INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Nº 197 -2020-J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 26 de JUNIO de 2020

VISTOS:

El Informe N° 202-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control de Cáncer, el Memorando N° 586-2020-OGPP/INEN de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 0435-2020-OAJ/INEN de la Oficina de Asesoría Jurídica; y,

CONSIDERANDO:

Que a través de la Ley Nº 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo Nº 001-2007-SA, publicado en el diario oficial El Peruano, el 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF - INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, Mediante Memorando N° 070-2020-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, solicita a la Oficina de Organización de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la revisión y validación correspondiente del anteproyecto "Documento Técnico: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE", con la finalidad de seguir con el trámite para su aprobación correspondiente.

Que, memorando N° 586-2020-OGPP/INEN, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza la Opinión Técnica formulada por la Oficina de Organización mediante el Informe N° 081-2020-OO-OGPP/INEN, en el cual concluye con opinión favorable sobre el anteproyecto en cuestión y remite los actuados al respecto para la validación de anteproyecto del Documento Normativo denominado: "TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE"

Que, de la revisión efectuada al Documento Técnico mencionado precedentemente, se aprecia que cumplen con la estructura mínima señalada en la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, de fecha 10 de julio de 2019;

Que, en mérito al sustento técnico de la Oficina de Organización y del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, para la

aprobación del "Documento Técnico: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE", corresponde emitir el acto resolutivo correspondiente para su aprobación;

Que, contando con los vistos buenos de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Dirección de Control del Cáncer, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto y de la Oficina de Asesoría Jurídica;

En uso de las atribuciones y facultades conferidas en el Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN y la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el Documento Técnico siguiente, que en anexo forma parte integrante de la presente resolución.

- "TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE"

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar a la Oficina de Comunicaciones la difusión de la Presente Resolución Jefatural, así como su publicación en la Página Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE RADIODIAGNÓSTICO

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

Lima – Perú
2020

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Sheila Vílchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Juan Marquina Díaz
Director General
Dirección de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Luis Taxa Rojas
Director Ejecutivo
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. José Rodríguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Patricia Saavedra Sobrados
Directora Ejecutiva
Departamento de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Elaborado por:

- **Departamento de Oncología Médica**
  - M.C. Jule Vásquez Chávez
  - M.C. Shirley Quintana Truyenque
  - M.C. Lourdes López Chávez
  - M.C. Víctor Mallma Soto
  - M.C. Cindy Alcarraz Molina
  - M.C. Juan Haro Varas
  - M.C. Ofelia Coanqui Gonzáles
  - M.C. Guillermo Valencia Mesías
- **Departamento de Patología**
  - M.C. Jaime Montes Gil
  - M.C Greenlandia Ferreyros Brandon
  - M.C Pamela Mora Alférez
- **Departamento de Radiodiagnóstico**
  - M.C. José Rodríguez Lira
- **Departamento de Medicina Nuclear**
  - M.C. Patricia Saavedra Sobrados

Revisión y Validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
- **Oficina de Organización**
  - Lic. Adm. Angel Ríquez Quispe
  - Mg. Christian Pino Melliz

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
II. FINALIDAD 1
III. OBJETIVOS 1
3.1 OBJETIVO GENERAL 1
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS 1
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN 1
V. BASE LEGAL 2
VI. CONTENIDO 3
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 3
6.1.1 ABREVIATURAS 3
6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR 4
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10 5
6.4 METODOLOGÍA 5
6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN 5
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 9
6.5.1 DEFINICIÓN 9
6.5.2 DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE 10
6.5.3 ESTADIAJE DEL MIELOMA MÚLTIPLE 11
6.5.4 ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO 12
6.5.5 TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE 12
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 17
VII. RESPONSABILIDADES 22
VIII. ANEXOS 22
ANEXO N° 1. 23
GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA SELECCIONADAS 23
ANEXO N° 2. 24
INDICADOR PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO 24
ANEXO N° 3. 25
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN FASE DE INDUCCIÓN PARA PACIENTES CANDIDATOS A TAPH 25
ANEXO N° 4. 29
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO POST TAPH 29
ANEXO N° 5. 30
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN FASE DE INDUCCIÓN PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A TAPH 30
ANEXO N° 6. 33
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO REFRACTARIO 33
IX. BIBLIOGRAFÍA 38

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE	Código: DT.DNCC.INEN.009	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

I. INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas de estirpe monoclonal las cuales se acumulan en la médula ósea (MO), llevando a destrucción ósea y falla medular. Se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (1).

En el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010 - 2012, se reportaron 569 casos de Mieloma múltiple, con una tasa de incidencia de 2,04 por 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 1,26 por 100 000 habitantes (2).

El diagnóstico oportuno y tratamiento precoz ha mejorado la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con Mieloma Múltiple; es así que, el ingreso de nuevas técnicas diagnósticas, terapias innovadoras (inhibidores de proteosoma, agentes inmunomoduladores y terapias biológicas) desarrolladas han logrado un gran avance en el tratamiento y mejora del pronóstico de esta enfermedad. Este avance implica un conocimiento adecuado de los métodos diagnósticos, de las indicaciones de manejo y alcances de la terapia biológica (3).

Actualmente el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) atiende a una gran cantidad de pacientes con esta condición. Entre los periodos 2009 - 2018, el Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del INEN reportó un total de 858 nuevos casos. En ese sentido, es de suma importancia gestionar los procedimientos asistenciales de diagnóstico y tratamiento médico oncológico.

El presente Documento Técnico contiene las recomendaciones para diagnóstico y tratamiento médico oncológico en pacientes con esta patología basadas en la mejor evidencia científica disponible.

II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Establecer el proceso diagnóstico en el paciente con sospecha de Mieloma Múltiple.

3.2.2 Establecer el sistema de estadiaje y plan de trabajo en los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple.

3.2.3 Estandarizar el tratamiento médico oncológico según estadiaje y evaluación de riesgo en los pacientes con Mieloma Múltiple.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones del presente Documento Técnico son de aplicación y de cumplimiento obligatorio de todo el personal del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que califica al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) como Organismo Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.
- Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Decreto Supremo N° 054-2018-PCM, que aprueba los Lineamientos de Organización del Estado, modificado por el Decreto Supremo N° 131-2018-PCM.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, aprobar la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 546-2011/MINSA, aprueba la NTS N 021-MINSA/DGSP-V.03, Norma Técnica de Salud "Categorías de Establecimientos del Sector Salud".
- Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA que aprueba la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID, "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED" y su modificatoria aprobado mediante Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Jefatural Nº 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa Nº001-2019-INEN/DICON-DNCC, "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

F-18 FDG PET/CT	Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CLL	Cadenas Ligeras Libres
CRAB	Siglas de signos y síntomas conocidos como: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas
DT-PACE	Dexametasona-Talidomida-Cisplatino-Doxorrubicina-Ciclofosfamida-Etopósido
EE	Enfermedad Estable
SLE	Sobrevida Libre de Eventos
ESMO	European Society for Medical Oncology
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GPC	Guía de Práctica Clínica
GMSI	Gammapatía Monoclonal de Significado Indeterminado
IFI	Inmunofijación Electroforética
IHQ	Inmunohistoquímica
IL-6	Interleukina 6
ISS	International Staging System
IMWG	Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
LDH	Lactato Deshidrogenasa
MM	Mieloma Múltiple
MRD	Enfermedad Mínima Residual
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NGS	Next-Generation Sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEF	Proteinograma Electroforético
PUBMED	Public Library of Medicine
R/R	Recaída – Refractario
RANKL	Receptor Activador para el Factor Nuclear κB
RC	Respuesta Completa
RcC	Respuesta Casi Completa
R-ISS	Revised - International Staging System
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RP	Respuesta Parcial
RPMB	Respuesta Parcial Muy Buena
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Libre de Eventos
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism
TAPH	Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
TC	Tomografía Computarizada
TRG	Tasa de Respuesta General
UIFE	Electroforesis de Inmunofijación de Orina
UPEP	Electroforesis de Proteínas Urinarias
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VTD-PACE	Dexametasona-Talidomida-Cisplatino-Doxorubicina-Ciclofosfamida-Etopósido-Bortezomib

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento médico oncológico del Mieloma Múltiple.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

MIELOMA MÚLTIPLE	
CÓDIGO CIE-10	**NOMBRES DE NEOPLASIAS**
C90	Mieloma Múltiple y tumores malignos de células plasmáticas.
C90.0	Mieloma Múltiple.
C90.1	Leucemia de células plasmáticas.
C90.2	Plasmocitoma extramedular.

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- Las directrices del tratamiento médico citotóxico y terapia dirigida, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (4), European Society for Medical Oncology (ESMO) (5), American Society of Clinical Oncology (ASCO) (6) y la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) (7).
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada **(Anexo N° 1).**
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros **(Tabla N° 1)**. Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN),** según corresponda.

Tabla N° 1. Jerarquización de la evidencia de la NCCN

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

- La European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (Tabla N° 2). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(I, ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2. Jerarquización de la evidencia de ESMO

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
GRADO DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado
E	Fuerte evidencia contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

- La American Society of Clinical Oncology (ASCO), realiza un producto de guía basado en una revisión sistemática que fue desarrollado por un Panel de expertos multidisciplinario, que incluyó un representante del paciente y un miembro del personal de guías de la ASCO con experiencia en metodología de investigación en salud. El Panel de expertos también incluyó representantes de Cancer Care Ontario, en un esfuerzo por evitar la duplicación de pautas sobre temas de interés mutuo (Tabla N° 3). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Alta, ASCO)**, según corresponda.

Tabla N° 3. Jerarquización de la evidencia de la ASCO

FUERZA DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
Alta	Alta confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, equilibrio de beneficios v daños) y que es muy poco probable que la investigación adicional cambie la magnitud o la dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza moderada de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Es poco probable que la investigación adicional altere la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y / o la dirección de este efecto neto.
Insuficiente	La evidencia es insuficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
Fuerte	Existe una gran confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en: 1. Evidencia sólida de un verdadero efecto neto (por ejemplo, los beneficios exceden los daños); 2. Resultados consistentes, con excepciones nulas o menores; 3. Preocupaciones menores o nulas sobre la calidad del estudio; y/o 4. El alcance del acuerdo de panelistas expertos.
Moderada	Existe una confianza moderada en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en: 1. Buena evidencia de un verdadero efecto neto (por ejemplo, los beneficios exceden los daños); 2. Resultados consistentes, con excepciones menores y/o pocas; 3. Preocupaciones menores y/o pocas sobre la calidad del estudio; y/o 4. El alcance del acuerdo de panelistas expertos.
Débil	Existe cierta confianza en que la recomendación ofrece la mejor orientación actual para la práctica. Esto se basa en: 1. Evidencia limitada de un verdadero efecto neto (por ejemplo, los beneficios exceden los daños); 2. Resultados consistentes, pero con excepciones importantes; 3. Preocupaciones sobre la calidad del estudio; y/o 4. El alcance del acuerdo de panelistas expertos.
Nota: Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación sólida (fuerte/moderada/débil).	

- La American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), realizó una guía basada en los criterios establecidos por el Comité Directivo para las Revisiones Basadas en la Evidencia de ASBMT, adaptados de las recomendaciones originales del Grupo de Revisión de Calificación de la Red de Guías Intercolegiales de Escocia **(Tabla N° 4)**. Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(A, ASBMT)**, según corresponda.

Tabla N° 4. Jerarquización de la evidencia de ASBMT

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
A	Al menos 1 metaanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo o una revisión sistemática de ECA o un conjunto de pruebas que consista principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando la consistencia general de los resultados.
B	Un conjunto de evidencia que incluye estudios calificados como 2 ++, directamente aplicables a la población objetivo, y que demuestran la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1 ++ o 1+.
C	Un conjunto de pruebas que incluye estudios calificados como 2+, directamente aplicables a la población objetivo, y que demuestran la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2 ++.
D	Nivel de evidencia 3 o 4 o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+.

- Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica:
  - El presente Documento Técnico "Tratamiento Médico Oncológico del Mieloma Múltiple", considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
  - La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
  - La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud (reuniones clínicas, exposiciones, discusión de casos clínicos) y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etc.) así como considerar al presente Documento Técnico como sustento para uso de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según normativa vigente.

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del presente Documento Técnico será con una frecuencia de cada 2 años.
- La actualización se realizará en un periodo menor en caso se presenten las siguientes circunstancias:
  - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o manejo avalado por Guías de Práctica Clínicas internacionales.
  - Reciente aprobación de productos farmacéuticos por la agencia regulatoria nacional – DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA o EMA.
  - Indicaciones consideradas en el Documento Técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- El presente Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico del médico oncólogo tratante para la decisión del tratamiento.
- La elección del tratamiento médico oncológico se realizará valorando el estadio clínico, diagnóstico laboratorial, imagenológico, anatomopatológico y condición clínica del paciente.
- El diagnóstico patológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio patológico de otra institución, se procederá con su revisión por el Departamento de Patología, de no contar con material histológico suficiente se solicitará nueva biopsia del órgano afectado, nuevo aspirado de medula ósea y nueva biopsia de hueso.
- El diagnóstico molecular será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptarán estudios estandarizados pertenecientes al MINSA.

6.5.1 DEFINICIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas de estirpe monoclonal las cuales se acumulan en la médula ósea (MO), llevando a destrucción ósea y falla medular. Se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (8).

Se desconoce la causa del Mieloma Múltiple (MM). En la patogénesis se incluye la Gammapatía Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) y el MM asintomático. Se ha determinado que translocaciones que comprometen el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32, inician y mantienen el clon proliferativo, lo que se acompaña de otras alteraciones cromosómicas y desregulación de genes especialmente de las ciclinas D1, D2 o D3; llegando a constituir una clasificación pronóstica, donde el perfil genético juega un rol importante.

La progresión de la enfermedad en el MM se caracterizada por una inestabilidad genética donde se suman eventos, como la mutación de RAS, metilación de p16, alteraciones del oncogen myc, translocaciones secundarias, mutación de p53 y alteraciones del microambiente. Éstas son inducción de angiogénesis, supresión de inmunidad, aumento de Interleukina 6 (IL-6) y VEGF, aumento del RANKL y disminución de osteoprotegerina (9)(10)(11).

6.5.2 DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE

El diagnóstico del MM debe basarse en múltiples estudios de laboratorio, anatomo-patológicos, citometría de flujo y genéticos. Los exámenes utilizados están listados en la **Tabla N° 5** (4)(5).

Tabla N° 5. Exámenes para diagnóstico de Mieloma Múltiple

EXÁMENES	CARACTERÍSTICAS
Historial	Inespecífico.
Exploración física	Inespecífico.
Exámenes auxiliares	• Hemograma: conteo sanguíneo y diferencial. • Bioquímica: creatinina, electrolitos, calcio, albúmina, ácido úrico, LDH, β2 microglobulina, depuración de creatinina, proteinuria en orina de 24 horas.
Inmunología	• Dosaje de Inmunoglobulinas séricas cuantitativas. • Proteinograma Electroforético (PEF) en suero y orina. • Inmunofijación Electroforética (IFI) en suero y orina. • Dosaje de Cadenas Ligeras Libres (CLL) en suero. • Electroforesis de Proteínas Urinarias (UPEP). • Electroforesis de Inmunofijación de Orina (UIFE).
Imágenes	• Tomografía Computarizada (TC) corporal total de baja dosis: es superior a radiografías (Alta-Moderada, ASCO). • PET/CT F-18 FDG puede utilizarse al inicio del estudio (Alta-Moderada, ASCO). Se tienen las siguientes consideraciones (69)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76)(77)(78): - Diagnóstico inicial: primera elección en el diagnóstico inicial del plasmocitoma óseo solitario (NCCN guidelines). - Estadiaje: valora la extensión y severidad del Mieloma Múltiple, está incluido en el sistema de estadificación Durie-Salmón PLUS). - Respuesta al tratamiento: ayuda a predecir el pronóstico pre y post terapia de inducción y del trasplante autólogo en pacientes sintomáticos. - Monitorización de respuesta al tratamiento y seguimiento de la enfermedad. • Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de columna y RMN corporal total puede utilizarse al inicio del estudio (Alta-Moderada, ASCO), o survey óseo (en caso de no tener estas otras tecnologías).
Medula Ósea	• Aspirado unilateral de médula ósea y biopsia, incluyendo inmunohistoquímica (IHQ) y citometría de flujo multiparamétrica.
Patología	• Biopsia tisular, para confirmar presencia de Plasmocitoma (con IHQ).

EXÁMENES	CARACTERÍSTICAS
Molecular	Panel FISH de células plasmáticas en médula ósea [del13, del17p13, t(4;14), t(11; 14), t(14;16), t(14:20), amplificación 1q21, deleción 1p] (en caso de tener esta tecnología disponible).
Otros	• Proliferación de células plasmáticas. • Viscosidad sérica. • Matriz de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en la médula ósea, y/o panel de NGS en la médula ósea. Evaluar las células plasmáticas circulantes en la médula ósea según esté clínicamente indicado (en caso de tener esta tecnología disponible).

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Versión 4. 2020.

Los criterios de diagnóstico específicos para el Mieloma Múltiple (MM) activo han sido actualizados recientemente por el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés) e incluyen la presencia de células plasmáticas clonales más características de CRAB o 1 de los 3 nuevos biomarcadores (12):

Tabla N° 6. Criterios Diagnósticos de Mieloma Múltiple (9)

Criterios de Diagnóstico IMWG 2014
1. Células plasmáticas en médula ósea clónicas ≥ 10 % o Plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia. 2. Cualquiera o más de los siguientes eventos que definen el Mieloma (atribuidos a las células plasmáticas): • Hipercalcemia (mayor del límite superior normal). • Insuficiencia renal: creatinina sérica. > 2 g/dL o aclaramiento de creatinina, < 40 ml/min. • Anemia: hemoglobina < 10 g/dL o > 2 g/dL por debajo del límite inferior normal. 3. Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas (demostradas en estudios de imagen)

Nuevos Criterios Diagnósticos
1. Relación de cadenas ligeras libres de suero involucradas/no involucradas ≥ 100, y el nivel de cadenas ligeras involucradas libres en suero > 100 mg/dL o más. 2. Células plasmáticas clonales en médula ósea ≥ 60 %. 3. Dos o más lesiones focales demostradas en estudios de Resonancia Magnética (RMN).

Fuente: Rajkumar V, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538–48.

6.5.3 ESTADIAJE DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El estadiaje del MM se realiza según el sistema de la International Staging System (ISS), el cual se observa en la **Tabla N° 7.**

Tabla N° 7. Clasificación por estadios de International Staging System (ISS)

Estadio	International Staging System (ISS)	ISS Revisado (R-ISS)
I	Beta-2 microglobulina sérica < 3.5 mg/L, albúmina sérica ≥ 3.5 g/Dl	Estadío ISS I y anomalías cromosómicas de riesgo estándar por FISH o LDH sérico ≤ del límite superior de la normalidad
II	No Estadío ISS I o III	No Estadío R-ISS I o III
III	Beta-2 microglobulina ≥ 5.5 mg/L	Estadio ISS III y anomalías cromosómicas de alto riesgo por FISH o LDH sérica > del límite superior de la normalidad

Fuente: Chong WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia. 2014; 28(2): 269-77.
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; 33:2863-2869.

El R-ISS es un sistema de estadificación pronóstica simple y poderoso, y su uso está recomendado para estratificar a los pacientes con MM de manera efectiva con respecto al riesgo relativo de su supervivencia (13)(14). Idealmente se puede usar la clasificación asociada con perfil genético.

6.5.4 ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO

En pacientes con Mieloma Múltiple se recomienda evaluar el pronóstico mediante el Internacional Staging System Revisado (R-ISS)(14). Este índice considera los siguientes criterios:

- Beta-2 microglobulina.
- LDH elevado por encima del límite normal.
- Hemoglobina < 12 g/dL.
- Anormalidades cromosómicas detectadas por FISH:
  - Riesgo Alto: presencia de deleción del (17p), y/o traslocación t(4;14), y/o traslocación t(14,16).
  - Riesgo estándar: no anormalidades cromosómicas.

Tabla N° 8. Determinación del Pronóstico según R-ISS (13)

Riesgo	SG a 5 años	SLP a 5 años
Bajo	82 %	55 %
Intermedio	62 %	36 %
Alto	40 %	24 %

Fuente: 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; 33:2863-2869

6.5.5 TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

6.5.5.1 FASE DE INDUCCION PARA PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH)

En el caso del Mieloma Múltiple, los pacientes candidatos a TAPH, en el tratamiento de inducción, se recomiendan el uso de los siguientes esquemas:

Tabla N° 9. Recomendaciones generales para tratamiento de inducción en pacientes con Mieloma Múltiple candidatos a TAPH

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	Se recomienda el uso de un inhibidor de proteosoma con un fármaco inmunomodulador y Dexametasona como terapia de inducción preferida en pacientes elegibles para trasplante. Si un medicamento inmunomodulador no está disponible de inmediato, la Ciclofosfamida es un sustituto aceptable. No hay ensayos aleatorios que hayan intentado identificar el número óptimo de ciclos de inducción antes de la recolección de células madre (4)(5)(6). Regímenes preferidos: • Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona • Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona • Bortezomib-Talidomida-Dexametasona	**1, NCCN IA - IIB, ESMO Intermedia-Moderada, ASCO**
2.	Otros tratamientos de inducción para pacientes con MM candidatos a TAPH (útiles en ciertas circunstancias) son (4): • Bortezomib-Doxorubicina-Dexametasona (beneficio en la SLP en pacientes con deleción del17p13).	**1, NCCN**
	• Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona (para pacientes que no puedan recibir Bortezomib en tratamiento de inducción).	**2A, NCCN**
	• Ixazomib-Lenalidomida-Dexametasona (para pacientes que no puedan recibir Bortezomib en tratamiento de inducción).	**2B, NCCN**
	• Ciclofosfamida-Lenalidomida-Dexametasona (para pacientes que no pueden usar los esquemas previos)	**2A, NCCN**
	• Daratumumab-Bortezomib-Talidomida-Dexametasona (para pacientes que no pueden usar los esquemas previos).	**2A, NCCN**
3	• Dexametasona-Talidomida-Cisplatino-Doxorubicina-Ciclofosfamida-Etopósido-Bortezomib (VTD-PACE) (para pacientes con alta carga tumoral y/o compromiso extraóseo).	**2A, NCCN**

6.5.5.2 MANTENIMIENTO PARA PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE POST TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

El tratamiento de mantenimiento en pacientes post TAPH con inmunomoduladores representa un beneficio, por lo que se recomienda el uso de los siguientes esquemas:

Tabla N° 10. Recomendaciones generales para tratamiento de mantenimiento post TAPH

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	El tratamiento de mantenimiento en pacientes con MM candidatos a trasplante puede llevarse con: • Lenalidomida.	**1, NCCN IA, ESMO Alta-Fuerte, ASCO**
2.	Un mínimo de 2 años de terapia de mantenimiento se asocia con una mejor supervivencia, y se recomiendan mantener la terapia durante al menos este periodo de tiempo.	**Alta-Fuerte, ASCO**
3.	Otros regímenes recomendados de mantenimiento en pacientes con MM post TAPH que no toleren o no puedan recibir Lenalidomida pueden beneficiarse de mantenimiento con: • Izaxomib **(1, NCCN).** • Bortezomib **(2A, NCCN).** • Talidomida **(A, ASBMT).**	**2A, NCCN Baja/Intermedia - Moderada, ASCO A, ASBMT**
4	Útil en ciertas circunstancias: • Bortezomib-Lenalidomida	**2A, NCCN**

6.5.5.3 FASE DE INDUCCIÓN PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

El tratamiento de inducción en los pacientes con MM que no califican a TAPH puede ser individualizado, se deben considerar múltiples factores asociados a la enfermedad y factores específicos dependiente del paciente, como edad, comorbilidades, estatus performance, fragilidad y preferencias; por lo que se pueden utilizar tratamientos de inducción que considere los siguientes esquemas (4)(5)(6).

Tabla N° 11. Recomendaciones generales para tratamiento de inducción en pacientes no candidatos a TAPH

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	Las recomendaciones de tratamiento para pacientes con Mieloma Múltiple que no son elegibles para el trasplante deben individualizarse en base a la toma de decisiones compartida entre médicos y pacientes. Se deben considerar múltiples factores: específicos de la enfermedad, como estadios, anomalías citogenéticas, y factores específicos del paciente, como edad, comorbilidades, estado funcional, estado de fragilidad y preferencias del paciente.	**Intermedia - Fuerte, ASCO**

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
2.	El tratamiento inicial de pacientes con Mieloma Múltiple que no son elegibles para trasplante debe incluir, como mínimo, un nuevo agente (inmunomoduladores o inhibidor de proteosoma) y un esteroide (si es posible).	**Alta-Fuerte, ASCO**
3.	Los médicos y pacientes deben equilibrar la mejora potencial en la respuesta y el control de la enfermedad con un posible aumento de la toxicidad. La dosificación inicial debe individualizarse según la edad del paciente, la función renal, las comorbilidades, el estado funcional y el estado de fragilidad. La dosificación posterior puede adaptarse según la respuesta inicial y la tolerabilidad.	**Intermedia-Moderada, ASCO**
4.	Regímenes recomendados: • Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona • Daratumumab-Lenalidomida-Dexametasona • Lenalidomida-Dexametasona bajas dosis • Daratumumab-Bortezomib-Melfalán-Prednisona	**1, NCCN Intermedia/Alta – Fuerte, ASCO**
	Otros regímenes recomendados: • Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona • Ciclofosfamida-Lenalidomida-Dexametasona • Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona • Bortezomib-Dexametasona	**2A, NCCN IIIA, ESMO**
	• Bortezomib-Melfalán-Prednisona	**IA, ESMO**
	• Ciclofosfamida-Talidomida-Dexametasona	**IIC, ESMO**

6.5.5.4 TRATAMIENTO EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

La elección del tratamiento en el contexto de recaída depende de varios parámetros, como la edad, el estado funcional, las comorbilidades, el tipo de droga a usar, la eficacia y la tolerancia del tratamiento anterior, el número de líneas de tratamiento anteriores, las opciones de tratamiento restantes disponibles, el intervalo desde la última terapia y el tipo de recaída.

Tabla N° 12. Recomendaciones generales para tratamiento en Mieloma Múltiple refractario

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	Regímenes preferidos • Bortezomib-Dexametasona • Carfilzomib-Dexametasona • Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona • Daratumumab-Bortezomib-Dexametasona • Daratumumab-Lenalidomida-Dexametasona • Ixazomib-Lenalidomida-Dexametasona	**1, NCCN**

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
2.	Otros regímenes preferidos • Bortezomib-Doxorrubicina pegilada-Dexametasona • Lenalidomida-Dexametasona • Pomalidomida-Dexametasona	**1, NCCN**
3.	• Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona	**2A, NCCN IIA, ESMO**
4.	• Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona • Bortezomib-DT-PACE (VTD-PACE) • Carfilzomib-Ciclofosfamida-Dexametasona • Ciclofosfamida-Lenalidomida-Dexametasona • Daratumumab • Daratumumab-Carfilzomib-Dexametasona • Daratumumab-Pomalidomida-Dexametasona • Dexametasona-Talidomida-Cisplatino-Doxorrubicina-Ciclofosfamida-Etopósido (DT-PACE) • Ixazomib-Dexametasona • Ixazonib-Pomalidomida-Dexametasona	**2A, NCCN**

6.5.5.5 TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH)

El TAPH produce altas tasas de respuesta y sigue siendo el estándar de atención después de la terapia de inducción para pacientes con MM candidatos a trasplante. En 1996, se informaron los resultados de un primer ensayo aleatorizado; donde se demostró que el TAPH se asocia con tasas de estadísticamente significativamente más altas, además de un aumento de la SG y la SLE en comparación con la respuesta de pacientes similares tratados con terapia convencional. En 2003, los resultados de un segundo ensayo que comparó la terapia de dosis alta con la terapia estándar mostraron un aumento en la tasa de RC y una mejora en la SG (54 meses en el grupo de dosis alta en comparación con 42 meses para la terapia estándar) (16)(17).

Tabla N° 13. Recomendaciones generales para trasplante autólogo (TAPH)

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	• Para pacientes elegibles para trasplante, la TAPH es una opción después de la terapia de inducción primaria.	**1, NCCN**
2.	• Los pacientes deben ser referidos a un centro de trasplante para determinar la elegibilidad a trasplante.	**Intermedio-Moderado, ASCO**

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
3.	La edad cronológica (≤ 65 años) y la función renal no deben ser el único criterio usado para determinar la elegibilidad para el TAPH.	**Intermedio-Moderado, ASCO**
4.	Los agentes asociados con toxicidad a células madre tales como Melfalán y/o uso prolongado de inmunomoduladores, deben ser evitados en pacientes quienes son potencialmente candidatos para TAPH.	**Intermedio-Moderado, ASCO**
5.	Una amplia colecta de células madre (suficiente para más de 1 trasplante) debe ser considerado al inicio, debido a la preocupación por la limitada disponibilidad futura de las células madre después de la exposición a un tratamiento prolongado.	**Intermedio-Moderado, ASCO**
6.	El nivel mínimo de respuesta requerida para proceder a aun TAPH no está establecido para pacientes que recibieron terapia de inducción. Los pacientes deben ser referidos para trasplante independientemente de la profundidad de la respuesta.	**Intermedio-Moderado, ASCO**
7.	Melfalán 200 altas dosis es el régimen de acondicionamiento recomendado para TAPH.	**Intermedio-Moderado, ASCO**
8.	TAPH en tándem no debe recomendarse de forma rutinaria.	**Intermedio-Fuerte, ASCO**
9.	El TAPH de tardío puede usarse como consolidación para aquellos que no eligen proceder al trasplante inicialmente o en aquellos con respuesta al tratamiento de rescate.	**Intermedio-Moderado, ASCO**
10.	El trasplante alogénico para el Mieloma Múltiple no se recomienda de forma rutinaria, pero se puede considerar en pacientes seleccionados de alto riesgo o en el contexto de un ensayo clínico.	**Intermedio-Fuerte, ASCO**

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1. EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los eventos adversos que pueden aparecer en el tratamiento farmacológico del MM están en relación al grupo de fármacos utilizados (corticoides, inhibidores de proteosoma, inmunomoduladores, citostáticos, etc.), ya que cada grupo puede generar un tipo específico de toxicidad.

Tabla N° 14. Eventos adversos asociados al tratamiento sistémico

Inhibidores de Proteosoma	Efectos adversos más frecuentes
Bortezomib	Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 30%) en estudios clínicos incluyen: astenia (21%), diarrea (46%), náuseas (48%), estreñimiento (37%), neuropatía periférica (47%), vómitos (33%), pirexia (29%), trombocitopenia (52%), trastornos psiquiátricos (20%), anorexia (23%) neutropenia (49%), neuralgia (36%), leucopenia (33%) y anemia (43%).
Carfilzomib	Las reacciones adversas más comunes (que ocurren en al menos el 20% de los pacientes) incluyen: anemia (35%), neutropenia (32%), diarrea (30%), disnea (18%), fatiga (29%), trombocitopenia (26%), pirexia (24%), insomnio (16%), espasmo muscular (24%), tos (24%), infección del tracto respiratorio superior (22%), hipocalemia (20%).
Izaxomib	Las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) son: diarrea (42%), estreñimiento (34%), trombocitopenia (78%), neuropatía periférica (28%), náuseas (26%), edema periférico (25%), vómitos (22%) y dolor de espalda (21%).
Inmuno-moduladores	**Efectos adversos más frecuentes**
Lenalidomida	Las reacciones adversas más comunes (≥20%) incluyen: fatiga (43%), neutropenia (42%), estreñimiento (40%), diarrea (38%), calambres musculares (33%), anemia (31%), pirexia (27%), edema periférico (26%), náuseas (26%), dolor de espalda (25%), infección del tracto respiratorio superior (24%), disnea (23%), mareos (23%), trombocitopenia (21%), temblor (21%) y erupción cutánea (21%).
Talidomida	Las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) son: fatiga (79%), hipocalcemia (72%), edema (56%), estreñimiento (55%), neuropatía sensorial (54%), disnea (42%), debilidad muscular (40%), leucopenia (35%), neutropenia (31%), erupción cutánea/descamación (30%), confusión (28%), anorexia (28%), náuseas (28%), ansiedad/agitación (26%), astenia, temblor (26%), fiebre (24%), pérdida de peso (23%), trombosis/embolia (22%), neuropatía motora (22 %), aumento de peso (22%), mareos (20%) y piel seca (21%).
Pomalidomida	Las reacciones adversas más comunes (≥ 30%) incluyen: fatiga y astenia (57%), neutropenia (53%), anemia (38%), estreñimiento (35%), náuseas (36%), diarrea (34%), disnea (35%), infecciones del tracto respiratorio superior (37%), dolor de espalda (34%) y pirexia (23%).
Quimioterapia	**Efectos adversos más frecuentes**
Ciclofosfamida	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen (no porcentaje determinado): neutropenia, neutropenia febril, fiebre, alopecia, náuseas, vómitos y diarrea.

Quimioterapia	Efectos adversos más frecuentes
Etopósido	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen: leucopenia (91%), neutropenia (17%), trombocitopenia (23%), anemia (72%), náuseas o vómitos (37%), anorexia (16%), mucositis (11%), estreñimiento (8%), dolor abdominal (7%), diarrea (6%), alteración del gusto (6%), astenia (39%), alopecia (33%), escalofríos o fiebre (24%) y mareos (5%).
Doxorubicina	Las reacciones adversas más comunes (> 20%) son astenia (40%), fatiga (36%), fiebre (21%), anorexia (20%), náuseas (46%), vómitos (32%), estomatitis (41%), diarrea (20%), estreñimiento (31%), síndrome de manos y pies (50%), erupción cutánea (28%), neutropenia (35%), trombocitopenia (45%) y anemia (43%).
Vincristina	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia ≥ 30%) en estudios clínicos incluyen estreñimiento (57%), náuseas (52%), pirexia (43%), fatiga (41%), neuropatía periférica (39 %), neutropenia febril (38%), diarrea (37%), anemia (34%), disminución del apetito (33%) e insomnio (32 %).
Cisplatino	Las reacciones adversas comunes son: náuseas y vómitos (76 %), nefrotoxicidad (28 - 36 %), mielosupresión (25 - 30 %), anafilaxia (1 – 20%), neurotoxicidad (duración y dosis dependiente) y ototoxicidad (31%).
Dexametasona	Las reacciones adversas más comunes son (no porcentaje determinado): trastornos cardiovasculares, dermatológicos, endocrinos, de líquidos y electrólitos, gastrointestinales, metabólicos, musculoesqueléticos, neurológicos/psiquiátricos, oftálmicos, depósitos de grasa anormales, disminución de la resistencia a la infección, hipo, aumento o disminución de la motilidad y número de espermatozoides, malestar general y aumento de peso.

Fuente: FDA (Food and Drug Administration).

6.6.2. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se requiere de un sistema adecuado que evalúe todos los parámetros (bioquímicos, moleculares, patológicos, etc.) que evalúan respuesta al tratamiento. Para clasificar la respuesta se recomiendan los criterios de respuesta del IMWG.

Tabla N° 15. Recomendaciones generales para evaluación de respuesta al tratamiento

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	Los criterios de respuesta revisados del IMWG deben usarse para la evaluación de la respuesta	**Alta-Fuerte, ASCO**
2.	El objetivo de la terapia inicial para pacientes elegibles para trasplante debe ser lograr la mejor profundidad de remisión. El estado negativo de Enfermedad Mínima Residual (MRD, en inglés) se ha asociado con mejores resultados, pero no debe usarse para guiar los objetivos del tratamiento fuera del contexto de un ensayo clínico.	**Alta-Moderada, ASCO**

Tabla N° 16. Criterios de evaluación de respuesta al tratamiento (6)(18)

RESPUESTA	CRITERIOS IMWG
Respuesta Completa Estricta	Respuesta Completa (RC) más la relación de Cadenas Ligeras Libres (CLL) normal y ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica[a] o inmunofluorescencia[b].
Respuesta Completa (RC)	Inmunofijación negativa en suero y orina y desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos y < 5 % de células plasmáticas en la médula ósea[a].
Respuesta Parcial Muy Buena (RPMB)	Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis o reducción de ≥ 90 % en proteína M en suero más nivel de proteína M en orina < 100 mg/24h
Respuesta Parcial (RP)	• ≥ 50 % de reducción de la proteína M sérica y reducción de la proteína M en orina de 24 horas en ≥ 90 % o hasta 200 mg/24h. • Si la proteína M en suero y orina no se puede medir, se requiere una disminución de ≥ 50 % en la diferencia entre los niveles de Cadenas Ligeras Libres (CLL) involucradas y no involucradas en lugar de los criterios de proteína M. • Si la proteína M en suero y orina no se puede medir, y el ensayo de cadenas ligeras libres de suero tampoco es medible, se requiere una reducción del ≥ 50 % en las células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre que el porcentaje de células plasmáticas de la médula ósea basal sea ≥ 30 %. Además de los criterios mencionados anteriormente, si está presente al inicio del estudio, también se requiere una reducción de ≥ 50 % en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos.
Respuesta Mínima	No Aplica
Enfermedad Estable	No reúne los criterios de RC, RPMB, RP o Progresión de Enfermedad.
Meseta	No Aplica.
Progresión de Enfermedad[c]	Aumento de ≥ 25 % del valor de respuesta más bajo en uno o más de los siguientes: • Componente M en suero y/o (el aumento absoluto debe ser de ≥ 0.5 g/dL)[d]. • Componente M de orina y/o (el aumento absoluto debe ser de ≥ 200 mg/24h). • Solo en pacientes sin niveles medibles de proteína M en suero y orina; la diferencia entre los niveles de Cadenas Ligeras Libres (CLL) involucrados y no involucrados. El aumento absoluto debe ser > 10 mg/dL • Porcentaje de células plasmáticas de la médula ósea; el porcentaje absoluto debe ser ≥ 10 %[e] • Desarrollo definitivo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos o aumento definitivo del tamaño de las lesiones óseas existentes o plasmocitomas de tejidos blandos. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido ≥ 11.5 mg/dL o 2.65 mmol/L) que puede atribuirse únicamente al trastorno proliferativo de células plasmáticas.

RESPUESTA	CRITERIOS IMWG
Recaída	La recaída clínica requiere uno o más de los siguientes criterios: • Indicadores directos del aumento de la enfermedad y/o disfunción del órgano terminal (características de CRAB)[d] No se usa para calcular el tiempo hasta la progresión o la supervivencia sin progresión, pero se enumera aquí como algo que se puede informar opcionalmente o para su uso en la práctica clínica. • Desarrollo de nuevos plasmocitomas en tejidos blandos o lesiones óseas. • Aumento definitivo en el tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas existentes. Un aumento definitivo se define como un aumento del 50% (y al menos 1 cm) medido en serie por la suma de los productos de los diámetros cruzados de la lesión medible. • Hipercalcemia (> 11.5 mg/dL [2.65 mmol/L]). • Disminución de la hemoglobina de ≥ 2 g/dL (1.25 mmol/L). Aumento de la creatinina sérica en 2 mg/dL o más (177 mmol/L o más).
[a] No se necesita confirmación con biopsia repetida de médula ósea. [b] La presencia / ausencia de células clonales se basa en la relación kappa / lambda. Una relación anormal kappa / lambda por inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Una relación anormal que refleja la presencia de un clon anormal es kappa / lambda de > 4: 1 o < 1: 2. [c] Todas las categorías de recaída requieren dos evaluaciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes de la clasificación como recaída o progresión de la enfermedad y/o la institución de cualquier nueva terapia. En los criterios de IMWG, los pacientes con RC también deben cumplir con los criterios para la enfermedad progresiva que se muestran aquí como clasificados como enfermedad progresiva con el propósito de calcular el tiempo hasta la progresión y la supervivencia sin progresión. Las definiciones de recaída, recaída clínica y recaída de RC no deben usarse para calcular el tiempo hasta la progresión o la supervivencia sin progresión. [d] Para la enfermedad progresiva, los aumentos de los componentes M en suero de ≥ 1 mg/dL son suficientes para definir la recaída si el componente M inicial es de ≥ 5 g/dL. [e] Recaída de RC tiene el 5% de corte frente al 10% para otras categorías de recaída. Para calcular el tiempo hasta la progresión y la supervivencia sin progresión, los pacientes con RC también deben evaluarse utilizando los criterios enumerados anteriormente para la enfermedad progresiva.	

6.6.3. SEGUIMIENTO

El seguimiento del paciente después de haber alcanzado una respuesta favorable al tratamiento involucra una reevaluación de la respuesta que se pautara según las siguientes recomendaciones.

Tabla N° 17. Seguimiento del paciente con Mieloma Múltiple

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	Se recomienda evaluar la profundidad de respuesta con cada ciclo. La frecuencia de la evaluación una vez que se alcanza la mejor respuesta o en la terapia de mantenimiento se puede evaluar con menos frecuencia, pero como mínimo cada 3 meses.	**Baja-Débil, ASCO**

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
2.	Imagenología: • Se ha demostrado que la tomografía computarizada (TC) de baja dosis en todo el cuerpo es superior a la exploración esquelética realizada con radiografías simples y es el método preferido para la vigilancia ósea basal y de rutina. • F-18 FDG-PET/CT y/o RMN pueden usarse como alternativas al inicio del estudio. También se pueden usar en situaciones selectas (Ejm: Mieloma Múltiple latente de estratificación de riesgo, para controlar la respuesta del Mieloma no secretor y oligosecretor, y si la TC o la encuesta esquelética no son concluyentes). • F-18 FDG-PET/CT está indicado en el seguimiento de la enfermedad; los cambios metabólicos evaluados por PET/CT proporcionan una valoración más temprana de la respuesta comparada con RMN. Asimismo, se recomienda para distinguir el Mieloma Múltiple latente del activo.	**Alta-Moderada, ASCO**

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 La Dirección de Medicina y la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, serán los responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.2 Los Departamentos de Oncología Médica, Patología, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear serán los responsables de realizar la evaluación y el seguimiento de la implementación del presente Documento Técnico.

7.3 El Departamento de Oncología Médica, será responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico.

7.4 Departamento de Medicina Nuclear, será responsable de realizar la evaluación del estudio de PET/CT con las indicaciones adecuadas descritas en el presente Documento Técnico.

7.5 Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de Práctica Clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Indicadores para evaluar la implementación del Documento Técnico.

ANEXO N° 3: Esquemas de tratamiento de inducción en MM candidatos a TAPH.

ANEXO N° 4: Esquemas de tratamiento de Mantenimiento post TAPH.

ANEXO N° 5: Esquemas de tratamiento de inducción para MM no candidatos a TAPH.

ANEXO N° 6: Esquemas de tratamiento refractario.

ANEXO N° 1.
GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Multiple Myeloma. Version 4. 2020.	Según nivel de evidencia y consenso con ≥ 85 % de los miembros del panel.	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Mayo 2020
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2017	Enero 2017
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.	Revisión sistemática que fue desarrollado por un panel de expertos multidisciplinario, que incluyó un representante del paciente y un miembro del personal de guías de ASCO con experiencia en metodología de investigación en salud.	Se realiza una calificación considerando: - Fuerza de recomendación: Fuerte, Moderada y Débil. - Fuerza de evidencia: Alta, Intermedia y Baja.	2019	Abril 2019
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation	Guía basada en los criterios establecidos por el Comité Directivo para las Revisiones Basadas en la Evidencia de ASBMT, adaptados de las recomendaciones originales del Grupo de Revisión de Calificación de la Red de Guías Intercolegiales de Escocia.	Grados de recomendación: A, B, C y D.	2015	Marzo 2015

OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.

ANEXO N° 2.
INDICADOR PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO

INDICADOR A	
Nombre del indicador	Aplicación del Documento Técnico (DT): Tratamiento Médico Oncológico del Mieloma Múltiple como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Numerador: Número de solicitudes realizadas para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME, según los lineamientos descritos en el DT "Tratamiento Médico Oncológico del Mieloma Múltiple", durante el mes. Denominador: Número de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple durante el mes.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el manejo multidisciplinario indicado y verificar el sello de administración del Servicio de Quimioterapia Ambulatoria.
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de Mieloma Múltiple candidato a recibir tratamiento de primera línea con Bortezomib/Talidomida/Dexametasona. Se realiza la solicitud para la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO N° 3.
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN FASE DE INDUCCIÓN PARA PACIENTES CANDIDATOS A TAPH

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
19 - 21	Bortezomib	1.3 mg/m²	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	NCT00378105	66	RP: 100 % RPMB: 74 %	-
	Lenalidomida	15 - 25 mg	VO	Días 1 - 14, cada 21 días	IFM 2008	31	RPMB: 58 %	A los 3 años: SLP: 77 % (0.57 - 0.88), SG: 100 %
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 28 días	SWOG S077	525	RPMB: 27.8 % TRG: 81 %	SLP: 43 vs. 30 meses (HR: 0.71; 96 % CI, 0.56 - 0.90) SG: 75 vs. 64 meses (HR: 0.709; 95 % CI, 0.52 - 0.95
22 - 25	Bortezomib	1.3 mg/m²	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	EVOLUTION	140	RC: 22 % RPMB: 41 % TRG: 75 %	A un año: SLP: 88 %, SG: 100 %
	Ciclofosfamida	900 mg/m²	EV	Día 1, cada 28 días	German DSMM Xia	200	RC: 12.5 % RP: 71.5 % TRG: 84 %	-
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 28 días	Reeder et al.	63	RPMB: 62 % TRG: 89 %	A los 5 años: SLP: 42 % (0.31 - 0.57), SG: 70 % (0.59 - 0.82)

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
26 - 28	Bortezomib	1.3 mg/m²	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	NCT01134484	480	RC: 31 %	-
	Talidomida	100 - 200 mg	VO	Días 1 - 28, cada 28 días	GIMEMA trial	44	RC: 11 % RPMB: 36 % TRG: 94 %	-
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1 - 4 y 9 - 12, cada 28 días	PETHEMA/GEM	386	RC: 35 % RPMB: 25 %	SLP: 56 vs. 28 meses
29 - 32	Carfilzomib	20/27 mg/m²	EV	Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, cada 28 días	NCT01029054	53	RC: 42 %	SLP a un año: 92 %
	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días	Korde et al.	41	RC/RCe: 68 % RPMB: 88 % TRG: 96 %	-
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días	Zimmerman et al.	76	RC: 78 % RCe: 74 % RPMB: 91 %	A los 4 años: SLP: 86 % SG: 95 %
33	Ixazomib	4 mg	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días	NCT01217957	64	RC: 27 % RCe: 11 % RPMB: 31 % TRG: 92 %	-
	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días				

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
34	Ciclofosfamida	300 mg/m^2	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días	NCT00478218	53	RPMB: 47 % RP: 85 %	SLP: 28 meses (95 %, CI:22.7 - 32.6) SG a los 2 años: 87 % (95 % CI: 78 - 96)
	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días				
35	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	HOVON-65/GMMG-HD4	827	RC: 7 % RPMB:42 %	SLP: 28 meses, 0.74 (0.62 - 0.89) SG: NA; 0.77 (0.60 - 1.00)
	Doxorubicina	9 mg/m2	EV	Días 1 - 4, cada 28 días				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1 - 4, 9 - 12 y 17 - 20, cada 28 días				
36	Daratumumab	16 mg/kg	EV	Días 1, 8, 15 y 22 en ciclos de 28 días, los ciclos 1 - 2, luego cada 15 días los ciclos 3 - 4	CASSIOPEIA	1085	RCe: 39 % vs 26 %	-
	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días				
	Talidomida	100 mg	VO	Días 1- 28				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23, cada 28 días				

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
37	Bortezomib	1 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	Barlogie et al.	303	RcC: 83 %	A los 2 años: SLE: 84 % SG: 86 %
	Talidomida	200 mg	VO	Días 1- 28				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1-4, cada 28 días				
	Cisplatino	10 mg/m2	EV	Días 1-4, cada 28 días				
	Etopósido	40 mg/m2	EV	Días 1-4, cada 28 días				
	Ciclofosfamida	400 mg/m2	EV	Días 1-4, cada 28 días				
	Doxorubicina	10 mg/m2	EV	Días 1-4, cada 28 días				

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, SLE: Sobrevida libre de eventos, RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial, RPMB: Respuesta parcial muy buena, RcC: Respuesta casi completa, RCe: Respuesta completa estricta.

ANEXO N° 4.
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO POST TAPH

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
35	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Cada 2 semanas por 2 años	HOVON-65/GMMG-HD4	827	RC: 7 % RPMB:42 % RcC: 47 % vs. 29 %	SLP: 28 meses, 0.74 (0.62 - 0.89) SG: NA; 0.77 (0.60 - 1.00)
38	Lenalidomida	10 mg	VO	Días 1-21, cada 28 días, por 2 años	NCT00430365	614	RC: 29 % RPMB: 55 %	A los 4 años: SLP: 43 % (HR: 0.5; p < 0.001)
39	Ixazomib	3 mg	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días, ciclos 1 – 4	TOURMALINE-MM3	656	RC: 15 % RPMB: 54 %	SLP: 26.5 vs. 21.3 meses
		4 mg	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días, ciclos 5 - hasta completar 2 años				
40	Talidomida	200 mg	VO	Diarios	Maiolino et al.	213	RC + RPMB: 50 %	A los 2 años: SLP 64 % vs. 30 %, 36 vs. 19 meses
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1 - 4 cada 28 días				

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, SLE: Sobrevida libre de eventos, RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial, RPMB: Respuesta parcial muy buena, RcC: Respuesta casi completa, RCe: Respuesta completa estricta.

ANEXO N° 5.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN FASE DE INDUCCIÓN PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A TAPH

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
41	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	NCT00378105	66	RC: 29 % RPMB: 27 %	A los 18 meses: SLP: 75 % SG: 97 %
	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 14, cada 28 días, por 2 años				
	Dexametasona	20 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 28 días				
42	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días	NCT00098475	445	TRG: 79 % RC: 5 % RPMB: 30 %	A los 12 meses: SG: 96 %
	Dexametasona	20 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días				
43	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	UPFRONT	502	TRG: 73 % RC: 3 %	-
	Dexametasona	20 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 28 días				

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
44	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 8 y 15, cada 28 días	Zepeda et al.	20	TRG: 95 % RcC: 10 % RPMB: 55 %	-
	Ciclofosfamida	300 mg/m^2	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días				
	Dexametasona	20 - 40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días				
45	Ciclofosfamida	300 mg/m^2	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días	NCT00478218	53	RP: 85 % RPMB: 47 %	A los 2 años: SG: 87 % (95% CI: 78 - 96)
	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días				
46	Ciclofosfamida	500 mg	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días	NCT68454111	849	TRG: 63.8 % vs. 32.6 % RC: 13.1 % vs. 2.4 % RPMB: 16.9 % vs. 1.7 %	SLP: 12.4 vs. 13 meses SG: 30.6 vs. 33.2 meses
	Talidomida	50 - 200 mg	VO	Días 1 - 28, cada 28 días				
	Dexametasona	20-40 mg	VO	Días 1-4 y 15-18, cada 28 días				

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
47	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32	NCT00111319	682	RP: 70 % RC: 30 %	-
	Melfalán	9 mg/m^2	EV	Días 1 - 4				
	Prednisona	60 mg/m^2	VO	Días 1 - 4				

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, SLE: Sobrevida libre de eventos, RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial, RPMB: Respuesta parcial muy buena, RcC: Respuesta casi completa, RCe: Respuesta completa estricta.

ANEXO N° 6.
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO REFRACTARIO

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
48	Daratumumab	16 mg/kg	EV	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días en los ciclos 1 y 2, luego en los días 1 y 15 en los ciclos 3 - 6, y luego una vez al mes en el resto de los ciclos.	POLLUX	569	TRG: 92.9 % vs. 76.4 % RC: 43.1 % vs. 19.2 %	A los 12 meses: SLP: 83.2 % (95 % CI, 78.3 - 87.2)
	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días				
49 – 50	Bortezomib	1.3 mg/m2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	Mikhael et al.	638	TRG: 67 % RC: 11 % RPMB: 22 % RP: 18 %	-
	Dexametasona	20 - 40 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 28 días	Jagannath et al.	54	RC+ RP: 50 %	-
51 – 52	Carfilzomib	20/27 mg/m^2	EV	Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, cada 28 días	CHAMPION-1	116	TRG: 77 % RC: 67 % RPMB: 35 % RP: 40 %	SLP: 12.6 vs. 10.7 meses (95% CI, 9.2 - 12.5)
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días	Berdeja et al.	104	TRG: 77 % RC: 35 % RCe; 2 %	SLP: 5.3 meses (3.8 -10.2)

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
53	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 21 días	NCT00103506	646	RC+ RP: 44 % vs. 41 % RC: 4 % vs. 2 % RcC: 9 % vs 8 %	-
	Doxorubicina liposomal	30 mg/m^2	EV	Día 4, cada 21 días				
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8 y 15, cada 21 días				
54	Daratumumab	16 mg/kg	EV	Días 1, 8 y 15, cada 21 días en los ciclos 1 - 3, luego en el día 1 en los ciclos 4 - 8, y luego una vez al mes en el resto de los ciclos.	NCT02136134	498	TRG: 82.9 % vs. 63.2 % RC: 14.6 % vs. 6.8 % RCe: 4.6 % vs. 2.1 % RPMB: 40 % vs. 20 %	-
	Bortezomib	1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 21 días				
	Dexametasona	20 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 21 días				
55, 56	Ixazomib	4 mg	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días	NCT01217957	65	RPMB: 58 %	-
	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días	TOURMALINE-MM1	772	TRG: 78 % vs. 72 %	SLP: 20.6 vs. 14.7 meses
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días				

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
57	Lenalidomida	25 mg	VO	Días 1 - 21, cada 28 días	NCT00056160	177	RC + RP: 61 % vs. 19 % RC: 14.1 % vs. 0.6 %	SG: 29.6 vs. 20.2 meses
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1 - 4, 9 - 12 y 17 - 20, cada 28 días				
58, 59	Bortezomib	1 - 1.3 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 21 días	NCT00153933	38	> RP: 87 %	SG: 37 meses
	Lenalidomida	5-15 mg	VO	Días 1 - 14, cada 21 días	NCT00378209	64	RP: 64 %	SLP: 9.5 meses SG: 30 meses
	Dexametasona	20 - 40 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 21 días				
60	Daratumumab	8 - 16 mg/kg	EV	Días 1, 8 y 15, cada 21 días en los ciclos 1 - 3, luego en el día 1 en los ciclos 4 - 8, y luego una vez al mes en el resto de los ciclos.	NCT00574288	72	TRG: 36 %	SLP: 5.6 meses (95 % CI, 4.2 - 8.1)

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLÍNICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
61 - 64	Ixazomib	4 mg	VO	Días 1, 8 y 15, cada 28 días	NCT00932698	55	RP: 15 % EE: 76 %	-
		0.24 - 2.23 mg/m^2	VO	Días 1, 4, 8 y 11, cada 21 días	NCT01415882	33	TRG: 34 %	SLE: 11.5 meses (95 % CI, 5.1 - 19.5) SG: 93 % a los 6 meses
	Dexametasona	20 - 40 mg	VO	Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, cada 21 - 28 días	NCT01415882	71	TRG: 54 % RCe: 1 % RC: 1 % RPMB: 10 %	SLE: 8.4 meses (95 % CI, 4.5 - 12.8)
65 - 66	Bortezomib	1 mg/m^2	SC	Días 1, 4, 8 y 11, cada 28 días	Andoh et al.	40	> RP: 65 % RPMB: 12.5 % RC: 5 %	SLP: 8 meses (95 % CI, 2.0 - 14.0) SG: 20 meses (95 % CI, 17.1 - 22.9)
	Talidomida	200 mg	VO	Días 1- 28	Lakshman et al.	141	> RP: 54.4 % RPMB: 10.3 %	SLP: 3 meses (95 % CI, 1.9 - 3.9) SG: 8.1 meses (95 % CI, 6.2 - 9.9)

REFERENCIAS	MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	ESTUDIO	N°	BENEFICIO CLINICO	
							Respuesta	Ganancia absoluta en sobrevida
67 - 68	Talidomida	200 mg	VO	Días 1 - 28	Lee et al.	236	RP: 32 % RC: 16 %	-
	Dexametasona	40 mg	VO	Días 1 - 4, cada 28 días				
	Cisplatino	10 mg/m^2	EV	Días 1 - 4, cada 28 días				
	Etopósido	40 mg/m^2	EV	Días 1 - 4, cada 28 días	Srikanth et al.	26	TRG: 59 %	SLP: 10 vs. 3 meses SG: 10 vs. 7 meses
	Ciclofosfamida	400 mg/m^2	EV	Días 1 - 4, cada 28 días				
	Doxorubicina	10 mg/m^2	EV	Días 1 - 4, cada 28 días				

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, SLE: Sobrevida libre de eventos, RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial, RPMB: Respuesta parcial muy buena, RcC: Respuesta casi completa, RCe: Respuesta completa estricta.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016; 43(6): 676–681.
2. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012. Registro de Epidemiología y Estadística del Cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Volumen 5, Lima 2016.
3. Kinga A, Gooding S, and Ramasamy K. Managing multiple myeloma in the over 70s: A review. Maturitas. 2015; 80(2):148-54.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 4. 2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
5. Moreau P, San Miguel P, Sonneveld MV, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.. Ann Oncol. 2017; 28 (Suppl 4): vi52–vi61.
6. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, Lacy M, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019 May 10; 37 (14):1228-1263.
7. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1155-1166.
8. Wildes TM, Rosko A, and Tuchman SA. Multiple Myeloma in the Older Adult: Better Prospects, More Challenges. J Clin Oncol. 2014; 32(24): 2531–2540.
9. Rajkumar V, et al. CME Information: Multiple Myeloma: 2018 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. Am J Hematol. 2018;93: 1091–1110.
10. Guía de Práctica Clínica de Mieloma Múltiple. INEN, 2013. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/03072014_GU%C3%8DA_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_MIELOMA_M%C3%9ALTIPLE.pdf.
11. Martino A, Sainz J, Buda G, Jamroziak K, Reis RM, Garcia-Sanz R, et al. Genetics and molecular epidemiology of multiple myeloma: The rationale for the IMMEnSE consortium (Review). Int J Oncol. 2012; 40(3):625-38.
12. Rajkumar V, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15: e538–48.
13. Chong WJ, Dispenzieri A, Chim CS; Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia. 2014; 28(2): 269-77.
14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015; 33:2863-2869.
15. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. Blood. 2015; 125: 3076–3084.
16. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med. 1996; 335:91-97.
17. Child J, Morgan G, Davies F, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003; 348:1875-1883.
18. Kumar S, Paiva B, Anderson K, Durie B, Landgren O,Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016; 17: e335.
19. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010; 116:679-686.

20. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. J Clin Oncol. 2014; 32:2712-2717.
21. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open- label, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389: 519-527.
22. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood 2012; 119: 4375-4382.
23. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. Leukemia. Original Article. 2009 Jul; 23 (7):1337-1341.
24. Knop S, Liebisch P, Wandt H, et al. Bortezomib, IV cyclophosphamide, and dexamethasone (VelCD) as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Results of an interim analysis of the German DSMM Xia trial. 2009; 27: 8516-8516.
25. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Br J Haematol.2014;167:563-565.
26. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet 2010; 376:2075-2085.
27. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. Cancer 2010; 116: 3143-3151.
28. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 2012; 120:1589-1596.
29. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. Blood 2012; 120: 1801-1809.
30. Korde N, Zingone A, Kwok M, et al. Phase II clinical and correlative study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) in newly diagnosed Multiple Myeloma (MM) patients]. Blood 2012;120: Abstract 732.
31. Korde N, Zingone A, Kwok M, et al. Phase II clinical and correlative study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone followed by lenalidomide extended dosing (CRD-R) induces high rates of MRD negativity in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients [Abstract]. Blood 2013 Vol. 122; 538-538.
32. Zimmerman T, Raje NS, Vij R, et al. Final Results of a Phase 2 Trial of Extended Treatment (tx) with Carfilzomib (CFZ), Lenalidomide (LEN), and Dexamethasone (KRd) Plus Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). Presented at: the 58th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; 2016; San Diego, CA (suppl: abstract 1142).
33. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. Lancet Oncol 2014; 15: 1503- 1512.
34. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. Am J Hematol 2011; 86: 640-645.

35. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van Der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012; 30: 2946-2955.
36. Moreau P, Attal P, 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 Jul 6; 394(10192): 29-38.
37. Barlogie B, Anaissie E, Van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol 2007; 138: 176-185.
38. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1782-1791.
39. Dmiopoulos MA, Gay F, Schejesvold FH, et al: Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2019; 393:253-264.
40. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. Am J Hematol. 2012; 87: 948-952.
41. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010; 116:679-686.
42. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11: 29-37.
43. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. J Clin Oncol 2015; 33: 3921-3929
44. Zepeda J, Duggan P, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBORD) is a feasible and active regimen for non- transplant eligible multiple myeloma patients. Blood 2014; 124: 5751-5751.
45. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. Lancet Oncol 2014; 15: 1503- 1512.
46. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. Am J Hematol 2011; 86: 640-645.
47. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359: 906-917
48. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. Blood 2011; 118: 1231-1238.
49. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. Br J Haematol 2009; 144: 169-175.
50. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol 2004; 127: 165-172.
51. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2016; 127: 3360-3368.
52. Berdeja JG, Rifkin RM, Lyons R, et al. Once-Weekly Carfilzomib with Dexamethasone Demonstrated Promising Safety and Efficacy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Regardless of Age and Prior Bortezomib Exposure. Blood 2016; 128: 2129-2129.

53. Orlowski R, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007; 25: 3892-3901.
54. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 754-766.
55. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 374: 1621- 1634.
56. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007; 357: 2133-2142.
57. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2009; 27: 5713-5719.
58. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. Blood 2014; 123:1461-1469.
59. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 373: 1207-1219.
60. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2014; 124: 1047-1055.
61. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Blood 2014; 124: 1038-1046.
62. Kumar SK, LaPlant B, Roy V, et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. Blood Cancer J 2015; 5: e338.
63. Kumar SK, Laplant BR, Reeder CB, et al. Randomized phase 2 trial of two different doses of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. Blood 2015; 126: 3050-3050.
64. Buda G, Orciuolo E, Galimberti S, et al. VDTPACE As Salvage Therapy For Heavily Pretreated MM Patients. Blood 2013; 122: 5377.
65. Andoh S, Togano T, Itoi S, et al. Efficacy and Safety of VTD-PACE Regimen in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia; 17: e57.
66. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2018 Feb; 93 (2): 79-186.
67. Lee C, 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: 2732-2739.
68. Srikanth M, Davies FE, Wu P, et al. Survival and outcome of blastoid variant myeloma following treatment with the novel thalidomide containing regime DT-PACE. Eur J Haematol 2008; 81: 432-436.
69. Mihailovic J, Goldsmith SJ. Mieloma múltiple: 18F-FDG- PET / CT y diagnóstico por imagen. Semin Nucl Med. 2015 enero; 45 (1): 16-31.
70. Bailly, C., Carlier, T., Jamet, B. y col. 18 F-FDG PET / CT en mieloma múltiple: ideas críticas y direcciones futuras. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019; 46, 1048-1050.
71. Cavo M, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2017 Apr; 18(4): e206-e217.
72. Aleksander K, Thorsten B, Bernhard P. Imaging of Multiple Myeloma. Fortschr Röntgenstr 2019; 191: 805–816.
73. Madduri D, Barlogie B. PET-CT in Myeloma: Current Overview and Future Directions. PET Clin. 2019 Jul; 14(3):411-418.

74. Bailly C, et al. Imagen PET para la evaluación inicial de la estadificación y la terapia en pacientes con mieloma múltiple. Revista internacional de ciencias moleculares, 2017; 18 (2), 445.
75. Deng, S., Zhang, B., Zhou, Y., Xu, X., Li, J., Sang, S., & Zhang, W. The Role of 18F-FDG PET/CT in Multiple Myeloma Staging according to IMPeTUs: Comparison of the Durie-Salmon Plus and Other Staging Systems. Contrast media & molecular imaging, 2018.
76. De Waal, et al. Nuclear medicine imaging of multiple myeloma, particularly in the relapsed setting. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017; 44, 332–341.
77. Sachpekidis, C., Goldschmidt, H., & Dimitrakopoulou-Strauss, A. Positron Emission Tomography (PET) Radiopharmaceuticals in Multiple Myeloma. Molecules (Basel, Switzerland), 2019; 25(1), 134.
78. Sollini M., Galimberti S., Boni R., Erba P.A. Diagnostic Applications of Nuclear Medicine: Multiple Myeloma. In: Strauss H., Mariani G., Volterrani D., Larson S. (eds) Nuclear Oncology. Springer, Cham. 2017.