

XXIV LECCIÓN

CONMEMORATIVA

ANTONIO RAICHS

COORDINADORES: E. Feliu. *Barcelona*
F. Cervantes. *Barcelona*

De la gammapatía monoclonal de significado incierto al mieloma múltiple

J. BLADÉ

Servicio de Hematología. Instituto de Hematología y Oncología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción

Las gammapatías monoclonales (GM) se caracterizan por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen una proteína homogénea (componente M). Por ello, en el estudio de todo paciente afecto de una GM se debe efectuar un estudio completo de las proteínas séricas y urinarias que debe incluir la determinación de proteínas totales, proteinograma sérico, proteinuria de 24 horas, uroproteinograma e inmunofijación sérica y urinaria. Aunque el prototipo de GM maligna es el mieloma múltiple (MM), la GM más frecuente es, con mucho, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que puede evolucionar a MM. De otro lado, en algunos casos, el MM sintomático viene precedido por un mieloma quiescente (MQ), una GM asintomática en estadio más avanzado que la GMSI. En esta revisión se resume el estado actual del conocimiento acerca de la GMSI, el MQ y el MM sintomático.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

Kyle acuñó el término GMSI para referirse a la presencia de un componente M sérico inferior a 30 g/L y menos de un 10% de células plasmáticas en médula ósea en ausencia de manifestaciones clínicas debidas a la gammapatía^(1,2). En los ya más de 30 años desde su descripción, se han despejado muchas incógnitas sobre el significado "incierto" de esta gammapatía: 1) su elevada prevalencia, de hasta el 3,2% y el 5,3% en personas mayores de 50 y 70 años, respectivamente⁽³⁾; 2) la clona de células plasmáticas tiene unas características genéticas y fenotípicas similares a las que se observan en las células plasmáticas mielomatosas; 3) la transformación maligna anual es del 1%, con una probabilidad actuarial de progresión a los 10 y 20 años de seguimiento que oscila entre el 12 y el 17% y entre el 25 y 34%, respectivamente⁽⁴⁾; 4) los factores asociados a mayor probabilidad de progresión son la cuantía del componente M, la proporción de células plasmáticas en la médula ósea, el tipo IgA, el cociente anómalo de cadenas ligeras κ/λ , la relación entre las células plasmáticas y el fenotipo aberrante y normal, así como el denominado patrón evolutivo progresivo o *evolving*, frente al no progresivo o *non-evolving*^(4,7); 5) virtualmente, todos los casos de MM están precedi-

dos por una GMSI⁽⁸⁻¹⁰⁾; y, por último, 6) que aproximadamente el 10% de las GMSI son de tipo *evolving* y que entre el 50 y el 70% de las GMSI que evolucionan a MM han presentado un patrón evolutivo progresivo o *evolving*^(6,9). Ello sugiere que la GMSI de tipo *evolving* constituye en realidad un MM de lenta evolución o *early myeloma*^(6,10). La demostración de que virtualmente todos los casos de MM se hallan precedidos por una GMSI constituye, sin duda, un paso adelante en el conocimiento de las GM. Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos que mantienen a la GMSI en una situación estable y los mecanismos que pueden desencadenar su evolución a MM. Los futuros estudios se deberían centrar en las bases moleculares de la enfermedad y en las causas que desencadenan su evolución a MM. Ello podría dar lugar a tratamientos que impidieran la evolución de la GMSI a MM y/o al reestablecimiento de una situación similar a la de la GMSI en los pacientes que ya hubieran evolucionado a MM y cuya enfermedad se hubiera controlado con el tratamiento⁽²⁾.

Mieloma quiescente

Kyle y Greipp⁽¹¹⁾ describieron hace más de 30 años el MQ, caracterizado por la presencia de un componente M sérico superior a 30 g/L y más de un 10% de células plasmáticas en médula ósea en ausencia de otras manifestaciones atribuibles a la GM. En 2003, el International Myeloma Working Group (IMWG) acordó la actual definición de MQ, que consiste en la presencia de un componente M igual o superior a 30 g/L y/o una proporción de células plasmáticas en médula ósea igual o superior al 10%, en ausencia de las manifestaciones clínicas propias del mieloma múltiple sintomático⁽¹²⁾. De acuerdo con esta última definición, se ha propuesto una estratificación en tres estadios en función de la masa tumoral definida por la cuantía del componente M sérico y la proporción de células plasmáticas en médula ósea⁽¹³⁾. Nuestro grupo definió por primera vez el MQ de tipo progresivo o *evolving*, caracterizado por un aumento progresivo del componente M y un tiempo corto hasta la progresión a MM sintomático, en contraposición al MQ *non-evolving*, en el que el componente M permanece estable durante un tiempo prolongado y que aumenta de forma brusca sólo en el momento de la transformación a MM sintomático⁽¹⁴⁾. El Grupo de Salamanca ha de-

mostrado que la presencia de un fenotipo aberrante determinado por citometría multiparamétrica constituye el factor más determinante de evolución precoz a MM activo⁽¹⁵⁾. Más recientemente, el grupo de la Mayo Clinic ha hecho hincapié en el valor pronóstico independiente del cociente de cadenas ligeras κ/λ en la progresión del MQ⁽¹⁶⁾. Con toda seguridad, la caracterización molecular de la clona plasmocelular en el MQ ayudará a una mejor predicción de la evolución del MQ, así como a diseñar estrategias terapéuticas con nuevos fármacos no “citotóxicos” al objeto de diferir la progresión de la enfermedad en los individuos con mayor riesgo de evolución a MM sintomático⁽¹⁷⁾.

Mieloma múltiple

Epidemiología y diagnóstico

El MM es el prototipo de GM maligna y su incidencia anual es de 4 casos nuevos por 100.000 habitantes/año. Constituye el 1% de todas las neoplasias y casi el 15% de las hemopatías malignas. El pico de máxima

incidencia se sitúa entre los 60 y los 70 años y únicamente el 15 y el 2% de los pacientes tienen menos de 50 y 40 años, respectivamente⁽¹⁸⁾.

El diagnóstico de MM sintomático requiere la presencia de un componente M sérico y/o urinario, aumento en la proporción de células plasmáticas en la médula ósea o demostración de un plasmocitoma junto a manifestaciones atribuibles a la enfermedad, conocidas por el acrónimo CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, afección ósea; *calcium elevated, renal failure, anemia, bone lesions*) o bien hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas de repetición o plasmocitomas extramedulares (Tabla 1)⁽¹²⁾. El hecho crítico para la indicación de tratamiento es la existencia de enfermedad sintomática definida por los criterios previos. El diagnóstico diferencial entre el MM, la GMSI y el MQ se expone en la Tabla 2.

Factores pronósticos

Con la administración de quimioterapia convencional, la supervivencia mediana de los pacientes mayores de 65 años oscila entre 2 y 3 años y la de los pacientes menores de 65 años que reciben quimioterapia convencional seguida de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se sitúa entre los 5 y 6 años. Estas supervivencias se están prologando con la incorporación de los llamados nuevos fármacos; sin embargo, aún no se dispone de resultados a largo plazo que nos permitan conocer el alcance de dicha mejora.

Desde el punto de vista del huésped, el estado general y la edad constituyen dos importantes factores pronósticos. Durante muchos años, los niveles séricos de β_2 -microglobulina, como medida de la masa tumoral y de la función renal, han constituido el factor pronóstico más importante⁽¹⁹⁾. Otros reconocidos factores pronósticos han sido: la cifra de hemoglobina, la función renal, la albúmina sérica,

Tabla 1. Manifestaciones clínicas producidas en tejidos y órganos por el proceso proliferativo de células plasmáticas (CRAB)

Hipercalcemia (Calcio \geq 11,5 mg/dL)
Insuficiencia renal (Creatinina \geq 2 mg/dL)
Anemia: hemoglobina 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad
Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas por compresión
Otras: hiperviscosidad (rara), amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses), plasmocitomas extramedulares
CRAB: calcio, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas (bone)

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre GMSI, mieloma múltiple y otras condiciones

Variable	GMSI	Mieloma quiescente	Mieloma múltiple	Macroglobulinemia de Waldenström	Amiloidosis primaria
Células plasmáticas en médula ósea (%)	< 10	\geq 10	\geq 10	> 10 ^a	< 10
Proteína monoclonal circulante (g/L)	< 30	\geq 30	\geq 30	> 30	< 30
Manifestación clínica	Ausente	Ausente	Presente ^b	Presente ^c	Presente ^d

GMSI: *gammapatía monoclonal de significado incierto*
^a El diagnóstico incluye más del 10% de células linfoplasmocitoides
^b Incluyen incremento de la concentración de calcio sérico, insuficiencia renal, anemia, compromiso esquelético por lesiones líticas, infecciones bacterianas recurrentes y plasmocitomas extramedulares.
^c Incluyen anemia, sangrado mucocutáneo, hepatoesplenomegalia y tipo IgM de inmunoglobulina
^d Incluyen astenia, pérdida de peso, púrpura, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía periférica, hipotensión ortostática y hepatomegalia

la fracción proliferativa de las células plasmáticas (medida bien por el *labelling index* o por citometría de flujo) y la morfología plasmoblástica. Empleando metodologías estadísticas multivariantes en las que se utilizan los anteriores factores pronósticos, se propusieron una serie de clasificaciones pronósticas del MM sin que ninguna de ellas fuese enteramente satisfactoria⁽¹⁹⁾. Recientemente, el IMWG ha propuesto la denominada clasificación pronóstica internacional (ISS) basada en los niveles séricos de $\beta 2$ -microglobulina y de albúmina⁽²⁰⁾. Se trata de una clasificación muy simple y que es reproducible en todos los grupos de edad y tanto en pacientes tratados con quimioterapia convencional como en los tratados con quimioterapia a dosis elevadas seguida de rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica⁽²⁰⁾. Con todo, el factor pronóstico más importante es el estado citogenético^(19,21,22) (Tabla 3). Así, la hiperdiploidía y la presencia de la translocación t(11;14) constituyen factores de buen pronóstico, mientras que la delección 17p, las ganancias cromosómicas en 1q y las translocaciones t(4;14) y t(14;16) lo son de mal pronóstico^(21,22). La delección aislada de 13q no constituye un factor pro-

nóstico adverso^(21,22). Los estudios de expresión génica aportan un valor pronóstico adicional y han permitido definir subgrupos pronósticos desde el punto de vista molecular, aunque su valor práctico aún no ha sido validado^(23,24).

La respuesta al tratamiento constituye un factor pronóstico fundamental. De este modo, los pacientes que alcanzan una remisión completa con inmunofijación sérica y urinaria negativas gozan de una supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) significativamente más prolongadas que los que únicamente logran una respuesta parcial⁽²⁵⁾. De otro lado, el hecho de obtener una enfermedad mínima residual negativa, medida por citometría de flujo o bien mediante estudios moleculares, también se asocia a una prolongación significativa de la supervivencia^(26,27).

Criterios de respuesta

La respuesta al tratamiento en el MM fue establecida por primera vez por el grupo del Chronic Leukemia Myeloma Task Force en 1968, siendo el parámetro principal de respuesta la disminución del componente monoclonal superior al 50%. El Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT) definió por primera vez los criterios de respuesta completa (RC) (inmunofijación sérica y urinaria negativas y menos del 5% de células plasmáticas en médula ósea) así como los criterios de recaída y de progresión⁽²⁸⁾. El IMWG complementó los criterios de respuesta del EBMT añadiendo las categorías de RC estricta (*sCR*) –RC con cociente de cadenas ligeras libres κ/λ normal– y de muy buena respuesta parcial (MBRP o VGPR, por sus siglas en inglés), definida por una disminución del componente sérico superior al 90% y disminución de la proteinuria de cadenas ligeras a menos de 100 mg/24 horas⁽²⁹⁾ (Tabla 4).

Tabla 3. Subgrupos pronósticos según la citogenética en el mieloma múltiple

<i>Buen pronóstico</i>	
Hiperdiploidía	
t(11;14)(q13;q32): sobreexpresión de ciclina D1	
<i>Mal pronóstico</i>	
Hipodiploidía	
t(4;14)(p16.3;q32): sobreexpresión de FGFR3 y MMSET	
t(14;16)(q32;q23): sobreexpresión de c-MAF	
Anomalías del cromosoma 1: ganancias 1q o delección 1p	
Delección de 17p	

Tabla 4. Criterios de respuesta internacionales uniformes para mieloma múltiple

Grado de respuesta	Criterios
Respuesta completa	Inmunofijación negativa (suero y orina) < 5% células plasmáticas en médula ósea No plasmocitomas
Respuesta completa estricta	Criterios de respuesta completa y además: <ul style="list-style-type: none"> · Cociente de cadenas ligeras libres normal · Ausencia de células plasmáticas clonales (determinada mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia)
Muy buena respuesta parcial	Disminución $\geq 90\%$ en el componente M sérico Componente M urinario < 100 mg/24 h
Respuesta parcial	Disminución $\geq 50\%$ en el componente M sérico Disminución $\geq 90\%$ en el componente M urinario o < 200 mg/24 h Disminución $\geq 50\%$ de los plasmocitomas extramedulares
Enfermedad estable	Sin criterios de ninguna de las categorías anteriores ni de enfermedad progresiva

Tratamiento

Pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

La administración de dosis elevadas de quimioterapia seguida de rescate con progenitores o autotrasplante constituye un componente esencial en el tratamiento de los pacientes con MM menores de 65 años^(30,31). La consecución de la RC constituye el primer paso para alcanzar una SLP y una SG prolongadas⁽²⁵⁾. Por otra parte, la sensibilidad al tratamiento inicial medida por la cuantía del componente monoclonal en el momento del trasplante es el factor que más influye en la consecución de la RC⁽³²⁾. Con el empleo de un tratamiento de inducción con quimioterapia convencional, la tasa de RC pre- y postrasplante es del 5-10% y del 35%, respectivamente, y la mediana de supervivencia de alrededor de 6 años^(30,31). Por lo que se refiere a la incorporación de nuevos fármacos, la asociación de talidomida/dexametasona (TD), aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento de inducción pretrasplante, da lugar a menos de un 10% de RC pretrasplante y resulta un tratamiento subóptimo en pacientes con afección extramedular o con citogenética de mal pronóstico^(30,31). De otro lado, el tratamiento de inducción con bortezomib/dexametasona da lugar a una tasa de RC pre- y postrasplante del 12 y 33%, respectivamente^(33,34). Por tanto, aunque la administración de bortezomib puede contrarrestar, al menos en parte, el efecto negativo de la citogenética de mal pronóstico la tasa de RC postrasplante no es superior a la que se obtiene con la quimioterapia convencional y aún no se dispone de resultados a largo plazo. Los resultados más prometedores se obtienen con los denominados regímenes triples, como bortezomib/adriamicina/dexametasona (PAD) o bortezomib/talidomida/dexametasona (VTD), con una tasa de RC pre- y postrasplante entre el 24 y el 35% y entre el 43 y el 46%, respectivamente (Tabla 4)⁽³⁵⁻³⁷⁾. La consolidación postrasplante constituye otro paso adelante. Recientemente se ha demostrado que la consolidación incrementa la tasa de RC y puede producir respuestas moleculares de larga duración⁽²⁷⁾. El tratamiento de mantenimiento con talidomida ha prolongado la SG en dos estudios^(38,39). El tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y bortezomib está siendo objeto de investigación en varios estudios prospectivos. Ambos parecen prolongar la SLP, en especial la lenalidomida. Sin embargo, en dos de estos estudios el número de segundas neoplasias ha sido superior en la rama de lenalidomida que en el brazo control^(40,41). Obviamente, se precisa un mayor seguimiento para establecer el papel de la lenalidomida y del bortezomib como tratamiento de mantenimiento.

No cabe duda de que el tratamiento con un mayor potencial curativo en el MM es el trasplante alogénico. Sin embargo, dicho procedimiento conlleva una mortalidad relacionada con el procedimiento superior al 30% y la proporción de pacientes curados no excede del 15%⁽³⁰⁾. Con la introducción del trasplante alogénico de intensidad reducida la mortalidad relacionada con el procedimiento se ha situado entre el 15 y el 20% y la tasa de RC alrededor del 50%. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), aguda y crónica, son del 30 y el 60%, respectivamente^(42,43). El factor más importante asociado a una evolución favorable radica en alcanzar una baja masa tumoral pretrasplante. En este sentido, la práctica de un autotrasplante seguido de un trasplante con un acondicionamiento de intensidad reducida con el objetivo de obtener el máximo beneficio del efecto injerto contra mieloma se ha investigado en una serie de ensayos clínicos recientes con resultados contradictorios⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Resulta evidente que una investigación continua al objeto de mejorar la eficacia de los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, así como de estrategias peri- y postrasplante encaminadas a incrementar el efecto injerto contra mieloma, así como a disminuir la EICH, constituyen una prioridad⁽³⁰⁾.

Pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

En pacientes mayores de 65 años, o más jóvenes con comorbilidades, el tratamiento estándar ha consistido hasta hace pocos años en la asociación de melfalán (MP) y prednisona, o bien en regímenes basados en dexametasona. Sin embargo, la tasa de RC ha sido inferior al 5% y la mediana de supervivencia no ha superado los 3 años⁽⁴⁷⁾. Recientemente, se ha observado que la asociación de los denominados nuevos fármacos –talidomida, bortezomib y lenalidomida– al tratamiento con MP o dexametasona aumenta la eficacia de forma notable. Así, la asociación de MP-talidomida (MPT) da lugar a una mayor tasa de respuestas, así como a una SLP más prolongada que MP y, en algunos estudios, a una mayor SG⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. En pacientes mayores de 75 años, la asociación de MPT con una dosis diaria de talidomida de 100 mg, en lugar de la habitual de 200 mg, fue superior a MP en tasa de respuestas, SLP y SG⁽⁵⁰⁾. El régimen MP se ha comparado también con MPV (MP-bortezomib)⁽⁵¹⁾. La combinación MPV ha sido superior a MP en tasa de respuestas (71 frente a 36%), tasa de RC (30 frente a 4%), SLP (24 frente a 16 meses) y SG a los 2 años (82 frente a 69%)⁽⁵¹⁾. Una actualización reciente de este último estudio demuestra que los resultados favorables a MPV se mantienen a largo plazo⁽⁵²⁾. Los resultados preliminares de un estudio en el que se compara la eficacia

de MP frente a MPR (MP-lenalidomida) y MPR seguido de mantenimiento con lenalidomida muestran que MPR es superior a MP en tasa de respuestas y que MPR seguido de mantenimiento es superior a los otros dos brazos terapéuticos en SLP, mientras que los resultados en cuanto a supervivencia de MP son similares a los que se obtienen con MPR⁽⁵³⁾.

La asociación TD es superior, en tasa de respuestas, a MP y a dexametasona. Sin embargo, las dosis elevadas de dexametasona provocan una elevada toxicidad y la asociación de TD es subóptima para los pacientes con citogenética de mal pronóstico y con plasmocitomas extramedulares⁽⁴⁷⁾. La administración de lenalidomida junto a una dosis semanal de 40 mg de dexametasona podría constituir otra opción terapéutica inicial para los pacientes con MM no candidatos a autotrasplante con una tasa de respuestas del 70%, incluyendo un 14% de RC⁽⁵⁴⁾.

En suma, resulta evidente que la asociación de un régimen clásico como MP o dexametasona junto a uno de los nuevos fármacos –talidomida, bortezomib o lenalidomida– debería constituir el tratamiento de elección para un paciente con MM no candidato a autotrasplante. Por otra parte, las combinaciones con MP parecen ser superiores a las basadas en dexametasona. En cualquier caso, existe un amplio estudio internacional en el que se compara MPT frente a lenalidomida/dexametasona. En pacientes entre 65 y 75 años con enfermedad agresiva (plasmocitomas extramedulares, citogenética de mal pronóstico o insuficiencia renal) los regímenes basados en bortezomib parecen los más apropiados. En pacientes con neuropatía periférica se deberían evitar fármacos neurotóxicos como talidomida y bortezomib⁽⁵⁵⁾.

Tratamiento de los pacientes en recaída o resistentes

El tratamiento con talidomida como agente único produce una tasa de respuestas de alrededor del 30% en pacientes con MM en recaída o resistente^(56,57). Los resultados a largo plazo del tratamiento con bortezomib presentan un 43% de respuestas, incluyendo un 9% de RC⁽⁵⁸⁾. La combinación de bortezomib con doxorubicina liposomal ha dado lugar a una SLP y una SG más prolongadas que el bortezomib solo⁽⁵⁹⁾. El tratamiento con lenalidomida sola produce un 25% de respuestas. Sin embargo, cuando la lenalidomida se combina con dexametasona, la tasa global de respuestas es de alrededor del 60%, incluyendo una tasa de RC del 15%^(60,61). En estos estudios, la asociación de lenalidomida/dexametasona fue superior a dexametasona, no sólo en la tasa de respuestas, sino también en SLP (mediana: 11 frente a 5 meses) y SG (mediana: 29 frente a 20 meses).

La elección del tratamiento de rescate dependerá de los siguientes factores: 1) los componentes del tratamiento inicial; 2) el grado y la duración de la respuesta (si un paciente recae fuera de tratamiento y la respuesta ha durado más de 2 años se debería efectuar un retratamiento con la opción inicial); 3) estado general y edad (pacientes de edad avanzada o con mal estado general se deberían tratar con regímenes poco tóxicos como ciclofosfamida/prednisona); 4) tipo de recaída (las recaídas agresivas se deberían tratar con regímenes basados en bortezomib, mientras que en las recaídas menos agresivas la primera opción podría consistir en lenalidomida/dexametasona); 5) en los pacientes con neuropatía periférica el tratamiento de elección es lenalidomida/dexametasona; y 6) en pacientes con recaída quimiosensible se debe considerar la posibilidad de intensificación con autotrasplante (si el paciente ya ha recibido un autotrasplante, la duración mínima de la respuesta para considerar un segundo autotrasplante de rescate debería ser de al menos dos años).

En el momento actual se están investigando una serie de fármacos nuevos. Entre ellos los más prometedores son la pomalidomida, un inmunomodulador (IMiD) que es activo incluso en pacientes resistentes a lenalidomida, el inhibidor de proteasoma carfilzomib, eficaz incluso en pacientes resistentes a bortezomib, así como los inhibidores de histona deacetilasa, SAHA y LBH 589 (Tabla 5)⁽⁶²⁾. Desgraciadamente, excepto la pomalidomida y el carfilzomib, la mayoría de los fármacos nuevos han mostrado una eficacia limitada cuando se administran como agentes únicos. Una ex-

Tabla 5. Nueva generación de fármacos antimieloma

<i>Fármacos inmunomoduladores</i>
Pomalidomida
<i>Inhibidores del proteosoma</i>
Carfilzomib
NPI-0052
<i>Inhibidores de histona deacetilasa</i>
SAHA (vorinostat)
LBH 589 (panobinostat)
<i>Anticuerpos monoclonales</i>
Anti-IL6 (Centocor®)
Anti-CS1 (elotuzomab)
<i>Inhibidores de mTOR</i>
Temsirolimus
<i>Otros</i>
Tanespimicina
Perifosina
Plitidepsina (Aplidina®)
Jorumycina (Zalypsis®)

celente estrategia consiste en administrar estos nuevos fármacos con combinaciones de eficacia bien establecida como bortezomib/dexametasona o lenalidomida/dexametasona en busca de un efecto sinérgico. De hecho, los resultados preliminares son prometedores⁽⁶³⁾.

Referencias

- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 patients. *Am J Med* 1978; 64: 814-26.
- Bladé J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 355: 2765-70.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 554: 1362-9.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-9.
- Pérez-Persona E, Vidriales B, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110: 2586-92.
- Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in the M-protein size. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 428-34.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-7.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412-7.
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113: 5418-22.
- Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT. Are all myelomas preceded by MGUS? *Blood* 2009; 113: 5370.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302: 1347-9.
- International Myeloma Working Group. Criteria for classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582-90.
- Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol* 2003; 123: 131-6.
- Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2010; 107: 2586-92.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 785-9.
- Bladé J, Dimopoulos MA, Rosiñol L, et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 690-7.
- Bladé J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996; 93: 345-51.
- Bladé J, Rosiñol L, Cibeira L, et al. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 7): vii117-vii120.
- Greipp PR, San Miguel JF, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroup Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 109: 3489-95.
- Gutiérrez N, Castellanos MV, Martín ML, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant prognostic factor, whereas Rb deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007; 21: 143-50.
- Carrasco R, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles defines distinct clinico-pathologic subgroups of multiple myeloma. *Cancer Cell* 2006; 4: 313-25.
- Avet-Loiseau H, Li C, Magranyes F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4585-90.
- Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete remission are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5775-82.
- Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, et al. Multiparameter flow cytometry remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; 112: 4017-23.
- Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remission after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2077-84.
- Bladé 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 haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-23.
- Durie BGM, Harousseau JL, San Miguel JF, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73.
- Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 115: 3655-63.
- Stewart KA, Richardson PG, San Miguel JF, et al. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009; 114: 5436-43.
- Van de Velde H, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1399-406.
- Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 1498-505.
- Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, et al. A phase II trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem cell transplantation in younger patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4452-8.
- Popat R, Oakerbee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol* 2008; 141: 512-6.
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide

- omide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 2075-85.
37. Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. A phase III PET-HEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma: superiority of VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) over TD and VBMCP/VBAD plus bortezomib. *Blood* 2010; 116: abstract 307.
 38. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1788-93.
 39. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 3289-94.
 40. Attal M, Lauwers VC, Marit G, Caillot D, et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: final analysis of the IFM 2005-02. *Blood* 2010; 116: abstract 310.
 41. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma: CALGB 100104. *Blood* 2010; 116: abstract 37.
 42. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. Non-myeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. *Blood* 2009; 113: 3375-82.
 43. Rotta M, Storer BE, Sahebi F, et al. Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood* 2009; 113: 3383-91.
 44. Garban F, Attal M, Michalet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM-99-03 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474-80.
 45. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 1110-20.
 46. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, et al. A prospective Pethema study of tandem autologous transplantation versus allograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3591-3.
 47. Bladé J, Rosiñol L. Advances in therapy of multiple myeloma. *Curr Op Oncol* 2008; 20: 697-704.
 48. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone or reduced-intensity autologous stem cell transplant in elderly patients with multiple myeloma (IFM-99-06): a randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 1209-18.
 49. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-31.
 50. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3664-70.
 51. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 350: 906-17.
 52. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2259-66.
 53. Palumbo A, Delforge M, Catalano J, et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone in patients 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): continuous use of lenalidomide vs fixed-duration regimens. *Blood* 2010; 116: abstract 622.
 54. Rajkumar SV, Jacobus S, Calander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29-37.
 55. Bladé J, Rosiñol L. Changing paradigm in the treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 2009; 94: 163-6.
 56. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma : 10 years later. *Blood* 2008; 111: 3968-77.
 57. Cibeira MT, Rosiñol L, Ramiro L, et al. Long-term results of thalidomide in refractory and relapsed multiple myeloma with emphasis on response duration. *Eur J Haematol* 2006; 77: 486-92.
 58. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, 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: 3557-60.
 59. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3892-901.
 60. Weber DM, Chen C, Niesvizki R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42.
 61. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 257: 2123-32.
 62. Bladé J, Cibeira MT, Rosiñol L. Novel drugs for the treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 702-4.
 63. Ocio EM, Vilanova D, Atadja P, et al. In vitro and in vivo rationale for the triple combination of panobinostat (LBH589) and dexamethasone with either bortezomib or lenalidomide in multiple myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 794-803.