

PAUTAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO | 2008

CÁTEDRA DE HEMATOLOGÍA

DEPARTAMENTO CLÍNICO DE MEDICINA · HOSPITAL DE CLÍNICAS «DR. M. QUINTELA»



PROF. DRA. MARTHA NESE
COORDINADORA GENERAL

● CONSENSO NACIONAL
Mieloma y discrasias plasmocitarias

© **Cátedra de Hematología. Prof. Dra. Martha Nese**
Departamento Clínico de Medicina. <http://www.dcmecina.edu.uy>

Edición: D. Pereira para ARENA. Abril, 2008.
<http://www.editorialarena.com> | <http://www.dedosproductora.com>
Montevideo, Uruguay.
Contacto: dpereira@editorialarena.com
Telfax: (598 2) 900 2813. Montevideo, Uruguay

E-BOOK COLECCIONABLE SIN VALOR COMERCIAL.

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores del texto han revisado todo el contenido y han procurado brindar una visión actualizada. No obstante, los conceptos vertidos son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. El editor, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infligidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de este material y se permite su reproducción parcial siempre que lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o plagio y se envíe copia de lo publicado a la Dirección de la Cátedra de Hematología y del Departamento Clínico de Medicina. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado.

CONSENSO NACIONAL DE Mieloma y discrasias plasmocitarias

COORDINADORA GENERAL

Prof. Dra. Martha Nese

Directora de la Cátedra de Hematología, Departamento Clínico de Medicina

ELABORACIÓN PRE CONSENSO

Dra. Lilián Díaz, Prof. Agda. Cátedra de Hematología. **Dr. Hugo Isaurralde**, Prof. Adj. Cátedra de Hematología. **Dra. Gabriela de Galvez**, Ex Asistente Cátedra de Hematología. **Dr. Juan Zunino**, Prof. Adj. de Clínica Médica, Ex Asistente Cátedra de Hematología. **Dra. Beatriz Beñarán**, Ex Prof. Adj. de Clínica Médica, Ex Asistente Cátedra de Hematología. **Dra. Patricia Kollar**, Ex Asistente de la Cátedra de Hematología. **Dr. Luis Boeches**, Prof. Agdo. Laboratorio de Patología Clínica. **Dr. Raul Gabus**, Subdirector Centro de Trasplante de del Hospital Maciel. **Dra. Cristina Touriño**, Prof. Agda. Dpto. Básico de Medicina. **Dra. Ana García**, Prof. Agda. Laboratorio de Patología Clínica. **Dra. Daniela Lens**, Prof. Agda. Dpto. Básico de Medicina. **Dra. Luján Torre**, Prof. Adj. Cátedra de Reumatología. **Dra. Martha Nese**, Prof. Cátedra de Hematología, Dpto. Clínico de Medicina.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que afecta principalmente la médula ósea, segrega una proteína monoclonal en el suero y/o la orina, produce lesiones óseas y falla medular.

Es la forma más frecuente de gammapatía monoclonal (GM) maligna. Se presenta en el adulto mayor; la edad media es de 62 años y en el 75% de los casos se observa en personas mayores de 70 años. Su expectativa de vida ha mejorado en los últimos años. La incorporación de nuevas estrategias terapéuticas como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y la inclusión de drogas con actividad biológica complementaria, ha tenido un papel preponderante en este cambio evolutivo, sin embargo en la mayoría de los casos continúa siendo una enfermedad incurable.

Clasificación de las gammapatías monoclonales (Tabla 1)

Las gammapatías monoclonales se caracterizan por la proliferación clonal de células linfoides B en los últimos estadios madurativos (plasmocitos y/o linfoplasmocitos) que producen una proteína monoclonal (componente M) con un solo tipo de cadena ligera (κ o λ). Pueden clasificarse en:

1. *Gammapatía monoclonal de significado incierto (GM-SI)* es una neoplasia asintomática de células plasmáticas, con presencia de una proteína M generalmente IgG o IgA (κ o λ)
2. *Gammapatías monoclonales malignas.*
 - 2.1. Neoplasia sintomática de células plasmáticas. Afecta principalmente a los huesos:
 - a. Mieloma múltiple (94%).
 - b. Plasmacitoma solitario (3%).Plasmacitoma extramedular (3%) generalmente se presentan en la nasofaringe, las amígdalas o los senos paranasales.
 - 2.2. Macroglobulinemia (generalmente IgM κ o λ). (1–3%).
 - a. Asintomática.
 - b. Sintomática, linfoma linfoplasmocítico o macroglobulinemia de Waldenström (MW).
 - 2.3. Amiloidosis primaria (2%).
 - 2.4. Enfermedad de cadenas pesadas (excepcional).
 - 2.5. Otros síndromes linfoproliferativos B con componente monoclonal (LNH, LLC) 5–10%

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GM-SI). Los pacientes con GMSI (Tabla 2) tienen una proteína M en el suero, la orina o ambos y menos del 10% de células

las plasmáticas en la médula ósea, pero no muestran ninguna otra señal o síntoma de enfermedad. Estos pacientes igual que aquellos con mieloma indolente asintomático, no requieren tratamiento inmediato, pero se deben vigilar de cerca en busca de signos que evidencien la evolución de la enfermedad.¹ El 1% a 2%, anualmente acaban desarrollando mieloma, amiloidosis, un linfoma o una leucemia linfocítica crónica.

Mieloma múltiple indolente. Los mielomas indolentes presentan características similares, pero pueden tener más del 10% de células plasmáticas medulares. (Tabla 3).

Mieloma múltiple (MM) sintomático. La mayoría de los pacientes con mieloma sintomático, se presentan con enfermedad generalizada al diagnóstico. Las células del mieloma pueden encontrarse en la sangre de los pacientes en todos los estadios de la enfermedad.²⁻³ Por esta razón, cuando se recomienda administrar tratamiento, se deberá considerar el tratamiento sistémico para todos aquellos pacientes con mieloma sintomático. (Tabla 4).

Los sistemas modernos de estadificación basado en la incorporación de nuevos factores pronósticos, son fundamentales para estimar la expectativa de vida y programar los tratamientos de acuerdo al riesgo.

Las formas localizadas como los tumores óseos solitarios o los plasmocitomas son muy poco comunes y de menor pronóstico.

Plasmocitoma solitario óseo, se trata de una lesión lítica solitaria de células plasmáticas del esqueleto, con un examen de médula ósea de un sitio no afectado con menos del 5% a 10% de células plasmáticas. Cerca del 25% de los pacientes tienen una proteína M en el suero, la orina o ambos.

Plasmocitoma extramedular. Son tumores aislados de células plasmáticas que afectan los tejidos blandos, se localizan preferentemente en amígdalas, nasofaringe o senos paranasales. Igual que las formas óseas, un 25% tiene proteína M en el suero, la orina o ambos.

Macroglobulinemia, es una proliferación de linfoplasmocitos que producen una proteína IgM monoclonal, a menudo los pacientes presentan adenopatías y hepatoesplenomegalia, las lesiones óseas no son comunes.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento.

EVALUACIÓN INICIAL REQUERIDA PARA EL DIAGNÓSTICO

Se recomienda en todos los casos:

- **Historia y examen clínico, completos.** La edad y el *performance status* (PS) son de valor pronóstico.
- **Hemograma** completo con hemoglobina, leucocitos, plaquetas y conteos diferenciales. (Fenómeno de *rouleaux*).

- **Estudios inmunoproteicos en sangre:** proteinograma electroforético (PEF), identificación de la inmunoglobulina (Ig) monoclonal por inmunofijación y cuantificación por nefelometría, de estar disponible esta técnica. La cuantificación de Ig séricas aporta los valores de base de las Ig para el seguimiento y valora el estado inmunitario general. Las determinaciones y el seguimiento de la proteína M sérica mediante electroforesis del suero, deben realizarse mediante el mismo método. De ser posible la técnica, se deben identificar las cadenas livianas libres en sangre (FLC) para descartar el diagnóstico de mieloma no secretor.
- **Estudios inmunoproteicos en orina** (examen de proteínas en orina): proteinuria de 24 horas, PEF, cuantificación de cadenas livianas y su identificación por inmunofijación.
- **Evaluar la función renal** con: azoemia, creatinina sérica y *clearance* de creatinina. En la mayoría de los pacientes con mieloma, los glomérulos funcionan con normalidad, permitiendo sólo a las cadenas ligeras filtrarse en la orina. En los túbulos la concentración de proteínas aumenta, esto lleva a la precipitación de las proteínas y a la formación de cilindros, los cuales pueden ocasionar daños a las células tubulares. Con las lesiones tubulares, el patrón típico de electroforesis muestra un máximo de albúmina pequeño y un máximo de cadena ligera más grande en la región globulina. Este patrón tubular es el que normalmente se encuentra en los pacientes con mieloma.
- **Mielograma,** para determinar el porcentaje y la morfología de las células plasmáticas medulares. La distribución de las células plasmáticas medulares puede variar en diferentes sitios.
- **Radiografías óseas:** radiografías del cráneo, costillas, vértebras, pelvis, cintura escapular y huesos largos.
- **Ionograma, calcemia, fosfatasa alcalina.**
- **Albúmina sérica y β_2 microglobulina** (Beta2MG)⁴, base de la actual estadificación pronóstica internacional.
- **Estudio citogenético:** se recomienda su realización por FISH.
- **Proteína C Reactiva** (PCR).
- **Deshidrogenasa láctica** (LDH).

Exámenes adicionales generalmente útiles en determinadas circunstancias

Inmunofenotipo por citometría de flujo en MO (según caso clínico).

BMO con inmunohistoquímica unilateral.

Biopsia de partes blandas para diagnóstico de plasmocitoma.

Determinación de cadenas livianas libres en sangre (FLC) en caso de estudios en sangre y orina negativos para la detección de pico M (inmunofijación negativa). Es obligatorio para el diagnóstico de mieloma no secretor. Se utiliza además como criterio de RC estricta según el grupo internacional de mieloma (IMWG). Se considera anormal, un

aumento en sus valores absolutos y/o una alteración del cociente normal kappa/lambda, de acuerdo en ambos casos a valores de referencia normales.

Viscosidad plasmática y crioglobulinas.

Resonancia magnética (RM), en especial ante complicaciones neurológicas.

Tomografía computadorizada sin contraste.

PET scan.

Marcadores de resorción y formación ósea (DPD, telopeptidos, osteocalcina).

Densitometría ósea.

Índice de recambio de células plasmáticas (LI).

Estudio de microarreglos de ADN.

Si existe sospecha de amiloidosis, aspiración de grasa abdominal subcutánea⁵ y biopsia de médula ósea en busca de amiloide.

Tipificación HLA (si es candidato a alo-TPH).

Seguimiento

Los estudios iniciales que deben repetirse en forma periódica, con dos fines:

- Evaluar el curso de la enfermedad, debiendo individualizar los pacientes asintomáticos estables, que no requieren tratamiento, de los pacientes con mieloma progresivo sintomático que requieren tratamiento inmediato.^{6,7}
- Evaluar la respuesta al tratamiento.

Factores iniciales de valor pronóstico

- Edad y *performance status* (PS).
- Hemoglobina.
- Cuantía y tipo del pico monoclonal.
- Morfología de los elementos plasmocíticos/plasmoblásticos.
- Citogenética / FISH.
- Beta 2 microglobulina (refleja masa tumoral).
- Albuminemia.
- Proteína C Reactiva (PCR) (marcador indirecto de IL-6).
- LDH.
- Función renal.
- Calcio sérico.
- Entidad del compromiso óseo.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Criterios diagnósticos clásicos (SWOG)

Criterios diagnósticos mayores

1. Infiltración plasmocitaria en MO > 30%
2. Pico monoclonal Ig G > 35 g/L, Ig A > 20 g/L o PBJ > 1 g/L
3. Plasmocitoma demostrado por biopsia.

Criterios diagnósticos menores

1. Infiltración plasmocitaria en MO 10–30%.
2. Pico monoclonal IgG < 35 g/L, Ig A < 20 g/L o PBJ < 1 g/L.
3. Descenso de las otras Ig.

4. Presencia de lesiones osteolíticas.

- **Diagnóstico:** un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores que deben incluir 1 y 2.

Nuevos criterios diagnóstico del grupo internacional de mieloma (The International Myeloma Working Group IMWG)

GMSI. Proteína Monoclonal sin evidencias de MM, MW, amiloidosis u otro síndrome linfoproliferativo, con menos del 10% de células plasmáticas en la médula ósea. Calcio sérico, hemoglobina y creatinina sérica normales, no daño de órgano vinculado a la discrasia de células plasmáticas.⁸

MM asintomático. Pico monoclonal en suero mayor de 3 g/dl y/o infiltración en MO mayor del 10%. Calcio sérico, hemoglobina y creatinina sérica normales, no daño de órgano vinculado a la discrasia de células plasmáticas

MM sintomático. Pacientes que requieren tratamiento sistémico. Presencia de pico M en el suero y/o la orina, más células plasmáticas clonales en MO y/o un plasmocitoma. Si no se detecta componente monoclonal, la presencia de cadenas livianas libres en sangre (FLC), puede sustituir en forma adecuada el criterio. Si son FLC (–) se exige una infiltración mayor o igual al 10% de células plasmáticas clonales (MM no secretor). Pacientes con amiloidosis documentada y/o enfermedad por depósito de cadenas livianas, deben tener igual o más del 30% de células plasmáticas en MO (mieloma con amiloidosis). Presencia de daño de órgano relacionado con la discrasia de células plasmáticas con 1 o más de los siguientes criterios: (CRAB)

C. Calcio sérico > 11,5 mg/dl > 2,65 mmol/l.

R. Insuficiencia renal con creatinina sérica > 2 mg/dl.

A. Anemia con Hb < 10 g/dl o 2 g/dl menor al normal.

B. Enfermedad ósea, lesiones líticas en huesos con fracturas compresivas. Presencia de otros síntomas como hiperviscosidad, amiloidosis o infecciones recurrentes, con más de dos episodios en 12 meses.

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL MM

Es necesario disponer de factores pronósticos al diagnóstico y en el seguimiento del paciente para poder predecir la evolución y realizar un tratamiento a medida del riesgo. Una de las clasificaciones clásicas de riesgo, de las más usadas, es la Durie y Salmon. (Tabla 5). La insuficiencia renal empeora el pronóstico independientemente del estadio. En el MM estadio I se calcula una masa de células tumorales menores de $0,6 \times 10^{12}/m^2$, en el estadio II sería de $0,6$ a $1,2 \times 10^{12}/m^2$ y en el estadio III, sería mayor de $1,2 \times 10^{12}/m^2$.

Sistema de estadificación pronóstica internacional

(IPI). El Grupo Internacional de Mieloma estudió a 11.171 pacientes con MM y demostró que la beta-2 microglobulina es un indicador pronóstico confiable.⁹ En base a la beta-2 microglobulina y la albúmina sérica, se propuso un nuevo sistema de estadificación (IPI). (Tabla 6).

Compromiso óseo. Para determinar el grado de afectación ósea se consideran 6 regiones cráneo, columna vertebral, miembros superiores, miembros inferiores, pelvis y caja torácica (cintura escapular y costillas):

- Grado (0): radiografía ósea normal.
- Grado (1): osteoporosis generalizada.
- Grado (2): < 4 regiones con lesiones óseas.
- Grado (3): > 4 regiones con lesiones óseas y/o fracturas patológicas no vertebral ni costal.

Estudio citogenético. La citogenética convencional detecta alteraciones cromosómicas en el 30–50% de los pacientes; con la técnica de FISH se detectan anomalías en la mayoría de los pacientes (tabla 7). Tienen significado pronóstico negativo la hipodiploidía, las anomalías del cromosoma 13, la t(4;14) y la t(14;16).¹⁰

Son de mejor pronóstico las hiperdiploidías de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21. Son de pobre pronóstico la pérdida de los cromosomas, 13, 14, 16, 17, 18 y la alta frecuencia de translocación del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas IgH.

La t(4;14) por FISH puede verse en 15% de pacientes con MM. Tiene un efecto desfavorable en pacientes bajo tratamiento clásico así como en aquellos con altas dosis de quimioterapia

La t(14;16) presente en 5% de pacientes con MM produce la sobre expresión de $\beta 7$ integrina e incrementa la secreción del factor estimulante del crecimiento vascular (VEGF). Es de mal pronóstico. La t(11;14) puede verse en 5% de pacientes con MM por citogenética convencional y en 15–20% por FISH¹⁰. Es frecuente en la amiloidosis y en el MM a IgM (> 90%). Produce la sobre expresión de la ciclina D1. Los pacientes con esta alteración suelen tener una enfermedad oligosecretora o a cadenas livianas, expresan CD20 y tienen una morfología linfoplasmocitaria.

La delección del cromosoma 13 se ve en 10–20% de pacientes usando citogenética convencional, se relaciona con una mala respuesta, resistencia al tratamiento y pobre sobrevida. Esta anomalía detectada por técnica de FISH se observa en 30–55% de casos y no se relacionaría con pobre pronóstico.

La delección del 17p13 se detecta en 10% de pacientes, se asocia con hipercalcemia y con plasmocitomas. Es frecuente en estadios avanzados del mieloma y confiere peor pronóstico.

El K-ras se detecta en 35–50% de pacientes con MM, es más frecuente en presencia de la t(11;14). Se correlaciona con estadios avanzados y corta sobrevida.

Estratificación de riesgo biológico (Tabla 7). El Grupo de la Clínica Mayo recomienda para el diagnóstico estratificar a los pacientes en grupos de riesgo citogenético.¹¹ El panel básico recomendado para la estratificación de riesgo biológico es:

- FISH: en especial para la detección de t(4;14), t(14;16) y del17q.
- Citogenética convencional: para la detección de del 13q.

- Se agrega el estudio en sangre de los niveles de Beta-2MG, LDH y el LI de las células plasmáticas.

En base a los hallazgos se propone una estratificación de riesgo biológico en el MM.

- **Pacientes de alto riesgo** (25% de MM al diagnóstico), aquellos que presentan cualquiera de las siguientes alteraciones:

- t(4;14), t(14;16) o del17p por FISH.
- 13q– o hipodiploidias por citogenética convencional.
- LI > al 3%.

- **Pacientes de bajo riesgo** (75% de MM al diagnóstico), son aquellos que no presentan ninguna de las características anteriores, junto con la presencia de:

- hiperdiploidias por citogenética convencional; t(6;14) o t(11;14) por FISH.

Se requiere además que los niveles de $\beta 2$ MG sean menores de 5,5 mg/L y la LDH < de 250 o LI < de 1%.

Se destaca además que una $\beta 2$ MG < de 3b5 mg/L, modifica favorablemente el curso de los pacientes del grupo de alto riesgo genético

Inmunofenotipo. La presencia de CD 20 y CD 45, la pérdida de CD 56 y la sobre expresión de CD 19 y CD 28 confieren pobre pronóstico. La expresión de CD200 una glicoproteína de transmembrana, la cual inhibe la respuesta inmune mediada por células T, se ha relacionado con una disminución de la sobrevida libre de enfermedad (SLE). La adquisición de CD 117 está asociada con una evolución favorable.

TRATAMIENTO (TABLA 9)

Las opciones de tratamiento para los pacientes con mieloma sintomático varían desde dexametasona con o sin talidomida, nuevos agentes como la lenalidomida o el bortezomib, quimioterapia convencional, hasta alta dosis de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos.

El tipo de tratamiento estará condicionado fundamentalmente por la edad, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, la calidad, la expectativa de vida y su preferencia.

De la valoración inicial debe establecerse si el paciente es candidato o no a TPH ya que hasta el momento, el *standard* de tratamiento es el auto-TPH que prolonga la sobrevida con respecto al tratamiento convencional.

La quimioterapia convencional con agentes alquilantes prolonga la sobrevida del paciente con mieloma sintomático, en promedio 40 a 46 meses en estadio I, 35 a 40 meses en estadio II y 24 a 30 meses en estadio III.^{12,13}

En pacientes potencialmente candidatos a trasplante se prefiere comenzar con terapia no alquilante para evitar la exposición de las células progenitoras y tumorales a estos fármacos antes del trasplante. Las estrategias terapéuticas activas en el mieloma múltiple son:

1. Corticosteroides en alta dosis.
2. Fármacos antiangiogénicos, como la talidomida.

3. Quimioterapia convencional.
4. Trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (auto-TPH, alo-TPH).
5. Inhibidores de proteosoma, como el bortezomib.

MIELOMA MÚLTIPLE AVANZADO ESTADIOS II, III

El tratamiento de inducción del mieloma se puede dividir en:

1. Pacientes elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
2. Pacientes no elegibles para TPH.

Pacientes elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Criterios de inclusión: edad menor de 65 años, condición biológica adecuada; se deben usar regímenes de inducción, que no sean tóxicos para la *stem cell*, evitar agentes alquilantes, nitrosureas y radioterapia.

Tratamiento de inducción para pacientes candidatos a auto-TPH:

Vincristina/ doxorubicina/dexametasona (VAD)^{14,15,16} (2A, NCCN, 2008).

Dosis altas de dexametasona.¹⁷ (Dex) (2A NCCN, 2008).

Talidomida/Dex (Tal-Dex) (2A NCCN, 2008). Talidomida oral sola o en combinación con dosis alta de dexametasona,^{18,19,20} con prevención de TVP (AAS o HBPM o warfarina).

Doxorubicina liposomal, vincristina, Dex²¹ (2A).

Lenalidomida-Dex (2B).

Bortezomib.²²

Bortezomib-Dex (2B).²³

Bortezomib-Doxorubicina-Dex (2B) (PAD).

Los dos regímenes clásicos de inducción son altas dosis de dexametasona en pulsos con (o sin) talidomida o VAD (vincristina + doxorubicina + dexametasona).

Recomendación

Talidomida -Dexametasona.

La elección se basa en estudios fase III que comparan Tal-Dex vs. Dex sola y Tal-Dex vs. VAD. En el primero, Rajkumar y col.²⁴, en 207 pacientes randomizados a recibir Tal-Dex o Dex sola, encuentra una respuesta global de 63% vs. 41% respectivamente. Este régimen tuvo mayor toxicidad, específicamente TVP, por lo que requiere tromboprolifaxis. Si es un MM con baja masa tumoral una alternativa es comenzar con Dex sola y agregar Tal si no hay respuesta luego de 1 o 2 meses de tratamiento. En el segundo estudio del grupo italiano de Cavo y col.^{25,26,27} las respuestas fueron de 76% (Tal-Dex) vs. 52% (VAD) $p < 0.01$. En ambos estudios la cosecha de *stem-cell* no se vio

comprometida. Las guías del NCCN 2008 consideran esta recomendación categoría 2A, colocándola al mismo nivel que las altas dosis de Dex o el VAD.

Con la combinación lenalidomida-Dex en un estudio fase II de la Clínica Mayo²⁸, se usó lenalidomida 25 mg/día por 21 días, cada 28 días, Dex 40 mg días 1-4, 9-12, 17-20 de cada ciclo. Se obtuvo una respuesta global (RG) de 91%, remisión completa (RC) 6% y muy buena respuesta parcial (VGRP), o casi, RC 56%. La incidencia de TVP es baja con dosis reducidas de Dex, la prevención con AAS parece suficiente, con dosis convencionales o altas el riesgo aumenta, por lo que se recomienda el uso de warfarina o heparina de bajo peso molecular (HBPM).^{29,30}

Bortezomib solo y en especial en combinación ha mostrado alta eficacia y mayor beneficio clínico comparado con esquemas convencionales, con mayor número de respuestas globales y completas, siguiendo al tratamiento de inducción o al trasplante. En el tratamiento de primera línea en pacientes candidatos a trasplante, los regímenes basados en bortezomib pueden llegar a ser los de elección.

En varios estudios entre los que se destacan el de Jagannath et al 2006,²² el grupo francés de mieloma (IFM)³¹ y el español PETHEMA³² con la combinación de bortezomib ± Dex se obtuvieron respuestas globales (RG) del 67% a 88%, con RC y o casi RC (cRC) de 18-21%. La toxicidad incluyó, neuropatía, constipación, fatiga, trombocitopenia, neutropenia. La dosis recomendada es de 1,3 mg/m², 2 veces por semana por 2 semanas (días 1 y 4, 8 y 11) en ciclos cada 21 días. En el estudio de Jagannath et al, la SG post auto trasplante a 2 años fue de 91%. El IFM refiere post trasplante RG de 90%, incluyendo RC de 33% y VGRP de 21%. El grupo PETHEMA a 3 meses post trasplante logra respuestas globales de 80%, con 40% de RC y 20% de VGRP.

El IFM comparó bortezomib/Dex con VAD, los resultados de los primeros 165 pacientes mostraron RG de 82% vs. 67% respectivamente, RC o cRC 20% vs. 9%, y VGPR de 23% vs. 17%, menos pacientes requirieron un segundo trasplante. La toxicidad global fue comparable, con grado ≥ 3 de eventos adversos, de 36% en la rama VAD vs 30% con bortezomib-dexametasona. Con bortezomib, doxorubicina, Dex, en otro estudio fase II se reportan RG de 95%, con 29% de RC /cRC y 33% de VGRP. Siguiendo al trasplante, la RC/cRC aumentaron a 57% y VGRP a 24%, por lo que un 81% de los pacientes no requirió un segundo TMO.³³

Con ninguno de estos nuevos agentes se ha visto perturbada la cosecha de *stem cells*. Dado los resultados obtenidos las guías del NCCN³⁴ coloca a los nuevos agentes como recomendación en categoría 2 B. No hay aún experiencia en Uruguay con los nuevos agentes lenalidomida y bortezomib como para establecer una recomendación en la inducción.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)

El TPH ha contribuido a mejorar la calidad y sobrevida de los pacientes con mieloma y se ha convertido en una de las

principales indicaciones de trasplante, en los registros internacionales. (1 del NCCN). Cabe señalar que la biología de esta enfermedad y la dinámica de su tratamiento hace que el TPH constituya una herramienta, en un camino a recorrer, donde la combinación de pautas terapéuticas pre y post trasplante son esenciales para contribuir a lograr la cura de la enfermedad.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

El TAPH, en el que se emplean altas dosis de quimioterapia, seguidas de la infusión de progenitores de médula ósea o sangre periférica del propio paciente, surge como una alternativa terapéutica, ante los pobres resultados de la quimioterapia clásica en el MM. En los pacientes candidatos a TAPH, la elección del tratamiento de inducción es muy importante, ya que el uso de fármacos alquilantes, podría imposibilitar la cosecha de un número adecuado de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes jóvenes son los que toleran mejor el procedimiento, la mortalidad relacionada al trasplante, se ha reducido, a menos de 3% en los registros nacionales e internacionales.

El Grupo Francés de Mieloma publicó en 1996³⁵ el primer estudio randomizado, en 220 pacientes menores de 65 años, comparando el TAPH con la quimioterapia convencional. La SG y la SLE a 5 años fueron del 52% y 12% y del 28% y 10%, respectivamente. El índice de respuestas, la SG y la SLE fueron significativamente mejores en el grupo de TAPH ($P=0,01$). En un segundo protocolo publicado en 2003, en 401 pacientes menores de 65 años, se comparó quimioterapia convencional con TAPH. El TAPH mejoró la supervivencia media de 42 a 54 meses ($P=0,04$).³⁶ Los mayores beneficios se observaron en pacientes de alto riesgo.

En otro ensayo en 193 pacientes con MM que recibieron TAPH con selección de CD34 o sin esta, no se observó diferencia en ambos grupos, entre SLE y SG.³⁷ En 261 pacientes menores de 65 se comparó VAD, seguido por TAPH contra el mismo régimen seguido por consolidación, con alta dosis de melfalán; no se observó diferencia en la SG (50 contra 47 meses, $P=0,41$) con un seguimiento medio de 33 meses.³⁸ Barlogie y col. en 2006³⁹ reportaron los resultados de un estudio aleatorizado en 510 pacientes entre TPH o terapia convencional, con un seguimiento medio de 76 meses, no encontraron diferencias en porcentaje de respuestas, SLE y SG. No es clara la discrepancia con otros estudios, se sugiere que la radioterapia que se utilizó en este estudio como condicionamiento tiene resultados inferiores a las altas dosis de melfalán.⁴⁰ La asociación de Dex con talidomida,^{41,42} lenalidomida (Revlimid) o bortezomib⁴³⁻⁵⁰ (Velcade) es motivo de intensa investigación. El IFM 2005-01 evaluó la asociación Dex/Vel, comparada con VAD, en 480 pacientes menores de 65 años, en un estudio fase III, resultados preliminares favorecen la asociación Dex/Vel, se desconoce el impacto en la respuesta y SG post trasplante. Se destaca que la mayoría de los estudios aleatorizados de TPH en MM fueron diseñados previos a la disponibilidad de talidomida, lenalidomida o borte-

zomib. Del análisis de la literatura se destaca que los trasplantes dan como resultado un beneficio significativo en la supervivencia, en pacientes menores de 60 a 65 años, con enfermedad estable, que responde al tratamiento de inducción, con buen terreno y función renal aceptable.⁵¹⁻⁵³

El TAPH debe considerarse tratamiento de primera línea estándar luego del tratamiento de inducción, en pacientes menores de 65 años, con condición biológica adecuada (Categoría 1 del NCCN) portadores de un MM en estadio II y III de Durie-Salmon o factores pronósticos independientes desfavorables, en los que se logre con el tratamiento de inducción, respuesta completa (RC) o parcial mayor (RPM). Se considera RPM un descenso del pico monoclonal más del 50%, disminución de la infiltración medular > 50%.

Recomendación:

TAPH como tratamiento de primera línea estándar en:

1. MM respondedores o estables en RC, RPM luego de primera línea de tratamiento A1. Criterio aceptado por FNR.
2. MM respondedores o estables luego de terapia de salvataje en RC, RPM. Criterio aceptado por FNR.

El TAPH se debe realizar precozmente, una vez alcanzada la RC o RPM en general, luego del 3^{er} o 4^{to} ciclo de quimioterapia para disminuir el daño de la *stem cell*. (Se recomienda hacer la evaluación humoral luego de cada ciclo de quimioterapia y mielograma antes del TAPH, el estudio inmunofenotípico es opcional y según disponibilidad del centro y caso clínico). La obtención de la RC con la primera línea de tratamiento, incluido el trasplante, es un elemento pronóstico significativo. En pacientes con enfermedad progresiva, en recaída o refractaria, el TAPH continúa siendo una opción terapéutica a considerar.

Condicionamiento

El tratamiento condicionante se realizará de acuerdo a las pautas de cada Centro de Trasplante; la droga básica es el melfalán, a dosis que podrán ir de 140 a 200 mg/m².

Recomendación: melfalán 200 mg/m²

Protocolos internacionales, entre los que se destaca el del IFM, demostraron que la quimioterapia es igualmente efectiva y menos tóxica que la radioterapia como tratamiento de condicionamiento en el MM,⁵⁴ lo que ha llevado a considerar como tratamiento estándar al melfalán.

Estudios recientes muestran sinergismo entre melfalán y bortezomib, sin efectos tóxicos aditivos. El IFM inicio un estudio prospectivo multicéntrico empleando melfalán 200 mg/m², día -2 y bortezomib 1 mg/m² días -6, -3, +1, +4, resultados preliminares señalan un aumento de la RC, sin mayor toxicidad, con esta asociación.

Trasplante autólogo en tandem

En el TAPH en tandem se emplean dos procedimientos secuenciales, con un intervalo medio de 6 meses entre ambos. En un ensayo publicado en 2003, en 399 pacientes menores de 60 años, asignados de forma aleatoria para recibir TAPH único o doble (tandem), el grupo de doble trasplante mostró, a los 7 años, SLE superior (20% *versus* 10%, $P=0,03$) y SG (42% *versus* 21% $P=0,01$).⁵⁵ En otro ensayo aleatorio con 194 pacientes entre 50 y 70 años, asignados a recibir melfalán y prednisona oral, *versus* VAD (por 2 ciclos) seguido de TAPH en tandem, con melfalán 100 mg/m², a los 3 años, el grupo de doble trasplante presentó una SLE superior (37% vs. 16%, $P<0,001$) y SG (77% vs. 62%, $P<0,001$).⁵⁶ Cuatro estudios aleatorizados no muestran diferencias entre 1 TAPH vs. tandem, sin embargo la media de seguimiento de 42 a 53 meses puede explicar estos resultados. Se plantea que los mejores resultados en sobrevida del trasplante en tandem se deberían no a una mayor tasa de respuesta sino a una mayor duración de la misma.⁵⁷⁻⁵⁹ Estudios adicionales pusieron en evidencia que los pacientes que no lograron la RC o una muy buena respuesta parcial (VGPR) luego del primer trasplante, fueron los que se beneficiaron más con el segundo trasplante.⁶⁰

La estrategia terapéutica de doble trasplante, «*Trasplante en tandem*», ha dado resultados favorables en estudios del Grupo Francés de Mieloma (IFM). No hay suficiente seguimiento para considerarlo estándar. Es aconsejable en los pacientes de mal pronóstico, en los que no se logra RC o una muy buena respuesta parcial (VGPR) luego del primer trasplante autólogo (2 A NCCN, 2008), o si se comprueba un aumento de más del 10% del pico monoclonal post trasplante inmediato. Los pacientes que lograron una RC o VGPR luego del primer trasplante no se beneficiarían con un segundo trasplante en tandem. El doble trasplante en «tandem» por protocolo se realiza dentro de los 6 meses de efectuado el primer trasplante. En nuestro medio, esta opción no está cubierta por el Fondo Nacional de Recursos.

Recomendaciones TAPH en «tandem»

Pacientes de mal pronóstico en los que no se logra RC o una VGPR luego del primer trasplante autólogo.

Si hay un aumento de más del 10% del pico monoclonal post trasplante inmediato.

Condicionamiento de 2° trasplante

El protocolo de condicionamiento para el segundo trasplante autólogo se realizará de acuerdo a las pautas de cada centro. Se aconseja repetir la quimioterapia con melfalán.

Recomendación: melfalán 140–200 mg/m².

Fuente de células progenitoras

La fuente de células progenitoras de elección es la sangre periférica (PSP). Sin embargo, la elección de la mis-

ma (sangre periférica, médula ósea o ambas) se guiará de acuerdo a los criterios de cada Centro, condición del paciente y su preferencia luego de ser informado del procedimiento. Las células progenitoras CD34+ de sangre periférica, se obtienen, por técnica de aféresis, previa movilización con factor de crecimiento granulocítico (G-CSF) y/o quimioterapia (± ciclofosfamida). Los progenitores hematopoyéticos de médula ósea (PHMO) se obtienen por cosecha de MO en block quirúrgico.

Recomendación: cosecha de PSP, por citaféresis previa movilización con factores de crecimiento granulocítico, con o sin ciclofosfamida.

Cada centro, fijará la cantidad mínima necesaria de progenitores hematopoyéticos CD34, requeridos para asegurar la recuperación medular post trasplante.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH)

ALO-TPH idéntico relacionado. Puede realizarse en forma clásica con quimioterapia en alta dosis, o con condicionante de intensidad reducida (CIR). En un estudio con 162 pacientes que recibieron alo–trasplante clásico de donante idéntico relacionado (DIR), la SG fue del 28% a 7 años⁶¹, los factores que mejoraron el pronóstico fueron, la baja masa tumoral, la buena respuesta al tratamiento de inducción y la realización precoz del trasplante.

Este procedimiento es aplicable fundamentalmente en pacientes jóvenes con un buen terreno, en el MM la mayoría de los pacientes no son lo suficientemente jóvenes o saludables como para someterse a un alo–TPH clásico (2 A NCCN). Se ha demostrado un efecto de injerto contra tumor en el mieloma (GVT) con respuesta a la infusión de linfocitos del donante (ILD) en las recaídas pos–trasplante.⁶²⁻⁶⁴ Los alo–trasplantes tienen efectos tóxicos significativos (mortalidad del 15% al 40%), pero la posibilidad de una reacción GVT hace que este procedimiento sea atractivo. Se requieren más investigaciones para reducir el riesgo del alo– trasplante.

Alo–trasplante con CIR o no mieloablativo.⁶⁵⁻⁶⁶ Mantiene el efecto inmunológico generado por la reacción GVT, y tiende a reducir la mortalidad relacionada con el trasplante (2 A NCCN). Informes iniciales indican que la enfermedad injerto contra huésped (GVHD) y la mortalidad relacionada con el trasplante continúan siendo un reto para este enfoque.⁶⁷

En los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y factores iniciales independientes de mal pronóstico es posible la realización de un alo–trasplante con CIR (Mini alo), luego del auto–trasplante. (Tandem auto–CIR).^{68,69} Los criterios de inclusión dependerán de la condición clínica del paciente.

Condicionamiento para trasplante alogénico

En estos casos el protocolo de condicionamiento se selec-

cionará de acuerdo a los criterios de cada Centro de Trasplante.

Recomendación ALO-TPH

En estadios avanzados de la enfermedad y factores iniciales independientes de mal pronóstico [citogenética desfavorable (del 13q)⁷⁰ y beta 2 microglobulina alta].

En pacientes jóvenes para la patología, por debajo de 50 años que no tengan respuesta o presenten progresión luego de la primera línea de tratamiento o auto-TPH.

Condicionamiento: un régimen condicionante de intensidad reducida (CIR), basado en fludarabina, de acuerdo al protocolo de cada centro. No se aconseja el trasplante alogénico convencional en la estrategia estandarizada, por su elevada mortalidad.

Infusión de linfocitos de donante (ILD)

Se aconseja la ILD para la estimulación del efecto GVT, si no se obtiene la remisión completa post CIR, no hay enfermedad injerto *versus* huésped (GVHD) y ésta no aparece luego de la suspensión del tratamiento inmunosupresor.⁷¹

Tratamiento de mantenimiento posterior al trasplante

Se aconsejan los tratamientos de mantenimiento postrasplante, que asocien drogas de acción biológica complementaria, estas pueden administrarse en forma conjunta o secuencial y serán pautadas por cada equipo tratante, en conjunto con el Centro de Trasplante. Las drogas más usadas son:

- Talidomida.
- Talidomida dexametasona.
- Interferón.

El papel del tratamiento de mantenimiento se analizó en varios estudios, se ha señalado que el interferón- α prolonga la duración de la remisión inicial pero el efecto en la SLE y la SG ha variado de manera significativa entre los ensayos clínicos. En un estudio aleatorizado con 84 pacientes, después de un TAPH⁷², el mantenimiento con interferón mejoró la SLE (46 *versus* 27 meses, $P < 0,025$) y SG (75% *versus* 50%, $P < 0,01$) Otro ensayo con 805 pacientes, sin embargo, no mostró diferencia en cuanto a SLE o SG con el uso de interferón después del TAPH o quimioterapia convencional⁷³. En un metaanálisis de 4012 pacientes en 24 estudios, se determinó, que el mantenimiento con interferón, se relacionó con una mejoría en la SLE (27% vs. 19% a los tres años, $P < 0,00001$) y la SG (12%, $P = 0,04$).⁷⁴ Se señala la importancia de valorar riesgo beneficio, teniendo en cuenta, los efectos secundarios en relación al aumento de la duración de la respuesta.⁷⁵⁻⁷⁹ El NCCN 2008 considera al tratamiento de mantenimiento con dexametasona e interferón postTAPH categoría 2 B de recomendación.

En un estudio aleatorizado el Grupo Francés de Mieloma analizó el papel de la talidomida sola o asociada a pamidronato post auto trasplante. Los pacientes fueron asignados al azar a no mantenimiento, pamidronato, o pamidronato más talidomida. Se comprobó una SLE (36% vs. 37% vs. 52%, $P < 0,009$) y SG (77% vs. 74% vs. 87%, $P < 0,04$) significativamente superior a los 4 años en la rama que usó talidomida / pamidronato como mantenimiento.⁸⁰ Los pacientes en RP post trasplante son los que más se benefician con el mantenimiento. La neuropatía es la complicación más temida con el uso prolongado de la talidomida. El grupo de Arkansas, encontró mejor porcentaje de respuestas (63% vs. 42%) y SLE (56% vs. 44%) en el grupo que recibió talidomida, pero no encontró diferencias en la SG. Los pacientes que no habían recibido talidomida, se beneficiaron con su uso en el momento de la recaída. El estudio del grupo francés, de trasplante en tandem post VAD, encuentra ventajas de sobrevida en los que recibieron talidomida en el mantenimiento *versus* los que no lo hicieron.⁸⁰⁻⁸² Otras terapias de mantenimiento en estudio fase III incluyen lenalidomida vs. placebo post auto TPH (CALGB 100104) y bortezomib vs. talidomida post auto TPH a 2 años (HOVON 65MM).

Recomendación: talidomida 50 a 100 mg v.o. día (según caso clínico) asociada o secuencial con interferón y/o dexametasona.

PACIENTES NO ELEGIBLES PARA TPH

Por la condición biológica del paciente, edad mayor de 65 años, mal estado general o patología coexistente. Entre los 65-70 años, si la edad es el único criterio de exclusión, valorar la posibilidad del TAPH.

Tratamiento primario convencional

Melfalán, prednisona, talidomida (MPT). El régimen recomendado para los pacientes no candidatos a TAPH es MPT (1 del NCCN 2008). La recomendación MPT se basa en resultados de estudios fase III que comparan MPT con MP, se encontró mayor número de respuestas y mayor SLE para MPT aunque con mayor toxicidad (neuropatía y TVP) por lo que se sugiere profilaxis con aspirina, warfarina o heparina de bajo peso molecular.⁸³⁻⁸⁶ Palumbo et al.⁸⁷ en 255 pacientes entre 60 y 85 años, comparó MPT vs. MP, la SLE a 2 años fue de 54% vs. 27% y la SG de 80 vs. 64%, respectivamente. Otros regímenes posibles categoría 2 A del NCCN son: melfalán-prednisona (MP), vincristina/ doxorubicina/ dexametasona (VAD), Tal-Dex.

Melfalán prednisona (MP) oral fue el régimen estándar desde 1960. Con esta asociación se obtienen respuestas en 60% de casos, la duración media es de 18 meses y la SG de 24 a 36 meses. Los dos regímenes tradicionales más comunes han sido MP oral y ciclofosfamida prednisona oral. Las combinaciones de fármacos alquilantes y prednisona, dados de manera simultánea o alternante, no han

demostrado ser superiores a la terapia con MP.^{88,89} Los pacientes con recaídas después de la terapia inicial con ciclofosfamida y prednisona, no tienen diferencia en cuanto a la supervivencia global cuando se les agrupa de manera aleatoria con VBMCP o VAD.⁹⁰

Vincristina/ doxorubicina/dexametasona (VAD). El régimen de VAD ha mostrado actividad en primera y segunda línea de tratamiento, con respuestas que oscilan entre 60% y 80%.⁹¹⁻⁹³ Con esta combinación se evita la exposición a fármacos alquilantes, no se dificulta la cosecha de progenitores hematopoyéticos y se disminuye el riesgo futuro de mielodisplasia o leucemias secundarias. Requiere internación, por la infusión continua de 96 horas y tiene una tasa baja, de remisiones completas. Una alternativa al VAD es la sustitución de la doxorubicina por doxorubicina liposomal, con lo que se elimina la necesidad de infusión continua y se logran tasas de respuesta comparables.

Corticosteroides en alta dosis. Se administra una dosis de 40 mg de dexametasona v.o. durante 4 días igual que en el régimen VAD.⁹⁴ Las tasas de respuesta son de 60% a 70% cuando se usa como primera línea de tratamiento, similar a la de los pacientes tratados con VAD.^{95,96} Es un tratamiento de fácil administración, sin toxicidad hematológica significativa, que puede usarse en pacientes de edad.

Talidomida/ dexametasona (TD). La talidomida se administra por vía oral (en general entre 50 mg y 200 mg/día) es activa en pacientes tratados y no tratados previamente.⁹⁷ Su mecanismo de acción incluye un efecto antiangiogénico, interferencia con moléculas de adhesión y liberación de citoquinas. La talidomida se ha combinado con dexametasona con tasas de respuesta de 70% a 80%.⁹⁸ La combinación mostró una tasa de respuesta significativamente más alta, pero también mostró más trombosis venosa profunda⁹⁹ (17% vs. 3%) y neuropatía (7% vs. 3%). Se recomienda profilaxis con warfarina o heparina de bajo peso molecular, o el uso de AAS. La talidomida tiene toxicidad hematológica mínima. Ensayos clínicos evalúan las sustancias análogas de la talidomida como la lenalidomida. Se analizan también combinaciones de talidomida, dexametasona y quimioterapia convencional.¹⁰⁰⁻¹⁰³

Con relación a los nuevos agentes, existen datos insuficientes para su recomendación. En las guías del NCCN, figuran como categoría 2 B.

**Melfalán/prednisona / bortezomib (M/P/B)
Doxorubicina liposomal / vincristina / dexametasona (Dox lip/V/Dex)**

Recomendación:
MPT / MP / TD / VAD

Tratamiento de mantenimiento

Corticoides.

Interferón.

Talidomida.

Varios ensayos clínicos consideraron el papel de las tera-

pias de mantenimiento^{104,105}; ninguna identificó mejoría notable en SG. En un estudio¹⁰⁶ que comparó mantenimiento con MP *versus* no tratamiento, la remisión inicial fue (31 vs. 23 meses), no se observó ningún efecto en la SG, porque la mayoría de los pacientes que recayeron en el grupo sin terapia de mantenimiento respondieron de nuevo a MP, mientras que los que se encontraban en mantenimiento con MP no respondieron a tratamiento adicional. El grupo canadiense¹⁰⁶ propone que se continúe con la quimioterapia de inducción siempre que la proteína M continúe descendiendo, ésta se puede interrumpir después de que la proteína M alcance un punto estable y permanezca estable durante 4 meses. El empleo de interferón o corticoides en estos pacientes da resultados similares a lo expuesto en el mantenimiento post trasplante.¹⁰⁷

Recomendación: talidomida 50 a 100 mg v.o./día asociada o secuencial con interferón y/o corticoides.

Pacientes con enfermedad progresiva en recaída o refractarios

Tratamiento de salvataje

MM refractarios. Se consideran MM refractarios los pacientes con menos de 50% de descenso en la proteína M y/o progresión de lesiones ósea o hipercalcemia o menos del 50% en el descenso del volumen de un plasmocitoma.

Se puede emplear:

Bortezomib en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas o que han demostrado una progresión de la enfermedad durante la última terapia.

Bortezomib–Dex

Lenalidomida

Lenalidomida–Dex. (la FDA aprobó este plan para aquellos pacientes que recibieron por lo menos una terapia previa)

Ciclofosfamida–VAD

Talidomida

Talidomida–Dex

Dex

DT–PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido) en protocolos de investigación.

EDAP (etopósido, dexametasona, citarabina, cisplatino) en protocolos de investigación.

Altas dosis de ciclofosfamida.

Trasplante alogénico con condicionante de intensidad reducida (CIR).

Si la recaída es mayor a 6 meses se puede repetir terapia de inducción (C2A).

El bortezomib muestra actividad en pacientes en recaída, con una tasa de respuesta del 35% y una duración media de la respuesta de 12 meses.¹⁰⁸ Se utilizó bortezomib a dosis de 1 o 1,3 mg/m² días 1, 4, 8, 11 cada 21 días, con o sin dexametasona. Las respuestas fueron mayores con la dosis de 1,3 mg/m², con 50% de respuestas globales, como monodroga y 62% combinado a dexametasona.¹⁰⁹⁻¹¹¹

La respuesta a bortezomib no fue afectada por factores citogenéticos de mal pronóstico, como ser 13q- o t(4;14).¹¹³ Los efectos secundarios incluyen: náuseas, toxicidad hematológica, neuropatía periférica, hipotensión ortostática, fatiga.¹¹⁴ Hay ensayos clínicos en curso en primera línea de tratamiento en los que se combinan bortezomib con corticosteroides, talidomida, ambos o sus análogos inmunomoduladores.¹¹⁵⁻¹¹⁹

Algunos pacientes que responden a la terapia de salvataje son candidatos a altas dosis de tratamiento con trasplante alogénico con CIR o autólogo.^{120,121}

Criterios de respuesta al tratamiento

Los criterios de respuesta al tratamiento de acuerdo al grupo internacional de mieloma (IMWG) se exponen en la tabla 10.

Tratamiento de las complicaciones del mieloma (Tabla 11)

Complicaciones óseas

La patología ósea es la complicación de mayor morbilidad y compromiso de la calidad de vida; en los pacientes portadores de mieloma se presenta en el 80% de los casos en algún momento de la evolución. Pueden producirse lesiones osteolíticas únicas o múltiples, osteoporosis difusa, o combinación de ambas. Menos frecuentemente pueden aparecer lesiones osteoscleróticas. Son responsables de dolor óseo, fracturas patológicas e hipercalcemia.

Los bifosfonatos (BF) constituyen el tratamiento recomendado para la enfermedad ósea incluyendo osteopenia A1. Múltiples estudios¹²² han demostrado reducción de las complicaciones esqueléticas, así como de la necesidad de cirugía y radioterapia, con el uso de clodronato oral o pamidronato y ácido zolendrónico i.v. cuando se los compara con placebo¹²³. Se ha postulado también que puede mejorar la SG debido a un efecto antitumoral. Está indicado en pacientes que presentan lesiones líticas radiográficas, osteopenia o dolor óseo vinculado a compromiso del mieloma.

El esquema terapéutico recomendado es: pamidronato 90 mg i.v. infundido en 4 horas, o ácido zolendrónico 4 mg i.v., en 15 minutos, cada 4 semanas. No se ha demostrado superioridad terapéutica del ácido zolendrónico con respecto al pamidronato i.v., su única ventaja sería el menor tiempo requerido para la infusión. Se sugiere que se continúe su administración durante el tratamiento de inducción o hasta que se produzcan efectos colaterales significativos relacionados con la droga. Las complicaciones del tratamiento con BF pueden ser: reacciones de fase aguda como fiebre y mialgias, que en general no son severas y se manejan con analgésicos del tipo del paracetamol; trastornos gastrointestinales (asociados a la administración v.o.); uveítis, iritis; y nefrotoxicidad dada por necrosis tubular aguda o glomérulo esclerosis focal y segmentaria.

La nefrotoxicidad se observa con el uso i.v. cuando son infundidos demasiado rápido; se puede presentar albuminuria o elevación de la creatinina. La función renal en gene-

ral mejora, con la suspensión del tratamiento, ésta se debe monitorizar cada 3-6 meses en forma permanente. En la mayoría de los casos, se puede reiniciar el tratamiento, una vez normalizada la función renal, cuidando la velocidad de infusión.

Con el tratamiento prolongado, en pacientes que reciben pamidronato o ácido zolendrónico (menos frecuentemente con los BF no nitrogenados) se ha visto osteonecrosis de la mandíbula en 3% a 5%, de los casos, por lo cual se recomienda control con odontólogo previo al inicio del tratamiento y durante la evolución, considerando en cada caso el riesgo-beneficio del tratamiento prolongado¹²⁴⁻¹²⁶; también se han descrito casos de necrosis aséptica de cadera.

Otras terapias para la enfermedad ósea osteolítica. El tratamiento con radioterapia y/o cirugía, está indicado en aquellos pacientes con dolor incontrolable, riesgo de fractura o compresión medular. Hay que tener en cuenta que la radiación extensiva de la columna vertebral o de los huesos puede llevar a supresión prolongada de la hematopoyesis.¹²⁷

Hipercalcemia

La hipercalcemia se define como el incremento del calcio sérico mayor de 2,63 mmol/l (10,5 mg/dl), o del calcio iónico mayor de 1,2 mmol/l (4,8 mg/dl). Debe ser distinguida de la pseudo-hipercalcemia, que se caracteriza por niveles séricos elevados de calcio total, con calcio iónico normal, que puede verse cuando existe un incremento en la concentración de albúmina o paraproteínas que se unen al calcio con gran afinidad.

La hipercalcemia leve (menor de 12 mg/dl) puede tratarse en forma conservadora, con restricción del calcio en la dieta, corrección de la deshidratación y tratamiento de la enfermedad de base. La hipercalcemia grave requiere medidas de urgencia. El tratamiento inicial consiste en revertir la depleción de volumen intravascular y promover la eliminación del calcio. El segundo escalón terapéutico lo constituyen los agentes específicos para disminuir la producción del calcio, como los bisfosfonatos y la calcitonina.

En pacientes con adecuada función renal y cardiovascular se inicia la reposición con solución salina isotónica (0.9 %) hasta restaurar el déficit de la volemia. Esto ayuda a disminuir la hipercalcemia por efecto dilucional y aumenta la excreción renal. La tasa de infusión depende de la severidad de la hipercalcemia, el grado de deshidratación y del terreno cardiovascular. Una vez repuesta la volemia, se puede comenzar con la administración de diuréticos de asa, como furosemide, que aumentan la excreción tubular del calcio. El siguiente escalón terapéutico son los BF a dosis habituales. La calcitonina disminuye la concentración sérica de calcio por aumento de la excreción renal y disminución de la reabsorción ósea. Es el agente que actúa más rápidamente (2-4 horas) de elección en pacientes con hipercalcemia que amenaza la vida. La calcitonina debe usarse por períodos cortos (2-4 días), mientras se espera la acción de los bifosfonatos, raramente reduce los niveles séricos a valores normales, no debe usarse como agente

único. Su administración prolongada produce taquiflaxia. La dosis habitual es 6–8 UI/K cada 8–12 horas.

Insuficiencia renal

El compromiso renal ocurre en casi el 50% de los pacientes portadores de mieloma en algún momento de su evolución. La insuficiencia renal es la segunda causa de muerte superada sólo por las infecciones. La patogenia es multifactorial, pero pueden identificarse dos mecanismos fundamentales:

- 1) Las manifestaciones nefrotóxicas debido a la inmunoglobulina monoclonal que incluyen: el riñón mielomatoso, la enfermedad por depósitos de inmunoglobulinas monoclonales (cadenas livianas y menos frecuentemente pesadas), la amiloidosis, glomerulonefritis por crioglobulinas y la infiltración renal por células plasmáticas.
- 2) Otros factores vinculados al mieloma que pueden agravar o desencadenar una insuficiencia renal son: hipercalcemia, hiperuricemia, infección, hiperviscosidad y drogas que disminuyen el filtrado glomerular (ej. AINE e IECA).

El riñón mielomatoso se debe a dos causas fundamentales: la formación de moldes en la luz tubular y la toxicidad tubular directa por las cadenas livianas.

En mieloma de reciente diagnóstico con insuficiencia renal, el tratamiento incluye: hidratación a fin de lograr una diuresis ≥ 3 lt/día, corrección de la hipercalcemia e inicio de terapia de inducción sobre todo con VAD. De confirmarse los resultados de estudios fase II, el bortezomib puede ser una opción eficaz ya que se ha demostrado seguro en la insuficiencia renal. La talidomida puede causar hipercalcemia y los BF pueden agravar la insuficiencia renal. Si bien su uso no está contraindicado, deben usarse con precaución. Este tratamiento logra mejorar la función renal en un 50% de los casos, sobre todo si se inicia precozmente.

La hemodiálisis puede ser requerida en etapa aguda en aquellos pacientes que no mejoran con la terapia inicial, o en la insuficiencia renal en etapa terminal. La presencia de insuficiencia renal no contraindica los tratamientos de quimioterapia agresivos, la recolección de *stem cell*, para TPH, ni la radioterapia.

Prevención

Hidratación, discontinuar drogas nefrotóxicas, alcalinizar la orina; tratamiento del mieloma, para disminuir la carga de cadenas livianas. Evitar los diuréticos de asa, a menos que exista hipercalcemia, dado que éstos pueden promover la formación de moldes debido a depleción de volumen.

Hiperviscosidad

La hipergammaglobulinemia es la causa más común de hiperviscosidad. La hiperviscosidad sintomática ocurre con más frecuencia (10–30%) en la macroglobulinemia de Waldenström (IgM) que en el mieloma (2–6%). Dentro de los mielomas, los que tienen más tendencia a desarrollar hiperviscosidad son aquellos secretores de IgA, y dentro de los IgG los de sub-clase IgG 3. El diagnóstico se establece

ce a través de la medición de la viscosidad sérica (normal 1.4–1.8 cp), pero dado que existe una compleja interrelación entre la viscosidad sanguínea, la concentración de paraproteína, su clase y el hematocrito, siempre es aconsejable la medición de la viscosidad sanguínea total. El tratamiento consiste en disminuir los síntomas a través de la reducción de la viscosidad sanguínea por medio de plasmaféresis y prevenir la producción de la Ig monoclonal a través del control de la enfermedad de base.

Infección

Las infecciones bacterianas son la primera causa de muerte en los pacientes con mieloma. Los patógenos más frecuentes son neumococo, estafilococo y gramnegativos. Las localizaciones más frecuentes son respiratorias y urinarias, seguidas por meningitis, artritis e infecciones cutáneas. Se pueden presentar infecciones recurrentes, sepsis e infecciones recidivantes por herpes zoster.

Cuando el paciente comienza con fiebre de más de 38°C se aconseja realizar cultivos y mientras se obtienen los resultados de los mismos debe iniciarse un tratamiento antibiótico de amplio espectro, en forma precoz, con agentes que cubran gérmenes encapsulados, gramnegativos y estafilococo. Los más usados son las cefalosporinas de tercera generación y las penicilinas de amplio espectro.

Profilaxis

La vacuna contra la influenza y la antineumocócica son recomendables. En pacientes con infecciones reiteradas por gérmenes encapsulados puede usarse penicilina benzatínica mensual profiláctica. El uso de gammaglobulina hiperinmune es controvertido debido a que en esta afección existe un mayor catabolismo de las Ig. Podría estar indicada en aquellos pacientes que presentan infecciones recidivantes graves. La profilaxis contra *Pneumocystis carinii*, herpes y antifúngica, debe ser considerada en pacientes que reciben altas dosis de dexametasona.

Complicaciones neurológicas

El sistema nervioso puede verse involucrado por varios mecanismos, los más comunes son la compresión medular y radicular por el tumor o por fragmentos óseos, la polineuropatía, el mieloma intracraneal, la meningitis mielomatososa y la leucoencefalopatía. Existen también síntomas neurológicos vinculados a la hipercalcemia y la hiperviscosidad. La compresión medular es la que ocasiona mayor morbilidad, y debe ser identificada precozmente a fin de evitar secuelas irreversibles. El mejor método diagnóstico es la RM.

El tratamiento de elección es la quimioterapia, más eventual reparación quirúrgica o radioterapia. Debe realizarse consulta con equipo de columna y neurocirugía.

Anemia

Es la complicación hematológica más común, siendo su etiología multifactorial. Alrededor del 70% responde a la eritropoyetina (EPO), lo que resulta no sólo en un incremento de los valores de hemoglobina (Hb), sino en una me-

jería de la calidad de vida. El nivel de Hb ideal deseado es de 12 g/dl.

Complicaciones derivadas del tratamiento

Se destacan complicaciones tromboembólicas en la asociación de talidomida o lenalidomida + dexametasona o talidomida con quimioterapia, en especial antraciclínicos. En estos casos se sugiere tromboprofilaxis con AAS, heparina de bajo peso molecular (HBPM) 40 mg. s.c. o warfarina a dosis ajustadas al INR. No existen recomendaciones definitivas basadas en evidencias de estudios clínicos.

MIELOMA SOLITARIO ÓSEO O EXTRA-ÓSEO

Tratamiento

Radioterapia focal. 2A

Seguimiento:

- Cuantificación de inmunoglobulinas, PEF cada 3 o 6 meses, o según síntomas.
- Hemograma.
- Radiografías óseas anuales o según síntomas.
- BMO según síntomas.
- TC o RM cada 6 meses por 1 año y luego según síntomas.

AMILOIDOSIS PRIMARIA (AL)

La amiloidosis primaria (AL) es una enfermedad sistémica caracterizada por depósitos amiloides, constituidos por fragmentos de cadenas livianas o pesadas de las inmunoglobulinas.

Se asocia a una discrasia de células plasmáticas, GMSI o menos frecuente, un MM o una enfermedad de Waldenström. Su incidencia es similar a la del LH esclerosis nodular, LMC y PV, por lo que la baja frecuencia con que se observa en la práctica clínica, hace presumir un subdiagnóstico. Esto se debe a que los síntomas más frecuentes son inespecíficos (fatiga, disnea, parestesias, pérdida de peso) mientras que los signos específicos como el púrpura palpebral y la macroglosia están presentes sólo en una minoría de casos.

Existen siete síndromes clínicos en los que debe buscarse la presencia de AL (Tabla 12): cardiopatía infiltrativa, síndrome nefrótico, polineuropatía (PNP) periférica, hepatomegalia, síndrome del túnel carpiano, macroglosia y pérdida de peso asociada con síntomas intestinales de seudoobstrucción o malabsorción.

Pautas diagnósticas (Tabla 13)

Búsqueda del pico monoclonal. El hallazgo de una proteína monoclonal en un paciente con síndrome clínico compatible es altamente sugestivo de AL.

Proteinograma electroforético tiene una sensibilidad del 50% por la escasa magnitud habitual del pico, por lo que no es un método adecuado de *screening*.

Inmunofijación en sangre y orina presenta una sensibilidad del 90%. La búsqueda de cadenas livianas libres en suero, es el método con mayor sensibilidad (98%) sien-

do además el mejor método para el monitoreo de la respuesta al tratamiento.

Confirmación histológica por tinción de Rojo Congo positivo. Dado que compromete los vasos sanguíneos en forma difusa, puede buscarse en: grasa subcutánea, mucosa rectal o yugal, médula ósea. El estudio de la grasa subcutánea (80%) combinado con la biopsia de médula ósea (50%) aumenta la sensibilidad diagnóstica al 90%. A nivel de la médula ósea debe determinarse además, el porcentaje de infiltración plasmocitaria. Si éstas son negativas debe realizarse la biopsia del órgano afectado: biopsia endomiocárdica, hepática, renal. La realización de inmunohistoquímica está indicada para definir el tipo de amiloidosis (en el caso de AL presencia de cadenas livianas de Ig). Se excluye así la posibilidad de coexistencia de GMSI con otros tipos de amiloidosis secundarias o familiar.

Evaluación de la extensión lesional: es fundamental por su implicancia pronóstica. En el 49% de los casos existe compromiso de dos o más órganos.

a) **Compromiso cardíaco.** Es el síndrome dominante en el 37,4% de los casos. Se presenta como cardiopatía infiltrativa restrictiva con función sistólica conservada hasta etapas avanzadas. Su presencia es el factor pronóstico adverso más importante, por lo que es fundamental su búsqueda.

– *Ecocardiograma con doppler.* Se recomienda su realización al inicio y su repetición cada 6 meses. Los hallazgos característicos son:

- o Engrosamiento de paredes ventriculares y septum que puede confundirse con hipertrofia.
- o Engrosamiento de válvulas.
- o Dilatación auricular.
- o Trombos intracavitarios.
- o Fracción de eyección conservada.
- o Con Doppler se observa mejor la restricción al llenado diastólico en fases precoces y acortamiento del tiempo de desaceleración en fases avanzadas (valor pronóstico: < 150 msec menor sobrevida).

– *Electrocardiograma.*

o Bajos voltajes en derivadas de miembros que contrasta con engrosamiento de paredes ventriculares hallado en ecocardiograma y sugiere cardiomiopatía infiltrativa.

o Patrón de pseudoinfarto con pérdida de onda R en V1–V3.

o Arritmias supraventriculares, ventriculares, bloqueos de la conducción.

– Test de troponina¹²⁸. Diferencia 3 grupos de riesgo: < 0.03 / 0.03 – 0.1 / > 0.1

– Péptido natriurético encefálico (NT– pro BNP) su síntesis es secundaria a la dilatación auricular y es un factor pronóstico adverso.

b) **Compromiso renal.** Se presenta como síndrome dominante en 28% de los casos. El depósito glomerular de amiloide determina proteinuria por disrupción de la membrana basal glomerular. Es frecuente la presencia de IR leve moderada (por atrofia tubular secundaria) con tamaño renal conservado. Debe solicitarse:

- Proteinuria de 24 horas.
- Azoemia. Creatinina sérica.
- c) **Compromiso hepático.**
 - Ecografía de abdomen para despistar hepatomegalia. En 11% de los casos existe esplenomegalia.
 - Funcional y enzimograma hepático. El ascenso de la fosfatasa alcalina es marcador de compromiso hepático y se caracteriza por ser desproporcionado al tamaño de la hepatomegalia. Puede presentarse aislado. La bilirrubina y otras enzimas hepáticas no se alteran hasta etapas avanzadas.
 - Crisis. Pueden existir alteraciones secundarias al compromiso hepático. El tiempo de protrombina prolongado predice riesgo de sangrado.
- d) **Compromiso neurológico.** Se debe solicitar estudio eléctrico de miembros si existen síntomas o signos sugestivos de PNP periférica o síndrome del túnel carpiano. Según caso clínico se solicitarán estudios para valorar presencia de PNP autonómica.
- e) **Compromiso pulmonar.**
 - Radiografía de tórax. Determina un patrón intersticial o retículo nodular. Puede existir derrame pleural. Es rara la presencia de hipertensión arterial pulmonar.

Otros exámenes

- **Hemograma con lámina periférica.** Puede existir anemia por insuficiencia renal o sangrado digestivo; más raro secundaria a sustitución medular (si coexiste con mieloma). El compromiso esplénico puede determinar trombocitosis y presencia de cuerpos de Howell–Jolly por hipoesplenismo.
- **$\beta 2$ microglobulina.** Menor valor que en MM, se considera valores $> 2,7$ como factor pronóstico adverso.

Tratamiento (Tabla 14)

El tratamiento de la AL tiene dos aspectos:

- Tratamiento de la discrasia de células plasmáticas.
- Tratamiento de soporte de las funciones de los órganos comprometidos.
- **Tratamiento de la discrasia de células plasmáticas.** El objetivo es suprimir la síntesis de cadenas livianas en forma rápida y segura, para favorecer la reabsorción del amiloide y lograr la mejoría funcional del órgano comprometido. No es necesario lograr la remisión hematológica completa para lograr una respuesta clínica, pero la tasa de respuesta es mayor, si ésta se alcanza. Los regímenes de quimioterapia usados son similares a los empleados en el MM. No existen estudios clínicos controlados aleatorizados, excepto para melfalán–prednisona vs. colchicina y placebo.^{129,130} Las guías terapéuticas se basan en estudios fase II o recomendaciones de expertos. El beneficio clínico se produce meses después de la supresión de la discrasia plasmocitaria, por lo cual es deseable el uso de re-

gímenes de acción rápida. La toxicidad asociada al tratamiento es mayor que en el MM, lo que limita el uso de tratamientos intensos, debiendo individualizarse el mismo.

El tratamiento con altas dosis de melfalán seguido de TAPH es considerado actualmente el tratamiento más efectivo^{131–133} pero presenta elevada mortalidad relacionada al trasplante (MRT) que se correlaciona con la edad y el número de órganos comprometidos. Se han definido criterios para estratificación del riesgo:

- **Bajo riesgo:** cualquier edad; compromiso de 1 o 2 órganos, no compromiso cardíaco; *clearance* de creatinina mayor o igual a 51 ml/minuto.
- **Riesgo intermedio:** edad < 71 años con 1 o 2 órganos comprometidos; compromiso cardíaco asintomático o compensado; *clearance* de creatinina < 51 ml/min
- **Alto riesgo:** tres órganos comprometidos; compromiso cardíaco severo.

Pacientes de bajo riesgo con NT– pro BNP y troponina sérica normales, tiene indicación de TAMO, con melfalán 200 mg/m² como condicionamiento. Si la respuesta es parcial debe considerarse un 2º TAMO u otro régimen sin melfalán.

Pacientes de riesgo intermedio debe realizarse cosecha de *stem cells* y luego realizar tratamiento con melfalán y altas dosis de dexametasona. Este régimen presenta similar tasa de respuesta, con menor toxicidad que el TAMO realizado con dosis de melfalán de 100–140 mg/m². Puede optarse también por otros regímenes que no afectan la reserva de *stem cells*, si bien la mortalidad relacionada a tratamiento es considerable:

- Altas dosis de dexametasona (igual que en el VAD).
- VAD (en pacientes < 70 años sin compromiso cardíaco sintomático ni PNP).

En los pacientes con respuesta hematológica y mejoría funcional, se debe considerar el TAMO en caso de recaída.

Pacientes de riesgo elevado deben tratarse con MP o de ser posible es mejor incluirlos en estudios de investigación a fin de obtener una tasa de respuesta mayor y más rápida.

TAPH

Criterios de inclusión

Pacientes < 65 años sin compromiso cardíaco, 2 o menos órganos comprometidos y filtrado glomerular > 50 ml/min. Pacientes tratados con VAD u otros regímenes sin respuesta. Pacientes con recaída precoz de la discrasia de células plasmáticas post VAD u otros regímenes.

Criterios de exclusión

Compromiso cardíaco sintomático.
PNP autonómica sintomática.
IRC en plan de diálisis.

Edad mayor a 65 años.
Compromiso de más de 2 órganos.

Criterios de respuesta al tratamiento (Tabla 15)

La respuesta al tratamiento se determina en base ha:

- Respuesta hematológica.
- Mejoría funcional del órgano comprometido.

Respuesta hematológica

Dado que la concentración de la paraproteína es pequeña, puede dificultar su seguimiento, por lo que se recomienda, de estar disponible, la monitorización con determinación de cadenas livianas libres en sangre por nefelometría.

Respuesta hematológica completa (RHC):

- Desaparición del pico monoclonal por inmunofijación en sangre y orina.
- Normalización de la relación entre cadenas livianas libres en orina.
- Plasmocitos en médula ósea < 10%.

Respuesta hematológica parcial (RHP)

- Disminución del 50% en la magnitud del pico monoclonal o de la concentración de cadenas livianas libres en sangre.

Valoración del compromiso de órganos

- *Síndrome nefrótico*: disminución en 50% de la excreción de albúmina en 24 horas, sin aumento de los niveles de creatinina sérica, ni descenso de los niveles de albúmina plasmáticos.
- *Compromiso hepático*: descenso en 50% del nivel fosfatasa alcalina sin aumento de la hepatomegalia, ni de los niveles de transaminasas o bilirrubina.
- *Cardiomiopatía amiloidea*: reducción mayor o igual a 2 mm en el grosor del septum interventricular.
- *Polineuropatía periférica*: mejoría de las velocidades de conducción.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MW)

La MW es una gammapatía monoclonal IgM, caracterizada por infiltración de médula ósea por linfoplasmocitos, asociada frecuentemente a un compromiso visceral de hígado y bazo. Se encuentra dentro del subtipo linfoma linfoplasmocítico de la clasificación de la OMS. Corresponde al 1%–2% de todas las enfermedades malignas hematológicas, es más frecuente en la raza blanca; la edad media de presentación es de 63 a 68 años; 55% a 70% de los casos son hombres.^{134,135} Los pacientes portadores de una gammapatía monoclonal de significado Incierto IgM (GMSI), tienen un riesgo 46 veces superior, que la población general, de desarrollar la enfermedad. Se ha señalado un vínculo con la hepatitis C y también con el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8) que no ha sido confirmado.

Valoración diagnóstica inicial

Historia y examen físico.

Laboratorio.

Hemograma. La anemia es la alteración más frecuente (63%), se puede asociar leucopenia en un 4% de casos y plaquetopenia en 16%.

PEF en sangre y orina con inmunofijación. Aumento de IgM, frecuentemente entre 15–45 g/l; (>30g/l: 35%). Relación Kappa/lambda 80/20. Proteína de Bence–Jones: 40–80%.

Cuantificación de inmunoglobulinas (turbidimetría o nefelometría).

Mielograma y BMO. Se observa una característica infiltración por linfocitos pequeños, con diferenciación plasmocítica. El patrón de infiltración es difuso ó intersticial (intertrabecular). Es significativo el aumento de mastocitos en la BMO.

Inmunofenotipo por inmunohistoquímica o citometría de flujo. El inmunofenotipo característico es IgM⁺; CD5[–]; CD10[–]; CD19⁺; CD20⁺;CD22⁺; CD23[–];D25⁺;CD27⁺; CD103[–]; FMC7⁺; CD138[–]. En 5 a 20% de casos hay CD5⁺. En 35% CD23⁺. El inmunofenotipo sugiere, junto al análisis mutacional de la región variable de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, que evidencia hipermutación, que el linfocito de la MW deriva de células B memoria post–centro germinal.

Citogenético convencional y FISH (opcionales)

TC de tórax–abdomen y pelvis, para valoración de adenovisceromegalias.

Viscosidad en suero o plasma.

Crioaglutininas. Crioaglobulinas.

Beta 2 microglobulina, de valor pronóstico.

VES.

Valoración funcional renal, creatinina sérica, azoemia, ionograma, funcional hepático. Serología para hepatitis C.

Diagnóstico (Tabla 17)

El diagnóstico de MW, se establece por la presencia de un pico monoclonal de IgM en cualquier concentración y una infiltración medular por linfocitos pequeños con diferenciación a células linfoplasmocitoides.

La **GMSI–IgM**, se caracteriza por la presencia de IgM monoclonal, que puede ser sintomática (hiperviscosidad, neuropatía periférica) o no, en ausencia de infiltración medular linfoplasmocitaria.

Factores pronósticos

Se han identificado en varios estudios los siguientes factores pronósticos: edad, hemoglobina, albúmina sérica y beta–2 microglobulina. La mayoría de los estudios concluyeron que el nivel de IgM no tiene valor pronóstico. El Índice Pronóstico Internacional (IPI), sobre un estudio de más de 500 pacientes, identifica los siguientes factores pronósticos (Tabla 18):

- Edad > 65 años.
- β 2 microglobulina > 3 mg/l.

- IgM > 7 g/dl.
 - Hb < 11,5 g/dl.
 - Plaquetas < 100 x 10⁹/l.
- Se considera de acuerdo al número de factores presentes:

Bajo riesgo: ≤ 1 factor excepto edad.

Alto riesgo: > 2.

Intermedio: dos factores o edad > 65 años.

Control evolutivo, seriado clínico y de laboratorio, con: hemograma, PEF en sangre y orina, dosificación de Inmunoglobulinas, β₂ microglobulina, valoración general y del medio interno. TC de tórax-abdomen y pelvis (anual o según evolución).

Tratamiento (tabla 19)

No existe hasta el momento un tratamiento curativo, su objetivo es mejorar la duración y calidad de vida, con mínimos efectos adversos. El tratamiento se reserva para los pacientes sintomáticos y no debe basarse solamente en los niveles de IgM. Los criterios de inicio de tratamiento son:

- Hb < 10 g/dl o plaquetas < 100 x 10⁹/l.
- Adenopatías o viceromegalias significativas.
- Evidencia de transformación (LDGCB).
- Síntomas constitucionales.
- Efectos adversos de la paraproteína: hiperviscosidad, neuropatía severa, amiloidosis, crioglobulinemia sintomática, enfermedad por crioaglutininas.

Las terapias de primera línea son:

Agentes alquilantes: clorambucil.

Análogos de las purinas: fludarabina o 2-clorodeoxiadenosina.

Anticuerpos monoclonales: rituximab.

Planes combinados:

Fludarabina/ciclofosfamida (F/C).

2-CDA/ciclofosfamida (2-CDA/C).

Fludarabina/R (F/R).

2-Clorodeoxiadenosina/ciclofosfamida/R (2-CDA/C/R)

Dexametasona/ciclofosfamida/R (Dex/C/R)

CHOP/R

Fludarabina/ciclofosfamida/R (F/C/R).

Pentostatina/ciclofosfamida/R (P/C/R).

Todos estos planes, pueden ser usados como primera línea o en etapa de recaída o progresión, dado que no existe evidencia definitiva a favor de uno u otro.¹³⁶⁻¹³⁹ Las decisiones para la elección de un plan de primera línea serán individualizadas, de acuerdo a la presencia de citopenias, necesidad de rápido control, edad, o que el paciente sea candidato o no para trasplante autólogo.

Agentes alquilantes: el más utilizado ha sido el clorambucil, se emplea en dosis y duración variadas. La tasa de respuesta es del 60% y la sobrevida media de 60 meses. La óptima duración del tratamiento es desconocida. Se han reportado síndromes mielodisplásicos y leucemia aguda secundarias.

Análogos de las purinas. La fludarabina como terapia inicial tiene tasas de respuesta de 38 a 100%. Se ha utili-

zado en dosis y número de ciclos variados. Con 2-clorodeoxiadenosina la tasa de respuesta es de 55% a 100%. La duración de la respuesta de los análogos de las purinas ha variado entre 13 a 41 meses. Su toxicidad primaria es fundamentalmente hematológica

Rituximab. Tiene tasas de respuesta entre 20% a 50% en pacientes tratados previamente o no con alquilantes. La respuesta es lenta, superior a los 3 meses en promedio. Puede existir inicialmente un aumento de IgM, por lo que en los pacientes con IgM mayor de 4-5 g/l o viscosidad mayor de 3,5 cp, debería considerarse plasmaféresis o quimioterapia previas.

Tratamientos combinados. Se ha constatado efectividad con diversos tratamientos combinados, pero en la mayoría de la series el número de pacientes es pequeño.

En caso de recaída luego de 6 meses a 1 año del fin del tratamiento, puede repetirse el mismo plan, si esta ocurre antes de los 6 meses a 1 año debe utilizarse un plan con drogas diferentes. La talidomida puede utilizarse en el tratamiento de pacientes previamente tratados con alquilantes, análogos de las purinas o rituximab.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El auto-TPH se puede indicar en pacientes seleccionados con enfermedad primariamente refractaria o en recaída. El trasplante alogénico con condicionante de intensidad reducida, (CIR), podría ser utilizado en el contexto de estudios clínicos.

Plasmaféresis

La plasmaféresis se plantea en complicaciones producidas por la paraproteína, síndrome de hiperviscosidad, neuropatía y crioglobulinemia. Su efecto es transitorio y debe recurrirse a quimioterapia para prevenir su reaparición. En caso de síndrome de hiperviscosidad, con 1-2 procedimientos ésta se puede reducir a niveles casi normales. Puede indicarse también como un tratamiento a largo plazo en casos de resistencia a fármacos. La crioglobulinemia sintomática es rara, el uso de la plasmaféresis es controversial.

CRITERIOS DE RESPUESTA (TABLA 20)

Respuesta completa (RC): desaparición de la proteína monoclonal por inmunofijación; no evidencia histológica de compromiso de médula ósea, resolución de adenopatías y organomegalias (confirmado por TC) u otros signos o síntomas atribuibles a la MW. Se requiere reconfirmación de la RC al menos a las 6 semanas con una segunda inmunofijación.

Respuesta parcial (RP). Reducción de paraproteína de por lo menos 50% en el PEF y de 50% de las adenopatías y organomegalias en el examen físico y/o TC. Sin síntomas o signos nuevos de enfermedad activa.

Respuesta menor (RMe). Reducción de la paraproteína por lo menos 25% pero menos del 50% por PEF. Sin síntomas o signos nuevos de enfermedad activa. Se señala que dado que la respuesta al tratamiento puede ser lenta, para definir la respuesta deben esperarse 3 o más me-

ses luego del tratamiento. La mejor respuesta se observa frecuentemente luego de varios meses después de la discontinuación del tratamiento.

Enfermedad estable. Reducción o aumento de menos de 25% de la paraproteína, sin progresión de adenopatías/organomegalias, ni citopenias, o síntomas significativos o signos debidos a la enfermedad.

Recaída luego de RC (Rec.) Reparación de la proteína monoclonal por inmunofijación, la reaparición de infiltración en la médula ósea, la recurrencia o aparición de adenopatías y/o organomegalias u otros signos o síntomas atribuibles a MW.

Enfermedad progresiva. Aumento de al menos 25% de la paraproteína en el PEF confirmada por una segunda medida o progresión de hallazgos clínicamente significativos de la enfermedad (anemia, trombocitopenia, leucopenia, adenopatía/organomegalia bulky) o síntomas (fiebre recurrente de al menos 38,4°C, sudores nocturnos, adelgazamiento de al menos 10% de superficie corporal, hiperviscosidad, neuropatía, crioglobulinemia sintomática o amiloidosis) atribuibles a MW.

PLANES TERAPÉUTICOS

Clorambucil (CL)

CVP. –

CHOP ± Rituximab

Fludarabina ± Rituximab

F: 20 – 30 mg/m² i.v. por 3 días x 3 a 6 ciclos.

Rituximab 375 mg/m² día 1

2–CDA.

0,1 mg/kg/día i.v. en infusión continua (IC) por 7 días.

Fludarabina–Ciclofosfamida–Rituximab

Dex/ Ciclofosfamida/ R

Dexametasona 20 mg i.v. D 1

Rituximab 375 mg/m² D 1

Ciclofosfamida 100 mg/m² v.o. 2 veces al día, D 1–5 (DT 1000 mg/m²) c/21

Talidomida

100–200 mg/día

Tabla 1.

Clasificación de las gammopatías monoclonales

1. Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
2. GM malignas
2.1. Neoplasia sintomática de células plasmáticas. Afecta principalmente a los huesos: a. Mieloma múltiple (94%). b. Plasmocitoma solitario (3%). Plasmocitoma extramedular (3%)
2.2. Macroglobulinemia (1–3%) Asintomática. Sintomática (macroglobulinemia de Waldenström).
2.3. Amiloidosis primaria (2%)
2.4. Enfermedad de cadenas pesadas (excepcional)
2.5. Otros síndromes linfoproliferativos B con componente monoclonal (LNH, LLC) 5–10%

Tabla 2.

Gammapatía monoclonal de significado incierto (IMWG)

Proteína monoclonal sin evidencias de MM, MW, amiloidosis u otro síndrome linfoproliferativo.
No se hace mención a la cantidad del pico/dL

Tabla 3.

Mieloma indolente (asintomático) (IMWG)

Proteína M en suero ≥ 30 g/L y/o Células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 10\%$ Sin compromiso de órgano o tejido relacionado a la enfermedad o síntomas

Tabla 4.

Mieloma activo (sintomático) (IMWG)

Pico M en el suero y/o orina + células plasmáticas clonales en MO y/o plasmocitoma
Si no componente monoclonal, cadenas livianas libres en sangre (FLC+)
MM no secretor, FLC (–), $>10\%$ de células plasmáticas clonales MO
MM con amiloidosis. $>30\%$ de células plasmáticas en MO
Presencia de 1 o más de los criterios siguientes:
Calcio aumentado > 10.5 g/dl
Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/ dl)
Anemia (hemoglobina < 10 o 2 gr $<$ normal)
Enfermedad ósea (lesiones líticas u osteopenia)

Tabla 5.

Estadificación de Durie y Salmon.

Estadio I: baja masa tumoral (todos los siguientes criterios):
Hb > 10 g/dl Calcio sérico normal o $< 10,5$ mg/dl Rx ósea normal (grado 0) o plasmocitoma solitario único Bajo nivel de producción de paraproteína monoclonal: IgG < 5000 mg/dl IgA < 3000 mg/dl Cadenas ligeras en orina < 4 g/24 horas
Estadio II: masa tumoral intermedia
No cumple criterios de estadio I ni II
Estadio III: alta masa tumoral (uno o más de los siguientes criterios):
Hb $< 8,5$ g/dl Calcio sérico > 12 mg/dl Lesiones óseas avanzadas (grado 3) Alto nivel de producción de paraproteína monoclonal: IgG > 7000 mg/dl; IgA > 5000 mg/dl; cadenas ligeras > 12 g/24 horas
Subclasificación:
A. Función renal relativamente normal (creatinina sérica < 2 mg/dl) B. Creatinina sérica > 2 mg/dl

Tabla 6.

Sistema de estadificación pronóstica internacional (IPI)

Estadio	Criterio	Sobrevida
I	$\beta 2$ MG $< 3,5$ mg/L; Alb $\geq 3,5$ g/dl	62 meses
II	No criterios del I ni III	44 meses
III	$\beta 2$ MG $\geq 5,5$ mg/L	29 meses

Tabla 7 MM.

Estratificación de riesgo biológico

Pacientes de alto Riesgo (25% de MM al diagnóstico) 1 de las siguientes alteraciones: t(4;14), t(14;16), t(14;20) o del 17p13 por FISH 13q– o hipodiploidias por citogenética convencional LI > 3 Si Beta2MG $<$ de 3.5 modifica favorablemente el curso de los pacientes de alto riesgo genético
Pacientes de bajo riesgo (75% de MM al diagnóstico) Hiperdiploidias por citogenética convencional t(11;14) / t(6;14) por FISH Debe ser: LDH $<$ de 250, Beta2MG $<$ de 5.5, LI $<$ de 1

Tabla 8.

MM factores pronósticos

Vinculados al huésped:
La edad: < 65–70 años PS y ECOG 0–2
Vinculados al mieloma:
Morfología Inmunofenotipo Citogenética Expresión génica
Vinculados a la interacción entre el huésped y el mieloma:
Carga tumoral Complicaciones Respuesta al tratamiento

Tabla 9.

Tratamiento

Inducción en pacientes candidatos a TAPH
Talidomida –Dexametasona
TAPH como tratamiento de primera línea estándar en
MM respondedores o estables en RC, RPM luego de 1era línea de tratamiento MM respondedores o estables luego de terapia de salvataje en RC, RPM.
Doble trasplante en tandem
Pacientes en los que no se logra RC o una VGPR luego TAPH. Si hay un aumento de más del 10% del pico monoclonal pos trasplante inmediato.
ALO – TPH con CIR
Estadios avanzados con factores independientes de mal pronóstico (del 13q) beta 2 microglobulina alta Pacientes jóvenes que no tengan respuesta o presenten progresión luego de la primera línea de tratamiento o TAPH. No se aconseja el alo–TPH clásico
Mantenimiento:
Talidomida 50 a 100 mg v.o. día (según caso clínico) asociada o secuencial con interferón y/o dexametasona.
Inducción en pacientes no elegibles para TPH
Melfalán, Prednisona, Talidomida (MPT) Mel–Pred (MP) VAD Tal–Dex
Tratamiento de salvataje MM en recaída o refractarios.
Bortezomib. Bortezomib – Dex Lenalidomida Lenalidomida – Dex. Ciclofosfamida–VAD Talidomida Talidomida – Dex Dex DT–PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido) EDAP (etopósido, dexametasona, citarabina, cisplatino) Altas dosis de ciclofosfamida Trasplante alogénico con condicionante de intensidad reducida (CIR)
Tratamiento en mieloma solitario óseo o extra–óseo
Radioterapia focal.

Tabla 10.

Criterios de respuesta al tratamiento (International Myeloma Working Group)

Categoría de respuesta	Criterios de respuesta
<i>Respuesta completa estricta (RCe)</i>	Tasa cadenas livianas libres normal y ausencia de células clonales en MO por IHQ o Citometría de flujo
<i>Respuesta completa (RC)</i>	Inmunofijación (–) en suero y orina y desaparición de cualquier plasmocitoma tisular y ≤ 5% de plasmocitos en MO
<i>Muy buena respuesta parcial (VGPR)</i>	Proteína M sérica y urinaria detectable por inmunofijación pero no por PEF o 90% o > en la reducción de la proteína M sérica + proteína M en orina < de 100 mg/24 horas
<i>Respuesta parcial (RP)</i>	≥ 50% de reducción en la proteína M sérica y 90% o > en la urinaria, o < de 200 mg / 24horas o más de 50% de descenso de la tasa de cadenas livianas si no tiene pico. Si no son medibles ni el pico, ni las cadenas livianas libres, reducción de 50% o > de la infiltración plasmocitaria en MO o reducción de 50% o > del tamaño del plasmocitoma
<i>Enfermedad estable (ES)</i>	No criterios anteriores ni de enfermedad progresiva
<i>Enfermedad progresiva (EP)</i>	1 o más de los siguientes criterios: incremento de 25% o > del basal en: proteína M sérica (valor absoluto > 0,5 g/dl); proteína M en orina(≥ 200 mg/ 24 horas Incremento > 10 mg/dl en cadenas livianas libres; % de plasmocitos en MO ≥ de 10%; nuevas lesiones óseas o plasmocitomas, o incremento de las pre–existentes. Desarrollo de hipercalcemia
<i>Recaída clínica (Re)</i>	Requiere 1 o más de: indicadores directos de incremento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (CRAB)

Tabla 11.

Tratamiento de las complicaciones MM

COMPLICACIONES ÓSEAS
Pamidronato 90 mg i.v. en 4 horas c/4 semanas Ácido zolendrónico 4 mg i.v., en 15 minutos c/4 semanas. Requiere control odontológico Radioterapia y/o cirugía, si dolor incontrolable, riesgo de fractura o compresión medular.
HIPERCALCEMIA
Hipercalcemia leve (<12 mg/dl) Restricción del calcio en la dieta, corrección de la deshidratación y tratamiento de la enfermedad de base. Hipercalcemia grave Solución salina isotónica para revertir depleción de volumen Diuréticos de asa tipo del furosemide para promover la eliminación del calcio Calcitonina 6–8 UI/K cada 8–12 hs por 2–4 días, mientras se espera la acción de los bifosfonatos Bisfosfonatos
INSUFICIENCIA RENAL
Hidratación a fin de lograr una diuresis ≥ 3 lt/día Corrección de la hipercalcemia Inicio de la terapia de inducción Hemodiálisis en etapa aguda si no mejoran con terapia inicial, o IRC terminal.
HIPERVISCOSIDAD
Plasmaféresis Control de la enfermedad de base.
INFECCIÓN
1 ^{ra} línea: cefalosporinas de 3 ^{era} generación y penicilinas de amplio espectro. Profilaxis– vacunas antiinfluenza, antineumocócica. Penicilina benzatínica en infecciones reiteradas por gérmenes encapsulados Gammaglobulina hiperinmune en infecciones recidivantes graves. Considerar prevención para <i>Pneumocistis carinii</i> , herpes y anti-fúngica, si altas dosis de dexametasona.
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS
Consulta con equipo de columna y neurocirugía. Quimioterapia, más eventual reparación quirúrgica o radioterapia
ANEMIA
Eritropoyetina: nivel de Hb deseado 12 g/dl.
COMPLICACIONES DERIVADAS DEL TRATAMIENTO
Complicaciones trombo–embólicas (en tratamiento con: Talidomida o Lenalidomida+ Dex o Talidomida con quimioterapia, en especial antraciclínicos) AAS, HBPM 40 mg o warfarina a dosis ajustadas al INR.

PLANES DE PQT MÁS USADOS. ANEXO 1	
Talidomida /Dexametasona	
Talidomida	50 mg – 200 mg / v.o. día
Dexametasona	40 mg vo Días 1 al 4, 9 al 12*, 17 al 20
*Ciclo 1 únicamente Se repite cada 4–5 semanas	
VAD	
Vincristina	0.4 mg/ m ² IC i.v. Días 1 al 4
Doxorrubicina	9 mg/m ² IC i.v. Días 1 al 4
Dexametasona	40 mg, días v.o. 1 al 4, 9 al 12*, 17 al 20
*Ciclo 1 únicamente, (IC) infusión continua	
Altas dosis de ciclofosfamida	
Ciclofosfamida	3.000 mg/m ² i.v. con G–CSF y mesna
VBMC (M2)	
Vincristina	1,2 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d 1
BCNU	20 mg/m ² i.v. d1
Melfalán	8 mg/m ² v.o. d 1–4
Ciclofosfamida	400 mg/m ² i.v. d1
Prednisona	40 mg/m ² v.o. d 1–7, 20 mg/m ² v.o. d 8–14 ciclos 1 y 3
Cada 5 semanas	
VMCP/ VBAP	
Vincristina	1 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d 1
Melfalán	6 mg/m ² v.o. d 1–4
Ciclofosfamida	125 mg/m ² vo d 1–4
Prednisona	60 mg/m ² v.o. d 1–4
Cada 3 semana alternando con VBAP	
VBAP	
Vincristina	1 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d 1
BCNU	30 mg/m ² i.v. d 1
Ciclofosfamida doxorrubicina	30 mg/m ² i.v. d 1
Prednisona	20 mg/m ² v.o. d 1–4
Bortezomib 1 a 1.3 mg/m ² dias 1 y 4, 8 y 11, cada 21 dias por 4 a 8 ciclos.	

Amiloidosis primaria (AL)

Tabla 12.

Manifestaciones Clínicas

Cardiomiopatía infiltrativa
S. nefrótico
PNP periférica asociada a PNP autonómica
S. del túnel carpiano
Hepato–esplenomegalia
Adelgazamiento con síntomas digestivos de malabsorción o pseudo obstrucción
Macroglosia

Tabla 13.

Diagnóstico

Búsqueda del pico monoclonal
PEF con inmunofijación en sangre y orina
Dosificación de cadenas libres en sangre (FLC)
Diagnóstico anatomopatológico (tinción de Rojo Congo)
Biopsia de grasa subcutánea + BMO
Si es negativa: Biopsia de órgano comprometido
Inmunohistoquímica (tipo de amiloidosis)
Diagnóstico de extensión lesional
ECG; Ecocardiograma con doppler, Holter; Test de troponina sérica; NT pro BNP
Azoemia; Creatinina sérica; Proteinuria de 24 hs
Ecografía de abdomen; F y E hepático; Crasis
Si síntomas/signos: estudio eléctrico de miembros; valoración de PNP autonómica
Rx de tórax

Tabla 14.

Tratamiento

PQT similar a MM.
TAPH
Criterios de inclusión
Pacientes < 65 años sin compromiso cardíaco, < 2 órganos comprometidos y filtrado glomerular > 50 ml/min
Pacientes tratados con VAD u otros regímenes sin respuesta
Pacientes con recaída precoz de la discrasia de células plasmáticas pos VAD u otros regímenes
Criterios de exclusión
Compromiso cardíaco sintomático
PNP autonómica sintomática
IRC en plan de diálisis
Edad mayor a 65 años
Compromiso de más de 2 órganos

Tabla 15.

Amiloidosis primaria criterios de respuesta al tratamiento.

Categoría de respuesta	Criterios de respuesta
<i>Respuesta hematológica completa</i> (RHC)	Desaparición del pico monoclonal por inmunofijación en sangre y orina
	Normalización de la relación entre cadenas livianas libres en orina
	Plasmocitos en MO < 10%
<i>Respuesta hematológica parcial</i> (RHP)	Disminución del 50% del pico monoclonal o de las cadenas livianas libres en sangre
Valoración del compromiso de órganos	
S. nefrótico: Disminución en 50% de la excreción de albúmina/24 hs, no aumento de creatinina sérica, ni descenso albúmina plasmática	
Compromiso hepático: descenso en 50% de la fosfatasa alcalina sin aumento de la hepatomegalia, ni de transaminasas o bilirrubina	
Cardiomiopatía amiloidea: reducción \geq 2 mm en el grosor del septum interventricular	
Polineuropatía periférica: mejoría de las velocidades de conducción	

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Tabla 16.

Presentación clínica MW

Astenia, fatiga–66%	Hepatomegalia–20%
Anorexia–25%	Esplenomegalia–19%
Neuropatía periférica–24%	Adenopatías–15%
Adelgazamiento–17%	Púrpura–9%
Fiebre–15%	Otras manifestaciones hemorrágicas –7%
F. Raynaud– 11%	

Tabla 17.

Diagnóstico

MW: Pico monoclonal IgM en cualquier concentración
Infiltración medular por células linfoplasmocitoides
GMSI–IgM: IgM monoclonal, puede o no ser sintomática
Ausencia de infiltración medular

Tabla 18.

Índice Pronóstico Internacional (IPI) MW

–Edad > 65 años
–β2–microglobulina > 3 mg/l
–IgM > 7 g/dl
–Hb < 11.5 g/dl
–Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /l
Bajo riesgo: ≤ 1 factor excepto edad.
Alto riesgo: > 2.
Intermedio: 2 factores o edad > 65 años.

Tabla 19

Tratamiento de primera línea MW

Clorambucil
Fludarabina o 2–clorodeoxiadenosina
Rituximab
Fludarabina/Ciclofosfamida (F/C).
2–CDA/Ciclofosfamida (2–CDA /C)
Fludarabina/R (F/R)
2–Clorodeoxiadenosina/Ciclofosfamida/R (2–CDA /C/R)
Dexametasona/Ciclofosfamida/R (Dex/C/R)
CHOP/R
Fludarabina/Ciclofosfamida/R (F/C/R).
Pentostatina/Ciclofosfamida/R (P/C/R).

Tabla 20.

Criterios de respuesta MW

Categoría de respuesta	Criterios de respuesta
Respuesta completa (RC)	No IgM (inmunofijación); ni infiltración de de MO, no adeno–viceromegalias (TC) No No signos/síntomas de MW, confirmada a las 6 semana.
Respuesta parcial (RP)	Reducción > 50% de la paraproteína en el PEF y de adeno–viceromegalias. Sin síntomas/signos nuevos.
Respuesta parcial menor (RMe)	Reducción del 25% a 50% de la paraproteína por PEF. No síntomas /signos nuevos de la enfermedad, > 3 meses del tratamiento
Enfermedad estable	Reducción o aumento menor de 25% de de la paraproteína, no progresión de adeno–viceromegalias, citopenias, síntomas o/ o signos de la enfermedad.
Recaída luego de RC	Reaparición de IgM, por inmunofijación, infiltración de médula ósea, adeno–viceromegalias u otros signos/síntomas
Enfermedad progresiva	Aumento > 25% de la IgM en 2 controles, progresión de: citopenias, adeno–viceromegalias, fiebre > 38° C, sudores nocturnos, adelgazamiento >10% SC, hiperviscosidad, neuropatía, crioglobulinemia, amiloidosis, atribuibles a MW.

CRITERIOS DE VALORACIÓN

Se tomaron como criterios de valoración para los niveles de evidencia los del Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: 2007)¹ y los del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2008.³⁴

BIBLIOGRAFÍA

- National Cancer Institute: Mieloma múltiple y otras neoplasias de células plasmáticas: (PDQ) Tratamiento Versión Profesional de Salud 2007
- Zandecki M, Facon T, Preudhomme C, et al. Significance of circulating plasma cells in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1994; 14 (5-6): 491-6
- Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T, et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. *Blood* 1996; 88 (1): 289-96.
- Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1990; 75 (4): 823-30.
- Gertz MA, Li CY, Shirahama T, et al. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med* 1988; 148 (4): 929-33.
- Greipp PR, Witzig T: Biology and treatment of myeloma. *Curr Opin Oncol* 1996; 8 (1): 20-7
- He Y, Wheatley K, Clark O, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD004023.
- Kyle RA, Bladé J, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, et al.: *Myeloma: Biology and Management*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 2004, pp 315-52.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005, 23 (15): 3412-20
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.: Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005, 106 (8): 2837-40
- AK Stewart et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* (2007) 21, 529-534
- Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. *Myeloma Group of Western Sweden*. *Eur J Haematol* 1993; 50 (2): 95-102.
- Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma*. *Br J Cancer* 2000; 82 (7): 1254-60.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33 (2): 86-9.
- Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105 (1): 127-30.
- Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1995; 71 (2): 326-30.
- Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80 (4): 887-90.
- Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003; 17 (4): 775-9.
- Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 16-9.
- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (21): 4319-23.
- Browman GP, Belch A, Skillings J, et al.: Modified adriamycin-vincristine-dexamethasone (m-VAD) in primary refractory and relapsed plasma cell myeloma: an NCI (Canada) pilot study. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Br J Haematol* 1992, 82 (3): 555-9
- Jagannath S, Durie BGM, Wolf JL, Camacho ES, Irwin D, Lutzky J, et al. Long-term follow-up of patients treated with bortezomib alone and in combination with dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 238a-239a. (Abstract 796).
- Harousseau J-L, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa A-M, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006; 91: 1498-1505.
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, 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; 24: 431-436.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35-39.
- Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini C, Cini M, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002; 100: 2272-2273.
- Cavo M, Baccarani M: The changing landscape of myeloma therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 1076-1078.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050-4053.
- Lacy M, Gertz M, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide Plus Dexamethasone (Rev/Dex) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Response to Therapy, Time to Progression, and Survival. *Blood* 2006; 108: 798.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Greipp P. A Randomized Phase III Trial of Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone Versus Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (E4A03): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: 799-.
- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, Casassus P, Facon T, Mohty M, et al. VELCADE/dexamethasone (Vel/Dex) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): An interim analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase III trial. *Blood* 2006; 108: 21a. (Abstract 56).
- Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, Diaz-Mediavilla J, Alegre A, et al. Alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed younger patients with multiple myeloma: Results of a PETHEMA phase II trial. *Blood* 2006; 108: 879a-880a. (Abstract 3086).
- Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-762.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma 2007.
- Attal M, Harousseau J-L, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335 (2): 91-7
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al.: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003, 348 (19): 1875-83.
- Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (17): 3771-9.
- Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al.: Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003, 101(6): 2144-51.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al.: Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006, 24 (6): 929-36.
- Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Rajkumar SV, Zeldenzust S, et al. Analysis of outcome after autologous stem transplantation in patients with newly diagnosed myeloma: comparison of different induction regimens (abstract). *Blood* 2006; 108 (abstract 3079).

41. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. Firstline therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 89: 826–831.
42. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, Jaccard A, Bouscard D, Leblond V, et al. Dexamethasone+thalidomide compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial (abstract). *Blood* 2006, 108 (abstract 57).
43. Badros A, Goloubeva O, Fenton R, Rapoport AP, Akpek G, Harris C, et al. Phase I trial of first-line bortezomib/thalidomide plus chemotherapy for induction and stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:210–216.
44. 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; 354: 1021–1030.
45. Goldschmidt H, Sonneveld P, Breitkreutz I, van der Holt B, Benner A, Barger R, et al. HOVON 50/GMMG-HD3-Trial: Phase III study on the effect of thalidomide combined with high dose melphalan in myeloma patients up to 65 years of age (abstract). *Blood* 2005; 106 (abstract 424).
46. Vogl DT, Luger S, Porter DL, Chong EA, Schuster SJ, Tsai DE, et al. Thalidomide and dexametason induction therapy is associated with superior progression-free survival after autotransplant for myeloma (abstract). *Blood* 2005; 106 (abstract 1171).
47. Popat R, Oakervee HE, Curry N, Foot N, Morris C, Drake M, et al. Reduced dose PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2005;106:717a. (Abstract 2554).
48. Jakubowiak AJ, Al-Zoubi A, Kendall T, Friedman J, Ahmed A, Khalid Y, et al. High rate of complete and near complete responses (CR/nCR) after initial therapy with bortezomib (Velcade), Doxil, and dexamethasone (VDD) is further increased after autologous stem cell transplantation. (ASCT). *Blood* 2006;108:882a. (Abstract 3093).
49. Orlowski RZ, Peterson BL, Sanford B, Chanan-Khan AA, Zehngebort LM, Watson PR, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B Study 10301. *Blood*. 2006;108:239a. (Abstract 797).
50. Wang M, Delasalle K, Giral S, Alexanian R. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy. *Blood* 2005;106:231a. (Abstract 784).
51. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group. Blood* 2000; 95 (1): 7–11.
52. Bladé J, Vesole DH, Gertz Morie: High-dose therapy in multiple myeloma. *Blood* 2003; 102 (10): 3469–70
53. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, et al.: Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 93 (1): 51–4, 1999
54. Moreau P, Facon T, Atta M et al. Comparison of 200 mg/m² 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*, Feb 2002; 99: 731 – 735.
55. Attal M, Harausseau JL, Facon T, et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349 (26): 2495–502.
56. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al.: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104 (10): 3052–7.
57. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, et al.: Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood* 107 (7): 2633–8, 2006.
58. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.: Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114 (3): 600–7.
59. Arora M, McGlave PB, Burns LJ, et al.: Results of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 35 (12): 1133–40, 2005.
60. Moreau P, Hulin C, Garban F et al The Intergroupe Francophone du Myélome Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood*, Jan 2006; 107: 397 – 403
61. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al.: Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995, 13 (6): 1312–22.
62. Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, et al.: Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (8): 801–7.
63. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al.: Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 1996, 87 (3): 1196–98.
64. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al.: Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): 3031–7.
65. Einsele H, Schäfer HJ, Hebart H, et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2003; 121 (3): 411–8.
66. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al.: Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003, 102 (9): 3447–54.
67. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al.: High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97 (9): 2574–9.
68. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105 (11): 4532–9.
69. Garban F, Attal M, Michallet M, et al.: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107 (9): 3474–80.
70. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95 (12): 4008–10.
71. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al.: Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 18 (16): 3031–7, 2000.
72. Cunningham D, Powles R, Malpas J, et al.: A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102 (2): 495–502.
73. Barlogie B, Kyle R, Anderson K, et al.: Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of Intergroup Trial S9321. *Blood* 2003; 102 (11): A-135.
74. The Myeloma Trialists' Collaborative Group: Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001, 113 (4): 1020–34.
75. Zee B, Cole B, Li T, et al.: Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of interferon maintenance in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998; 16 (8): 2834–9.
76. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al.: Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322 (20): 1430–4.
77. Westin J, Rödger S, Turesson I, et al.: Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Cooperative Study Group. Br J Haematol* 1995; 89 (3): 561–8.
78. Osterborg A, Björkholm M, Björemann M, et al.: Natural interferon-alpha in combination with melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma stages II and III: a randomized study from the Myeloma Group of Central Sweden. *Blood* 1993, 81 (6): 1428–34.
79. Browman GP, Bergsagel D, Sichi D, et al.: Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1995; 13 (9): 2354–60.
80. Attal M, Harausseau JL, Leyvraz S, et al.: Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108 (10): 3289–94.
81. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al.: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol* 1998;16 (2): 593–602.

82. Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, et al.: Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (7): 875–82.
83. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al.: Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 17 (4): 775–9, 2003
84. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al.: Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003; 4 (1): 32–5.
85. Mileshkin L, Stark R, Day B, et al.: Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4507–14.
86. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al.: The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (12): 1568–74.
87. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al.: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367 (9513): 825–31.
88. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS: Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992, 10 (2): 334–42.
89. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol* 1998; 16 (12): 3832–42.
90. Mineur P, Ménard JF, Le Loët X, et al.: VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy (protocol MY 85). *Br J Haematol* 1998; 103 (2): 512–7.
91. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S: VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33 (2): 86–9
92. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al.: Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105 (1): 127–30
93. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, et al.: VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1995; 71 (2): 326–30.
94. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80 (4): 887–90
95. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.: Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34 (6): 485–90,
96. Facon T, Mary JY, Pégourie B, et al.: Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006; 107 (4): 1292–8,
97. Rajikumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319–4323.
98. Weber DM, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R: Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16–19.
99. Jimenez VH, Dominguez VJ, Reynoso EE. Thalidomide plus dexamethasone for untreated newly diagnosed multiple myeloma patients and deep vein thrombosis (abstract 5093). *Blood* 2006, 108.
100. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999, 341 (21): 1565–71.
101. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109 (1): 89–96.
102. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al.: DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003, 21 (14): 2732–9.
103. Chanan-Khan AA, Miller KC, McKarthy P, Koryzna A, Kouides P, Donohue K, et al. VAD-t (vincristine, adriamycin, dexamethasone and lowdose thalidomide) is an effective initial therapy with high response rates for patients with treatment naive multiple myeloma (abstract). *Blood* 2004; 104 (abstract 3463).
104. Cohen HJ, Bartolucci AA, Forman WB, et al.: Consolidation and maintenance therapy in multiple myeloma: randomized comparison of a new approach to therapy after initial response to treatment. *J Clin Oncol* 1986; 4 (6): 888–99
105. Alexanian R, Gehan E, Haut A, et al.: Unmaintained remissions in multiple myeloma. *Blood* 1978; 51 (6): 1005–11
106. Belch A, Shelley W, Bergsagel D, et al.: A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 1988; 57 (1): 94–9.
107. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, et al.: Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 99 (9): 3163–8.
108. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348 (26): 2609–17.
109. Mitchell BS: The proteasome—an emerging therapeutic target in cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (26): 2597–8
110. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al.: Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129 (6): 776–83
111. Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al.: PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129 (6): 755–62.
112. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108 (7): 2165–72.
113. 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* 2007;21:151–157.
114. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al.: Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24 (19): 3113–20.
115. Berenson JR, Yang HH, Sadler K, et al.: Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (6): 937–44,
116. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007;109: 2604–2606.
117. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2007; in press.
118. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458–3464.
119. Niesvizky R, Jayabalan D, Christos P et al BiRD (Biaxin® [clarithromycin] /Revlimid® [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma *Blood*, 2007;110:1182
120. Garban F, Attal M, Michallet M et al for the Intergroupe Francophone du Myélome and the Swiss Group for Clinical Cancer Research Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*, 2006; 107: 3474 – 3480.
121. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.: Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1295–303.
122. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al.: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 593–602.
123. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98 (8): 1735–44.
124. Rcy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al.: Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma.

- Mayo Clin Proc 81 (8): 1047–53, 2006
125. Badros A, Weikel D, Salama A, et al.: Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (6): 945–52,
 126. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, et al.: Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (8): 1100–3.
 127. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, et al.: Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64 (5): 1452–7
 128. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al.: Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22 (18): 3751–7.
 129. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al.: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336 (17): 1202–7.
 130. Skinner M, Anderson J, Simms R, et al.: Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100 (3): 290–8.
 131. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al.: High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140 (2): 85–93,
 132. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al.: Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004;103 (10): 3960–3
 133. Mehta J, Gerta MA, Dispenzieri A: High-dose therapy for amyloidosis: the end of the beginning? *Blood* 2004; 103 (10): 3612–3.
 134. P. Khosravi Shashi, A. Del Castillo Rueda, VM Díaz Muñoz de La Espada. *Macroglobulinemia de Waldenström*. *Anales de Medicina Interna (Madrid)* 2006; Vol. 23, Nº 6:291–293.
 135. Vijay Arun, Morie A. Gertz. *Waldenström's Macroglobulinemia*. *Blood*, 2007; 109: 5096–5103.
 136. S.A. Johnson, J. Birchall, C. Lukie, D.G. Oscier and R. Owen. *Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia* *BJH*, 2006;132, 683–697.
 137. Gertz, M. *Waldenström Macroglobulinemia: A Review of Therapy*. *American Journal of Hematology* 2006; 79: 147–157
 138. Stephen A Jonson. *Advances in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia*. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2006; 6(3), 329–334
 139. Steven P. Treon, Morie A. Gertz, Meletios Dimopoulos, et al. *Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. *Blood*, 2006; 107(9): 3442–3446
- pital Maciel. Dra. Bruzone, Margarita, Clínica Médica C. Dr. Camacho, Luis, Clínica Médica C. Dra. Caneiro, Ada, Hematóloga Hospital Británico. Dra. Canessa, Cecilia, Prof. Adj. Lab. Central Hospital de Clínicas. Dra. Carrizo, Cecilia, Prof. Adj. Clínica Médica Hosp. Maciel. Dr. Castromán, Pablo, Prof. Adj. Anestesiología Hospital de Clínicas. Dra. Costa, Virginia, Ex Asistente de Hematología Prof. Adj. Clínica Médica 2 Hospital Pasteur, Hospital Militar. Dr. Correa, Fernando, Ex Asistente de Hematología, Prof. Adj. Clínica Médica. Dra. Chevalier, Silvana, Hematóloga. Dr. Dau, Carlos. Hematólogo, INDO. Dra. de Galvez, Gabriela, Asistente, Clínica Hematológica. Dr. Desierto, Andrés, Hematólogo. Dra. Díaz, Andrea, Ex Asistente Clínica Hematológica. Dra. Díaz, Lilián, Prof. Adj. Clínica Hematológica, CITMO, CASMU. Dr. Dilandro, Jorge, Hematólogo Hospital Británico. Dra. Estévez, Ana Laura, Hospital de San José, AMSJ, FEMI. Dr. Estévez, Francisco. Prof. Agdo. Cátedra de Farmacología. Dra. Fiamene, Silvana. Clínica Hematológica. Dra. Flores, Karina. Dr. Gabus, Raúl. Presidente Soc. Hematología del Uruguay, Serv. Hematología Hospital Maciel, Hosp. Evangélico. Dr. Galeano, Sebastián, Asistente Clínica Hematológica. Dra. García, Ana María, Prof. Agdo. Laboratorio de Patología Clínica Hospital Pereira Rossell CASMU. Dra. González, Marianela, Hospital de Salto. Dra. Gossio, Elvira, Casa de Galicia, CUDAM, CAMEDUR, Durazno FEMI. Dra. Iglesias, Teresa, Lab. Central Hospital de Clínicas. Dr. Isaurralde, Hugo, Prof. Adj. Clínica Hematológica, CITMO. Dra. Jordan, Ximena, Hematóloga. Dra. Kescherman, Francis, Asistente Clínica Hematológica. Dra. Kollar, Patricia. Ex Asistente Clínica Hematológica. Dra. Lagos, Graciela, Prof. Agdo. Medicina Nuclear. Dra. Lens, Daniela, Prof. Agda. Dpto. Básico de Medicina. Dra. Lizarralde, Adelina, Hematóloga, CAMS Soriano, AMEDRIN Fray Bentos, FEMI. Dr. Lorenzelli, Amílcar. FEMI. Dra. Magariños, Alicia, Serv. Hematología Hospital Maciel, CASMU. Dr. Marchetti, Nicolás. Maldonado. Dra. Martínez, Claudia, Clínica Hematológica, Casa de Galicia. Dr. Martínez, Lem, Director Serv. Hematología Hospital Militar, Asoc. Española. Dra. Moirano, Claudia. Hospital Rivera. Dra. Monteserín, Noela, Clínica Hematológica. Dra. Moro, Isabel, Asistente Clínica Hematológica. Dra. Motta, Gabriela, CH Pereira Rossell, MUCAM. Dra. Murieda, Berta, INDO. Dr. Muxi, Pablo, Prof. Agdo. Clínica Hematológica, Dir. Serv. Hematología Hospital Británico, SEM. Dra. Nese, Martha, Prof. de Hematología, Directora de la Cátedra de Hematología. Dep. de Medicina, UdelaR. Dra. Nieto, Verónica. BPS, IMPASA. Dr. Noble, Marcelo. Hospital de Florida, FEMI. Dra. Novoa, María de los Ángeles, Hospital Militar, Asociación Española. Dr. Novoa, Ernesto, Director Serv. Hematología Hospital Policial, FEMI. Dra. Parodi, Mónica, Clínica Hematológica, SMI, CUDAM. Dra. Pierri, Silvia. Prof. Adj. Clínica Hematológica, Hospital Británico. Dra. Píriz, Beatriz. Hospital Lavalleja – FEMI. Dr. Pomoli, Santiago. Hospital Militar, Serv. Hematología Hospital Maciel. Dra. Rettig, Karen. Hematóloga Hospital Militar. Dra. Riva, Eloísa Asistente Clínica Hematológica. Dra. Rocca, Alejandra. Hematóloga CITMO. Dra. Rojo, Ana Luz. Hospital Policial. Dra. San Martín, Rosario, Lab. Central Hospital de Clínicas. Dr. Santos, Jorge. CEDEFECO. Dr. Sclavi, Jorge, Hospital de Rivera. Dra. Sevrini, Inés. Prof. Adj. Clínica Médica A. Dra. Stevenazzi, Mariana, Ex Asistente Clínica Hematológica. Dra. Sundberg, Florencia, CH Pereira Rossell, CRAMI. Dra. Tejeira, Natalia, Clínica Hematológica. Dra. Testa, Graciela, Hematóloga Hospital Salto–FEMI. Dra. Topolansky, Laura, Ex Asistente Clínica Hematológica, CITMO. Dra. Torre, Luján, Prof. Adj. Cátedra de Reumatología, IMPASA. Dra. Touriño, Cristina, Prof. Agda. Dpto. Básico de Medicina. Dr. Vázquez, Alberto, Serv. Hematología Hospital Maciel. Dra. Villano, Fiorella, Hemoterapia.

Participantes

Dra. Araújo, Edith María, Clínica Hematológica. Dra. Bello, Laura, Hematóloga Hospital Británico. Dra. Bengochea, Milka. Prof. Agda. Banco Nacional de Órganos y Tejidos. Dra. Beñarán, Beatriz. Ex Prof. Adj. Medicina y Ex Asistente de Hematología, Hematóloga CRAMI. Dr. Bodega, Enrique, Dir. Servicio, Hematología Hospital Maciel. Dra. Bonomi, Rossana, Asos. Española. Dr. Borelli Gabriel. Ex Asistente Clínica Hematológica, Serv. Hematología Hos-