

Mieloma Múltiple

– nuevas perspectivas terapéuticas –

Dr. Luis González Machado

Oncólogo Radioterapeuta. Hospital Evangélico.
Ex - Docente del Departamento de Oncología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.
Montevideo, Uruguay.



Resumen: El Mieloma Múltiple es una hemopatía maligna originada por la proliferación neoplásica de los plasmocitos medulares que constituye el 10% de las afecciones onco-hematológicas.

Si bien la enfermedad continúa siendo incurable, su tratamiento se ha beneficiado de nuevas familias de fármacos como los inhibidores del proteasoma (p.e. bortezomib) y los fármacos inmunomoduladores (p.e. lenalidomida), que han mejorado de forma significativa la sobrevida de los pacientes. Estos y otros fármacos y anticuerpos monoclonales prometedores, nos generan la expectativa de llegar a transformar al Mieloma Múltiple en una enfermedad crónica controlable, como ha sucedido con varios Linfomas.

Palabras clave: mieloma múltiple, inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma, bortezomib, lenalidomida.

Abstract: Multiple myeloma is a malignant blood disorder caused by neoplastic proliferation of marrow plasma cells that constitutes 10% of the onco-hematological diseases.

Although the disease remains incurable, treatment has benefited from new families of drugs as proteasome inhibitors (bortezomib) and immunomodulatory drugs (lenalidomide), which have significantly improved the survival of patients. These and other promising drugs and monoclonal antibodies generate our expectation to reach transforming multiple myeloma into a manageable chronic disease, as it has happened with several Lymphomas.

Key words: multiple myeloma, immune modulators, proteasome inhibitors, bortezomib, lenalidomide.

Introducción

El Mieloma Múltiple, también denominado Plasmocitoma Maligno o Enfermedad de Kahler, e es una hemopatía maligna originada por la proliferación clonal de plasmocitos medulares, una neoplasia de células plasmáticas.

El Mieloma es responsable del 10% de las afecciones onco-hematológicas y el 1% de la mortalidad total por cáncer, con una incidencia estimada de 3 casos anuales cada/100.000 habitantes⁽⁶⁾. Predomina en individuos de sexo masculino y edad avanzada (promedio 64 años).

Las neoplasias de células plasmáticas obedecen a un trastorno regulatorio a nivel de las **stem-cells medulares o los linfocitos pre-B** que se hace aparente en el estadio maduro de los linfocitos B. En el paciente con Mieloma, la médula ósea se halla infiltrada por **plasmocitos atípicos**, que llegan a constituir hasta un 90% de las células y exhiben distinto grado de maduración y atipías. Estos plasmocitos atípicos presentan los

E-mail: gmachado@adinet.com.uy

característicos “*cuerpos de Rusell*”, constituidos por retículo endoplásmico conglomerado con proteínas.

Los plasmocitos se disponen en una fina red, formando acúmulos, e infiltran y erosionan el continente óseo, lo que posee valor diagnóstico y marca la diferencia respecto a la proliferación reaccional a infecciones crónicas, con o sin amiloidosis, hepatopatía crónica (cirrosis o hepatitis), neoplasias, inflamaciones sistémicas o linfomas.

La **topografía** característica de las lesiones del Mieloma es la **médula ósea roja de los huesos centrales y proximales**:

- bóveda craneana,
- cintura escapular,
- esternón y costillas,
- columna lumbar,
- cintura pelviana y
- fémur.

Uno de los elementos que caracteriza al Mieloma Múltiple es la producción de una paraproteína anormal homogénea que se mantiene constante todo a lo largo de la enferme-

dad, evidenciando el carácter monoclonal de la población neoplásica que la origina.

Esta paraproteína denominada **Proteína o Componente “M”** es una inmunoglobulina tipo G (en el 60% de casos), con una única clase de cadenas pesadas y un tipo de cadena ligera o fragmentos de ellas, y se manifiesta como un pico monoclonal² en el proteinograma electroforético³, migrando con las gamma-globulinas (en algunas ocasiones con las alfa o beta-globulinas). Cuando la concentración de paraproteína en sangre supera los 2 g/100 ml se produce su excreción urinaria, originando la denominada **proteinuria de Bence Jones** (proteinuria que precipita al calentar la orina pero que al continuar calentándola, se disuelve).

Historia natural de la enfermedad

El Mieloma es precedido de una **Gammatía Monoclonal de Significado Indeterminado o GMSI**, que desemboca en el cuadro clínico clásico al cabo de un período variable de tiempo. Se desconocen los factores que determinan la progresión de la enfermedad.

Se han identificado cambios genéticos durante la diferenciación terminal de los linfocitos B en células plasmáticas, que subyacen al desarrollo del Mieloma. En casi el 50% de los casos se constata una translocación cromosómica, ubicándose un oncogén en el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 (translocación IgH), con sobreexpresión del oncogén y desregulación de la proliferación celular. En otros casos hay trisomías de varios cromosomas impares 3 al 21 (hiperdiploidía). Progresivamente se producen más cambios genéticos, incluyendo mutaciones RAS.

La comprobación de estos cambios genéticos posee implicaciones pronósticas.

La expansión clonal de los focos de mieloma en la médula ósea generan alteraciones en el continente y en el contenido de la misma:

- lesiones líticas,
- hipercalcemia e
- insuficiencia medular por sustitución, con anemia, leucopenia y eventualmente trombocitopenia.

En las lesiones mielomatosas óseas coexisten inicialmente procesos de actividad **osteoblástica y osteoclástica** que afectan primero al hueso trabecular y secundariamente la

2. Debido a este hecho, la afección forma parte de las paraproteinemias o gammapatías monoclonales, junto a la Macroglobulinemia de Waldenström, la Enfermedad de las Cadenas Pesadas y las paraproteinemias benignas como la amiloidosis y el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, lesiones cutáneas). Alrededor de un 11% de los portadores de gammapatía monoclonal benigna desarrollan un Mieloma a lo largo de su evolución. Frente al diagnóstico de Gammapatía monoclonal debe tenerse en cuenta que si bien el 66% corresponde a Mieloma, el tercio restante se debe a otras patologías: 10% a Macroglobulinemia de Waldenström, 10% a Gammapatía monoclonal benigna, 8% Gammapatía monoclonal secundaria a tumores sólidos, 6% secundaria a linfomas, 1% Enfermedad de cadenas pesadas.

cortical. Progresivamente, pasa a predominar la actividad osteoclástica y se suprime la osteoblástica. En este proceso intervienen diversas citocinas, particularmente la Interleukina-6 que estimula la actividad osteoclástica a la vez que favorece el crecimiento de células plasmáticas⁽⁸⁾.

Clínica

El Mieloma Múltiple se manifiesta por:

- osteólisis a nivel de los huesos hematógenos,
- insuficiencia medular progresiva e
- hiperproducción de inmunoglobulinas de tipo monoclonal.

La evolución del Mieloma se verifica en dos fases: una **fase crónica** que tiene una duración promedio de 1 a 2 y hasta 10 años y una **fase de aceleración**, en la que se acentúa la sintomatología y se objetiva la progresión lesional.

En los pacientes tratados en quienes se logra la remisión objetiva, acontecen sucesivas recaídas, que desembocan en la fase de aceleración terminal, rápidamente progresiva y refractaria al tratamiento.

Dentro de las complicaciones del Mieloma se destaca la **insuficiencia renal** originada por amiloidosis (15% de enfermos), por hipercalcemia, o por la propia proteinuria de Bence Jones.

En etapas avanzadas puede observarse **infiltración de células plasmáticas a nivel visceral** en bazo, hígado, riñón, pulmón y ganglios, y aún **leucosis** de células plasmáticas con recuentos de 15.000 a 20.000 blancos y un 50-100% de plasmocitos.

Diagnóstico

Habitualmente se llega al diagnóstico de **Mieloma Múltiple** a partir de manifestaciones clínicas de la enfermedad, o por el hallazgo ocasional de una hiperproteinemia o proteinuria en un paciente asintomático. Los elementos diagnósticos clínicos y paraclínicos han sido establecidos por el Myeloma Working Group (ver figura 1).

El síntoma más frecuente es el **dolor óseo** que suele tener topografías múltiples y características: en el 68% se localiza en el dorso, costillas o extremidades. A diferencia del dolor nocturno que acompaña a las metástasis, el dolor del Mieloma no se exagera durante la noche.

En etapas avanzadas de osteólisis pueden observarse **dolor radicular, síndrome de compresión medular y fracturas patológicas**.

La **insuficiencia medular** puede expresarse por **anemia** o eventuales **infecciones** debidas a la leucopenia y disfunción inmunitaria por disminución de IgG normales o, menos frecuentemente, **púrpuras** derivados de la trombocitopenia.

El paciente puede expresar **repercusión general, astenia y confusión mental** debidas a la **hipercalcemia**, así como signos de **insuficiencia renal**. Menos frecuentemente se obser-

Criterios del International Myeloma Working Group para el diagnóstico de Mieloma

GMSI

Se necesitan los 3 criterios para el diagnóstico:

- Proteína monoclonal <30 g/L.
- <10% de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea.
- Ausencia de deterioro orgánico o tisular relacionado con el mieloma.

Mieloma asintomático

Ambos criterios son necesarios para el diagnóstico:

- Proteína monoclonal ≥ 30 g/L o células plasmáticas monoclonales en la médula $\geq 10\%$.
- Ausencia de deterioro orgánico o tisular relacionado con el mieloma.

Mieloma sintomático

Se necesitan 3 de los siguientes diagnósticos:

- Células plasmáticas monoclonales en la médula ósea $\geq 10\%$ (a menos que sea no secretor, en ese caso se requieren $\geq 30\%$ de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea).
- Proteína monoclonal sérica o urinaria.
- Evidencia de deterioro orgánico o tisular relacionado con el mieloma:
 - * Hipercalcemia ($>10,5$ mg/dL (2,6 mmol/L) o límite superior normal).
 - * Insuficiencia renal (creatininemia >2 mg/dL).
 - * Anemia: hemoglobina <100 g/L o 20 g por debajo del rango normal.
 - * Lesiones óseas líticas, osteoporosis o fracturas patológicas.

va infiltración de partes blandas por placas de plasmocitos y un síndrome de hiperviscosidad o amiloidosis⁽⁸⁾.

El examen físico suele revelar dolor exquisito a la palpación de los territorios óseos comprometidos, hepatomegalia (30%) o menos frecuentemente esplenomegalia (10%). Habitualmente no se verifican adenomegalias.

Paraclínica

El examen fundamental para confirmar el diagnóstico de Mieloma es el **Mielograma**, si bien el Proteinograma y la Inmunolectroforesis son fuertemente orientadores.

- **Mielograma:** muestra la proliferación plasmocitaria, en general atípica, que ocupa el 10 a 90% de la celularidad medular. Constituye el elemento diagnóstico de certeza.
- **Proteinograma Electroforético:** Muestra una hiperproteinemia de hasta 15 g/100 ml con un pico monoclonal a nivel de las Gamma globulinas (eventualmente en las Beta o Alfa) y frecuentemente descenso de la albúmina, lo que posee valor pronóstico peyorativo. Estos hallazgos deben cotejarse con el mielograma: si no se confirma un Mieloma debe establecerse una adecuada vigilancia. En estos casos, el aumento progresivo de los valores de proteína M, descenso de las proteínas normales o la aparición de síntomas clínicos obligará a replantear el diagnóstico de mieloma.
- **Inmunolectroforesis:** Muestra un arco homogéneo y denso con un solo inmunosuero (por tanto **monoclonal**). El 80% de los pacientes con Mieloma tienen IgG monoclonales. La cadena en exceso es Kappa en el 60% y Lambda en el 30%. Raramente se encuentran 2 IgG monoclonales o IEF normal (hay un 10% de pacientes con retención intra-plasmocitaria, el denominado Mieloma no secretante.)

- **Orina:** El elemento clásico en el diagnóstico del mieloma es la denominada **proteinuria de Bence Jones**, proteinuria masiva que precipita con el calor a 45-60° y se redisuelve a 90°. Traduce el exceso de cadenas ligeras e Ig normales. Se ve en el 60% de pacientes pero no es específica, viéndose también en leucemias (99% de pacientes tienen Proteinuria de Bence Jones o Proteína M). La Proteína M de la orina está constituida por Gammaglobulinas, fundamentalmente IgG y cadenas Kappa.
- **Centellograma Oseo:** Objetiva y topografía las áreas de hipercaptación, permitiendo identificar precozmente aquellas que conllevan riesgo de fractura.
- **Radiología:** Muestra las clásicas geodas, lesiones de osteólisis en sacabocado; redondeadas, limitadas, con escasa reacción esclerosa. Se ve también una osteopenia y osteólisis difusa, aplastamientos vertebrales y eventualmente fracturas y pinzamientos.
- **Determinación de $\beta 2$ microglobulina en sangre:** factor pronóstico peyorativo independiente en el Mieloma, relacionado con la masa tumoral. Su valor normal es de 6 mg/100 ml.

Si bien no se incluyen dentro de los alcances de este artículo, cabe señalar que los **plasmocitomas extramedulares** deben ser estudiados como cualquier tumoración del órgano afectado, complementada con los estudios serológicos y el mielograma. En los **mielomas óseos solitarios** la TAC permite precisar la extensión de las lesiones.

Pronóstico

El mieloma es una enfermedad heterogénea. Si bien se han desarrollado nuevos agentes terapéuticos que han mejorado la supervivencia para muchos pacientes, algunos buenos respondedores logran supervivencias de más de 8 años

luego del diagnóstico, mientras que un subgrupo de alto riesgo no supera los 24 meses.

El logro de una respuesta completa se asocia a la supervivencia global y libre de progresión prolongada. Los pacientes más jóvenes que toleran dosis elevadas de quimioterapia tienen ahora una mediana de la proyección de la supervivencia de alrededor de 7 años.

El sistema de estadificación internacional define 3 categorías de riesgo basadas en las concentraciones séricas de la microglobulina $\beta 2$ y la albúmina, como factores pronósticos principales (ver figura 2).

La comprobación de lesiones genéticas específicas se asocian con mala evolución. Las translocaciones en los cromosomas 4 y 16, denominadas t(4;14) y t(14;16), se consideran de alto riesgo y están asociadas a un mal pronóstico.

El gen supresor de tumores P53 localizado en el brazo corto del cromosoma 17, y la supresión de este brazo también se asocia con un mal pronóstico.

Tratamiento

El diagnóstico de Mieloma Múltiple no implica necesariamente el establecimiento de un tratamiento activo.

Si el paciente cursa la fase crónica de la enfermedad, "**mieloma quiescente**" o GMSI, la terapéutica onco-específica activa puede no beneficiar al paciente en términos de supervivencia⁽²⁾.

No se ha hallado ninguna intervención para retrasar o prevenir la progresión del GMSI a mieloma, y varios ensayos controlados aleatorizados han determinado que en el mieloma asintomático la quimioterapia no modifica la supervivencia.

Por lo expuesto, los pacientes con mieloma asintomático deben ser objeto de seguimiento bajo la supervisión de un hematólogo. En esta fase, la conducta puede ser expectante y el tratamiento fundamentalmente higiénico-dietético, indicando al paciente la realización de actividad física, recomendando una abundante ingesta acuosa (2-3 l/día) para forzar la eliminación de las cadenas livianas, calcio, ácido úrico y otros metabolitos, así como el tratamiento precoz de las infecciones.

Cuando la enfermedad entra en **fase sintomática o de aceleración** se realizará el tratamiento de inducción basado en quimioterapia intermitente con corticoterapia a altas dosis, asociado eventualmente a radioterapia sobre las áreas sintomáticas.

El tratamiento de inducción procura lograr la entrada del paciente en **remisión completa**, lo que constituye a la vez un objetivo en sí mismo y un factor pronóstico fundamental, ya que la supervivencia de los pacientes que la logran es más del doble de aquellos inicialmente refractarios o que experimentan recaídas precoces.

Los criterios para la indicación de tratamiento de inducción incluyen la **enfermedad agresiva, rápidamente**

Estadificación del Mieloma Múltiple

- **Estadio I**
Microglobulina $\beta 2$ sérica <3.5 mg/L y albuminemia ≥ 35 g/L.
- **Estadio II**
No cumple con los criterios del estadio I o II.
- **Estadio III**
Microglobulina $\beta 2$ sérica ≥ 5.5 mg/L (independientemente de la albuminemia).

progresiva de inicio o la constatación durante la fase crónica de:

- más de 3 áreas líticas en actividad
- signos clínicos o biológicos de progresión
- dolor óseo, fracturas, compresión medular
- insuficiencia renal

El tratamiento de inducción clásico logra alrededor de un 60% de remisiones objetivas, con alrededor de un 25% de remisiones completas. El 20% de pacientes son refractarios de entrada y hasta un 15% muestra progresión intratratamiento.

Dentro de los pacientes que alcanzan la remisión completa, existe un grupo de mal pronóstico: insuficiencia renal, hipercalcemia, hemoglobina menor a 8,5 g o respuesta muy rápida al tratamiento (2 meses), B2 microglobulina mayor de 6 mg/l o mieloma tipo IgD o puro de cadenas ligeras lambda⁽⁷⁾.

La **quimioterapia inicial** procura conseguir la máxima respuesta con la menor toxicidad.

En pacientes jóvenes menores de 65 años con buen estado general, se plantea la **consolidación del tratamiento con quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo de células madre**.

La respuesta al tratamiento se clasifica de acuerdo con la reducción de las paraproteínas o de las cadenas livianas.

Se considera que existe una respuesta objetiva al tratamiento instituido si se comprueba:

- a) normalización de proteína M sérica o en orina (remisión completa) o al 25% mantenida durante un mes (remisión parcial),
- b) desaparición de tumores palpables o lesiones radiológicas (remisión completa) o disminución a $<50\%$ de diámetros (remisión parcial),
- c) disminución del porcentaje de células mielomatosas medulares a menos del 5% (remisión completa)

Se considera que hay una progresión lesional cuando se constata un aumento del 25% en las paraproteínas (aumento mayor a 5 g/L), se desarrollan nuevas lesiones óseas o hipercalcemia. Los pacientes refractarios menores de 50 años, así como aquellos que presentan una rápida recaída (dentro de los 6 meses iniciales) serán evaluados

De la Talidomida a la Lenalidomida

La FDA autorizó en el año 2006 el uso de la tristemente célebre Talidomida para el tratamiento del mieloma múltiple, con un estricto sistema de vigilancia para proteger a los fetos de las malformaciones genéticas que ya ocasionó en el pasado.

El uso de la Talidomida para el tratamiento del mieloma, se acompaña de una importante mejora en los resultados, pero también de una

importante toxicidad: trombosis, estreñimiento, neuropatías periféricas. Este hecho llevó a la búsqueda de fármacos análogos; activos biológicamente como la talidomida, pero con un mejor perfil de toxicidad y seguridad.

La Lenalidomida ha mostrado en los ensayos clínicos ser tan efectiva y mucho menos neurotóxica que su predecesora. En 2006 la FDA au-

torizó su uso en combinación con dexametasona en el tratamiento de pacientes con mieloma refractario o que no respondían al tratamiento. La autorización se sustentó en trabajos que mostraron mejoría en la supervivencia global de los pacientes, la triplicación del tiempo de progresión de la enfermedad y la obtención de remisiones parciales en 60% de los casos tratados.

para un tratamiento radical mediante quimioterapia de altas dosis.

Si bien la mayoría de los pacientes responde al tratamiento inicial y entra en un período de estabilidad con buena calidad de vida, la recaída es la regla.

La mitad de los pacientes responde a la quimioterapia en segunda instancia, pero las recaídas posteriores se vuelven cada vez menos sensibles al tratamiento y la enfermedad se hace refractaria.

Nuevos tratamientos

Históricamente, la combinación de melfalán y prednisona ha sido el tratamiento de referencia. En años recientes ha sido desplazado por la asociación de vincristina, doxorubicina y dexametasona y más recientemente por esquemas modificados con el agrado de nuevos fármacos.

En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento del mieloma sintomático debido a la introducción de los **inmunomoduladores** como la talidomida y la lenalidomida, y el **inhibidor del proteosoma** bortezomib, que constituyen la base del tratamiento actual.

El estudio Myeloma XI investigó la combinación de lenalidomida, mientras que el PADIMAC utiliza al bortezomib en el protocolo de inducción.

La terapéutica de inducción con quimioterapia en dosis elevadas y el trasplante autólogo de células madre se sigue considerando el estándar de atención para los pacientes menores de 65 años con buen estado general.

Melfalán y prednisona más talidomida o lenalidomida, o bortezomib van camino a convertirse en el estándar de atención para los pacientes no elegibles para el trasplante.

Se ha publicado recientemente el metaanálisis de 6 ensayos que muestra que el agregado de talidomida mejora 5,4 meses la supervivencia libre de progresión y 6,6 meses

la supervivencia global, mientras que el agregado de bortezomib mejoró la tasa de respuesta y el lapso hasta el comienzo de la progresión, a la vez que aumentó la supervivencia global en 13 meses.

Ante la recaída, el tratamiento anterior tiende a repetirse cuando se logró una supervivencia libre de progresión mayor a un año.

La primera recaída se trata con un régimen que incluye bortezomib mientras que la lenalidomida se utiliza en una recaída posterior.

En los pacientes jóvenes y con buen estado general se puede considerar incluso un segundo trasplante autólogo de células madre, en caso que el primer trasplante haya logrado una remisión prolongada, mayor de 18 meses.

Conclusiones

El tratamiento del mieloma múltiple se ha beneficiado de la incorporación reciente de nuevos fármacos de dos nuevas familias: inhibidores del proteosoma y fármacos inmunomoduladores. La síntesis, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos como el bortezomib y la lenalidomida, han mejorado de forma significativa las expectativas de vida de los pacientes.

Más recientemente, se han aprobado nuevas generaciones de estas familias de fármacos como el **Carfilzomib** y la **Pomalidomida**.

Otros fármacos prometedores incluyen los **anticuerpos monoclonales** anti-CD38 o anti SLAMF7, inhibidores de histonas deacetilasas con el **Panobinostat** y el **Filanesib**, inhibidor de las "kinesin spindle proteins".

Si bien se requiere avanzar con los estudios en curso, estas nuevas alternativas terapéuticas permiten abrigar la esperanza de transformar al Mieloma Múltiple en una enfermedad crónica controlable, como ha sucedido con otras enfermedades hemato-oncológicas,

Recibido: 02/07/2015
Aprobado: 03/08/2015

Bibliografía seleccionada

- Alexanian R, Dimopoulos M. Limited value of myeloblastic therapy for late multiple myeloma. *Blood* 1994; 83:512-516.
- Attal M, Huguier F. Intensive combined therapy for previously untreated aggressive myeloma. *Blood* 1992; 79:1130-1136.
- Bergsagel D, Rieder W. Neoplasias de células plasmáticas en: De Vita V. "Principios y práctica de oncología" 2ª edición. 1988. Salvat. 1634-1673.
- Jaffe J.P. et al. Sequential hemi-body radiotherapy in advanced multiple myeloma. *Cancer*, 43:124-128. 1979
- Constine L., Qazi R. Rubin P. Malignant lymphomas en: Rubin, P. "Clinical Oncology". 7ª Edición 1993 W.B. Saunders. 217-250
- Creixenti J.B. "Mieloma Múltiple". Doyma, 1991
- Giles F.J. Multiple Myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia en: "Current therapy in hematology-Oncology" 5ª Edición, Mosby 1995. 274-282.
- Bernard J., Levy J.P. Manual de Hematología. Toray Masson -1975 168-170.
- Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*2003;121:749-57.
- Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood* 2013;121:884-92.
- Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
- Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007;100:635-40.
- National Cancer Intelligence Network. Routes to diagnosis, 2006-2008. NCIN information supplement. 2012. http://www.ncin.org.uk/publications/routes_to_diagnosis
- Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23:1716-30.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545-56.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:6063-73.
- Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
- Hutchison CA, Cook M, Heyne N, Weisel K, Billingham L, Bradwell A, et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials* 2008;9:55.
- Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, Berenson J, Berven S, Erdem E, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group consensus statement. *Leukemia* 2008;22:1479-84.
- Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003-15.
- Richardson PG, Moreau P, Jakubowiak A, Raab M, Facon T, Vij R, et al. A phase 2 study of elotuzumab (Elo) in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone (Ld) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): updated results. ASH2012. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/short/120/21/202>.
- Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1278-86.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.