

# El paciente con Mieloma Múltiple

## – Nuevos criterios de diagnóstico y opciones de tratamiento –

Dra. Eloísa Riva

Profesora Adjunta de Hematología  
Facultad de Medicina. Universidad de la República.  
Montevideo. Uruguay.



**Resumen:** el mieloma múltiple (MM) representa la segunda neoplasia hematológica en frecuencia. Si bien continúa siendo una enfermedad incurable, en los últimos años se ha logrado un impresionante avance en el conocimiento de la enfermedad y el diseño de nuevas opciones terapéuticas que han permitido triplicar la sobrevivencia. Asimismo, se ha demostrado beneficio con tratamiento precoz, lo cual ha llevado a la modificación de los criterios de diagnóstico y tratamiento que permiten su inicio sin esperar al daño de órgano blanco.

En el presente artículo se realiza una revisión de los nuevos criterios de diagnóstico y la estrategia terapéutica actual.

**Abstract:** multiple myeloma (MM) is the second hematological malignancy in frequency. It remains an incurable disease. However, in the last decade impressive advances have been made in the understanding of biology and development of new therapeutic options. Moreover, early treatment has proved to be beneficial and, as a consequence, myeloma defining events include biomarkers that allow treatment before organ damage occur.

This article is a review of new diagnostic criteria and current therapeutic strategy.

**Palabras clave:** mieloma múltiple, bortezomib, lenalidomida, talidomida, trasplante autólogo de stem cells.

**Key words:** multiple myeloma, bortezomib, lenalidomide, thalidomide, autologous stem cell transplantation.

### Introducción

Las neoplasias de células plasmáticas derivan de la expansión de una clona de estirpe B linfocítica en su etapa final de la diferenciación, que secreta una inmunoglobulina (Ig) monoclonal denominada "componente monoclonal o proteína M". Se encuentran catalogadas dentro de las Neoplasias de Células B maduras de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud<sup>(1)</sup> y comprenden las entidades descritas en el Cuadro 1.

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de las neoplasias en general y el 10% de las enfermedades hematológicas malignas, siendo la segunda hemopatía maligna por frecuencia en el adulto.<sup>(1)</sup>

La mediana de edad al diagnóstico a nivel mundial es de 65 años, 10% de los casos se detecta en menores de 50 años. Es más frecuente en afrodescendientes y en el sexo masculino.

Su incidencia permanece estable a nivel mundial en alrededor de 4 casos por 100.000 habitantes/año, estimándose 120-150 casos nuevos por año en Uruguay.

E-mail: eloisariva@hotmail.com

La mayoría de los casos evoluciona desde una etapa premaligna denominada *gammapatía monoclonal de significado incierto*, presente en 3% de la población mayor de 50 años, de las que 1% anualmente evolucionará a MM.

En algunos pacientes se identifica una etapa intermedia denominada *MM asintomático*, que en promedio presenta una tasa de progresión a MM de 10% por año en los primeros 5 años desde su identificación.<sup>(2)</sup>

El MM se caracteriza por:

- infiltración de la médula ósea (MO) por células plasmáticas malignas y
- producción de una paraproteína monoclonal en sangre y/u orina en la mayoría de los casos.

Las manifestaciones clínicas son múltiples y comprometen varios sistemas.

La sustitución medular y alteración en la función normal de la célula plasmática determinan *citopenias*, hipogammaglobulinemia y aumento en la *predisposición a infecciones*.

### Neoplasias de Células B maduras

#### Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

##### • Mieloma múltiple (MM):

- Sintomático
- Asintomático
- No secretor
- Leucemia de células plasmáticas

#### Plasmocitoma óseo y extraóseo

##### • Enfermedades por depósito de Ig:

- Amiloidosis primaria AL
- Enfermedades por depósito de cadenas livianas
- Enfermedades por depósito de cadenas pesadas ligeras

#### Mieloma osteoesclerótico (POEMS)

#### Cuadro 1

El compromiso óseo con *lesiones líticas* provoca dolor y puede asociar hipercalcemia. En ocasiones, acúmulos de células plasmáticas a nivel óseo y extraóseo (*plasmocitomas*) pueden generar síntomas según el sitio en el que crecen, incluyendo compresión medular.

Los plasmocitos anómalos secretan a la sangre una proteína monoclonal (CM) que ocasiona otras complicaciones, incluyendo insuficiencia renal, hiperviscosidad y neuropatía periférica.

### Criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple

Infiltración plasmocitaria clonal en MO  $\geq 10\%$  o plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia\* y uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma:

- **Hipercalcemia:** calcio sérico corregido (*total*)  $> 11$  mg/dL
- **Insuficiencia renal:** creatinina  $> 2$  mg/dL o clearance de creatinina  $< 40$  mL/min (*medido o estimado por ecuaciones validadas*)
- **Anemia:** Hemoglobina (Hb)  $< 10$  g/dL o  $> 2$  g/dL por debajo del límite inferior normal
- **Lesiones óseas:** uno o más lesiones osteolíticas en radiografía, TAC o PET-CT.

Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:

- Infiltración plasmocitaria clonal en MO  $\geq 60\%$
- Ratio de cadenas livianas libres comprometida / no comprometida en suero  $\geq 100^{**}$
- $> 1$  lesión focal  $\geq 5$  mm en RNM

#### Cuadro 2

\* La clonalidad se establece mediante la restricción de cadenas livianas k/l por citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. El porcentaje de células plasmáticas en médula ósea debe ser estimado preferiblemente a partir de la biopsia de médula ósea, en caso de disparidad entre aspirado y biopsia, debe ser usado el de más alto valor.

\*\* El compromiso de cadena liviana libre debe ser  $\geq 100$  mg/dL.

Alrededor de 1-2% de los casos presenta enfermedad extramedular al debut, en tanto 8% la desarrolla en la evolución de la enfermedad.<sup>(3)</sup>

Un 11% de los pacientes están asintomáticos al debut y se diagnostican por hallazgos de laboratorio.

El diagnóstico, evaluación pronóstica y seguimiento del MM están estandarizados y es factible realizarlos adecuadamente con los recursos disponibles en Uruguay.

Conocer los criterios actualizados de diagnóstico y enfoque terapéutico inicial nos permite minimizar complicaciones, elegir un tratamiento óptimo y mejorar el pronóstico y calidad de vida.

### Diagnóstico y estratificación pronóstica

Si bien el MM aún es una enfermedad incurable, en los últimos años han surgido enormes avances en el conocimiento de la biología y particularmente nuevos tratamientos que han mejorado la respuesta y la supervivencia global, que ha pasado de 2-3 años a un promedio de 8-10 años actualmente.

Desde 2014, el diagnóstico se establece por los criterios del Grupo Internacional de trabajo en MM (IMWG)<sup>(4)</sup>. (Ver Cuadro 2)

Cada uno de los nuevos biomarcadores incluidos en los nuevos criterios de diagnóstico comportan un riesgo de progresión a MM con daño de órgano de 80% a 2 años. La identificación de esos factores de riesgo y su inclusión en los criterios de diagnóstico han significado un hito en la historia de esta patología, ya que permiten un diagnóstico y tratamiento precoces, antes de la ocurrencia de lesión de órgano blanco.

Ante la sospecha diagnóstica, los pacientes deben ser valorados incluyendo los análisis dirigidos a la identificación de *componente monoclonal (proteinograma electroforético, inmunofijación en suero y cadenas livianas libres en suero)*, presente en el 98% de los casos. El componente monoclonal se considera medible cuando es  $\geq 1$  g/dL en suero y/o  $\geq 200$  mg/día en orina. El análisis de cadenas livianas libres en suero se utiliza para la identificación y seguimiento de MM a cadenas livianas.

La evaluación medular debe incluir la detección de anomalías citogenéticas mediante estudio citogenético convencional e hibridación in situ fluorescente (FISH), que permitirán la identificación de alteraciones que definen pronóstico y determinan el tratamiento.

La evaluación ósea, tradicionalmente realizada con radiología convencional, en la actualidad requiere la

Estadificación de Durie y Salmon		
Estadio	Criterio	Masa tumoral (x 10 <sup>12</sup> cells/m <sup>2</sup> )
I	<b>Todos las siguientes:</b> • Hemoglobina > 10 g/dL • Radiografía ósea normal • Componente M monoclonal bajo: IgG < 5 g/dL; IgA < 3 g/dL • Calcio sérico < 12 mg/dL (normal) • Proteinuria Bence-Jones < 4 g/24 h	< 0.6 (baja)
II	No clasificable en estadio I ni III.	0.6-1.2 (intermedia)
III	<b>Uno o más de los siguientes:</b> • Hemoglobina < 8.5 g/dL • Múltiples lesiones líticas óseas en Rx • Componente M monoclonal: IgG > 7 g/dL; IgA > 5 g/dL • Calcio sérico > 12 mg/dL • Proteinuria Bence-Jones > 12 g/24 h	> 1.2 (alta)

Según creatinemia: A: Creatinina < 2 mg/dL / B: Creatinina ≥ 2mg/dL

Cuadro 3

realización de tomografía de cuerpo entero de baja dosis, PET-TC ó resonancia magnética de cuerpo entero o, como mínimo, columna total y pelvis.<sup>(5)</sup>

**Estratificación pronóstica**

Desde 1975 se utiliza la estadificación de Durie y Salmon, que se correlaciona con la masa tumoral estimada.<sup>(6)</sup> (Ver Cuadro 3)

Más recientemente se desarrolló un sistema de estratificación pronóstica basado en un registro de 10750 pacientes que considera los parámetros albúmina y beta-2 microglobulina para discriminar de forma sencilla los grupos de riesgo (International Staging System o ISS).<sup>(7)</sup> (Ver Cuadro 4)

Los factores que inciden en el pronóstico dependen de la biología tumoral, la carga tumoral y características del paciente.

En la actualidad, los avances en el conocimiento de la biología tumoral han llevado a la identificación de nuevos factores pronóstico, en especial alteraciones citogenéticas y perfil genómico (GEP).

Estos parámetros se han incluido en una nueva estratificación propuesta por la Clínica Mayo, con claras diferencias en sobrevida. (Ver Cuadros 5 y 6)

Recientemente se revisó el score ISS (R-ISS), incorporándose la identificación de alteraciones citogenéticas de alto riesgo y la elevación de LDH, identificándose 3 grupos:

- **R-ISS I:** ISS1 y FISH de riesgo estándar y LDH normal.
- **R-ISS II:** no estadio I ni III
- **R-ISS III:** ISS 3 y FISH de alto riesgo o LDH elevada.

Este score considera FISH de alto riesgo la presencia del 17p, t(4;14) o t(14;16).

Con un seguimiento de 48 meses, la sobrevida global para los pacientes con R-ISS I fue 82%, para R-ISS II 62% y R-ISS III 42% en tanto la sobrevida libre de progresión (PFS) a 5 años fue 55%, 36% y 24%, respectivamente.<sup>(9)</sup>

Score pronóstico internacional (ISS)		
Estadio	Criterio	Sobrevida (meses)
1	β2-microglobulina < 3.5 mg/L y Albúmina ≥ 3.5 g/dL	62
2	No clasificable en 1 ni 3.	45
3	β2-Microglobulina ≥ 5.5 mg/L	29

Cuadro 4

Estratificación de riesgo (mSMART) <sup>(8)</sup>		
Alto	Intermedio	Estándar
FISH: Del 17p t(14;16) t(14;20)	FISH t(4;14)	FISH t(11;14) t(6;14)
GEP alto riesgo	13q- por citogenética convencional Hipodiploidía Labelling index > 3%	otros

Cuadro 5

Incidencia y sobrevida según Estratificación de riesgo (mSMART) <sup>(8)</sup>			
	Alto	Intermedio	Estándar
Incidencia (%)	20	20	60
Sobrevida (años)	3	4-5	8-10

Cuadro 6

En Uruguay, por el momento, resulta indispensable la realización de FISH para detección de t(4,14), t(14,16) o del 17p, la detección de cariotipo hipodiploide ó del 13q por citogenética convencional, por ser las alteraciones que permiten acceder a Bortezomib con cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR).

**Tratamiento**

En la última década, la sobrevida de los pacientes con MM ha mejorado significativamente desde la aparición de nuevas estrategias de tratamiento, en especial agentes inmunomoduladores e inhibidores de proteosomas.

Más recientemente, se ha incorporado una gran variedad de opciones terapéuticas, incluyendo fármacos con nuevos mecanismos de acción, como los anticuerpos monoclonales.<sup>(10)</sup>

El enfoque terapéutico se define según el paciente sea candidato o no a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) y a la estratificación de riesgo.<sup>(11)</sup>

En la actualidad, todos los pacientes con diagnóstico de MM deben recibir tratamiento, aún aquellos sin daño de órgano blanco pero que cumplen criterios de eventos definitorios de MM (infiltración medular plasmocitaria 60%, rFLC 100 o más de una lesión focal en la RMN). Por el momento, no hay guías que recomienden el tratamiento de pacientes con MM indolente o quiescente.

**Tratamiento inicial**

Las opciones terapéuticas comprenden agentes alquilantes (ciclofosfamida y melfalan), antracíclicos (adriamicina), corticosteroides (prednisona y dexametasona), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib).

Otros fármacos utilizados son platino, vincristina y etopósido y además existen varios agentes en evaluación en ensayos clínicos.

Pese a esta amplia variedad, ninguna opción terapéutica es curativa y pocos ensayos han mostrado aumento en la sobrevida global por lo cual la elección del tratamiento se basa en la disponibilidad del fármaco, las guías terapéuticas y aspectos clínicos del paciente.<sup>(12-15)</sup>

**Autotrasplante**

De un modo esquemático, los pacientes candidatos a intensificación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos reciben 4-6 ciclos de tratamiento con 3 fármacos, incluyendo por lo menos uno de los nuevos agentes (inhibidor de proteosoma o inmunomodulador) y corticoides, procediendo luego a la intensificación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

La elección del esquema terapéutico depende de la estratificación de riesgo, siendo de elección el uso de inhibidores de proteosomas, eventualmente asociados a inmunomoduladores, para los catalogados de alto riesgo.

En Uruguay, el FNR otorga cobertura para Bortezomib al debut en pacientes con alto riesgo citogenético y/o insuficiencia renal. El Ministerio de Salud Pública otorga cobertura para Talidomida. Aún no está disponible Lenalidomida en la cobertura.

Si bien las respuestas son mejores en pacientes que logran la remisión completa pretrasplante, ésta no es indispensable y el trasplante continúa siendo beneficioso en los que logran por lo menos respuesta parcial. El Fondo Nacional de Recursos otorga cobertura para la realización de TPH.

Aunque el TPH no constituye una estrategia curativa, logra aumentar las tasas de remisión completa y sobrevida significativamente, con incremento de la sobrevida global de 12 meses y baja mortalidad (menor a 2%).<sup>(16)</sup>

El momento óptimo de su realización es asunto de debate, estando aceptado en primera línea en los pacientes de intermedio y alto riesgo, en los que lograr la remisión completa ha demostrado mejorar la sobrevida y siendo posible diferirlo en los de riesgo estándar, siempre que pueda realizarse la preservación de stem cells luego de la primera línea de tratamiento.

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



• Actualización médica continua

• Todas las especialidades médicas y quirúrgicas

• Escrita por destacados profesionales



Contactenos:  
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

Criterios de Respuesta del <i>International Myeloma Working Group</i>	
<b>Respuesta Completa Estricta (RCs)</b>	• CR + Ratio FLCs normal + Ausencia de células plasmáticas en MO por citometría de flujo
<b>Respuesta Completa (RC)</b>	• IFE negativa en sangre y orina + • Desaparición de plasmocitomas + • Menos de 5% de células plasmáticas en MO
<b>Muy buena respuesta parcial (VGPR)</b>	1. PEF negativo con IFE + en suero u orina o • Reducción $\geq 90\%$ en CM + • Reducción CM en orina 24hs $\geq 90\%$ o $< 100\text{mg}/24\text{h}$
<b>Remisión Parcial (RP)</b>	• Reducción $\geq 50\%$ en CM en suero + • Reducción CM en orina 24 h $\geq 90\%$ ó $< 200\text{mg}/24\text{h}$ • Si MM no secretor o MM a cadenas ligeras: reducción $\geq 50\%$ FLC comprometida/no comprometida • Si plasmocitoma al debut: reducción $> 50\%$ del tamaño inicial
<b>Enfermedad Estable (EE)</b>	• No cumple con los criterios de CR, VGPR, PR o enfermedad progresiva
<b>Enfermedad progresiva (PD)</b>	Aumento en 25% desde el menor valor en cualquiera de los siguientes (en 2 o más determinaciones): • CM serico, con aumento absoluto de $\geq 0,5\text{g}/\text{dL}$ • CM urinario, con aumento absoluto $\geq 200\text{mg}/24\text{h}$ • Si enfermedad no medible: FLC involucrada-FLC no involucrada (aumento absoluto $\geq 10\text{mg}/\text{dL}$ )
	• MM no secretor: aumento de la infiltración plasmocitaria (valor absoluto $\geq 10\%$ ) • Nuevas lesiones óseas o plasmocitomas • Hipercalcemia sin otra causa demostrada.
<b>Recaída Clínica</b>	• Nuevos plasmocitomas o lesiones óseas • Aumento de tamaño $> 50\%$ (y $> 1\text{cm}$ ) en el tamaño de plasmocitomas previos o lesiones óseas. • Hipercalcemia $> 11,5\text{mg}/\text{dL}$ • Descenso de Hb $< 2\text{g}/\text{dL}$ • Aumento en creatinina sérica $> 2\text{mg}/\text{dL}$

Tabla 1

Esta estrategia logra respuestas globales en 70-90% y sobrevive a 3 años superiores a 75%.

En la actualidad, la mayoría de los pacientes se beneficia con planes de mantenimiento, en especial los que no logran por lo menos una muy buena respuesta parcial (VGPR) luego del trasplante y los que fueron catalogados de alto riesgo al debut. La duración óptima no está establecida, en general se acepta como mínimo 2 años, si hay buena tolerancia y respuesta mantenida.

Para pacientes con *enfermedad extramedular o leucemia de células plasmáticas*, se prefieren planes intensivos de poliquimioterapia seguidos de trasplante autólogo.

En los pacientes **no candidatos a trasplante** existen diversos planes aceptados, incluyendo preferentemente las nuevas drogas.

La elección del plan de poliquimioterapia debe ajustarse a la estratificación de riesgo así como a los potenciales efectos adversos de los fármacos.

En pacientes de riesgo estándar los trabajos favorecen el uso continuado de Lenalidomida+dosis bajas de dexametasona, Melfalan+Prednisona+Talidomida

o planes con Bortezomib por tiempo prolongado. En los de riesgo intermedio se propone el uso de Melfalan+Prednisona+Bortezomib o Ciclofosfamida+Bortezomib+Dexametasona seguido de mantenimiento con Bortezomib y en los de alto riesgo, el uso de Bortezomib+Lenalidomida+Dexametasona hasta progresión.<sup>(11-12)</sup>

El tratamiento suplementario incluye el uso de bifosfonatos (*pamidronato o ácido zoledrónico*) para prevención de complicaciones óseas, profilaxis antiviral en pacientes tratados con inhibidores de proteosomas y tromboprofilaxis adaptada al riesgo, en especial en pacientes que reciben inmunomoduladores. Los pacientes con hipogammaglobulinemia severa e infecciones recurrentes se benefician del uso de gammaglobulina intravenosa mensual.

### Recaída

La amplia mayoría de los pacientes recaerá y la duración de la respuesta se reduce con cada recaída. La estrategia a seguir en esa instancia dependerá de la agresividad clínica y riesgo citogenético, del protocolo utilizado

inicialmente, la duración de la respuesta, edad, comorbilidad, función medular y preferencia del paciente.<sup>(14)</sup>

Los planes basados en Talidomida, Bortezomib y/o Lenalidomida están aceptados y su eficacia no depende del número de líneas previas ni el protocolo utilizado al inicio.

Puede indicarse un segundo trasplante autólogo si el tiempo a la progresión desde el primero fue  $\geq 18$  meses.

Múltiples ensayos clínicos han demostrado la eficacia de las nuevas opciones de tratamiento, fundamentalmente basadas en anticuerpos monoclonales (*Elotuzumab, Daratumumab*), nuevos inmunomoduladores (*Pomalidomida*) y nuevos inhibidores de proteosomas (*Ixazomib, Carfilzomib*) en el MM en recaída o refractario. Estos fármacos ya han sido aprobados por las agencias internacionales de medicamentos en USA y Europa (FDA y EMA) en ese contexto, no estando aún disponibles en Uruguay.<sup>(17-23)</sup>

### Conclusión

El mieloma múltiple MM es una patología crónica que genera alto impacto para el paciente, su familia y el sistema de salud. En Uruguay contamos con la posibilidad de realizar todos los estudios necesarios para la evaluación completa de diagnóstico y pronóstico.

El tratamiento actual consigue remisiones prolongadas, con buena duración y calidad de supervivencia en la mayoría de los casos.

Lograr la detección precoz sin daño de órgano blanco debe ser el objetivo principal de la labor médica, para lo cual es necesario mantener un alto índice de sospecha e iniciar rápidamente la evaluación diagnóstica.

La actualización permanente en un área de constante innovación es indispensable.

Recibido: 09/09/2017  
Aprobado: 25/10/2017

### Bibliografía

- Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* 87: 79-88, 2012.
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418-5422.
- Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011; 25:906-908.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538-e548.
- Regelink JC, Minnema MC, Terpos E et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British Journal of Haematology.* 2013; 162:50-61.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
- Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
- Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1095-1110.
- Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2016 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2016;91:719-734.
- NCCN Guidelines v2017. Multiple Myeloma.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. Prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med.* 1996; 335:91-97.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:26, 2863-2869.
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28:1122-1128.
- Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nature Rev Clin Oncol* 2011;8:479-491.
- Rajkumar SV, Ghartan G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: A clash of philosophies. *Blood* 2011;118:3205-3211
- Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1095-1110.
- Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2016 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2016;91:719-734.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. Prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med.* 1996; 335:91-97.
- Kumar S, Blade J, Crowley J, et al. Outcome of patients with myeloma relapsing after IMiD and bortezomib therapy: A multicenter study from the International Myeloma Foundation Working Group. *Haematologica* 2010;95 (Suppl 2):151 (abstr 0376).
- 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.
- Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24:1934-1939.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine.* 2015.;372:142-152.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374:1621-1634.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
- Dimopoulos D, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:1319-1331