

Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos

Multiple myeloma: biological and clinical aspects, diagnosis, treatment with new agents and staging. Review of two clinical cases

Mieloma múltiplo: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamento com novos agentes e estidificação. Revisão de dois casos clínicos

James Neira Borja¹, Cristina Morán Mancero¹, Roberto Correa Bravo¹, Roxana Estrada Morales¹

¹ Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

El mieloma múltiple es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas y la presencia de una paraproteína en el suero, orina o en ambas. Sus manifestaciones clínicas son hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas. La incidencia reportada internacionalmente varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes-año, correspondiendo entre el 1 al 2 % de todas las neoplasias y al 10 % de las neoplasias hematológicas. El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple es muy variable, con una mediana de sobrevida de 2,5 a 3 años. A pesar de la aparición de importantes avances terapéuticos, la enfermedad continúa siendo incurable y hay una importante proporción de pacientes que fallecen precozmente luego del diagnóstico. Se presenta dos casos clínicos que evidencian la variabilidad clínica que posee el mieloma múltiple.

Palabras clave: Mieloma Múltiple. Evolución Clonal. Células Plasmáticas.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a disease characterized by the clonal proliferation of plasma cells and the presence of a paraprotein in the serum, urine or both. Its clinical manifestations are hypercalcemia, kidney failure, anemia, and osteolytic lesions. The incidence reported internationally varies from 0.2 to 5.1 cases per 100,000 inhabitants per year, corresponding to 1 % -2 % of all neoplasm and 10 % of hematologic neoplasm. The prognosis of patients with multiple myeloma is very variable with a survival rate of 2.5 to 3 years. Despite the emergence of important therapeutic advances, the disease continues being incurable, and there is a significant proportion of patients who die early after the diagnosis. Two clinical cases are presented which show the clinical variability that multiple myeloma has.

Keywords: Multiple Myeloma. Clonal Evolution. Plasma Cells.

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma enfermidade caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas e a presença de uma paraproteína no soro, urina ou em ambas. Suas manifestações clínicas são a hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões osteológicas. A incidência reportada internacionalmente varia de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes-ano, correspondendo a 1 %-2 % de todas as neoplasias e a 10 % das neoplasias hematológicas. O prognóstico dos pacientes com mieloma múltiplo é muito variável, com uma mediana de sobrevida de 2,5 a 3 anos. Apesar da aparição de importantes avanços terapêuticos, a enfermidade continua sendo incurável e há uma importante proporção de pacientes que falecem precocemente logo do diagnóstico. Apresentam-se dois casos clínicos que evidenciam a variabilidade clínica que possui o mieloma múltiplo.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Evolução Clonal. Plasmócitos.

Introducción

Aunque el primer caso de mieloma múltiple (MM) fue diagnosticado en 1845, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo. Este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y recién en las últimas décadas fue considerada como una gamapatía monoclonal. Ya en los primeros enfermos estudiados se comprobó la presencia en la orina de una proteína especial denominada Proteína de Bence-Jones.

El mieloma múltiple se lo define por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas.

La presencia de anomalías cromosómicas o moleculares es una constante que ha mejorado el conocimiento de su patogenia y el método diagnóstico; y en el 95 % de los casos, condicionan la producción aumentada de inmunoglobulinas defectuosas, predominantemente IgG e IgA, detectadas en suero como un pico monoclonal en la electroforesis de proteínas.

La enfermedad es considerada hasta el momento como una entidad incurable cuyo tratamiento se enfoca a obtener el mayor tiempo de supervivencia libre de síntomas; de ahí la importancia del diagnóstico precoz y de la sospecha clínica en todo paciente que se presente con un cuadro clínico de etiología inexplicable caracterizado por: deterioro progresivo de la función renal o insuficiencia renal aguda, síndrome anémico asociado o no a citopenias, dolor óseo agudo o crónico asociado o no a fracturas patológicas y/o trastornos endocrinológicos de reciente diagnóstico.

El MM representa el 1,5 % de todas las neoplasias y el 15 % de las neoplasias hematológicas. Es más frecuente en la población adulta (tercera edad) con una mediana de edad entre 69 y 70 años. Es una enfermedad incurable con un pronóstico heterogéneo difícil de predecir y con una supervivencia a los 5 años que no supera el 40 % en muchos casos; está precedida por una anomalía llamada gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que ocurre aproximadamente en el 3 % de los individuos mayores de 50 años y puede progresar a MM siendo importante el

aumento del nivel de inmunoglobulina monoclonal. El MM se caracteriza por alteraciones genéticas muy complejas. La GMSI (Gamapatía Monoclonal de Significado Incierto) considerada como predecesora del mieloma múltiple, puede ser conceptualizada como un primer cúmulo de alteraciones genéticas que requiere otras mutaciones para progresar a MM. Actualmente se sabe que algunas alteraciones presentes en el MM, se encuentran en la GMSI. Sin embargo, el hallazgo de las mismas en GMSI no significa progresión a MM.

Las manifestaciones clínicas más comunes están relacionadas con el daño de órgano blanco, manifiestas en forma de anemia o pancitopenia, dolor óseo como síntoma más común en el 70 % de los casos y fracturas patológicas. Suelen encontrarse otras expresiones derivadas de la hipercalcemia por daño óseo o asociadas a la insuficiencia^{20,21} renal; así mismo, el hallazgo de más de 30 g por litro de proteína monoclonal, más de 10 % de plasmocitos en la médula ósea y el compromiso de dos órganos blancos en un año, manifestado por hipercalcemia, daño renal, anemia, lesiones óseas, manifestaciones derivadas de hiperviscosidad e infecciones bacterianas recurrentes, son considerados criterios clínicos para el diagnóstico oportuno de la enfermedad.

Criterios diagnósticos (International Myeloma Working Group)

Gamapatías Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI)

Se requieren 3 criterios:

1. Paraproteína monoclonal en el suero <3 g/dL o en la orina <1 g/24 h.
2. Plasmocitosis en médula ósea inferior a un 10 %.
3. Calcio, hemoglobina y creatinina normales. Ausencia de lesiones óseas, ausencia de datos clínicos de amiloidosis.

MM Asintomático

Se requieren 2 criterios:

1. Paraproteína monoclonal en el suero >3 g/dL y/o infiltración plasmática de médula ósea >10 %.
2. Ausencia de síntomas o evidencias de disfunción orgánica en relación con el mieloma (CRAB).

MM Sintomático

Se requieren los 3 criterios:

1. Plasmocitosis monoclonal en médula ósea o plasmocitoma.
2. Presencia de paraproteína monoclonal en el suero o en la orina
3. Disfunción orgánica en relación con el mieloma (1 ó más criterios)

(C) Elevación del calcio >0.5 mmol/L (1 mg/dL) sobre el límite normal o >2.75 mmol/L (11 mg/dL)

(R) Insuficiencia renal: creatininemia > 173 mmol/L (1.96 mg/dL)

(A) Anemia: hemoglobina < 10 g/dL ó 2 g/dL por debajo de la normalidad.

(B) Lesiones líticas u osteoporosis con fracturas de compresión.

Otros: hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses).⁵

Epidemiología

El MM3 constituye, por frecuencia, la segunda neoplasia hematológica tras el linfoma. Según datos de 2006 en EE.UU,¹ su incidencia es de 56 casos nuevos por cada 1.000.000 de habitantes y año. Además, se sitúa como la décima causa de muerte por cáncer en números absolutos (3,8 muertes por cada 100.000 habitantes y año). La edad de aparición se sitúa en los 69 años y sólo un 15 % de los casos se diagnostica antes de los 50 años. No hay diferencias relevantes en la incidencia por sexos y, respecto a la raza,² se presume una mayor incidencia en negros americanos y población caribeña respecto a otras poblaciones; estas diferencias no están totalmente aclaradas.

Presentación de casos clínicos

Caso 1

Paciente de sexo femenino de 74 años de edad con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial de varios años de evolución e insuficiencia renal crónica, en tratamiento de hemodiálisis trisemanal. Presenta desde hace dos meses astenia, dolores óseos, especialmente en la región lumbar, además de cefalea de moderada intensidad. Fue transferida de otra Institución de Salud por presentar descompensación hemodinámica, además de confusión, sospecha de evento cerebro vascular

y fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida. El día del ingreso a esta institución de salud presenta los siguientes resultados de laboratorio. GB 13.580, neutrófilos 75,6 %, Hb 8,7 %, Hto 27,3, reticulocitos 3,01 %, TTP 24,5", calcio 10,3, fósforo 4,8, urea 103, creatinina 4.95, ácido úrico 5,2, TGPO 92, TGP 75, GGT 77, PCR 47.00, saturación de la transferrina 67; además se le realizaron diversos estudios clínicos y complementarios entre los cuales se incluyeron TAC y RMN de cerebro, descartando evento cerebro vascular agudo.

En un reporte de ecocardiograma la fracción de eyección se encuentra en 61 %, más hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción diastólica leve, insuficiencia mitral leve, hipertensión pulmonar.

En la TAC de tórax se observan infiltrados alveolares apicales en vidrio esmerilado con tractos atelectásicos en ambos lóbulos inferiores, adicionalmente divertículos en sigma y colon descendente con discretos cambios inflamatorios (figura 1).



Figura 1. TAC simple de tórax. Infiltrados alveolares en vidrio esmerilado.

Se orientó inicialmente el cuadro como probable encefalopatía de origen metabólico con componente de subdiálisis, por lo que se procede a realizar hemodiálisis diaria de alto flujo con buenos resultados y resolución de su cuadro confusional, con normalización de los parámetros metabolitos, estabilización hemodinámica y ausencia de complicaciones. Llama la atención que la paciente

presenta desde el ingreso, hipercalcemia severa mas anemia, refractaria a la eritropoyetina, por la cual precisa dosis muy elevadas para mantener Hb > 9 g/dl; en la TAC de cráneo se observa imagen lítica en el hueso parietal derecho (figura 2).

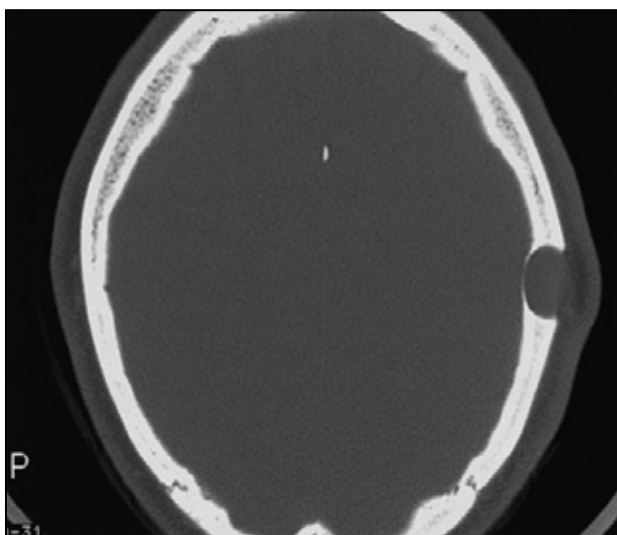


Figura 2. TAC de cráneo. Imagen lítica en hueso parietal.

Paciente es valorada por los servicios de Hematología y Nefrología, motivo por el cual se realiza procedimiento de punción, aspiración y biopsia de médula ósea e indican medidas para alcalinizar el medio, además de dexametasona y zometa (ácido zolendrónico). En el reporte de medulograma informa mieloma múltiple (figura 3, 4).

Punción aspiración y biopsia de médula ósea

Microscopía (figura 3)

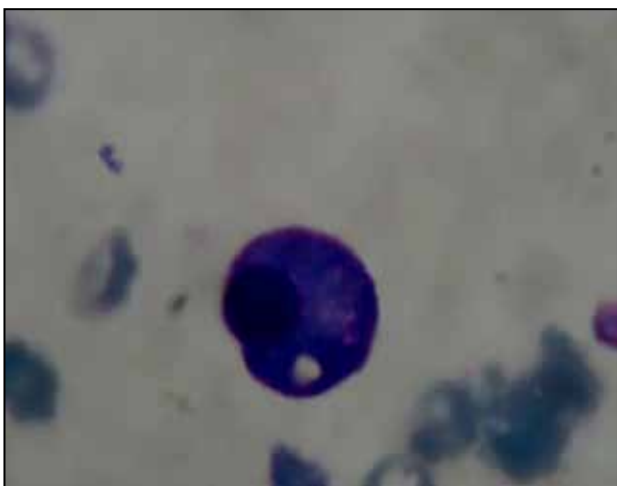


Figura 3. Imagen de plasmocito

Microscopía (figura 4)

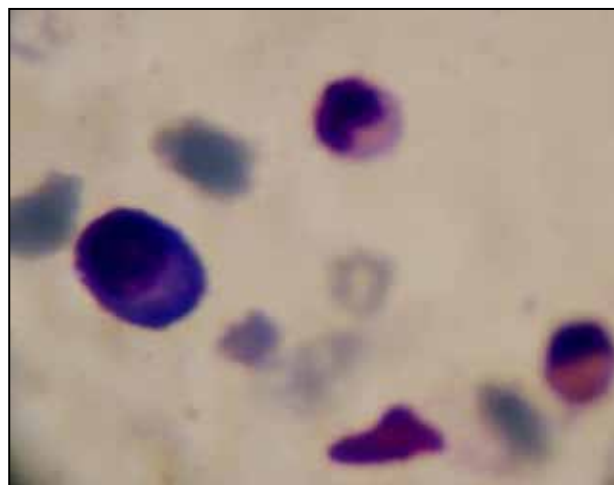


Figura 4. Imagen de mieloma múltiple.

Paciente masculino de 64 años de edad con antecedentes patológicos personales de osteoporosis desde hace 2 años sin tratamiento.

Antecedentes quirúrgicos: hace 4 años hernia inguinal. Con cuadro clínico de aproximadamente 4 meses de evolución, caracterizado por dolor torácico, urente, que evolucionó de moderada a gran intensidad 10/10; también presenta dolor a nivel de columna lumbosacra de gran intensidad, además de presentar parestesias en miembros superiores, náuseas, hiporexia, malestar general, alza térmica no cuantificada.

Acude a varios especialistas por su sintomatología. 72 horas antes de su ingreso a esta institución de salud cuadro clínico empeora, la fiebre se hace más intensa 40oC que no cede a los antipiréticos.

Paciente ingresa con los siguientes resultados de laboratorio GB 8.150, neutrófilos 6.930, linfocitos 1.110, Hb 7,2, Hto 22.3, reticulocitos 1.59, úrea 60, creatinina 1,70, LDH 202, saturación de la transferrina 63, albumina 3.14, proteínas totales 7,29. Paciente además refiere que última consulta con médico particular luego de valoración, le indica que padece de mieloma múltiple.

Motivo por el cual se realiza punción, aspiración y biopsia de médula ósea. Se solicita además estudio de electroforesis de las proteínas en suero y orina. Se efectúa medulograma y se evidencia que las muestras observadas corresponden a mieloma múltiple (figuras 5, 6).

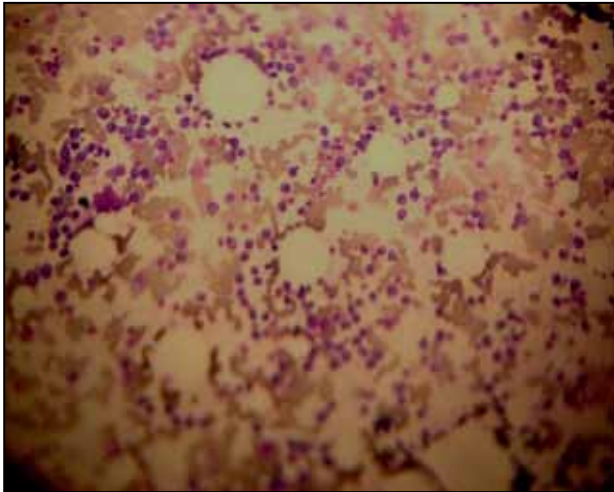


Figura 5. Imagen de mieloma múltiple.

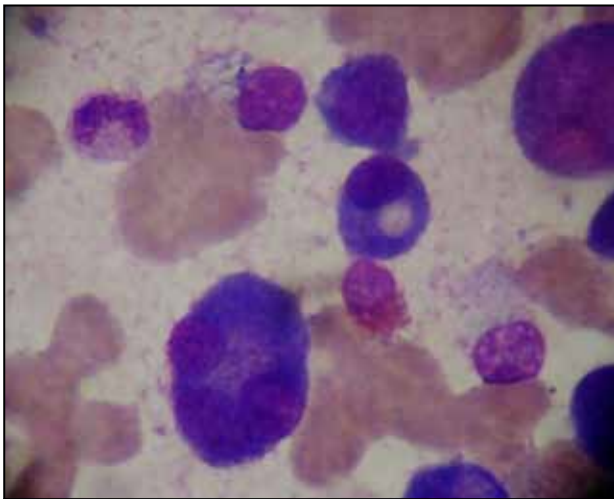


Figura 6. Imagen de plasmocitos.

Se practicaron estudios complementarios:

Electroforesis capilar de proteínas en suero: Gammapatía monoclonal, presencia de proteína M en región gamma.

RMN columna lumbar: fracturas por aplastamiento del cuerpo L1-L2-L3 más evidencia de artrosis.

Incidencia y prevalencia

Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15 % de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años; esto implica que los factores del medio ambiente puedan tener un efecto causal superior; sin embargo el patrón epidemiológico es oscuro y sus causas aún inciertas. Afecta más a hombres que a mujeres, y a negros que blancos. Presenta unas tasas de 8,1 por 100.000

para hombres negros, 6,1 para mujeres negras, 4,0 para hombres blancos y 2,7 para mujeres blancas.

Examen radiológico

Permite descubrir las típicas imágenes osteolíticas redondeadas en “sacabocados”, casi siempre múltiples y más evidentes en la calota craneal, que indica las zonas de diploe invadidas por los focos mielomatosos. En la columna vertebral son típicos los aplastamientos vertebrales en “emparedado” o en “cola de pescado”. En las escápulas, las costillas y la pelvis, pueden observarse imágenes que simulan un apollillado (en “nido de abejas”). Los huesos largos suelen presentar focos osteolíticos bien definidos.

Evolución

El MM debido a su evolución espontánea tiene una supervivencia de pocos meses. Sometido a tratamiento quimioterapéutico la mediana de supervivencia alcanza de 2-3 años. Las infecciones urinarias y respiratorias, la insuficiencia renal y el deterioro general son las primeras causas de muerte.

Pronóstico

El pronóstico del MM ha sufrido notables modificaciones en los últimos años, tanto en lo que se refiere a la mejora de la supervivencia (de 28 meses en la década de los ochenta se ha pasado a los 36-42 meses que se publican actualmente) como en su forma de predicción. Así, para tener una evaluación pronóstica con valor práctico, es decir, para orientar el tratamiento y permitir comparaciones entre distintas estrategias terapéuticas, hay que recurrir a sistemas más universales. Por fortuna, el pasado año se publicó el nuevo International Staging System (ISS),¹⁸ análogo al Índice Pronóstico Internacional de los linfomas.

De acuerdo con dicho índice, los pacientes se dividen en 3 grupos de riesgo: a) riesgo bajo, con valores de beta-2-microglobulina iguales o menores de 3,5mg/l y albúmina de 3,5mg/dl o superior; b) riesgo intermedio, con beta-2-microglobulina de 3,5mg/l o menor y albúmina inferior a 3,5mg/dl o beta-2-microglobulina de 3,5-5,5mg/l, y c) riesgo alto, con beta-2-microglobulina mayor de 5,5.

De acuerdo con ello, la mediana de supervivencia es de 29; 44, y 62 meses, respectivamente. Aparte

de estos 2 parámetros, sólo la edad puede añadir algún valor adicional. Por ejemplo, la supervivencia prolongada (>5 años) se asoció con edad menor de 60 años y la supervivencia inferior a 2 años, con edad superior a 60 años.

Ácido zoledrónico

Berenson y sus colaboradores compararon los efectos del ácido zoledrónico y pamidronato en un estudio fase II. El ácido zoledrónico a la dosis de 2 y 4 mg y pamidronato a la dosis de 90 mg por vía intravenosa, fueron capaces de reducir el número de episodios esqueléticos en pacientes con mieloma múltiple, pero el estudio no demostró superioridad del ácido zoledrónico sobre el pamidronato.

Discusión

En el MM el dolor óseo es un síntoma muy frecuente, de carácter mecánico y se localiza frecuentemente en columna y parrilla costal. Puede existir osteoporosis y fracturas patológicas. En ocasiones se producen compresiones medulares o radicales, tanto por la afectación mielomatosa como por aplastamientos vertebrales, que cursan con dolor; y en los casos más graves, pueden originar paraparesia espástica.⁶

La **triada clásica del MM** es plasmocitosis medular, lesiones osteolíticas y un componente monoclonal en el suero, orina, o ambos.

Si no hay lesiones óseas, el diagnóstico puede hacerse cuando la plasmocitosis se asocia a un incremento progresivo del componente monoclonal en el tiempo, y cuando aparecen masas extramedulares. Con la intención de unificar criterios diagnósticos para el mieloma múltiple, las propuestas generalmente aceptadas son las elaboradas por el grupo Chronic Leukemia Myeloma Task Force. A continuación se resumen los criterios diagnósticos:

Criterios mayores:

- Plasmocitosis en médula >30 %
- Plasmocitoma en la biopsia
- Componente M, suero: IgG>3.5 g/dl, IgA>2 g/dl orina: proteína de Bence Jones >1 g en orina de 24 h.

Criterios menores:

- Plasmocitosis en la médula entre 10-30 %
- Componente M presente pero menor que los parámetros anteriores.

c) Lesiones líticas.

d) Inmunoglobulinas normales disminuidas (<50 % normal): IgG<600mg/dl, IgA<100mg/dl, IgM<50mg/dl.

El diagnóstico de mieloma múltiple requiere:

Al menos un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores, pero que deben incluir el a y el b.

La célula del mieloma está dotada de múltiples mecanismos de señalización antiapoptótica que le confiere resistencia a la quimioterapia, y por lo tanto el resultado en última instancia es fatal para la mayoría de pacientes.

En los últimos años con la aparición de los nuevos fármacos para el tratamiento del MM, han mejorado sorprendentemente las tasas de respuesta al tratamiento, reportándose hasta un 80 a 90 % de respuestas globales. La tasa de respuestas completas seguidas de quimioterapia de inducción sin trasplante de progenitores hematopoyéticos ha aumentado a un 35-40 % (hasta hace tan solo unos años era del 3-8 %).

En algunos estudios estas tasas aumentan a un 70 % cuando se sigue de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La decisión de cómo se tratará al paciente debe basarse en si es candidato a trasplante autólogo⁵ o no; esta decisión estará basada principalmente en el performance status del paciente, más que en la edad biológica.

Se ha demostrado que la edad tiene menos impacto en la supervivencia libre de evento, después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE), que en la supervivencia global. El paciente elegible para trasplante¹⁶ deberá recibir una quimioterapia de inducción efectiva que lleve a una respuesta completa, muy buena respuesta parcial. Si posteriormente se va a realizar un TASPE, es recomendable excluir el melfalán, para evitar problemas en la recogida de los progenitores hematopoyéticos.⁸

Se ha demostrado que el trasplante logra llevar a una respuesta completa a un porcentaje no despreciable de los pacientes en respuesta parcial; el tratamiento de inducción estará basado

principalmente en los nuevos agentes: talidomida, lenalidomida o bortezomib con corticoides y con o sin agentes citotóxicos. En los pacientes jóvenes, las tasas de respuesta y supervivencia, libre de evento, son superiores con la combinación de 3 drogas en lugar de 2.

Los pacientes que no son elegibles para trasplante, usualmente reciben un tratamiento de inducción basado en uno de los nuevos agentes combinado con melfalán-prednisona o con corticoides. Al final del tratamiento se tendrá que decidir si se sigue un tratamiento de mantenimiento.

A pesar de la alta tasa de respuesta que se alcanza con un tratamiento de inducción asociado a trasplante autólogo, la mayoría de pacientes con una citogenética de alto riesgo, recaen.

Conclusiones

Aunque el concepto fundamental del MM no ha cambiado desde las primeras descripciones de la enfermedad, en la actualidad hay que revisar los siguientes conceptos:

El diagnóstico^{1,8,9} del mieloma se basa en la presencia de componente monoclonal e infiltración plasmocitaria tisular, independientemente de su cuantía, pero asociada a lesiones orgánicas, especialmente en forma de hipercalcemia, IR, anemia o lesiones óseas. La fisiopatogenia⁴ de la enfermedad se encuentra asociada a lesiones genéticas en células de línea linfocítica B, que provocan incrementos de la cantidad de ADN (hiperploidía) y/o translocaciones cromosómicas en la región de cambio de isotipo del gen de la cadena pesada de las Ig. Esto desencadena al final un fenómeno oncogénico común: sobreexpresión de una ciclina D (D1, D2 o D3).

El tratamiento del mieloma se basa en la inducción, que de momento incluye quimioterapia convencional, seguida de trasplante autólogo con melfalán en dosis altas, si el paciente puede tolerarlo. No obstante, junto a la quimioterapia¹³ convencional hay que considerar nuevos fármacos^{11,12,14} (talidomida, bortezomib¹⁹ o lenalidomida).

En pacientes que no puedan recibir un trasplante, la inducción debe basarse en esquemas clásicos como MP o dosis altas de dexametasona¹⁸,

probablemente asociados a alguno de los nuevos fármacos como la talidomida o el bortezomib.

El tratamiento de rescate debe incluir necesariamente alguno de los 3 nuevos fármacos, idealmente combinado con otros. El trasplante alogénico^{15,17} sigue siendo, hoy por hoy, una estrategia experimental.

El tratamiento de soporte de los pacientes con mieloma debe contemplar el uso de bisfosfonatos⁷ para tratar la hipercalcemia y prevenir las complicaciones esqueléticas, el empleo de eritropoyetina en los pacientes anémicos, la utilización de cifoplastia o vertebroplastia²² en lesiones vertebrales graves y el tratamiento antibiótico enérgico, en caso de infecciones.

Referencias bibliográficas

1. Bird JM, Owen RG, D' Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Pautas para el diagnóstico y el tratamiento del mieloma múltiple. *Br J Haematol* 2011; 154:32-75.
2. Waxman AJ, visón PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Las disparidades raciales en la incidencia y el resultado en el mieloma múltiple: un estudio basado en la población. *Blood* 2010; 116:5501-6.
3. Alexander DD, visón PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Mieloma múltiple: una revisión de la literatura epidemiológica. *Int J Cáncer* 2007; 120 (suppl 12):40-61.
4. Poda K, Chauhan D, Anderson KC. Microambiente de la médula ósea y la identificación de nuevas dianas para el tratamiento del mieloma. *Leucemia* 2009; 23:10-24.
5. Larguero S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P. Los recientes avances en la patogénesis y tratamiento de nefropatía por cilindros (riñón de mieloma). *Médula Ósea Res* 2011; 4936-97.
6. JA Snowden, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D' Sa S, T Littlewood, Bajo E, et al. Directrices para la atención de apoyo en el mieloma múltiple 2011. *Br J Haematol* 2011; 154:76-103.
7. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, et al. Efectos de la inducción y el mantenimiento además de bifosfonatos a largo plazo en la enfermedad ósea en pacientes con mieloma múltiple: el juicio del Consejo de Investigación Médica del Mieloma IX. *Blood* 2012; 119:5374-83.
8. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Mieloma múltiple: causas y consecuencias del retraso en el diagnóstico. *QJM* 2007; 100:635-40.
9. Red de Inteligencia Nacional del Cáncer. Rutas a diagnóstico, 2006-2008. Suplemento de información NCIN. 2012. Disponible en: www.ncin.org.uk/publications/routes_to_diagnosis.
10. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. Grupo Internacional del Mieloma trabajo declaración de consenso y directrices para el papel actual de las técnicas de imagen en el diagnóstico y seguimiento de mieloma múltiple. *Leucemia* 2009; 23:1545-56.

11. Rajkumar SV, Rosiñol L, M Hussein, Catalano J, W Jdrzejczak, Lucy L, et al. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de talidomida más dexametasona en comparación con la terapia inicial para el mieloma múltiple recién diagnosticado. *J Clin Oncol* 2008; 26:2171-7.
12. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. La lenalidomida más dexametasona frente a la lenalidomida con dosis altas, más bajas dosis de dexametasona la terapia inicial para el mieloma múltiple de diagnóstico reciente: un estudio abierto ensayo controlado aleatorizado. *Lancet Oncol* 2010, 11:29-37.
13. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. La quimioterapia de dosis alta con rescate hematopoyético de células madre para el mieloma múltiple. *N Engl J Med* 2003, 348:1875-83.
14. Richardson PG, Weller E, S Lonial, Jakubowiak AJ, Jagannatha S, Raje NS, et al. La lenalidomida, bortezomib y dexametasona terapia combinada en pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple. *Blood* 2010; 116:679-86.
15. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Simple versus doble trasplante autólogo de células madre para el mieloma múltiple. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-502.
16. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Estudio prospectivo, aleatorizado de un solo doble autólogo. En comparación con el trasplante de células madre para el mieloma múltiple: Bologna 96 estudio clínico. *J Clin Oncol* 2007; 25:2434-41.
17. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, et al. Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma Declaración de consenso respecto a la situación actual de un trasplante alogénico de células madre para el mieloma múltiple. *J Clin Oncol* 2010; 28:4521-30.
18. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. La ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD) de la terapia inicial para pacientes con mieloma múltiple no aptos para el trasplante autólogo. *Blood* 2011; 118:1231-8.
19. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, PG Richardson, Crowley J, et al. El riesgo de progresión y la supervivencia en el mieloma múltiple recidivante después de una terapia con IMiD y bortezomib: un estudio multicéntrico grupo de trabajo mieloma internacional. *Leucemia* 2012; 26:149-57.
20. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, S Jagannath et al. Insuficiencia renal en pacientes con mieloma múltiple: una declaración de consenso en nombre del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:4976-84.
21. Clark WF, Stewart AK, Roca GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Cuando el intercambio de plasma mieloma presenta la insuficiencia renal aguda: un ensayo aleatorizado y controlado. *Ann Intern Med* 2005; 143:777-84.
22. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, Berenson J, Berven S, Erdem et al. El papel de refuerzo vertebral en el mieloma múltiple: declaración de consenso del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma. *Leucemia* 2008; 22:1479-84.