

### Terapéutica Actualizada de Mieloma Múltiple.

Dra. Guadalupe Ruiz. \*

Dra. Alicia Molina. \*

Dra. Ruth Engracia. \*

Dra. Bella Maldonado. \*\*

Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION. SOLCA.

\* Médico 3 Unidad de Trasplante

\*\* Jefe Unidad de Trasplante

#### RESUMEN

El Mieloma Múltiple (Mieloma de células plasmáticas, mielomatosis, o enfermedad de Kahler) constituye el prototipo de gammapatía monoclonal maligna y se caracteriza por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina de carácter monoclonal.

Si bien no existe cura, hasta hoy, para el mieloma múltiple, existen estrategias para el tratamiento que pueden ayudar a reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Desafortunadamente, por lo general, la posibilidad de sobrevivir no ha mejorado significativamente en los últimos 30 años.

Se encuentra en curso una gran cantidad de investigaciones para hallar tratamientos más efectivos y menos tóxicos. Bortezomib, el primero de una nueva clase de drogas denominadas inhibidores de proteosoma, ha sido aclamado como un tratamiento avanzado para el cáncer en pacientes con recaída y mieloma múltiple refractario. Los porcentajes de respuesta que se observaron en los ensayos clínicos condujeron a que el Bortezomib sea el primer tratamiento aprobado por la FDA de los EE.UU. para el mieloma múltiple en más de una década.

**Palabra Clave:** Gammapatía monoclonal, Células plasmática, Inhibidor de la Proteasa, TPH.

#### ABSTRACT

The Multiple Myeloma (Myeloma of plasmatic cells, mielomatosis, or disease of Kahler) constitutes the prototype of monoclonal gammopathy and clona of plasmatic cells is characterized by the neoplastic proliferation of one that produces a immune globulin of monoclonal character.

Although it does not exist cures, until today, for multiple myeloma, exist strategies for the treatment that can help to reduce the symptoms and to improve the quality of life of the patient. Unfortunately, generally, the possibility of surviving has not improved significantly in the last 30 years.

A great amount of investigations is in course to find more effective and less toxic treatments. Bortezomib, first of a new drug class denominated inhibiting of proteasoma, has been acclaimed like a treatment advanced for the cancer in patients with refractory relapse and multiple myeloma. The percentage of answer that were observed in the clinical tests lead to that the Bortezomib is the first treatment approved by the FDA of the EE.UU for multiple myeloma in more than one decade.

**Key Words:** Monoclonal gammopathy, Plasmatic cells, Proteasome inhibition, TPH.

#### Introducción

La introducción de Melphalan a finales de los 60 representó el primer avance importante en el tratamiento de ésta enfermedad, bien aislado o combinado con Prednisona, la proporción de respuesta es de alrededor el 50% con una mediana de supervivencia que oscila entre dos y tres

años. A lo largo de los años 80 se diseñaron múltiples esquemas de poliquimioterapia que incluían fármacos como la Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona, BCNU y Adriamicina en combinación con Melphalan, aumentando la tasa de respuestas pero sin incrementos significativos en la supervivencia. El esquema VAD que evita los alquilantes del VBMCP representó una tasa de respuesta similar, siendo muy popular, pero al ser usado como esquema único, no seguido de un ulterior trasplante, este tratamiento no es superior a otros tipos de quimioterapia ya que la duración de su respuesta es relativamente corta. La introducción de nuevos agentes como inhibidores de proteasomas (Bortezomib), Talidomida y sus análogos (Lenalidomida) están modificando este panorama. (1,2)

#### Correspondencias y Separatas:

Dra. Bella Maldonado

Instituto Oncológico Nacional

Guayaquil



## Pacientes que no deben tratarse

La mayoría de los pacientes con MM requieren tratamiento en el momento del diagnóstico, debido a la presencia de enfermedad sintomática. Sin embargo, existen algunos pacientes que cumpliendo los criterios diagnósticos del MM, no precisarían tratamiento, al menos con los esquemas terapéuticos actuales. Entre ellos se encuentran los mielomas quiescentes o "smoldering", que son aquellos que aunque presentan un componente monoclonal superior a 3gr/dl y más de 10% de células plasmáticas en médula ósea, están asintomáticos y no tienen lesiones óseas, ni anemia, ni insuficiencia renal, ni hipercalcemia. Asimismo tampoco debería continuarse el tratamiento en un subgrupo de enfermos que se caracteriza porque no responden al tratamiento inicial (4-6 primeros ciclos), pero tampoco progresan al suspender el mismo.(2)

## Quimioterapia Inicial

El VAD, VAMP y C-VAMP son los esquemas más utilizados. La Dexametasona sola también es muy útil con una tasa de respuesta del 43% y una supervivencia similar al VAD. (3)

La quimioterapia para el mieloma suele continuarse 1 a 2 años y se suspende cuando las concentraciones de inmunoglobulina en suero y orina se mantuvieron estables durante meses, con menos del 5% de plasmocitos en la médula ósea y sin otra evidencia de enfermedad activa. Uno de los riesgos de la quimioterapia extensa es la posibilidad de desarrollar Leucemia Aguda secundaria (por lo general monocítica) o SMD. (3)

## Tratamientos Mieloablativos

Durante los últimos 10 años, muchos pacientes con mieloma en diferentes etapas han recibido tratamiento mieloablativo con trasplante alogénico o autólogo de médula ósea.

Un grupo europeo ha reportado los resultados de un tratamiento intensivo combinado con trasplante alogénico de médula en 90 pacientes. Siete de los pacientes han estado en remisión durante 4 o más años.

La curva de supervivencia sugiere la posibilidad de cura en algunos pacientes, tal vez por un efecto adicional "injerto contra mieloma". El trasplante alogénico de médula ósea está actualmente limitado al 4 % de los pacientes con mieloma menores de 50 años de edad y que tengan un hermano HLA compatible. (5)

Según la Fundación Internacional del Mieloma se recogen los esquemas presentados en siguiente tabla:

### VAD y Regímenes alternantes similares

#### Esquema Drogas

#### MP

Melphalan : 15mg/m<sup>2</sup> IV día 1  
Prednisona: 60mg/m<sup>2</sup> PO día 1-4 cada 4 semanas

#### VAD

VINCRISTINA: 0,4 mg/día en  
infusión continua de 24 horas, días 1 a 4.  
(ciclos c/28 días)  
DOXORRUBICINA (Adriamicina): 9 mg/m<sup>2</sup>/día en  
infusión continua  
de 24 h.días 1 a 4.  
DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4, 9-1 y  
17-20.

#### VAMP

VINCRISTINA: 0,4 mg/día en infusión continua  
de 24 horas, días 1 a 4.  
DOXORRUBICINA (Adriamicina): 9 mg/m<sup>2</sup>/día en  
infusión continua  
de 24 h.días 1 a 4.  
METILPREDNISOLONA: 1 gr EV/PO días 1 a 5.

#### C-VAMP

CICLOFOSFAMIDA: 500 mg EV días 1, 8 y 15  
VINCRISTINA: 0,4 mg/día en infusión continua de 24  
horas, días 1 a 4.  
DOXORRUBICINA (Adriamicina): 9 mg/m<sup>2</sup>/día en  
infusión continuade 24 h.días 1 a 4.  
METILPREDNISOLONA: 1 gr EV/PO días 1 a 5.

#### DVD

DOXORUBICINA LIPOSOMAL (Doxil R):  
40 mg/m<sup>2</sup> EV  
día 1.  
VINCRISTINA: 2 mg EV día 1.  
DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4.  
Z-DEX IDARRUBICINA (Zadevos R):  
10 mg/m<sup>2</sup> PO días  
1 a 4.  
DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4.

#### MOD

MITOXANTRONE: 9 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión  
continua de 24 h. días 1 a 4.  
(ciclos c/35 días)  
VINCRISTINA (Oncovin R ): 0,4 mg/día en infusión  
continua de 24 h. días 1 a 4.  
DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4, 9-1 y 17-20.

Tabla. 1 Esquemas de Quimioterapia (4)

## Tratamiento de Intensificación Trasplante autólogo

Se ha convertido en el tratamiento estándar de intensificación para pacientes < de 65 años e incluso hasta los 70 años si tienen buen estado general. El ensayo aleatorio del Grupo Francés (IFM) que muestra que el Trasplante es superior a la quimioterapia tanto en término de respuesta (22% vs

5%), de supervivencia libre de progresión (SLP)(28 meses vs 18 meses) y supervivencia global (SG)(43% vs 25%) de enfermos vivos a los 7 años.

Un aspecto especialmente controvertido es el papel del Trasplante de los enfermos con Mieloma refractario, especialmente cuando la ausencia de respuesta es a la quimioterapia tipo VAD, el Trasplante precoz puede ser eficaz ya que revierte la resistencia a las drogas y consigue que estos enfermos presenten mediana de supervivencia en torno a 4 años, con SLP cercanas a los 2 años. La situación es diferente cuando el Trasplante se plantea en un paciente que ha recaído tras respuesta inicial a la quimioterapia. Si el enfermo ha recibido varias líneas de quimioterapia, el beneficio del Trasplante generalmente es escaso. Dado el incremento del número de Trasplante cada vez se plantea con más frecuencia la posibilidad de realizar un segundo Trasplante en un paciente que recae tras el primero. Habría que analizar la respuesta del primer Trasplante, si ésta ha sido corta (< 1 año) es altamente improbable que sea eficaz el segundo Trasplante, por el contrario si la duración de la respuesta al primer Trasplante ha sido prolongada (> 2-3 años), el segundo Trasplante podría ser una buena opción. (6, 7,8)

### Trasplante Alogénico

El único tratamiento curativo del Mieloma Múltiple es el Trasplante Alogénico Convencional, pero la elevada mortalidad relacionada con este procedimiento, junto con la edad avanzada de la mayoría de los pacientes, hacen que esta opción terapéutica quede restringida para una minoría de casos. Alrededor del 48% mueren en los primeros 100 días, el 34% entran en RC y el resto permanecerán sin enfermedad 5-12 años después del trasplante.(3). Un problema importante es la elevada incidencia (hasta 70%) de enfermedad injerto contra huésped, especialmente crónica que se está observando con este tipo de trasplante. Con el fin de aumentar la eficacia de este procedimiento algunos grupos están llevando a cabo una estrategia basada en la combinación de un doble trasplante: el primero autólogo, encaminado a disminuir la masa tumoral lo más posible, seguido de un trasplante alogénico de intensidad reducida, buscando explotar el efecto inmunológico antitumor de las células del donante en situación de enfermedad residual mínima. (9, 10,11)

### Nuevos Fármacos:

#### Talidomida

Fármaco que fue comercializado entre los años 1956 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los

tres primeros meses de embarazo, pero debido a sus efectos teratogénicos se dejó de utilizar.

En la actualidad, la talidomida se vuelve a utilizar, con el apoyo de la OMS, porque se ha comprobado su eficacia en enfermedades como el Lupus y en ciertos tipos de cáncer entre ellos Mieloma Múltiple.

Es un derivado del ácido glutámico, con propiedades antiangiogénicas e inmunomoduladoras, que regula la expresión de moléculas de adhesión, inhibe la producción de TNF, estimula la producción de células T citotóxicas, favorece el bloqueo del ciclo celular en la fase G1 e induce la apoptosis. La dosis de Talidomida es escalante de 200 a 800 mg/d. Se ha demostrado que el esquema talidomida + melfalán + prednisona es superior al estándar melfalán + prednisona con respuestas del 80% y una supervivencia 54 meses. La frecuencia de efectos secundarios está en relación con la dosis empleada, destacando por su incidencia el estreñimiento, la somnolencia, astenia, neuropatías, erupciones cutáneas y trombosis venosa.(2,12)

#### Lenalidomida

Conocido fármaco inmunomodulador, posee una potencia 50 a 200 veces superior a la Talidomida en estimular los linfocitos T citotóxicos, células NK y disminuir la adhesión de las células plasmáticas al estroma con la consiguiente reducción en la producción de citocinas e inducción de apoptosis. Se encuentra actualmente en estudios fase II. La toxicidad de este fármaco es significativamente inferior a la talidomida, salvo en el área hematológica (Neutropenia y trombocitopenia). (2)

#### Inhibidores de proteosomas (PS-341)

Los proteosomas son grandes complejos de enzimas proteolíticas cuya función es la degradación de proteínas "ubiquitinadas" que han sido marcadas para la muerte celular, entre los mecanismos de acción se incluyen, además del bloqueo en la activación de NF-kB, la inducción de apoptosis, infraexpresión de moléculas de adhesión, inhibición de los efectores implicados en los mecanismos de reparación del DNA, e inhibición de la angiogénesis. Uno de estos inhibidores es el Bortezomib, con una tasa de respuesta global de 35% y con respuestas duraderas (14 meses). Las toxicidades más importantes son gastrointestinales, fatiga, anorexia, trombocitopenia y neuropatía.

La FDA aprobó la utilización de Bortezomib en los casos de mielomas refractarios a dos quimioterapias previas.(2)

La dosis es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>/cada dosis en inyección bolos rápido (3-5 seg.), administrando 2 veces a la semana, los días 1, 4,8 y 11 de cada ciclo, los ciclos cada 21 días, con una



duración del tratamiento de 8 ciclos.

En pacientes candidatos a trasplante con esquema Bortezomib-Dexa con o sin Adriamicina o con Talidomida consiguen una respuesta del 80-90%.(2, 13,14)

### Otros fármacos potenciales

Se han realizado estudios con Ac. Arsénico, inhibidores de la farnesil transferasa, 2-methoxyestradiol, TRAIL (TNF related-apoptosis-inducing-ligand), inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidor del receptor IGF-1, inhibidor de Hsp90 (Glendaycin y sus análogos), inhibidor del receptor del factor de crecimiento fibroblástico, inhibidores de histonas deacetilasas. Algunos resultados iniciales de las investigaciones de estos fármacos no han sido clínicamente relevantes.(2,13,15)

### Tratamiento de soporte

Se puede utilizar los Bifosfonatos en los casos en que exista afectación ósea. Se puede administrar Zoledronato 4mg IV mensual, vigilando la toxicidad renal.

Se puede utilizar eritropoyetina cuando la tasa de hemoglobina sea < 10 gr/dl o bien la cifra esté entre 10 y 12 mg/dl y el paciente tenga sintomatología derivada de la anemia.

Antes de iniciar la administración hay que descartar una ferropenia. Se suspenderá la eritropoyetina si no se produce un incremento de al menos 1 gr/dl de hemoglobina en 4 semanas de tratamiento. (16,17)

| Bifosfonatos    | Dosis                  |
|-----------------|------------------------|
| Pamidronato     | 90mg/lv 2h.<br>Mensual |
| Ac. Zoledronico | 4mg/IV 15"             |
| Clodronate      | 1600mg/VO/día          |

Tabla. 2 Bifosfonatos

### Tratamiento de mantenimiento.

El Interferón-a se utilizó con cierto éxito para prolongar los períodos libres de enfermedad después de la quimioterapia. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento convencional no se ha esclarecido si el tratamiento de mantenimiento con interferón (aproximadamente 3 millones de unidades administradas subcutáneamente 3 veces por semana) prolonga la remisión en comparación con los pacientes que no reciben ningún tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento de mantenimiento no prolonga la supervivencia, pero el interferón ofrece una alternativa al régimen con melfalán y prednisona, que causa mielodisplasia secundaria y leucemia aguda en el 2 % de los pacientes.

El tratamiento a largo plazo con interferón es costoso y presenta efectos secundarios tales como fatiga, depresión mental y anorexia, a los que los pacientes de edad avanzada son más susceptibles.

Es necesario realizar una comparación del interferón con el melfalán y la prednisona como tratamiento de mantenimiento, con puntos finales que incluyan la calidad de la vida, la incidencia de leucemia y el costo del tratamiento.(18)

### Pronóstico según el tratamiento

La tasa de supervivencia a los 5 años para pacientes con MM con tratamiento convencional es de 29%

Ciclos intermitentes de Melfalán – Prednisona ofrece una tasa de respuesta del 50 al 60% y una mediana de supervivencia de 2 a 3 años.

Esquemas de poliquimioterapia I.V como el VAD, M2, C-VAMP han mostrado que con ellos se obtiene un mayor número de respuesta objetiva, no se demostró mayor variación en la supervivencia y la duración de la respuesta fue de un año y medio con cualquiera de las dos opciones.

El empleo de altas dosis de quimioterapia seguida de rescate con precursores Hematopoyéticos cada vez tiene más aceptación y es considerado tratamiento de primera línea para pacientes que responden al tratamiento inicial, pero esta opción está reservada para pacientes menores de 65 años, y, discutible para pacientes entre 65 y 70 años.

El empleo de Talidomida y Bortezomib es de probada eficacia en pacientes con MM refractario.

La alta eficacia de la Talidomida en pacientes con MM refractario ha hecho que se haya utilizado como tratamiento de primera línea normalmente en combinación con dexametasona o más recientemente en combinación con agentes nuevos como el Bortezomib

La asociación de Dexametasona + Talidomida ha dado una tasa de respuestas parciales entre el 64 y 72% con un 16% de remisiones completas.

Talidomida en combinación con Melfalán y Prednisona en 50 pacientes con reciente Dx dio una tasa de respuesta de 79% (24% de RC con inmunofijación negativa y 14% de RC con inmunofijación positiva).

Velcade (Inhibidor de proteasomas) ha demostrado alta eficacia como fármaco único en pacientes con MM refractario (35% de respuestas con un 10% de RC)

El grupo de Arkansas ha estudiado la eficacia y toxicidad de Bortezomib + Talidomida en combinación con Dexametasona, constatando una alta efectividad de esta combinación (70% de respuestas globales con un 22% de RC) con una toxicidad aceptable.

Velcade a dosis de 1.3mg/m<sup>2</sup> en combinación con Melfalán y Prednisona es seguro y, en cuanto a tasa de respuesta se ha observado un 84% de respuestas globales y 28% de RC. Ha sido demostrado que el tratamiento de mantenimiento con Interferón prolonga de manera significativa la duración de la respuesta sin una influencia significativa en la supervivencia. La persistencia de la enfermedad indica una carga residual

de aproximadamente  $1 \times 10^{10}$  de células tumorales y sugiere que las diferencias entre la enfermedad resistente y la que responde al tratamiento son biológicamente pequeñas, aunque clínicamente importantes. De esa forma, aunque no existe virtualmente ninguna perspectiva de cura con los tratamientos actuales, el beneficio de supervivencia significa mucho para los pacientes que responden al tratamiento. (2, 19,20)

## Conclusiones

- No hay evidencia de que en el mieloma asintomático, el tratamiento precoz sea beneficioso.
- El Melfalán con Prednisona es tan eficaz en cuanto a la supervivencia como cualquier esquema de poli quimioterapia.
- Los esquemas de tratamiento inicial más utilizados son el VAD, el VAMP y CVAMP. Pueden utilizarse también el VAD en infusión rápida de Segeren, el DAV del grupo de Palumbo o los ciclos de Dexametasona.
- El tratamiento con intensificación con ATPH es superior al tratamiento convencional en los pacientes menores de 70 años. En el grupo de 65-70 años se ha demostrado con dos ciclos de MF a 100 mg/m<sup>2</sup>. No está demostrada su utilidad en los pacientes mayores de 70 años.
- El doble ATPH está indicado cuando tras el primer ATPH no se consigue una RC y en pacientes menores de 60 años. No son útiles los tratamientos de consolidación tras el ATPH en los casos de mal pronóstico, especialmente cuando existe una delección del 13q.
- Clara influencia negativa de la delección 13q. También tienen influencia negativa la t(4;14) (p16,q32), la t(14;16) (q32;q23) y la delección 17p13.
- Con la Terapéutica Total del Mieloma que incluye un doble ATPH, un 6% de los pacientes continúan en RC más de 7 años. No obstante un grupo significativo de pacientes viven más de 10 años.
- El Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> es el tratamiento de elección en los pacientes menores de 65 años. Entre 65 y 70 años se ha demostrado útil la administración de dos ciclos de Melfalán a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>.
- No está clara la utilidad de los tratamientos de intensificación

- con ATPH en pacientes mayores de 70 años.
  - Se recomienda utilizar CPSP. No se ha demostrado la utilidad de la purga o de la selección de CD34.
  - En los casos de insuficiencia renal, el ATPH estaría indicado en pacientes menores de 50 años con enfermedad quimiosensible.
  - El Trasplante singénico es una buena opción.
  - El TPH alogénico podría estar indicado en menores de 50 años con un hermano HLA compatible y citogenética desfavorable.
  - En los casos anteriores es probablemente mejor realizar primero un ATPH con MF- 200 y luego un TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida.
  - No está clara la utilidad del tratamiento de mantenimiento.
  - Los pacientes que no entran en RO con VAD pero no progresan se pueden beneficiar de un ATPH.
  - Los pacientes que progresan con VAD o en las recaídas tras un ATPH, el T-CED en los menores de 65 años y el ThaCyDex en los mayores de 65 años son buenas opciones terapéuticas.
  - En los pacientes recidivados tras ATPH y algún esquema con Talidomida, el Bortezomib está indicado a no ser que el paciente tenga más de 65 años y más de un 50% de infiltración plasmática de la médula ósea.
  - Los Bifosfonatos están indicados en todos los casos en los que exista afectación ósea.
  - La eritropoyetina está indicada cuando la hemoglobina es inferior a 10 mg/dl o está entre 10 y 12 mg/dl y el paciente está sintomático. Conviene descartar antes una ferropenia.
- La información disponible sobre trasplante y nuevos fármacos permite albergar notables esperanzas sobre el futuro de los pacientes con Mieloma Múltiple.

## Bibliografía

- 1.- JF San Miguel, J Blade, R García-Sanz. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 2000, 84: 36-58.
- 2.- JF San Miguel, MV Mateos, A Pandiella, Novel drugs for multiple myeloma, *Hematology* 2006, 2:205-11.
- 3.- B Sirohi, R Powles. Multiple Myeloma. *The Lancet*

- 2004; 363:375-87.
- 4.- B Durie, RA Kyle. Myeloma management guidelines: a consensus report from de Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4: 379-398.
- 5.- JL Harousseau, M Attal. The role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood Reviews* 2002; 16:245-253.



- 6.- B Bjorkstrand. European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Sem Hematol* 2001; 38(3):219-225.
- 7.- M Attal, JL Harousseau, AM Stoppa, et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroup Francaise du Myeloma. N Engl J Med* 2001; 11(335:2):91-97.
- 8.- M Attal, JL Harousseau, T. Facon, F Guilhot, et al. Intergroup Francaise du Myeloma. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003 ; 349(26):2495-502.
- 9.- G Gahrton, H Svensson, J Apperley. Progress in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: S54(abstract 140).
- 10.- N Kroger, R Schwerdtfeger, M Kiehl, et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(3):755-760.
- 11.- JF San Miguel. Thalidomide alone or in combination results in refractory patients. *Haematologica reports* 2005; 1 (11):2-6.
- 12.- M Cavo, E Zamagni, P Tosi, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1):35-9.
- 13.- MV Mateos, JM Hernandez, MT Hernandez, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma. *Blood, Jun* 2006; doi:10.1182
- 14.- PG Richardson, P Sonnelved, MW Schuster, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487-98.
- 15.- S Trudel, ZH Li, E Wei, et al. CHIR-258, a novel, multitargeted tyrosine Kinase inhibitor for the potential treatment of t (4;14) multiple myeloma. *Blood* 2005; 105(7): 2941-8.
- 16.- Berenson JR. Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. *Semin. Oncol.* 29 (Suppl 17) (2002): 11-16.
- 17.- Berenson JR et al. American Society of clinical practice guidelines: the role of biphosphonates in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 20 (2002): 3719-3736.
- 18.- B Rodak , *Hematología* 2005, Editorial Médica Panamericana. Argentina: 541.
- 19.- S Barillé-Nion, B Barlogie. Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma. *American Society of Hematology. Education Program Book* 2007: 248-278.
- 20.- JD Cavenagh, H Oakervee. Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *British Journal of Haematology* 2003; 120:18-26.