

TERAPIA INICIAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

INITIAL THERAPY OF MULTIPLE MYELOMA (MM)

José María Fernández-Rañada de la Gándara

Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Mieloma múltiple;
Terapia triple
o cuádruple de
inducción;
Trasplante autólogo
de progenitores
hematopoyéticos;
Terapia de
mantenimiento;
Enfermedad mínima
residual.

Keywords:

Multiple myeloma;
Triplet of quadruplet
induction therapy;
Autologous
haematopoietic stem
cell transplantation;
Maintenance therapy;
Minimal residual
disease.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de las células plasmáticas que supone aproximadamente el 1-1.8% de los casos de cáncer, constituye el 10% de las hemopatías malignas y es el 2º tumor hematopoyético más común. En España se diagnostica entre 2.500 a 3000 casos nuevos por año con una mediana edad al diagnóstico de 69 años. Se ha efectuado un gran esfuerzo para tratar de mejorar la supervivencia del MM que ha oscilado de 3 años en los 90, a 5 años en los 2000 y a cifras alrededor 8-9 años recientemente. Los avances por un lado han consistido en una mejor definición de los criterios diagnósticos, pronósticos, y de respuesta al tratamiento y por otro de la introducción sucesiva de nuevas drogas: inhibidores de los proteosomas, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales. Así mismo, se han establecido diferencias en la estrategia terapéutica del mieloma múltiple según sean los pacientes elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica (TASPE) o pacientes no elegibles. En el primero de los casos el tratamiento actual estándar consiste en la combinación Daratumumab, Velcade, Talidomida y Dexametasona (DVTD), régimen aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) seguida de la práctica de TASPE y posterior terapia de mantenimiento con Lenalidomida (Revlimid) con o sin consolidación post-trasplante. Para los pacientes no candidatos a trasplantes las recomendaciones actuales apoyan como primera opción terapéutica la combinación Daratumumab, Revlimid, Dexametasona (DRD), constituyendo otras alternativas la combinación Daratumumab, Bortezomid (Velcade), Melfalan, Prednisona (DVMP) o Velcade, Revlimid, Dexametasona (VRD).

Abstract

Multiple myeloma is a plasma cell neoplasm that accounts for approximately 1-1.8% of cancer cases. It constitutes 10% of malignant blood diseases and is the 2nd most common hematopoietic tumor. In Spain, between 2,500 and 3,000 new cases are diagnosed per year with a median age at diagnosis of 69 years. A great effort has been made to try to improve MM survival, which has ranged from 3 years in the 1990s, to 5 years in the 2000s, and is currently of around 8-9 years. This improvement is due to a better definition of diagnostic, prognostic, and response to treatment criteria and to the successive introduction of new drugs: proteasome inhibitors, immunomodulators, and monoclonal antibodies.

Differences have also been established in the therapeutic strategy for multiple myeloma depending on whether the patients are eligible for autologous transplantation of peripheral blood hematopoietic progenitors (TASPE) or ineligible patients. In the first case, the current standard treatment consists of the combination Daratumumab, Velcade, Thalidomide and Dexamethasone (DVTD) - a regime approved by the EMA (European Medicines Agency) - followed by the practice of TASPE and subsequent maintenance therapy with Lenalidomide with or without post-transplant consolidation. For patients who are not candidates for transplantation, current recommendations support the combination of Daratumumab, Revlimid, Dexamethasone (DRD) as the first therapeutic option, while other alternatives are the combination Daratumumab, Velcade, Melphalan, Prednisone (DVMP) or Velcade, Revlimid, Dexamethasone (VRD).

Autor para la correspondencia

José María Fernández-Rañada de la Gándara
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jmranada@yahoo.es

INTRODUCCION

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de las células plasmáticas que constituye el segundo tumor hematológico más frecuente, con un número de casos anual en España comprendido entre 2.500 a 3000 casos y que ha sido objeto de un gran esfuerzo terapéutico mediante la adopción de nuevos criterios de diagnóstico, avances en nuestros conocimientos pronósticos, diseño de nuevos criterios para evaluar la respuesta al tratamiento, la introducción de nuevas drogas, la aplicación del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y la formulación de una estrategia terapéutica más clara.

Ordinariamente, el MM viene precedido de lo que conocemos como gammapatía monoclonal de significado de indeterminado (GMSI) que puede evolucionar a MM quiescente, a MM sintomático y a leucemia aguda de células plasmáticas. La incidencia de GMSI es de 1-2% a los 60 años, 2-3% a los 70 años y hasta 3-4% a los 80 años. Ha existido un amplio debate acerca de la indicación de tratamiento en el MM quiescente es decir, asintomático. Esta entidad ha sido dividida en casos de bajo riesgo y otros de riesgo alto, aceptándose entre los de riesgo adverso aquellos pacientes que exhiben una proteína monoclonal superior a 2 gr/dl, un 20% o más de plasmocitosis medular y un cociente de cadena libre involucrada/no involucrada superior a 20. En definitiva, el esquema 2/20/20 se admite ampliamente para la catalogación del riesgo en el MM quiescente (1,2). A fecha de hoy, no está aprobada ninguna opción terapéutica para el MM quiescente, sino solamente en el seno de ensayos clínicos para los casos de alto riesgo.

El conjunto de los datos mencionados previamente, tal como una más idónea catalogación diagnóstico-pronóstica, la mejor definición de la respuesta terapéutica y las estrategias de tratamiento modernas, combinando fármacos innovativos con procedimientos de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, han supuesto una clara mejoría en la supervivencia de los enfermos con MM, que ha oscilado de los 3 años de mediana de supervivencia al principio de la década de los 90, a 8-9 años en el año 2022 (3).

AVANCES EN EL DESARROLLO CLÍNICO-TERAPÉUTICO DEL MM

Existe un acuerdo ampliamente aceptado para los criterios diagnósticos del MM, que ha sido formulado en el 2014 por el grupo de trabajo internacional de MM (4). Estos criterios se exponen en la Tabla 1. Básicamente, debe evidenciarse una plasmocitosis medular clonal igual o superior al 10% o un plasmocitoma dentro o fuera de la médula ósea objetivado por biopsia y existir alguno de los siguientes eventos: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas, y uno o más biomarcadores de alto riesgo de progresión como son plasmáticas clonales en médula ósea en número superior al 60%, cociente cadena libre en suero alterada vs no alterada superior a 100, y resonancia nuclear magnética que muestre una o más lesiones focales de al menos 5 mm.

Así mismo, se han perfilado con mucho mayor detalle las alteraciones genéticas MM que se exponen en la Tabla 2.

Tabla 1.- Criterios diagnósticos del MM (IMWG 2014)

• Plasmocitosis medular clonal \geq 10% ó plasmocitoma (óseo o extramedular) demostrado por biopsia
• Al menos un evento:
• Hipercalcemia
• Insuficiencia renal
• Anemia
• Lesiones óseas
• Biomarcadores de alto riesgo de progresión (1 o más)
– Plasmáticas clonales en médula ósea \geq 60%
– Cociente cadena libre en suero alterada/no alterada \geq 100, siempre que sea \geq 100 mg/l.
– Resonancia Magnética con > 1 lesión focal (al menos de 5 mm)

Tabla 2.- Alteraciones genéticas en el MM

En cuanto a la mejor caracterización del pronóstico en el MM, un primer esfuerzo consistió en la emisión de un sistema internacional de estadiaje basado en dos parámetros sencillos: el nivel de beta-2 microglobulina y el nivel de albumina. Así se identificaban tres estadios pronósticos: aquellos pacientes con beta-2 microglobulina inferior a 3.5 mgr/l, con albumina superior a 3.5 gr/dl constituían el estadio I y los enfermos con beta-2 microglobulina superior a 5.5 mgr/l

formaban el estadio III. Los casos que no cumplían el I y III se etiquetaban como estadio II (5). Posteriormente, se popularizó el R-ISS (6) es decir, el sistema de estadiaje internacional revisado. Este nuevo esquema pronóstico sumaba al ISS clásico el nivel del LDH y la presencia o ausencia de anomalías citogenéticas de alto riesgo: del(17p), t(4;14), ó t(14;16). El ISS y R-ISS se exponen en las Tablas 3 y 4. Recientemente, se ha emitido un nuevo esquema conocido como

Tabla 3.- ISS International Staging System)

Estadio	Características	Supervivencia (meses)
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L}$ +Alb $\geq 3.5 \text{ g/dL}$	62
II	No cumple I ni III	45
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29

Tabla 4.- R-ISS (ISS Revisado)

Estadio	Características	Med SG (Meses)	Med SLP Meses)
I	ISS + No Citogenética de Alto riesgo + LDH normal	No alcanzada	66
II	No cumple I ni II	83	42
III	ISS III + Citogenética de Alto riesgo ó LDH elevada	43	29

R2-ISS (7), que considera 4 grupos de riesgo de acuerdo con un sistema de puntos y que distingue pronósticos diferentes. El R2-ISS se muestra en la Tabla 5.

tiene correlación con la supervivencia. La EMR negativa es el mejor biomarcador para predecir el pronóstico en el MM, tal como mostró el ensayo del grupo español del mieloma (9). También en los

Tabla 5.- Pronóstico del Mieloma Múltiple R2-ISS

Característica de Riesgo		
ISS I	1	
ISS III	1,5	
Del (17p)	1	
LDH elevada	1	
t (4;14)	1	
1q+	0,5	
Grupos de Riesgo	Nº Pacientes	Puntuación
Bajo	19,3%	0
Bajo-Intermedio	30,8%	0.5-1
Intermedio-Alto	41,2%	1.5-2.5
Alto	8,8%	3-5

También han sido muy significativos los avances en una mejor definición de los criterios de respuesta al tratamiento de los pacientes con MM, tal como han sido preconizados en 2016 por el grupo de trabajo internacional de MM.

La mayor aportación sin duda la ha constituido el concepto de remisión completa estricta, que no solo supone la desaparición del componente monoclonal en suero y en orina, la normalización de la medula ósea por morfología, también la negatividad para células plasmáticas clonales por citometría de flujo, ó técnicas moleculares con sensibilidad a 10^5 , normalidad del cociente cadena libre alterada en suero vs no alterada y la ausencia de plasmocitomas por PET-TAC (8). Por tanto, ha emergido el concepto de enfermedad mínima residual (EMR) para los pacientes que cumplen las condiciones citadas. La magnitud de la respuesta

últimos años se ha verificado la importancia de la EMR negativa mantenida y confirmada un año después. Este último dato ofrece la posibilidad de nuevos planteamientos terapéuticos: ¿es posible parar el tratamiento?. ¿En caso de emergencia de nuevo de una EMR positiva es oportuno el cambio de conducta terapéutica?. Múltiples informes evidencian la importancia de una EMR negativa para la predicción del pronóstico en pacientes con MM.

Todos estos datos previamente enunciados y la disponibilidad de nuevos fármacos, han permitido una mejoría en la supervivencia de los pacientes con MM y una medición más correcta de la respuesta que quizá permita modular próximamente la conducta terapéutica. En la Tabla 6 se muestran los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del MM.

Tabla 6.- Fármacos disponibles en el tratamiento del MM

<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de Proteosoma: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunomoduladores: talidomida, lenalidomida, pomalidomida
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales
<ul style="list-style-type: none"> • AntiCD38: Daratumumab, Isatuximab
<ul style="list-style-type: none"> • AntiBCMA conjugado: Belantamab
<ul style="list-style-type: none"> • Biespecíficos:
<ul style="list-style-type: none"> – BCMA/CD3: teclistamab, elranatamab, REGN5458
<ul style="list-style-type: none"> – GPRC5D/CD3: talquetamab
<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides (Dexametasona)
<ul style="list-style-type: none"> • Agentes quimioterápicos: Melfalán, Ciclofosfamida, Adrimicina, Vincristina
<ul style="list-style-type: none"> • CART-cells

ESTRATEGIA GENERAL DEL TRATAMIENTO INICIAL DEL MM

Desde el punto de vista clínico, todos los pacientes con MM requieren no solo medidas terapéuticas específicas, sino una serie de tratamientos de soporte. Aunque la terapia de soporte no es objeto de este artículo, cabe citar como práctica habitual en caso de anemia severa el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, tal como la utilización sensata de la eritropoyetina, el control del dolor mediante los analgésicos idóneos, la eventual radioterapia o la vertebroplastia, el empleo de bifosfonatos en casos de hipercalcemia o lesiones osteolíticas y la profilaxis antiinfecciosa tanto bacteriana, como antifúngica, antiviral y frente al pneumocystis carinii.

Para la utilización de una terapéutica correcta, es necesario dividir a los pacientes en dos grandes grupos. Un grupo que debe de ser identificado de manera rápida antes del tratamiento, lo constituyen los enfermos que son elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica (TASPE). En síntesis, los pacientes con edad inferior a 65 años, individualizando los enfermos entre 65 y 75 años, que dispongan de un buen estado general, de una buena función de órganos, en ausencia de infección activa son candidatos

para TASPE. Es así mismo imprescindible tener en cuenta la preferencia del paciente, el acceso a fármacos, la situación clínica del MM y la respuesta terapéutica. En conjunto, aproximadamente un tercio de los pacientes con MM son candidatos para TASPE. El segundo grupo, lo forman los enfermos que no reúnen las condiciones citadas (Tabla 7).

Se ha cuestionado en época reciente la necesidad del TASPE en los pacientes con mieloma, dados los progresos terapéuticos obtenidos con el uso de los nuevos fármacos. Sin embargo, diversas publicaciones sostienen de manera concluyente el papel beneficioso del trasplante autólogo en el tratamiento del mieloma en la era de las nuevas drogas. Los datos europeos evidencian un mayor número de trasplantes autólogos en pacientes con mieloma en las últimas décadas, un incremento en la cifra enfermos trasplantados con más edad y una disminución clara de la mortalidad peritrasplante. También se ha documentado el impacto del TASPE en pacientes con MM y citogenética de alto riesgo (10,11). La adición de Busulfán al Melfalan como acondicionamiento para el TASPE en pacientes con MM no ha supuesto una ventaja (12) y el Melfalan a 200 mgr/m² sigue siendo el régimen preparativo comúnmente utilizado.

Tabla 7.- Estrategia general del tratamiento del MM

<ul style="list-style-type: none"> Pacientes elegibles para Trasplante Autólogo de Progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) <ul style="list-style-type: none"> Edad: < 65 años. Individualizar entre 65-75% años
<ul style="list-style-type: none"> Buen estado general y de función orgánica (cardiaca, pulmonar, hepática, renal). Ausencia de infección activa.
<ul style="list-style-type: none"> Individualizar según: preferencia del paciente, acceso a fármacos, estado del mieloma y respuesta.
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes no elegibles para TASPE

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Básicamente el esquema se sintetiza en la (Tabla 8). La recomendación de la guía ESMO 2021 para los candidatos a TASPE se muestra en la (Tabla 9).

Tabla 8.- Esquema de tratamiento del paciente candidato a trasplante

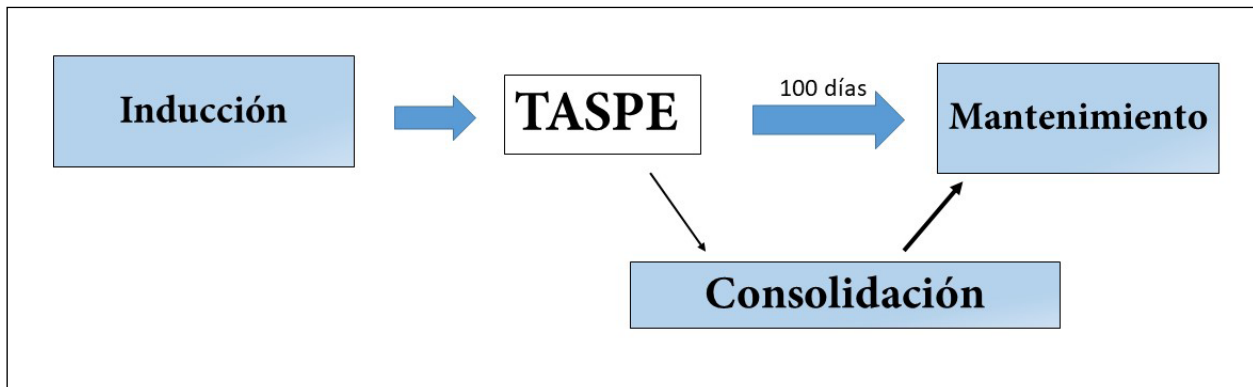
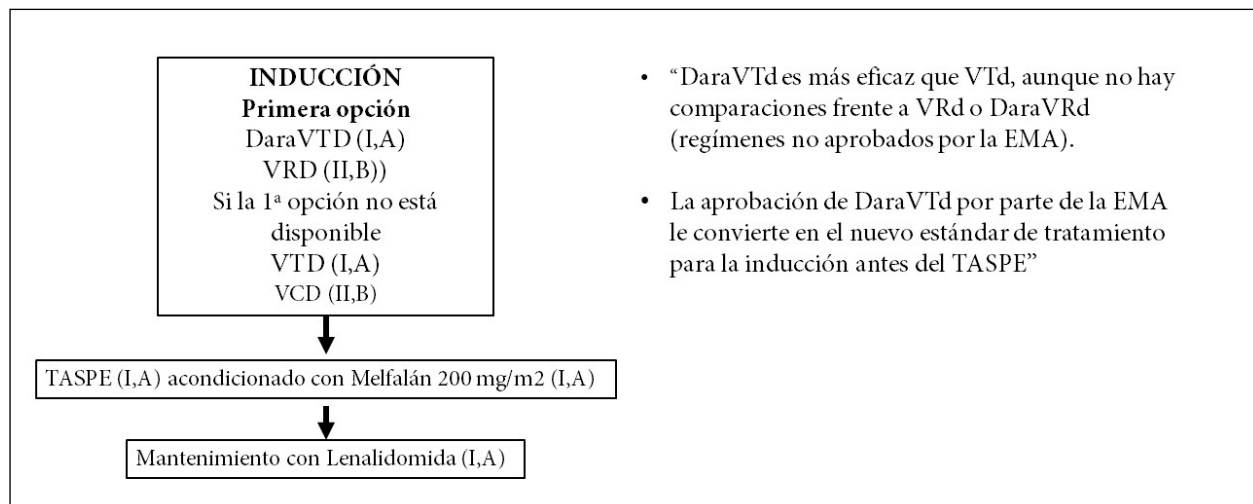


Tabla 9.- Recomendación Guía ESMO 2021. Candidatos a TASPE



Inicialmente se efectúa una terapia de inducción de 3 a 6 ciclos practicando, durante la misma una colecta celular de progenitores de la sangre periférica, ordinariamente tras 3 ciclos, para realizar posteriormente un TASPE y tras el mismo aproximadamente 100 días después una terapia de mantenimiento. Es discutida la práctica de una consolidación posterior al TASPE, bien con 2 ciclos de la misma terapia de inducción o con un ulterior segundo trasplante (trasplante en tándem). Como esquema de inducción para los candidatos al TASPE aprobado por la EMA y por tanto constituir el estándar clínico actual, es la combinación DaraVTD (Daratumumab, Velcade, Talidomida, Dexametasona). Una alternativa válida es el VRD (Velcade (Bortezomib), Revlimid (Lenalidomida), Dexametasona). Si estas opciones no están disponibles podría recurrirse al VTD (Velcade, Talidomida, Dexametasona) o al VCD (Velcade, Ciclofosfamida, Dexametasona). El TASPE tras esta terapia de inducción se lleva a cabo en la práctica totalidad de los casos, ya que incluso con el uso del Dara-VTD las colectas celulares son factibles, aunque es algo mayor el empleo como agente movilizador del Plerixafor.

¿Es posible omitir el TASPE? El ensayo clínico FORTE (13) ha contestado a esta pregunta. Este estudio plantea la comparación entre 12 ciclos de KRd (Carfilzomib, Lenalidomida, Dexametasona) y 4 ciclos de KRd o de KCRd (Carfilzomib, Ciclofosfamida, Dexametasona) seguidos de TASPE y posterior adicción en cada caso de 4 ciclos más. Los resultados indican una clara ventaja de la supervivencia libre de progresión para la rama KRd/TASPE frente a la rama KRd/12. Lo mismo ocurre con la enfermedad mínima residual que es estadísticamente superior en el grupo KRd/TASPE.

En la inducción el papel del Daratumumab se vio muy reforzado con el ensayo clínico Cassiopeia (14). En dicho estudio, se comparó el Dara-VTD frente al VTD practicándose en ambos grupos un trasplante autólogo y dos ciclos de consolidación posteriormente con el mismo esquema terapéutico. Los pacientes al menos con respuesta parcial sufrieron una segunda aletorización con Daratumumab de mantenimiento vs observación. Con una mediana de seguimiento 44,5 meses se observó una nítida diferencia favorable para el esquema Dara-VTD en lo que se refiere a la supervivencia libre de progresión, siendo los datos de supervivencia global aun inmaduros. Lo mismo ocurrió con respecto con EMR negativa postconsolidación que fue superior para la pauta Dara-VTD.

El estudio Griffin de fase II con la participación de 35 centros norteamericanos (15) comparó DVRd (Daratumumab, Velcade, Lenalidomida, Dexametasona) vs. VRd (Velcade, Lenalidomida, Dexametasona) observándose la ventaja del esquema Dara-VRd en cuanto a la rapidez de alcanzar una EMR negativa y la supervivencia libre de progresión.

En el momento actual no existen datos acerca de una comparación directa entre Dara-VTD y Dara-VRd.

Con respecto al tratamiento de mantenimiento tras TASPE existen datos acerca del beneficio de Lenalidomida y su impacto sobre la supervivencia libre de progresión, y no tan claros sobre la supervivencia global (16,17,18)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE NO CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En la actualidad la recomendación de la guía EHA-ESMO 2021 (19) para estos enfermos como primera opción consiste en la administración de DaraRd (Daratumumab, Revlimid, Dexametasona), DaraVMP (Daratumumab, Melfalan, Prednisona) o VRd (Velcade, Revlimid, Dexametasona). Si estas opciones no están disponibles podrían recurrirse al VMP (Velcade, Melfalan, Prednisona) o VRd (Velcade, Revlimid, Dexametasona).

En el estudio SWOG SO77 (20) comparando VRd (Velcade, Revlimid, Dexametasona) vs RD (Revlimid, Dexametasona) en pacientes con MM se objetivó que la supervivencia libre de progresión era mejor con VRd que con RD y que en ambas ramas disminuía la supervivencia libre de progresión con la edad, siendo claramente mejor en pacientes de edad inferior a 65 años.

El estudio Alcyone comparó DaraVMP vs VMP en pacientes con MM no candidatos a trasplante. La rama Dara-VMP efectuó Dara de mantenimiento cada 4 semanas hasta progresión. Se evidenció con una mediana de seguimiento de 40 meses una mayor supervivencia libre de progresión del brazo Dara VMP así como también una mayor supervivencia global (21,22).

También el estudio Maia mostró la ventaja de la adicción de Daratumumab al esquema RD, tanto en el número de respuestas obtenidas, como en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global (23,24).

CONTROVERSIAS EN EL ENFOQUE TERAPEUTICO ACTUAL DEL MM

Aproximadamente un tercio de los pacientes con MM son candidatos a TASPE. La supervivencia de estos enfermos ha mejorado claramente por la utilización de combinaciones de nuevos fármacos, con mecanismo de acción diferente, obteniéndose mayor número de respuestas, remisiones más profundas y siendo un objetivo estratégico la consecución de una EMR negativa mantenida.

Las pautas de tratamiento de elección en la actualidad son el Dara-VTD en pacientes candidatas a trasplante y Dara/RD y Dara MVP en los no candidatas a TASPE. Quizá en un futuro Dara-VRD pueda competir con ventaja como primera opción frente al Dara-VTD en pacientes candidatas a trasplante. No existen datos comparativos directos entre ambas pautas.

La incorporación de los anticuerpos monoclonales, especialmente el Daratumumab al tratamiento de los pacientes con MM, ha supuesto mayor número de respuestas, mayor consecución de EMR negativa, con su traducción en el aumento de supervivencia libre de progresión siendo bueno el perfil de tolerancia.

Actualmente existen algunas controversias: ¿supone un beneficio clínico la terapéutica cuádruple frente a la triple, con carácter previo al trasplante o en pacientes no candidatas a TASPE?. ¿Se puede en un futuro eliminar el papel terapéutico bien establecido del trasplante? ¿Se puede demorar el TASPE y utilizarlo en primera recaída? ¿Existe algún papel para un segundo trasplante? ¿Cuál es la terapia de mantenimiento tras TASPE más idónea y cual debe de ser su duración? ¿Es posible detener o modular el tratamiento en datos basados en la EMR? (Tabla 10)

Seguramente una parte de estas incógnitas serán resueltas en los próximos años tras el conocimiento de los resultados de algunos ensayos clínicos actualmente en marcha.

Tabla 10.- Controversias en el enfoque terapéutico actual del MM

¿Terapéutica cuádruple o triple en inducción?

Papel del trasplante autólogo a la era de las nuevas drogas: ¿En consolidación? ¿En tándem? ¿En primera recaída?

¿Cuál es la terapia de mantenimiento tras TASPE más idónea y cuál debe de ser su duración?

¿Es posible modular el tratamiento en datos basados en la EMR?

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood*. 2020; 136(10): 102.
- Vaxman I, Gertz MA. How I approach smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2022; 140: 828-835.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(3): 309-315.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e538-548.
- Greipp P R, San Miguel J, Durie B G et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15): 3412-3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242. Epub 2005 Apr 4. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve]. PMID: 15809451.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2863-2869.
- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3406-3418. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Oct 19; JCO2202228. PMID: 35605179.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016; 17(8): e328-e346.
- Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J Clin Oncol*. 2017; 35(25): 2900-2910.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117(23): 6063-6073.
- Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009; 114(27): 5436-5443. Erratum in: *Blood* 2010; 115(19): 4006. PMID: 19861683.
- Alegre A, Lamana M, Arranz R et al. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1995; 91(2): 380-386.

13. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12): 1705-1720.
14. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394(10192): 29-38. Erratum in: *Lancet.* 2019 Jun 14; PMID: 31171419.
15. Sborov MD et al. *International Myeloma Society.* 2022.
16. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366(19): 1782-1791.
17. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017; 35(29): 3279-3289.
18. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366(19): 1770-1781.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(3): 309-322. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 ;33(1):117. PMID: 33549387.
20. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: Bortezomib, lenalidomide and dexametasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 53.
21. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018; 378(6): 518-528.
22. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10218): 132-141.
23. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019; 380(22): 2014-2115.
24. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(11): 1582-1596.

Si desea citar nuestro artículo:
Fernández-Rañada JM. Terapia inicial del mieloma múltipe (MM).
An RANM. 2023;140(01): 72-80. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.
rev08
