

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Cuadernos de Hematología

*Dra. Beatriz Aguado Bueno¹
Dra. Carmen Martínez-Chamorro²
Dra. Isabel Vicuña Andrés¹
Dr. Adrián Alegre Amor¹*

*¹Servicio de Hematología
Hospital Universitario de la Princesa
Madrid*

*²Servicio de Hematología
Hospital Universitario Quirón. Madrid*

Resumen

- La disponibilidad de nuevos agentes como el bortezomib, la talidomida y la lenalidomida, que son eficaces en pacientes con MM refractarios o en recidiva, han cambiado el pronóstico global de esta patología.
- En general, siempre deben utilizarse los nuevos fármacos, si la situación clínica lo permite, puesto que la respuesta y la supervivencia con estos nuevos fármacos es superior que con la terapia estándar (dexametasona o quimioterapia).
- La asociación de los nuevos agentes con esteroides entre sí o con quimioterapia incrementa la tasa de repuestas y su duración respecto a la monoterapia.
- No existe un esquema estándar ideal para el rescate del MM en recaída, siendo necesario considerar diversos factores individuales al elegir la pauta de rescate, factores relacionados con el tipo de terapia previa, duración de respuesta, toxicidad, edad del paciente, tipo de recaída, etc.,
- En las recaídas tardías, tras más de 2 años de la terapia previa, se puede emplear el mismo esquema de tratamiento, incluyendo el TASPE.

- Los esquemas LenaDexa, VelDex, PAD, RAD, V-MPT, TaCyDex, LeCyDex, V-AMP u otros muchos son ejemplos de combinaciones eficaces para el MM en recaída. Conviene seguir unas pautas generales de uso secuencial sin asociar excesivos agentes y valorando las repuestas previas.
- La prolongación del tratamiento, si es eficaz y si hay tolerancia, se asocia con mejor respuesta y supervivencia, estando en estudio el papel del mantenimiento. En este contexto a largo plazo los agentes orales como la lenalidomida a dosis estándar o bajas, podrían ser óptimos, aunque está por definir su impacto real y la duración más recomendable.
- Es necesario evaluar la eficacia, la tolerancia y la relación coste/eficacia de las pautas de rescate y uso prolongado para un empleo racional de estos agentes. Se precisa, además, de factores predictivos y de estudios de farmacogenómica para decidir las pautas más eficaces de rescate en cada paciente.
- Existen numerosos agentes en investigación clínica agentes como la pomalidomida, el carfilzomib, la anti-inrerleukina 6 (siltuximab) o el vorinostat, que actuando sobre diferentes mecanismos patogénicos del MM permitirán mejorar los resultados actuales.

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

Introducción

A pesar de los grandes avances logrados en los últimos años, el mieloma múltiple (MM) sigue siendo una enfermedad incurable debido a que la mayoría de los pacientes presentan episodios de recaída o progresión de la enfermedad a lo largo de su evolución. Sólo una fracción de pacientes obtiene respuestas muy duraderas, con una supervivencia libre de progresión prolongada. Por este motivo, la actitud terapéutica de rescate en las sucesivas recaídas representa una parte muy importante en el tratamiento del MM¹⁻¹⁰.

Al ser el MM una enfermedad heterogénea tanto en su clínica como en la biología, las recaídas son también muy heterogéneas. Por este motivo no existe un esquema óptimo definido para el tratamiento de las mismas y hay que considerar las características individuales de cada caso como son la edad, las terapias previas, la duración de la respuesta, las comorbilidades, etc¹⁻¹³.

La disponibilidad de nuevos agentes no citostáticos basados en un mejor conocimiento de la biología del MM han mejorado las expectativas terapéuticas de los pacientes con MM en recaída. Entre estos agentes destacan los inmunomoduladores (IMiDs): la talidomida y la lenalidomida y los inhibidores de proteosomas: el bortezomib¹⁴⁻³⁷. La combinación de estos fármacos con esteroides y con fármacos clásicos constituye la base actual de la terapia de rescate en el MM en recaída¹⁻¹³. Existen otros agentes en investigación que pueden incorporarse en un futuro a estas pautas de rescate, basados en los diversos mecanismos patogénicos del MM^{2-4, 42-44}.

Criterios de recaída/progresión en mieloma múltiple y clasificación de pacientes tras la terapia de rescate

Los criterios de MM en progresión o recaída están claramente delimitados a nivel internacional¹⁶ (Criterios del IMWG, Durie B y cols., 2006).

Básicamente, estos criterios delimitan dos grupos:

- **Enfermedad en progresión**
(pacientes que cumplen criterios de progresión desde una situación de respuesta menor a la remisión completa)
- **Enfermedad en recaída**
(pacientes que se encuentran en remisión completa y que muestran criterios de recaída de la enfermedad)

Tras un tratamiento de rescate, a un paciente con MM se le puede encuadrar en las siguientes dos situaciones, de acuerdo con el panel de expertos internacional de mieloma (IMWG Workshop 2009¹⁷:

I. Mieloma refractario

Es aquel que se considera que no presenta respuesta valorable al tratamiento de rescate. Es, por tanto, mieloma no respondedor y puede encuadrarse en los siguientes dos grupos:

- Ia. **Mieloma recidivante/refractario:** Es aquel que alcanzó al menos una respuesta menor en un tratamiento anterior al actual, pero que progresa durante el tratamiento o antes de 60 días de finalizado el tratamiento.
- Ib. **Mieloma primariamente refractario:** Es aquel que en ningún momento alcanzó una respuesta ni siquiera menor.

II. Mieloma en recaída o progresión

Es aquel que progresa tras un periodo sin tratamiento sin que exista cumplimiento de los criterios del apartado anterior.

En cada una de las situaciones es muy importante delimitar a qué agente o grupo de agentes nos estamos refiriendo respecto al tratamiento.

Documentos consenso hematología mieloma múltiples patrones clínicos de recaída del mieloma múltiple

En los pacientes con MM en recaída o progresión es muy importante evaluar el patrón clínico, puesto que existe una gran heterogeneidad y este patrón puede influir en la actitud terapéutica que adoptemos¹³.

Podemos definir las siguientes situaciones:

1. Recaída biológica asintomática seguida o no de aparición paulatina de síntomas (concepto de “recaída química asintomática”).
2. Recaída sintomática de aparición aguda/subaguda (clínica habitual del MM).
3. Aparición de plasmocitomas con o sin afectación sistémica.
4. Formas agresivas atípicas: Ej.: leucemia de células plasmáticas, infiltración SNC, etc...

En general, se requiere tratamiento de rescate en todas las formas de recaída sintomáticas. En las recaídas biológicas, salvo que sea estable y mantenida, es recomendable la terapia anticipada para evitar complicaciones y lograr la mejor respuesta con la menor enfermedad sin esperar a que se desarrollen resistencias a diversos fármacos.

Factores para decidir el tratamiento de rescate

Para decidir el agente o combinación más apropiado en un paciente con MM en recaída es conveniente “individualizar” a cada paciente y tener en cuenta

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

una serie de factores para lograr la máxima eficacia con una toxicidad aceptable^{1-10, 44}.

Entre los factores a tener en cuenta para decidir el tratamiento de rescate, destacamos los siguientes:

Factores relacionados con el paciente:

- Edad.
- Comorbilidades (insuficiencia renal, diabetes mellitus).
- Estado general: ECOG.
- Toxicidad previa (neuropatía periférica, reserva medular).
- Características sociales: distancia al hospital, capacidad de desplazamiento.

Factores relacionados con la clínica de enfermedad: patron de recaída

- Recaída biológica asintomática.
- Recaída sintomática.
- Recaída agresiva.
- Recaída atípica: plasmocitoma extramedular, leucemia de células plasmáticas.

Factores relacionados con la enfermedad:

- Perfil de alteraciones citogenéticas.

Factores relacionados con el tratamiento previo:

- Número de líneas y tipo de tratamientos previos.
- Trasplante autólogo previo.
- Respuesta a tratamientos previos.
- Duración de la respuesta al tratamiento previo.
- Toxicidad y tolerancia del tratamiento previo.

Opciones terapéuticas disponibles en la recaída

Las opciones disponibles de rescate para un paciente con MM en recaída mieloma se pueden clasificar en el siguiente listado de esquemas terapéuticos:

Esquemas clásicos

- Esteroides a altas dosis: Ej.: dexametasona.
- Quimioterapia estándar: Ej.: DCEP, DT-PACE.
- Esquemas paliativos: Ej.: alquilantes y esteroides a bajas dosis, tratamiento sintomático.

Terapias de intensificación

- TPH autólogo (TASPE).
- TPH alogénico convencional o de intensidad reducida (AloTIR).

Nuevos agentes no citostáticos

- Inmunomoduladores (IMiDs): talidomida, lenalidomida.
- Inhibidores de proteasomas: bortezomib.

Fármacos en investigación

- Nuevos citostáticos: Ej.: bendamustina.
- Nuevos agentes experimentales. Pomalidomida, carfilzomib, elotuzumab, siltuximab, etc. (En ensayo clínico (tabla III)).

En general, los fármacos que han cambiado las expectativas de los pacientes con MM son los incluidos en el grupo de nuevos agentes no citostáticos disponibles en la última década: talidomida, lenalidomida y bortezomib. El empleo de estos agentes en monoterapia, pero sobre todo en combinación con esteroides y con agentes clásicos o combinados entre sí, han logrado cambiar el pronóstico de los pacientes en recaída mejorando la supervivencia²⁻¹⁰.

Hasta el año 2000, la mediana de SG en estos pacientes era inferior a 12 meses, estando en la actualidad en más de 30 meses^{1, 5, 6}, siendo la duración y el control de la enfermedad prolongados en muchos casos. Estas mejoras se consiguen con el uso de esquemas combinados de forma secuencial, empleando en muchas ocasiones nuevas pautas o repitiendo algunas si transcurre un tiempo apropiado en sucesivos rescates. Las pautas a emplear no están definidas y van a depender de los factores individuales de cada paciente¹⁻¹⁰.

Agentes inmunomoduladores:

Talidomida

Uno de los primeros nuevos agentes en ser evaluado en MM en recaída/refractario, basándose en sus efectos inhibidores de angiogénesis. La eficacia de la talidomida en el manejo del MM fue inicialmente observada por el grupo de Arkansas. Este efecto favorable se ha confirmado posteriormente por diferentes grupos¹⁴⁻¹⁸. Del papel de este fármaco en la terapia de MM en recaída se puede resumir lo siguiente:

- En monoterapia, la respuesta global (RG) es del 32%, con un 2% de remisiones completas (RC) y una mediana de SG de 14 meses con SLE a los 2 años del 20% y SG a los 2 años del 48%.

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

- La talidomida tiene efecto sinérgico cuando se asocia con la dexametasona, con incremento de las respuestas (40-55%) y de la duración de las mismas, logrando rescatar pacientes que eran resistentes a dexametasona o a talidomida en monoterapia.
- El uso de talidomida en primera recaída es mejor que cuando se emplea en fases más avanzadas, en ulteriores recidivas.
- La talidomida tiene escasa mielotoxicidad, lo cual favorece su asociación con agentes citostáticos (alquilantes, antracíclicos...). Un ejemplo es el esquema TACIDEX (talidomida, ciclofosfamida, dexametasona), esquema oral con relevante eficacia, con RG en torno al 64% (11% de RC) o el esquema talidomida-doxorubicina liposomal-dexametasona (TAD), con RG del 74% (RC 26%), así como su asociación con melfalán y prednisona con RG 42%. También se ha estudiado en combinación con otros nuevos agentes como bortezomib.
- La dosis de talidomida oral no está bien definida, y fundamentalmente está condicionada por los efectos adversos y la tolerancia. Se suele recomendar 100-200 mg/día, pero incluso dosis más bajas de 50 mg pueden ser eficaces en el control de la enfermedad si no se toleran más altas. La duración del tratamiento tampoco está definida, siendo al menos necesarios 3 ó 4 meses antes de decidir que no hay respuesta. Su papel en el mantenimiento a dosis bajas sigue en estudio; en algunas series se ha mostrado eficaz, aunque la tolerancia no es buena y en algunos casos se han observado recaídas muy agresivas resistentes, atribuyéndose un efecto de selección clonal.
- El principal efecto adverso que limita el uso de la talidomida es la neuropatía periférica en algunos casos irreversible y acumulativa, los fenómenos tromboembólicos en combinación, somnolencia y estreñimiento. Otros efectos menos frecuentes son la toxicidad dermatológica, cardíaca y hepática.

Lenalidomida

La lenalidomida es un agente inmunomodulador con eficacia antimieloma contrastada en los pacientes con MM en recaída o refractarios, existiendo una amplia experiencia con resultados favorables¹⁹⁻²⁸. Los estudios aleatorizados MM-010 y MM-009, realizados en América y Europa, respectivamente, permitieron la aprobación de este agente oral en MM. En estos ensayos, de diseño similar, se comparó la combinación de dexametasona y lenalidomida frente a dexametasona + placebo en pacientes con MM en recaída.

El análisis conjunto de ambos estudios demostró:

- Una mayor tasa de respuesta en la combinación dexametasona-lenalidomida (RG: 61% vs. 22%; RC: 15% vs. 2%)
- Un mejor TTP (11,2 meses vs. 4,7 meses) y una mayor SG (35 meses vs. 31 meses) en la rama de lenalidomida + dexametasona.
- En sucesivos subanálisis, los resultados favorables en la combinación dexametasona-lenalidomida se mantiene en los pacientes que han recibido previamente talidomida cuando se compara con el grupo control, aunque son ligeramente inferiores con respecto a los casos no tratados con anterioridad con talidomida.

Los aspectos más relevantes, respecto a la indicación de la lenalidomida en el contexto del MM en recaída son los siguientes, de forma resumida ¹⁹⁻²⁸:

- El esquema de tratamiento estándar consiste en lenalidomida 25 mg/día en dosis oral única durante 21 días en ciclos de 28 días, asociada a dexametasona oral a dosis de 40 mg/día x 4 días 3 pulsos día 1-4, 9-12, 17-20 los 4 primeros ciclos y luego 1 solo pulso de 4 días.
- El esquema de lenalidomida-dexametasona muestra los mejores resultados cuando se utiliza en primera recaída frente a su utilización en fases más avanzadas de la enfermedad. El tratamiento con lenalidomida puede superar el mal pronóstico que confieren algunas anomalías citogenéticas como la del(13) o t(4;14).
- La tolerancia y seguridad con la lenalidomida es más favorable que la talidomida. Los efectos secundarios más relevantes son la mielosupresión y los fenómenos tromboembólicos, siendo necesaria la profilaxis antitrombótica. Otros efectos menos frecuentes son *rash* cutáneo y alteraciones digestivas.
- En los ensayos fase III se recomienda que su uso sea hasta la progresión, salvo toxicidad o intolerancia que obligara a la suspensión del fármaco.
- La SG y el TTP se relaciona con la duración de tratamiento, por lo que se recomienda su uso a largo plazo para mayor efectividad.
- Está en investigación la eficacia de este agente en el mantenimiento una vez alcanzada la RC. Los últimos datos del grupo multicéntrico CALGB y del grupo IFM, post-trasplante y del grupo italiano postinducción con MPR indican que, por su mecanismo y la tolerancia a largo plazo, este agente sería el ideal en este contexto para prolongar el TTP, aunque se precisan más estudios al respecto y valorar con detalle el riesgo de segundas neoplasias primarias, aunque en el contexto de pacientes con MM RR no se ha objetivado mayor incremento.

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

- La lenalidomida también se ha asociado a otros agentes como adriamicina o doxorubicina liposomal, melfalán + prednisona + talidomida o ciclofosfamida y dexametasona. En estos ensayos la RG fue superior al 60%, con una elevada tasa de RC.
- La lenalidomida se está mostrando efectiva en numerosos ensayos clínicos fase I con nuevos agentes como carfilzomib, bevacizumab o perifosina.
- La lenalidomida también se ha asociado a bortezomib junto con esteroides y citostáticos. IMiDs + bortezomib ± alquilantes. En estas combinaciones de tres o más fármacos se ha observado en estudios en fase II eficacia en cuanto a ORR y RC, mostrando respuesta en pacientes previamente refractarios a fármacos por separado. Hay que reseñar que la toxicidad es una limitación importante de estas combinaciones múltiples y que son necesarios más estudios comparativos.

Inhibidores de proteosomas

Bortezomib

El bortezomib es un inhibidor de proteosomas que presenta eficacia en MM con un mecanismo no citostático con una amplia experiencia en pacientes en recaída²⁸⁻³⁹. Tras los estudios fase II SUMMIT y CREST en los que se estudió la posología y la eficacia de la asociación con dexametasona con resultados favorables se desarrollaron los correspondientes estudios de fase III.

En el estudio fase III APEX se comparó el tratamiento con bortezomib en monoterapia frente a dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario. Los pacientes que no respondieron a dexametasona (62%) se cruzaron a la rama de bortezomib. La tasa de RG, RC y SG fue superior en la rama de bortezomib (43 vs. 18%; 9 vs. 1% y 29,8 vs. 23,7%, respectivamente), lo que supuso la aprobación de este agente para MM en recaída.

Numerosas experiencias han confirmado el efecto favorable del bortezomib en el MM, evaluando su asociación con otros fármacos antimieloma. De toda esta experiencia podemos resumir los siguientes aspectos de este agente²⁸⁻⁴²:

- La dosis de bortezomib habitual es 1,3 mg/m² iv los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días, aunque esquemas con una dosis semanal de bortezomib han demostrado ser eficaces, con buena tolerancia y mayor comodidad para el enfermo, sobre todo en pacientes mayores.
- El tratamiento se debe mantener, si el paciente lo tolera, mientras la enfermedad continúe respondiendo, independientemente del número de ciclos administrados. En aquellos casos en los que se obtiene una RC es válido administrar 2 ciclos más tras constatar la RC.

- La asociación de bortezomib y dexametasona incrementa la tasa de RG en MM en recaída hasta el 73%, por lo que se recomienda su uso con dexametasona 40 mg oral 1-4, 9-12 y 17-20 los 4 primeros ciclos y luego sólo un pulso de 4 días por ciclo.
- Se han estudiado múltiples combinaciones de bortezomib con esteroides y otros fármacos citostáticos en las que, además de poner de manifiesto el efecto sinérgico y la capacidad de superar las resistencias a alguna de las drogas de la asociación, las combinaciones más frecuentes son:
 - La asociación de bortezomib y doxorubicina liposomal con una tasa de RG del 73%, incluyendo 36% de RC o casi RC (nRC) y un TTP 9,3 meses vs. 6,5 meses de bortezomib en monoterapia.
 - La asociación con IMiDs talidomida o lenalidomida (VTD o VRD) con alta tasa de respuestas >40% pero con toxicidad y limitación en pacientes resistentes a agentes previos⁴⁰⁻⁴².
 - La asociación de bortezomib y melfalán con un 47% de RG (15% de RC/nRC).
 - La asociación de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona con una RG del 61% (RC: 11%).
 - Bortezomib también se está administrando en asociación con los nuevos fármacos en investigación actuales, con resultados iniciales favorables (inhibidores de HDAC: vorinostat y panobinostat, con anti-IL6 (situximab), etc...
- Las características citogenéticas asociadas a mal pronóstico son, en general, superadas por el bortezomib.
- Cuando el bortezomib se utiliza en primera recaída, los resultados son mejores que cuando su uso se reserva para fases más avanzadas de la enfermedad,
- El retratamiento en sucesivas recaídas, si éstas acontecen más de 6 meses después del tratamiento previo, se ha mostrado eficaz con tasas superiores al 60% de forma duradera³⁹.
- Los efectos adversos de bortezomib generalmente incluyen la neuropatía periférica, con toxicidad limitante de dosis, que requiere cuidados por su frecuencia y relevancia. La toxicidad hematológica, principalmente trombopenia y neutropenia, son transitorias, y reversibles, aunque pueden obligar a ajuste de dosis. Otro efecto adverso es la incidencia de herpes zóster (17%) sin profilaxis, por lo que se recomienda administrar tratamiento profiláctico (<3% de incidencia). Otros efectos adversos menos frecuentes son la hipotensión ortostática y alteraciones gastrointestinales.
- Recientemente se ha evaluado en estudios fase III el empleo de administración de bortezomib por vía subcutánea, con las misma dosis y esque-

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

mas que para iv. Los resultados son similares con una reducción de tres veces menor neuropatía periférica. Esto abre un futuro prometedor para este agente en pacientes con dificultades para administración endovenosa y facilitará el cumplimiento terapéutico⁴³.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

El trasplante autólogo (TASPE) puede ser una opción de tratamiento de rescate en pacientes con MM en recaída, pero tiene limitaciones. Por un lado sólo puede ofrecerse a pacientes “jóvenes” menores a 65-70 años. Por otra parte, la realización de un segundo trasplante autólogo puede ofrecerse a pacientes con un tiempo libre de progresión desde el trasplante previo duradero, superior a 18-24 meses, pues si no, se asocia a una elevada incidencia de recaída post-trasplante^{1-10, 42-46}.

Respecto al trasplante alogénico (Alo-TPH), podría considerarse en pacientes con recaídas de alto riesgo, como las que suceden de manera temprana tras el autotrasplante, pero dentro de estudios clínicos. Su uso ha quedado muy restringido por la toxicidad, con una mortalidad relacionada con el procedimiento próxima al 50%¹⁻¹⁰. Esta morbimortalidad se ha reducido con el trasplante no mieloablativo, pero esta modalidad se ha asociado a recaídas, sobre todo extramedulares, en mayor grado que con trasplante alogénico convencional. En definitiva, el TPH alogénico debería indicarse sólo en el contexto de estudios clínicos específicos en pacientes jóvenes con pronóstico adverso.

Actitud terapéutica ante las recaídas

Como hemos indicado, resulta imposible establecer en la actualidad una única pauta para el tratamiento ante una recaída en MM debido a la heterogeneidad de la enfermedad y a las diferentes situaciones en cada paciente. Por otra parte, cada vez son más los pacientes que reciben en la inducción los nuevos agentes, aprobados inicialmente para las recaídas. Este hecho obliga a valorar la posibilidad de excluir dicho agente de las alternativas a ofrecer en la recaída, sobre todo si la respuesta no fue lo suficientemente adecuada¹⁻⁸.

Por otra parte, hay que destacar que se están llevando a cabo en la actualidad numerosos ensayos clínicos con nuevos fármacos y esquemas de tratamiento que pueden hacer que los datos actuales cambien en un futuro próximo, siendo recomendable incluir a los pacientes en dichos ensayos^{1, 9, 10, 47-51}.

Tratamiento básico del paciente con MM en recaída

En primer lugar, hay que considerar si nos encontramos ante una recaída asintomática o sintomática.

Tabla I

Recomendaciones generales para el tratamiento de MM en recaída

Escasa reserva medular	Talidomida, bortezomib
Afectación renal	Bortezomib Lenalidomida con ajustes de dosis
Neurotoxicidad	Lenalidomida
Alteraciones citogenéticas [del(13), t (4;14)]	Bortezomib, lenalidomida
Riesgo tromboembólico/TVP previa	Bortezomib
Plasmocitoma extramedular	Bortezomib, lenalidomida
Dificultad para acudir al hospital y pacientes muy debilitados	Talidomida, lenalidomida
Toxicidad relacionada con esteroides	Lenalidomida o Bortezomib en monoterapia Lenalidomida con dosis bajas de Dexametasona Bortezomib y Melfalán

En general, ante una recaída biológica asintomática sin aparición de síntomas (anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas, dolor, etc.), se podría demorar el tratamiento de rescate. Pero esta actitud se adoptaría siempre que el componente monoclonal fuera estable y mantenido en los controles, que han de ser estrechos. No obstante, ante el aumento de la paraproteína en suero o en orina, es preferible la terapia anticipada, aun sin síntomas, para evitar complicaciones y lograr una mejor respuesta con una menor enfermedad y no esperar a que se desarrollen resistencias a los fármacos disponibles.

La talidomida, la lenalidomida y el bortezomib han mostrado tener mayor eficacia cuando son utilizados en primera recaída en lugar de en sucesivas, es decir, en fases más avanzadas. También hay correlación entre la duración del tratamiento y los resultados favorables.

Al decidir uno de los esquemas de los actualmente aprobados y habitualmente empleados han de tenerse en consideración las circunstancias de cada paciente y otros factores, tal como hemos indicado anteriormente. Estos factores permiten establecer unas recomendaciones generales reflejadas en la tabla I.

Es muy difícil plantear un algoritmo de decisión terapéutica, pero recientemente se ha publicado un esquema, que se refleja en la figura 1¹.

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

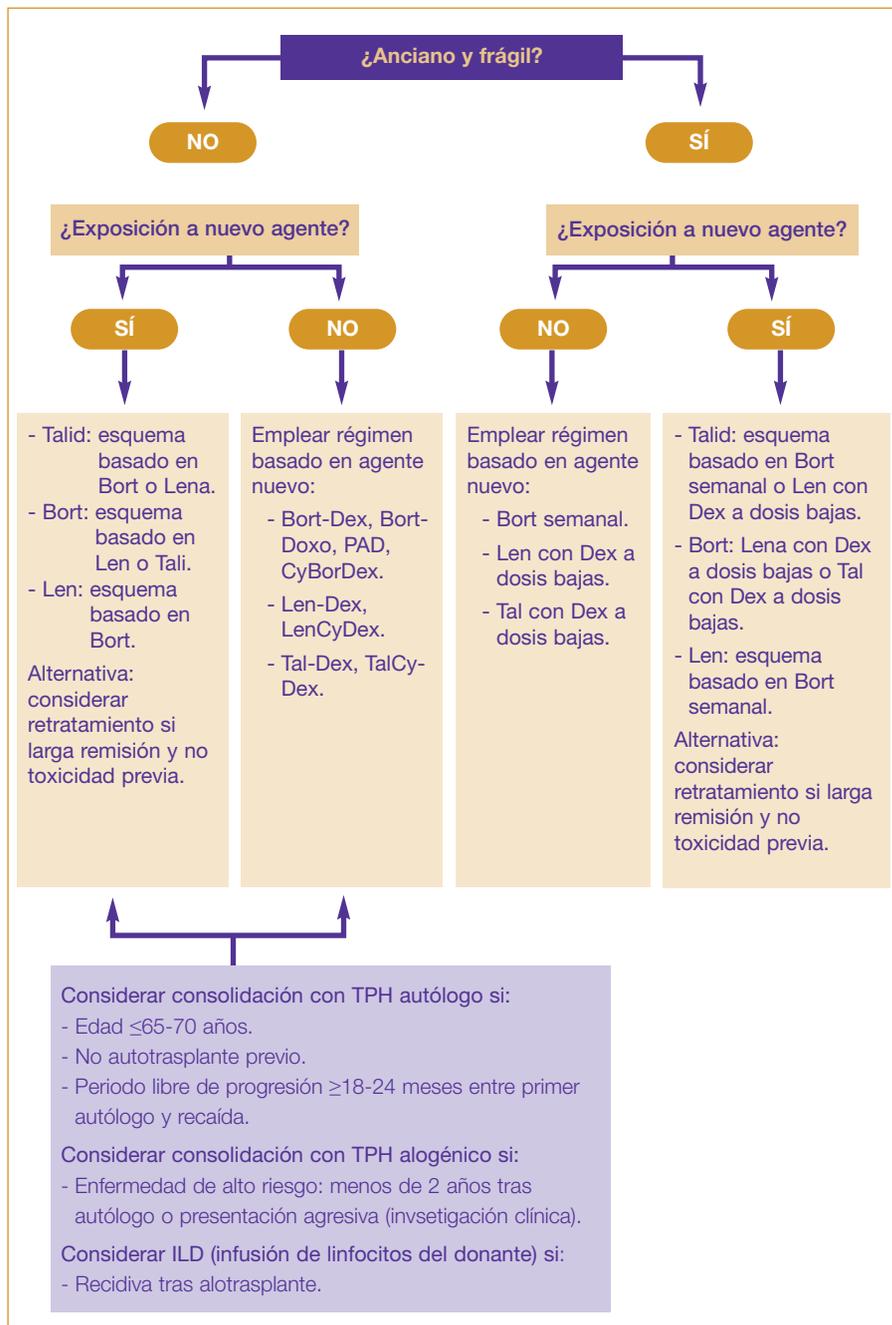


Figura 1. Basado en: van de Donk NW y cols. *Cancer Treatment Reviews* 37 (2011):266-283.

La combinación de agentes inmunomoduladores, inhibidores de proteosomas, y de terapia citostática junto con corticoides, se ha mostrado eficaz debido a su efecto sinérgico con respuestas de calidad y SLP prolongada. Estos esquemas presentan mayor toxicidad y, en general, es mejor seleccionar pautas secuenciales efectivas con un agente nuevo, un citostático y esteroides para evitar resistencias y no incrementar los efectos adversos. Resulta imposible por su extensión exponer todos los esquemas y combinaciones que se han publicado como eficaces para el tratamiento de MM en recaída o refractario, por lo que en la tabla II presentamos un listado de algunos de los esquemas más frecuentemente empleados en la actualidad.

Tratamiento de las recaídas precoces

En estos casos se considera que el tratamiento de inducción inicial no ha sido lo suficientemente eficaz. Por este motivo se debe evitar el empleo de esquemas similares a los utilizados en la inducción. En este sentido no se considera indicada la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos cuando esta estrategia formó parte del tratamiento inicial. Los nuevos fármacos (bortezomib, lenalidomida o talidomida), deben formar parte de los esquemas diseñados para el tratamiento de rescate. Pero cuando alguno de esos fármacos formó parte del tratamiento inicial de primera línea, se debe optar por el que no se administró previamente, o bien por la combinación de fármacos que hayan demostrado sinergismo y capacidad para superar las resistencias generadas en la célula tumoral del mieloma.

Con el bortezomib, varios estudios han observado nuevas respuestas con el retratamiento cuando el periodo desde el tratamiento previo fue prolongado >6 meses³⁹.

Tras alcanzar el control de la enfermedad con línea de rescate, se puede plantear algún esquema de mantenimiento, aunque es controvertido. Por otra parte, en pacientes muy jóvenes <60 años, con factores genéticos adversos, si existe hermano HLA = se puede incluir en un programa de trasplante alogénico de intensidad reducida.

Tratamiento de las recaídas tardías

La gran mayoría de los pacientes jóvenes (<70 años) llegan a esta situación tras haber recibido un trasplante autólogo dentro del tratamiento de primera línea. En estos casos, el tratamiento se basa en la administración de un esquema de rescate con agentes nuevos que no hubiera recibido el paciente y realizar un segundo autotrasplante autólogo, si fuera posible.

En algunos casos, como con el bortezomib varios estudios han observado nuevas respuestas con el retratamiento cuando el periodo desde el trata-

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

Tabla II

Algunos esquemas habituales para MM en recaída o refractario ^{3, 5, 9-26}	
Pauta de tratamiento	Duración del ciclo
Bortezomib 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12	3 semanas
Lenalidomida 25 mg/día vo días 1 a 21 Dexametasona 40 mg/día vo días 1 a 4 (9 a 12 y 17 a 20 en ciclos 1 a 4)	4 semanas
Bortezomib 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 Dexametasona 40 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 Ciclofosfamida 500 mg vo días 1, 8, 15	3 semanas
Bortezomib 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 Doxorrub L P 30 mg/m ² día 14 Dexametasona 40 mg/día vo días 1 a 4 (9 a 12 y 17 a 20 en ciclos 1 a 4)	3 semanas
Lenalidomida 15 mg/día vo días 1 a 21 Ciclofosfamida 500 mg días 1 y 15 Dexametasona 40 mg/día vo días 1 a 4	4 semanas
Bortezomib 1 mg/m ² días 1, 8 y 15 Lenalidomida: 10-15 mg / día x 21 d Dexametasona 20 mg x4 /14 d	4 semanas
VAMP: Velcade® 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 Melfalán 9 mg/m ² vo días 1 a 4 Prednisona 60 mg/m ² vo días 1 a 4 En <75 años más adriamicina 40 mg/m ² (o Dox Lips Peg 30 mg/m ²) día 1	4 semanas Mantenimiento: Talidomida 50 mg/48h + prednisona 20 mg/48 h (hasta progresión o toxicidad)
Bortezomib 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 Ciclofosfamida: 50 mg/día continuo	3 semanas x 8 ciclos
Bortezomib 1,3 mg/m ² días 1, 8, 15 y 22 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 Ciclofosfamida: 50 mg/día continuo	5 semanas x 3 ciclos
Bortezomib 0,7-1,5 mg/m ² 1, 8, 15 Ciclofosfamida: 150-300 mg/m ² 1, 8, 15 y 22 Prednisona 100 mg/48 h	4 semanas
Bortezomib 1-1,6 mg/m ² días 1, 4, 15 y 22 Melfalán: 6 mg/m ² vo días 1 a 5 Prednisona 60 mg/m ² vo días 1 a 5 Talidomida 50 mg/día continuo	5 semanas
Talidomida 200 mg/día continuado Ciclofosfamida 50 mg/día Dexametasona 40 mg/día x 4 días	3 semanas
Fármacos de ensayo clínico: carfilzomib, pomalidomida, elotuzumab, vorinostat, panobinostat, situximab (sólos o con bortezomib o lenalidomida)	Variable

miento previo fue prolongado. También con la lenalidomida se puede reintentar el rescate asociando fármacos no probados estándar o experimentales.

Tratamiento de la recaída refractaria

Constituye una situación de muy mal pronóstico con los tratamientos clásicos. Con los fármacos disponibles las respuestas son reducidas y, generalmente, de corta duración. Se debe valorar inclusión en ensayos clínicos con nuevos agentes. En varios estudios se ha demostrado la sinergia del bortezomib y de la lenalidomida a estos nuevos agentes para lograr superar las resistencias de las células tumorales en MM, aunque se precisa mayor experiencia (tabla II).

Pacientes con edad avanzada

El tratamiento de rescate en pacientes mayores puede incluir esquemas que incorporen alguno de los nuevos fármacos. En este sentido hay estudios que demuestran que bortezomib, solo o en asociación a otros agentes, talidomida-dexametasona y lenalidomida-dexametasona, son terapias eficaces y bien toleradas en el contexto de pacientes de edad avanzada. La elección de un esquema u otro puede depender de la comorbilidad, la disponibilidad del fármaco, los tratamientos previos administrados, etc. En los pacientes muy mayores con bajo estado funcional, pacientes “frágiles”, se pueden adaptar estos fármacos a dosis más bajas o en diferentes periodos a los recomendados habitualmente. En los pacientes mayores siempre hay que considerar que

Tabla III

Ajustes de dosis en función de la edad del paciente con MM		
Fármaco	Edad 65-75 años	Edad >75 años
Dexametasona	Dosis 40 mg/día vo los días 1, 8, 15 y 2 cada 4 sem	Dosis 20 mg/día vo los días 1, 8, 15 y 2 cada 4 sem
Melfalán	Dosis de 0,25 mg/kg vo días 1-4 cada 6 sem; ó 0,18 mg/kg vo días 1-4 cada 4 sem	Dosis de 0,18 mg/kg vo días 1-4 cada 6 sem; ó 0,13 mg/kg vo días 1-4 cada 4 sem
Ciclofosfamida	Dosis de 300 mg/m ² vo los días 1, 8, 15 cada 4 sem; ó 50 mg/día vo días 1-21 cada 4 sem	Dosis de 50 mg/día vo días 1-21 cada 4 sem; ó 50 mg a días alternos vo días 1-21 cada 4 sem
Talidomida	Dosis de 100 - 200 mg/día vo continuo	Dosis de 50-100 mg/día vo continuo
Lenalidomida	Dosis de 15-25 mg/día vo días 1-21 cada 4 sem	Dosis de 10-25 mg/día vo días 1-21 cada 4 sem
Bortezomib	Dosis de 1,3 mg/m ² iv días 1, 4, 8, 11 cada 3 sem; ó 1,3 mg/m ² iv días 1, 8, 15, 22 cada 5 sem	Dosis de 1,0-1,3 mg/m ² iv días 1, 8, 15, 22 cada 5 sem

Adaptado de: Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2011;364:1046-1060.

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

la dexametasona suele ser peor tolerada. En muy ancianos se puede adoptar como rescate una pauta a dosis bajas semanales de ciclofosfamida oral con prednisona como pauta paliativa, asociando alguno de los nuevos fármacos según tolerancia (tabla III).

El futuro: agentes en investigación para las recaídas del MM

Existen numerosos fármacos experimentales en desarrollo en MM, que basan su acción no sólo en un efecto citostático, sino que actuarían también sobre el microambiente medular y sobre las vías de señales celulares, mecanismos muy importantes en la patogenia y el desarrollo de la enfermedad. Entre estas nuevas drogas destacan los nuevos inmunomoduladores (pomalidomida), los nuevos inhibidores de proteosomas (carfilzomib), los inhibidores de HSP90, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de la angiogénesis (FGFR/VEGF), inhibidores de los agresomas y diversos anticuerpos monoclonales^{1-7, 44-51}.

Tabla IV

Listado de agentes experimentales en desarrollo en el mieloma múltiple⁴⁷⁻⁵⁰
Nuevos inmunomoduladores (IMiDs) Pomalidomida
Nuevos inhibidores de proteosomas Carfilzomib (PR-171), NPI-0052
Inhibidores de histona deacetilasa Vorinostat (SAHA), romidepsina (desipéptido), panobinostat (LBH589), ITF2357
Inhibidores de proteínas del choque térmico HSP90 Tanespimicina (17-AAG/KOS-953)
Anticuerpos monoclonales Anti-IL6 (centocor, siltuximab), elotuzumab (anti-CS1), anti-CD56, anti-CD221 (IGF-1R), Anti-CD74 (milatuzumab), anti-CD20, antiMuc1
Fármacos antiangiogénicos / inhibidores VEGF/FGFR3 2-Metoxiestradiol (2ME2), trióxido de arsénico (ATO) Neovastat- AE-941, inhibidores VEGF/FRF3: pazopanib, bevacizumab, SU6416, SU6668
Inhibidores de farnesil transferasa (FTI) Tipifarnib, lonafarnib. Otros inhibidores de FTI TK
Moduladores de señales celulares (AKT, JNK, etc...) Perifosina (KRX-0401), plitidepsina (aplidina), TRAIL-Apo-2 ligando (apoptosis)
Terapias antisentido Inhibidor del BCL-2: G3139 (Oblimersen). Otros oligonucleótidos antisentido
Agentes sobre metabolismo óseo Inhibidores de RANKL (desotumab), osteoprotegerina (OPG), SD-7784. Nuevos bisfosfonatos
Otros tratamientos incluyendo nuevos agentes quimioterápicos Bendamustina, doxorubicina liposomal pegilada, plitidepsina, apolidina, claritromicina, estatinas, gemicitabina, paclitaxel, vinorelbina, topotecán

En la tabla IV se resume un listado de los fármacos más importantes en desarrollo según su mecanismo de acción. Es preciso proseguir con la investigación clínica de estos agentes desde el laboratorio hasta su aplicación clínica para definir nuevas estrategias terapéuticas en el mieloma múltiple⁴⁷⁻⁵⁰.

Nuevos inmunomoduladores

Pomalidomida (CC4047): derivado de la talidomida, que ha demostrado mayor actividad *in vitro*. Estudios realizados en fase II han demostrado la eficacia de pomalidomida en dosis de 2 mg/día en monoterapia y asociada a dexametasona. Su principal toxicidad es la mielosupresión.

Nuevos inhibidores de proteosomas: carfilzomib

Inhibidor de proteosomas de segunda generación. Se une de forma irreversible a la misma subunidad del proteosoma. En pacientes resistentes a bortezomib, el uso de otro inhibidor de proteosomas podría vencer la resistencia a ese fármaco.

Inhibidores de señal de transducción y adhesión celular: perifosina

Actúan a varios niveles de procesos celulares, incluyendo crecimiento, diferenciación y muerte celular.

Anticuerpos monoclonales

Actúan bloqueando antígenos de superficie claves en la proliferación y supervivencia de la célula del mieloma. Anti-IL6 (siltuximab), anti-CS1 (elotuzumab)

Inhibidores de la acetilasa de histona

Las histonas deacetilasas participan en el plegamiento proteico necesario para la supervivencia celular. Vorinostat y panobinostat.

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés y Dr. Adrián Alegre Amor

Bibliografía

1. van de Donk NWCJ et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer treatments reviews* 2011;37:266-283.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.
3. Dimopoulos MA et al. Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2010;86:1-15.
4. Alegre A, Aguado B, Giraldo P, Ríos E, Cánovas A, Ibáñez A, Castillo I, Hernández MT, Oriol A, Palomera L, Rodríguez JN, García FL, Calvo JM, Martínez-Chamorro C, de la Serna J, Lahuerta JJ. Lenalidomide is effective as salvage therapy in refractory or relapsed multiple myeloma: analysis of the Spanish Compassionate Use Registry in advanced patients. *Int J Hematol* 2011Mar;93(3):351-60.
5. Lonial S. Relapsed Multiple Myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 303-309.
6. Jagannath S, Kyle RA, Palumbo A et al. The current status and future of multiple myeloma in the clinic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010 Feb;10(1):28-43.
7. Kastiris E, Palumbo A, Dimopoulos MA. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2009 Apr;46(2):143-57.
8. Richards T, Weber D. Advances in treatment for relapses and refractory multiple myeloma. *Med Oncol* 2010 Mar 6.
9. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004;79:867-874.
10. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica* 2009 Feb;94(2):270-275.
11. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008 Mar 1;111(5):2516-20.
12. Singhal R, Lonial S. Novel treatment approaches for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:246-257.
13. Arriba de la Fuente F. Manejo de paciente con mieloma múltiple refractario o en recaída. *Mieloma Múltiple. Actualización. Momento Médico*. Editor J M Calvo-Villas, 231-246
14. Alegre A, Granda A, Martínez-Chamorro C et al. Different patterns of relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: clinical results of 280 cases from the Spanish Registry. *Haematologica* 2002;87:609-614.
15. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;317-323.
16. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
17. Rajkumar SV et al. International Myeloma Workshop Consensus <http://www.mw-delhi09.com/spargoDocs/Consensuspanelone.pdf>
18. Blade J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-1123.
19. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001;98:492-494.

20. Mileskin L, Biagi JJ, Mitchell P et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood* 2003; 102:69-77.
21. Bladé J, Perales M, Rosiñol L et al. Thalidomide in múltiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas. *Br J Hematol* 2001;113:422-424.
22. Offidani M, Bringhen S, Corvatta L et al. Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. thalidomide-dexamethasone: acase-matched study in advanced multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2007;78:297-302.
23. García-Sanz R, González-Porras JR, Hernández JM et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCy-Dex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856-863.
24. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132.
25. 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.
26. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009 Nov;23(11):2147-52.
27. Knop S, Gerecke C, Liebisch P et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4137-4143.
28. Chen C, Reece DE, Siegel D et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009 Jul;146(2): 164-170.
29. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R et al Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009 Jun;82(6):426-32.
30. Wang M, Knight R, Dimopoulos M et al. Comparison of lenalidomide in combination with dexamethasone to dexamethasone alone in patients who have received previous thalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24:427 (abstract).
31. Baz R, Walker E, Karam MA et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol* 2006;17:1766-1771.
32. Morgan GJ, Schey SA, Wu P et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007;137:268-269.
33. Richardson PG, Weller E, Jagannath S. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009 Dec 1;27(34):5713-5719.
34. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498.
35. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007;109:2767-2772.
36. Palumbo A, Avonto I, Bruno B et al. Intravenous melphalan, thalidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006;76:273-277.
37. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:2977-2981.

Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

*Dra. Beatriz Aguado Bueno, Dra. Carmen Martínez-Chamorro, Dra. Isabel Vicuña Andrés
y Dr. Adrián Alegre Amor*

38. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557-3560.
39. Hrusovsky I et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma - results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010;79(3-4):247-254.
40. Anderson KC et al. Phase II trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD). *J Clin Oncol* 2009;27 Suppl:[abstract 8536].
41. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone Improves Time to Progression in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From DOXIL-MMY-3001. *J Clin Oncol* 2007;25:3892-3901.
42. Kropff M, Bisping G, Schuck et al. Bortezomib in combination with intermediate- dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330-337.
43. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):431-40.
44. Kumar, M Q Lacy, A Dispenzieri et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:161-167.
45. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92:3131-3136.
46. Olin RL, Vogl DT, Porter DL et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009 Mar;43(5):417-22.
47. Stewart AK. Novel therapies for relapsed myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:578-86. Review.
48. Alegre A. Fármacos experimentales y futuras perspectivas en el tratamiento del mieloma múltiple. *Mieloma Múltiple. Actualización. Momento Médico.* Editor J M Calvo-Villas 2010; 311-336.
49. Ludwig H, Beksac M, Bladé J Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist* 2010;15(1):6-25.
50. Lacy MK et al. Pomalidomide therapy for multiple myeloma and myelofibrosis: an update. *Leuk Lymphoma* 2011 Apr;52(4):560-6.
51. van de Donk NW et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011 Jun;37(4):266-283.