

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica.



**VALORACIÓN DE UN NUEVO ÍNDICE
PRONÓSTICO INTERNACIONAL EN PACIENTES
CON MIELOMA EN DOS ÁREAS DE SALUD**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D^a. María Blanca Villarrubia Lor

Dirigida por:

Dr. Valentín Cabañas Perianes

Profesor Dr. Pascual Marco Vera

Dr. Fabián Tarín Rodrigo.

Dr D.VALENTÍN CABAÑAS PERIANES, Dr. D.PASCUAL MARCO VERA
Y Dr D.FABIÁN TARIN RODRIGO como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "VALORACIÓN DE UN NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL EN PACIENTES CON MIELOMA EN DOS ÁREAS DE SALUD " realizado por D^a. M^a BLANCA VILLARRUBIA LOR ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a veintisiete de julio de dos mil diecisiete

Fdo. Dr .D.VALENTÍN CABAÑAS PERIANES
Director Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D.PASCUAL MARCO VERA
Director Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D.FABIÁN TARIN RODRIGO
Director Tesis Doctoral


DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N:332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
e.electrónico: med.psiqui@umh.es

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Valoración de un nuevo índice pronóstico internacional en pacientes con Mieloma en dos áreas de salud” presentado por D^a Maria Blanca Villarrubia Lor bajo la dirección de los Dr. Valentín Cabañas Perianes, Profesor Dr. Pascual Marco Vera y Dr. Fabián Tarín Rodrigo .

Lo que firmo en San Juan de Alicante a uno de Septiembre de dos mil diecisiete.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA



A mis padres, que viven en mi corazón.

A Gaby, Alex, Rodri y Espe, mi familia.

AGRADECIMIENTOS

A Valentín, le estaré eternamente agradecida, sin su saber y generosidad nunca hubiera podido hacer esta tesis.

A Pascual Marco, por su apoyo personal y profesional, que me ha dado la mano para llevarme al final cuando más lo necesitaba.

A Carmen, Cris y Pascual por sus consejos y el apoyo en los momentos difíciles.

A Lauri siempre dispuesta a echar una mano.

A Maite y Jesús por hacerme el camino más fácil, ellos me entienden.

A mis correctores por su rigor científico y su buen hacer, además de su amistad.

A todos los compañeros hematólogos de mi servicio y del Hospital de la Arriaca, como de otros servicios del hospital, por su ayuda desinteresada y su trato amable.

A mis amigos y familia por su apoyo emocional en todo momento y su confianza en mi, más que yo misma.

A los pacientes, los verdaderos protagonistas de este trabajo, a ver si contribuimos entre todos a vencer, un poco más cada día, a esta enfermedad. Espero que este sea mi "granito de arena."

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ADN: Acido desoxirribonucleico

AL: Amiloidosis primaria

B2M: Beta 2 microglobulina

BCNU: Carmustina

BMO: Biopsia de medula ósea

BP: Bendamustina-Prednisona

BTZ : Bortezomib

CA: Citogenetica adversa

CM: Componente monoclonal

CMF: Citometría de flujo.

CP: Célula plasmática

CPc: Célula plasmática circulante.

CRAB: Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas

CTD: Ciclofosfamida-Talidomida-Dexametasona

DS: Durie y Salmon

EBMT: European Bone Marrow Transplantation

EDM: Evento definitorio de mieloma.

EDTA: Ácido etilendiaminotetra-acético

EE: Enfermedad estable

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EMD: Enfermedad extramedular.

EMR: Enfermedad mínima residual.

EP: Enfermedad en progresión

EW: Enfermedad de Waldenström

FLC: Cadenas ligeras libres

FISH: Hibridación fluorescente in situ.

G-CSF: Factor estimulante de colonias.
GEP: Perfiles de expresión génica
GIMEMA: Grupo italiano de Mieloma
GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto
IF: Inmunofijación.
IFM: Grupo francés de Mieloma
Ig: Inmunoglobulinas
IgH: Gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.
IgL: Gen de la cadena ligera de las inmunoglobulinas.
IL6: Interleucina 6.
IMiDS: Inmunomoduladores.
IMWG: Grupo internacional de Mieloma.
IP: Inhibidor de proteosoma
IR: Insuficiencia renal
ISS: Sistema de estadiaje internacional
Kd: Carfilzomib-Dexametasona
KRD: Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona.
Linfocito NK: Linfocito Natural Killer.
MBRP: Muy buena respuesta parcial
MEL100: Melfalán 100
MM: Mieloma múltiple
MMND: Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico
MMQ: Mieloma múltiple quiescente
MO: Medula ósea
MP: Melfalán-Prednisona
MPR: Melfalán-Prednisona-Lenalidomida
MPT: Melfalán-Prednisona-Talidomida
MRC: Medical Research Council
NGF: Next Generation Flow

NGS: Next Generation sequencing

NK: Natural Killer

PAD: Bortezomib-Adriamicina-Dexametasona.

PBJ: Proteinuria de Bence-Jones

PCLI: Índice proliferativo de células plasmáticas

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PMO: Punción-aspiración de medula ósea

PET-TAC: Tomografía de emisión de positrones/Tomografía computarizada axial

PETHEMA: Programa para el estudio de la terapéutica en hemopatías malignas.

RANK: Receptor activador del factor nuclear kappa-B

RC: Respuesta completa

RCP Proteína C reactiva

RCs: Respuesta completa estricta

Rd: Lenalidomida-bajas dosis de dexametasona.

RG: Respuestas globales

Rm: Respuesta mínima

RMN: Resonancia magnética nuclear

RNA: Ácido ribonucleico

RP: Respuesta parcial

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de eventos.

SLP: Supervivencia libre de progresión

TAD: Talidomida-Adriamicina-Dexametasona

TASPE: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

TD: Talidomida-dexametasona

TNF: Factor de necrosis tumoral

TTP: Tiempo hasta la progresión.

VAD: Vincristina-Adriamicina-Dexametasona

VBAD: Vincristina-BCNU-Adriamicina-Dexametasona

VCD: Bortezomib-Ciclofosfamida- Dexametasona

VCMP: Vincristina-BCNU-Melfalán-Ciclofosfamida-Prednisona

VD: Bortezomib-Dexametasona

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VMP: Bortezomib-Melfalán-Prednisona

VRD: Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona

VT: Bortezomib-Talidomida

VTD: Bortezomib-Talidomida-Dexametasona



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 CARACTERIZACION DEL MIELOMA MULTIPLE.....	3
1.2. TRATAMIENTO	21
1.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN MIELOMA MÚLTIPLE	44
1.4 JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	78
2. HIPÓTESIS	80
3. OBJETIVOS.....	82
4. MATERIAL Y MÉTODOS	84
4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO	85
4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	85
4.3 VARIABLES.....	86
4.4 TÉCNICAS DIAGNOSTICAS	88
4.5 ANALISIS ESTADÍSTICO	103
4.6 CUESTIONES ÉTICAS.....	104
5. RESULTADOS	105
6. DISCUSIÓN.....	144
6.1 RESUMEN.....	145
6.2 LIMITACIONES Y FORTALEZAS	147
6.3 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.....	148
7. CONCLUSIONES.....	171
8. BIBLIOGRAFÍA	173

1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1 CARACTERIZACIÓN DEL MIELOMA MULTIPLE

☆ EPIDEMIOLOGIA

El Mieloma Múltiple (MM) o enfermedad de Kahler es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación de células plasmáticas atípicas en la medula ósea (MO) que producen en la mayoría de los casos una inmunoglobulina monoclonal denominada componente monoclonal (CM) detectable en suero y/o orina y cuya producción excesiva produce un daño orgánico (1). Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente después del Linfoma no Hodgkin, constituyendo el 10% de todas las hemopatías malignas. Su incidencia es de 4,3-4,6 casos por cada 100.000 habitantes/año (2).

La edad media de diagnóstico es de 66 años y solo el 2% de casos los pacientes tienen menos de 40 años al diagnóstico (3). Es más frecuente en hombres que en mujeres y el doble en sujetos de raza negra (4).

Casi todos los MM vienen precedidos por una Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y cuyo riesgo de evolución a MM de 1% anual (5-6). Existe un estadio intermedio que es el MM quiescente (MMQ), también asintomático, pero con un riesgo mayor de progresión (10% por año en los primeros 5 años) (7).

Hasta el año 2000 el tratamiento del MM consistía en el uso de esteroides y alquilantes y en casos muy seleccionados la quimioterapia de dosis altas seguida de rescate con trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) (8).

La aparición de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción (inmunomoduladores, inhibidores de proteosomas, anticuerpos monoclonales...) han mejorado significativamente las tasas de respuesta y la supervivencia (9). En menores de 60 años, la supervivencia a los 10 años se aproxima al 30%, pero sigue siendo una enfermedad incurable en el momento actual (10).

☆ ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida. Se han identificado ciertos factores predisponentes tanto genéticos, (agregación de casos en algunas familias e incremento de riesgo en familiares de primer grado) (11) como ambientales: pesticidas (12) y radiaciones ionizantes (13), pero ninguno de forma concluyente.

La célula plasmática (CP) representa la última etapa de la maduración del linfocito B (**Figura 1**). El proceso de diferenciación de la célula plasmática normal se inicia en la MO, produciéndose en primer lugar el reordenamiento del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH). Este linfocito B maduro abandona la MO para colonizar los órganos linfoides secundarios. En el ganglio entrará en contacto con el antígeno y en los centros germinales del folículo linfoide se llevará a cabo el segundo reordenamiento denominado hipermutación somática (cambios en el ADN para aumentar la afinidad por el antígeno), y finalmente experimentará el cambio de la clase de inmunoglobulina (*class switching*) para terminar

diferenciándose en células B memoria o CP de larga duración y regresara a la MO. Se postula que la transformación oncogénica en MM ocurre dentro de estos órganos linfoides secundarios, ya que es desde ese momento cuando se ha detectado en la CP una inestabilidad genética intrínseca (14).

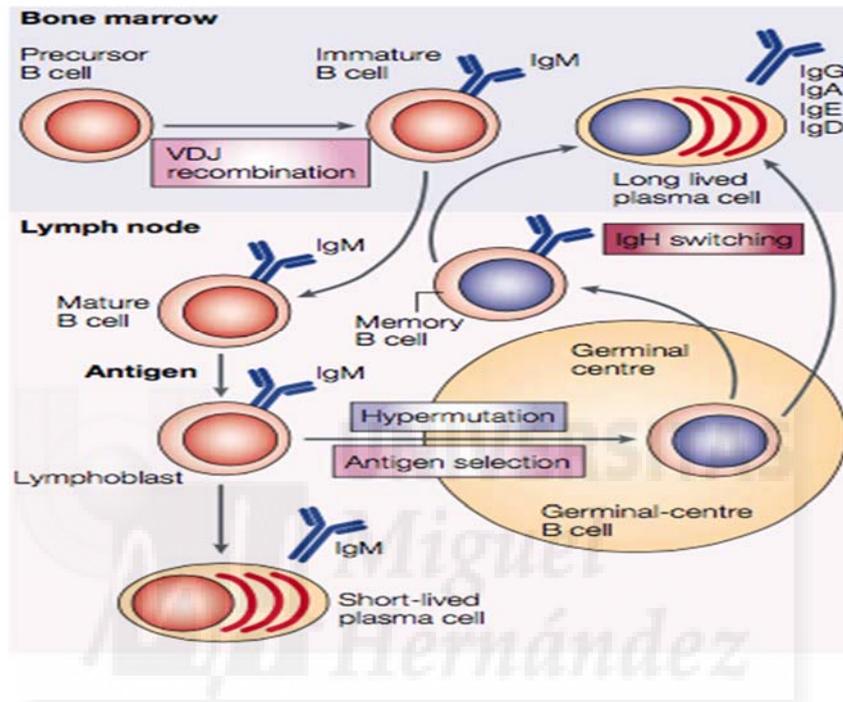


Figura 1. Maduración de Linfocito B a célula plasmática.(15)

Así pues, el MM surge por una proliferación clonal de CP que derivan de las células B postgerminales y que van a sufrir una transformación maligna a través de una serie de etapas (16). Presentará alteraciones genéticas intrínsecas que incluyen translocaciones (sobre todo las que afectan a la IgH), alteraciones numéricas (trisomías), deleciones, metilaciones, y desregulación de genes y micro RNA, que afectaran a la biología de CP normal y otras modificaciones por factores extrínsecos

como su interacción con el microambiente medular que beneficiaran su crecimiento y su supervivencia **(17)**.

❖ ALTERACIONES GENÉTICAS (*figuras 2 y 3*)

El primer paso es la transformación de una CP normal a una etapa precoz en la que se hace clonal (se inmortaliza), que no produce síntomas y conocemos como GMSI **(17)**.

Las alteraciones genéticas que puede experimentar la CP se clasifican en:

A) Primarias: Aparecen al inicio de la enfermedad, pero que siguen estando presentes durante toda la evolución de la misma. Están implicadas dos vías que no se suelen superponer como son las translocaciones del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) y las trisomías, generalmente presentan un solo un tipo de alteración, salvo en el 10% que presentan las dos y ambas vías incluyen eventos asociados a la desregulación de la expresión de la ciclina D. La trisomía se caracteriza por una copia adicional de uno o más cromosomas de número impar (cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17) **(18-19)**.

Las translocaciones del gen IgH (gen situado en la región cromosómica 14q32) **(20)** son el principal evento oncogénico y ya aparecen en la mitad de los casos de GMSI Y MMQ, constatándose hasta en un 40% de los pacientes con MM sintomático. Se producen por errores en los procesos fisiológicos de cambio de isotipo o de hipermutación somática **(21)**, lo que podría dar lugar a la desregulación de los genes de las ciclinas D **(22)** tanto de forma directa (11q13: ciclina D1; 6p21: ciclina D3) como indirecta (4p16, 16q23, otras: ciclina D2).

Las translocaciones más comunes son: t (11;14), t (4;14), t (6;14), t (14;16) y t (14;20).

En cada una de ellas un oncogén es situado cerca de la región IgH en el cromosoma 14q32. Por lo tanto, estas translocaciones dan lugar a una desregulación de los oncogenes que se sitúan bajo el control del potenciador de IgH.

Los genes desregulados en esas translocaciones son: 11q13 (CCND1 (cyclin D1 gene), 4p16.3 (FGFR-3 and MMSET), 6p21 (CCND3 (cyclin D3 gene)), 16q23 (c-MAF), and 20q11 (MAF-B respectivamente).

B) Secundarias: Una de las anomalías citogenéticas secundarias descritas más precozmente es la monosomía 13 o la deleción del brazo largo del cromosoma 13 (del13q). El resto aparecen en fases posteriores. La inactivación de TP53 por deleción o mutación también parece estar más frecuentemente asociada con la progresión de la enfermedad (23).

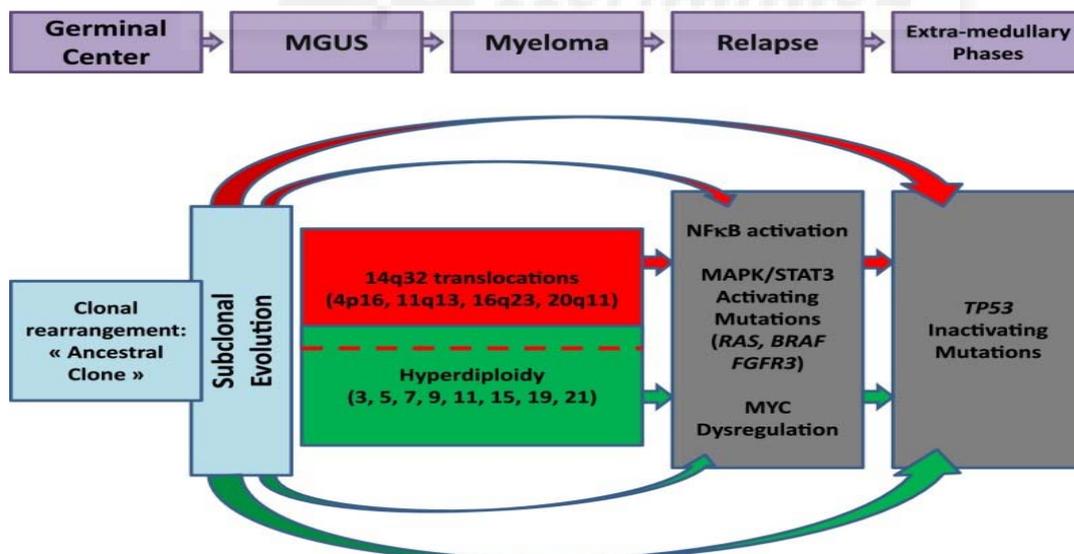


Figura 2 Modelo oncogénico (14)

En la actualidad las alteraciones citogenéticas en el MM se pueden clasificar según la ploidia basándose en el número de cromosomas: hiperdiploides (trisomías) y no hiperdiploides (translocaciones IgH) y en ambos coincidiría la desregulación de los genes de la ciclina. Todas tienen implicaciones pronósticas que se verán en otro apartado (19).

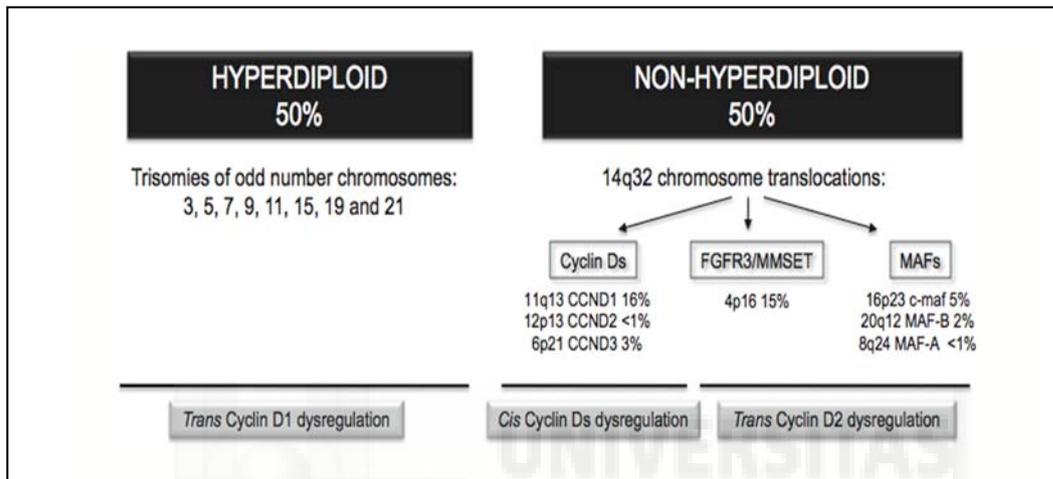


Figura 3. Desregulación de la ciclina D en MM (19)

❖ EL MICROAMBIENTE MEDULAR

Las CP maduras es dependiente del microambiente medular para su supervivencia. El microambiente está constituido por la matriz extracelular y las células estromales medulares, que incluyen fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, células vasculares endoteliales y linfocitos (17, 24)

Las células tumorales interactúan con el microambiente de forma directa o indirecta, mediante adhesión selectiva de las células mielomatosas, factores paracrinos secretados (sobre todo IL6, IGF-1, TNF α), la neoangiogénesis regulada por mediadores proangiogénicos como el VEGF y los relacionados con la resorción ósea y la osteoclastogénesis (25).

☆ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico característico del MM se manifiesta como dolores óseos, anemia, infecciones de repetición, hipercalcemia, insuficiencia renal y plasmocitomas extramedulares (26).

Los síntomas más frecuentes de presentación son astenia, dolor óseo (70% de los casos al diagnóstico) e infecciones recurrentes. En la exploración física los signos más comunes son la palidez mucocutánea y el dolor óseo de características mecánicas.

El 40-75% de los pacientes presentan anemia al diagnóstico de origen multifactorial :infiltración medular, insuficiencia renal, y dilucional en caso de CM de gran cuantía (27).

El **dolor óseo** constituye la manifestación inicial de presentación más frecuente. El 90% desarrollara lesiones osteolíticas en el curso evolutivo de la enfermedad. Afectan de forma predominante al esqueleto axial: parrilla costal, columna vertebral y epífisis proximales de huesos largos. Un 10% presenta osteoporosis al diagnóstico. Típicamente las lesiones no tienen reacción osteoesclerótica, dando un aspecto típico en “sacabocados”. Se han descrito pacientes con lesiones osteoescleróticas pero sólo representan el 1% de los casos. Así pues la enfermedad ósea es la mayor causa de morbilidad en los pacientes con MM (28).

Los pacientes presentan un estado de inmunosupresión global (humoral y celular), lo que se traduce en un incremento en el riesgo de infecciones, sobre todo bacterianas. Las infecciones bacterianas constituyen la principal causa de mortalidad en el MM (50% de los pacientes).

Las infecciones más frecuentes son las neumonías (50%), seguidas de las del tracto urinario (30%). Hace unos años predominaban las

infecciones por gérmenes encapsulados (*S. pneumoniae* y *H. influenza*), aunque actualmente más de la mitad son debidas a gérmenes Gram negativos. Las alteraciones de la inmunidad celular, son debidas a varios factores entre los cuales destacan las anomalías funcionales de las células dendríticas, la inversión del cociente de linfocitos T (CD4+/CD8+), el descenso del resto de inmunoglobulinas normales (inmunoparesia) y la disfunción de las células natural killer (NK). Otros factores de riesgo asociados a los tratamientos son la neutropenia severa y disminución de recuentos absolutos de linfocitos CD4+ **(29)**. Existe una relación directa entre el grado de actividad de la enfermedad y la incidencia de infecciones, siendo mayor el riesgo en los primeros meses tras el diagnóstico y en los pacientes con MM refractarios o en recaída **(30)**. La **fiebre tumoral** asociada al propio mieloma es excepcional (1%) **(31)**.

La **insuficiencia renal** aparece en el 20-40% de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico y hasta en un 10% de casos es severa requiriendo diálisis. La etiología es multifactorial, principalmente por los depósitos de las cadenas ligeras sobre todo en los túbulos distales y colectores originando el “riñón del mieloma”. Otros factores que contribuyen son la deshidratación, drogas nefrotóxicas, hipercalcemia y uso de contrastes intravenosos en las exploraciones complementarias **(32)**.

El 30% de los pacientes presentan **hipercalcemia** al momento del diagnóstico, pero sólo en un 13% la cifra de calcio sérico es superior a 11 mg/dL, requiriendo tratamiento urgente **(28)**.

Pueden presentar **anomalías de la coagulación**: trombosis (por alteraciones en el sistema de la proteína C anticoagulante, por el efecto de las citoquinas inflamatorias o de la quimioterapia) y mayor riesgo de

hemorragias (trombocitopenia, uremia e interferencias con los factores de coagulación por la hiperviscosidad) (33).

Alrededor del 10% de pacientes presentan **plasmocitomas extramedulares** en el momento del diagnóstico y el 45% de ellos volverán a presentarlos en la recaída de la enfermedad. Se pueden originar por dos mecanismos: extensión directa de un tumor óseo que atraviesa la cortical o por diseminación hematológica. La clínica más grave que pueden producir es la compresión medular (34).

El 20% de los pacientes con MM cursa con **hepatomegalia** y menos del 5% con **esplenomegalia**.

En un 10% se encuentra **amiloidosis** asociada, que puede manifestarse como síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome del túnel carpiano, polineuropatías e hipotensión ortostática entre otros. (35)

☆ DATOS DE LABORATORIO HEMATOLÓGICO

❖ EVALUACIÓN DE LA CELULA PLASMÁTICA

Sangre periférica: lo más frecuente es anemia (1/3 pacientes) normocítica-normocrómica, mientras que las cifras de leucocitos y plaquetas suelen ser normales. En estadios avanzados se puede observar pancitopenia e incluso CP circulantes. Son característicos los “*Rouleaux*” (hematíes aglutinados formando pilas de moneda) en el frotis, aunque de especificidad baja. La VSG suele estar muy elevada por la alta concentración de la paraproteína en el suero.

Aspirado de MO: uno de los criterios de MM es la infiltración de CP igual o mayor de un 10% de la celularidad en MO. La citología característica más frecuente suele ser una célula plasmática madura, con citoplasma basófilo amplio y núcleo excéntrico redondo, sin nucléolo y con halo perinuclear. A veces es necesario realizar biopsia medular, cuando la sospecha de mieloma es alta y existe <10% de CP en MO.

Inmunofenotipo (citometría de flujo multiparamétrica): determina el grado de clonalidad de las CP. Las CP patológicas presentan fenotipos aberrantes y restricción de cadena ligera en la mayoría de casos. La CP normal y patológica expresa los marcadores CD 38+ y CD 138+. La CP patológica se caracteriza por presentar una inmunoglobulina citoplasmática monoclonal, CD19 negativa y expresión de CD56+ **(36)**.

Estudios genéticos

El **cariotipo** (citogenética convencional) requiere células en metafase y debido a la baja capacidad proliferativa de la CP su rendimiento para detectar alteraciones genéticas es bajo, detectándose solo en el 20-30% de los pacientes (suelen ser alteraciones numéricas)

La **hibridación in situ o FISH** utiliza células en interfase purificadas ya sea por la expresión del CD138 o por la inmunoglobulina citoplasmática **(21)**. Debe incluir sondas fluorescentes que detecten las trisomías, translocaciones de IgH, translocaciones de MYC y anomalías de los cromosomas 1, 13 y 17.

Para mejorar el nivel de sensibilidad que permitan detectar estas anomalías citogenéticas se están incorporando **técnicas de última generación**: hibridación genómica comparativa, mapas de arrays basados

en polimorfismo y perfiles de expresión génica (GEP), aunque la FISH sigue siendo en la actualidad el método estándar para el estudio genético (37)

☆ DATOS DE LABORATORIO NO HEMATOLÓGICO

❖ ANÁLISIS PROTEÓMICO

El proteínograma electroforético sérico y/o urinario detecta una banda homogénea o componente monoclonal (CM) en el 85% casos. En el 15% está ausente o es muy pequeño (MM de cadenas ligeras, oligosecretoras, MM IgD). En 50% de MM encontramos proteinuria de cadenas ligeras (proteinuria de Bence Jones).

El estudio cualitativo de las inmunoglobulinas por inmunofijación para identificar la cadena pesada y ligera que se produce en exceso y confirmar su carácter monoclonal. También es útil para confirmar la remisión completa en los pacientes tratados.

La cuantificación convencional de las inmunoglobulinas séricas se realiza mediante nefelometría. Recientemente se han introducido métodos muy sensibles que detectan las cadenas ligeras libres en suero (FLC). La técnica identifica y cuantifica la cadena ligera κ o λ que circula sin unirse a la cadena pesada en el suero. En alteraciones de la CP, el exceso de producción de un tipo de cadena ligera (clonal) provocan una ratio anormal (1/3 pacientes con GMSI y 90% de los pacientes con MMQ o sintomático) La técnica combina nefelometría con anticuerpos policlonales específicos para cadenas ligeras libres. Es útil para valorar la enfermedad y respuesta al tratamiento en casos de baja masa tumoral, MM oligosecretoras o MM de cadenas ligeras y también para confirmar la respuesta estricta (38).

La sensibilidad del proteinograma es del 82% y se incrementa al 93% con la inmunofijación en suero y orina, llegando a un 97% empleando la determinación de FLC. Además, hay una nueva determinación de cadenas pesadas/ligeras en suero capaz de cuantificar simultáneamente la inmunoglobulina involucrada y la normal **(39)**.

La distribución del MM según el tipo de inmunoglobulina monoclonal , o paraproteína y su frecuencia es : IgG (50-60%), IgA (20-30%), cadenas ligeras libres (Bence Jones) (15%), IgD (2%), no secretor (1-2%). Los tipos IgE e IgM son excepcionales. La relación de cadenas ligeras kappa: lambda es de 2:1 **(3)**. Suele existir inmunoparesia **(40)**.

❖ **OTROS DATOS LABORATORIO:**

Elevación de parámetros bioquímicos renales (urea, creatinina, calcio y ácido úrico) en caso de afectación renal. Hipoalbuminemia y aumento de PCR, mediados por la IL6. Puede haber aumento de la LDH y de la beta2 microglobulina y que son factores pronósticos.

TÉCNICAS Y ESTUDIOS RADIOLÓGICOS (41)

Radiología convencional. Tiene dificultad en distinguir la osteoporosis por otras causas y las lesiones líticas solo son visibles cuando han perdido más del 30% de la masa ósea.

RMN. Aporta una mayor sensibilidad y especificidad para detectar lesiones osteolíticas y de manera adicional información de la afectación de tejidos blandos y de la infiltración medular.

PET-TAC Aporta una mayor sensibilidad y especificidad para detectar lesiones osteolíticas y de manera adicional información de la afectación de tejidos blandos, de la infiltración medular y posterior evaluación de la respuesta. (42)

TAC cuando no se dispone de RMN.

☆ **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

✚ **CRITERIOS DE DISCRASIAS CELULAS PLASMÁTICAS (IMWG 2003) (43)**

En el 2003 el IMWG reviso los criterios diagnósticos y clasificación de las gammopatías monoclonales (tablas 1 y 2).

Características	GMSI	MMQ	MM sintomático
CM	< 3g/dl suero	>3 g/dl suero	Presente en suero y/u orina
Infiltración clonal CP en MO	<10%	≥10%	CP clónales en MO o plasmocitoma biopsiado.
Sintomatología relacionada con el mieloma	Ausente *	Ausente	Presente

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de Discrasias de células plasmáticas (I)

* Tras descartar otros síndromes (linfoproliferativos B, AL, enfermedad de cadenas ligeras y pesadas y síndromes neurológicos relacionados con IgM).

En el Mieloma sintomático no se incluyó ningún nivel de CM en suero u orina porque un pequeño porcentaje (3%) el CM es indetectable, pero si presenta sintomatología clínica derivada del mieloma y un incremento de CP en MO $\geq 10\%$ o plasmocitoma (mieloma no secretor). Tampoco se asignó ningún porcentaje mínimo de CP clónales en MO porque un 5% de MM sintomático tienen $< 10\%$ CP en MO.

El criterio más importante para el diagnóstico de enfermedad sintomática es la evidencia de daño en órganos o tejidos causado por las células plasmáticas patológicas, cuya sintomatología denominamos como **ROTI** (Myeloma-Related **O**rgan or **T**issue **I**mpairment) o criterio CRAB: hipercalcemia (Calcio corregido $> 11,5$ mg/dl), insuficiencia renal (Creatinina > 2 mg/dl) , anemia (Hemoglobina 2g/dl por debajo del límite bajo de la normalidad o Hemoglobina < 10 g/dl) o lesiones osteolíticas u osteoporosis con fracturas que produzcan compresión. Otros síntomas relacionados con el MM son: Hiperviscosidad, amiloidosis o infecciones recurrentes (> 2 episodios en 1 año).

(II)

Característica	Mieloma no secretor	Plasmocitoma óseo solitario	Plasmocitoma extramedular
CM	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Infiltración clonal CP en MO	$\geq 10\%$ CP o Plasmocitoma	MO normal	Tumor extramedular de CP clonales MO normal
Sintomatología relacionada con el mieloma	Presente	Área única de destrucción ósea. Ausencia otros síntomas	Ausente

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de Discrasias de células plasmáticas (II)

 CRITERIOS ACTUALIZADOS (IMWG 2014) (44)

Se incluyeron una serie de biomarcadores de malignidad, que, si aparecen, son definitorios de mieloma sintomático incluso sin síntomas CRAB, porque indican un riesgo inminente de progresión. Así se estableció el concepto de evento definitorio de mieloma (EDM) que incluía tanto a la presencia de algún criterio CRAB como de uno de estos nuevos biomarcadores.

DEFICIÓN DE MIELOMA MÚLTIPLE

1. CP clonal en MO $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o extramedular comprobado por biopsia y uno o más de eventos definitorios de mieloma

2. Evento definitorio de mieloma (EDM):

2.1 Daño orgánico (CRAB)

- Hipercalcemia: calcio sérico corregido $> 1 \text{ mg / dL}$ por encima del límite alto de la normalidad o $> 11 \text{ mg / dL}$.
- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina $< 40 \text{ ml/min}$ o creatinina sérica $> 2 \text{ mg / dL}$.
- Anemia: valor de hemoglobina $> 2 \text{ g/dL}$ por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina $< 10 \text{ g /dL}$.
- Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiología convencional, TAC o PET-TAC

2.2 Biomarcador de malignidad

- CP clonales en MO por citomorfología $\geq 60\%$ **(45)**
- Ratio de FLC en suero involucrada/no involucrada ≥ 100 o $\leq 0,01$ siempre que la cadena ligera libre afectada supere los 100 mg/L **(38,46)**
- Existencia de > 1 lesión focal en estudios de RMN (de al menos 5 mm.)(**47**)

☆ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Principalmente con el MMQ, GMSI y enfermedades de células plasmáticas. (44,48)

DEFINICION DE MMQ

Ambos criterios deben cumplirse:

- CM sérico (IgG o IgA) ≥ 30 g/L o CM orina ≥ 500 mg por 24 h y / o infiltración de un 10-60% de CP clónales en MO.
- Ausencia de eventos definitorios de mieloma (EDM) o amiloidosis

A continuación en la Tabla 3 , se escenifican los criterios de diagnóstico diferencial con otras discrasias de CP :

GMSI no IgM. Cumplir todos los criterios	CM (no IgM) en suero < 30 gr/ L CP clonal en MO < 10% Ausencia de síntomas CRAB o amiloidosis
GMSI IgM Cumplir todos los criterios	CM IgM < 30g/L Infiltración linfoplasmocítica en MO < 10% No evidencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia u otro síntoma atribuido a proceso linfoproliferativo

<p>GMSI de cadena ligera</p> <p>Cumplir todos los criterios</p>	<p>Ratio FCL anormal (<0.26 o >1.65)</p> <p>Incremento del nivel de la cadena involucrada (incremento FCL κ con ratio>1.65 e incremento de FCL λ en pacientes con ratio <0.26)</p> <p>No expresión de cadena pesada de inmunoglobulina en la IF</p> <p>Ausencia de CRAB o amiloidosis</p> <p>CP clonal en MO<10%</p> <p>CM orina <500mg/24h</p>
<p>Plasmocitoma solitario</p>	<p>Evidencia de CP monoclonales en biopsia de lesión única ósea o de tejido blando</p> <p>No CP clonales en MO</p> <p>Examen esquelético y RMN (o TAC) de columna y pelvis normal (a excepción de la lesión primaria aislada).</p> <p>Ausencia de criterios CRAB</p>
<p>Plasmocitoma solitario con mínima infiltración</p>	<p>Cumplir todos los criterios.</p> <p>Evidencia de CP monoclonales en biopsia de lesión única ósea o de tejido blando</p> <p>CP clonales en MO, pero <10%</p> <p>Examen esquelético y RMN (o TAC) de columna y pelvis normal (excepto lesión primaria aislada).</p> <p>Ausencia de criterios CRAB</p>
<p>Sd POEMS (48)</p>	<p>Polineuropatía y CM (más frecuente λ). obligatorios</p> <p>Y uno de 3 criterios mayores: lesión ósea esclerótica, enfermedad de Castleman, VEGF elevado</p> <p>Y uno de 6 criterios menores: organomegalia, aumento volumen extravascular, endocrinopatía, cambios cutáneos, papiledema, (trombocitosis/policitemia)</p>

<p>Amiloidosis primaria AL (48)</p>	<p>Síndrome relacionado con amiloidosis sistémica (renal, hepático, cardiaco, gastrointestinal o neuropatía periférica)</p> <p>Tinción positiva con rojo Congo en grasa subcutánea, MO o biopsia de cualquier órgano.</p> <p>Evidencia que la amiloidosis es de cadena ligera mediante el examen directo del amiloide por espectrometría o inmunoelectromicroscopia y</p> <p>Evidencia de proliferación de CP clonales (CM en suero u orina, ratio FLC anormal de cadenas ligeras libres o CP clónales en MO)</p>
--	---

Tabla 3. Diagnóstico diferencial discrasias CP con criterios IMWG 2014.



1.2. TRATAMIENTO

Se iniciará cuando el mieloma sea sintomático (el MMQ solo en el contexto ensayos clínicos), y debe de ser individualizado teniendo en cuenta la edad, el ECOG y las comorbilidades del paciente.

El tratamiento estándar durante 30 años ha sido Melfalán-Prednisona, que consiguió unas tasas de RP entre 40-60% y una SLP de 18 meses **(49)**.

En la década de los años 90 del siglo XX la intensificación con TASPE demostró beneficios en la supervivencia con respecto a la quimioterapia convencional y paso a convertirse en el tratamiento de 1ª línea en pacientes jóvenes **(50)**.

La irrupción de nuevos fármacos en los esquemas de tratamiento ha revolucionado el tratamiento del mieloma, sobre todo los inhibidores de proteasoma, inmumomodulares (IMiDs) como lenalidomida y la talidomida han mejorado sustancialmente los resultados tanto a nivel de la calidad de las respuestas, como los índices de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, acompañado de un incremento en la calidad de vida de los pacientes.

- Inhibidores de proteosomas

El bortezomib (BTZ) es un inhibidor reversible del proteasoma 26s, el cual es una organela que degrada las proteínas ubiquitinadas y mantiene el buen funcionamiento celular.

Al ser inhibido favorece la muerte celular (apoptosis). También inhibe la angiogénesis y la adhesión de la célula tumoral al microambiente medular **(51)**.

Esta aprobado en primera línea, y también es eficaz en refractarios o en recaída. Se utiliza sobre todo vía subcutánea y su principal efecto no deseado es la neuropatía periférica.

Existen IP de nueva generación como el Carfilzomib o el Ixazomib (oral) utilizados en recaída o refractarios.

- Inmunomoduladores

La talidomida y sus derivados, de segunda generación la lenalidomida y de tercera la pomalidomida. El mecanismo de acción es similar en todos ellos, e incluye la citotoxicidad directa, la inhibición de angiogénesis y la activación de la respuesta inmune antitumoral **(52)**.

Aprobado en primera línea en candidato a trasplante solo la talidomida combinado con el BTZ y la lenalidomida o combinada esta última con dexametasona (Rd) en no candidatos y todos están aprobados MM en recaídas y refractarios.

Son fármacos orales y con buena tolerancia, su principal efecto secundario más descrito es el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa (de trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar por lo que precisan profilaxis antitrombótica, preferiblemente con Heparinas de bajo peso molecular

También se ha descrito un mayor riesgo del desarrollo de neoplasias secundarias.

☆ TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

El tratamiento según sea o no candidato el paciente a TASPE se presenta en la Figura 4

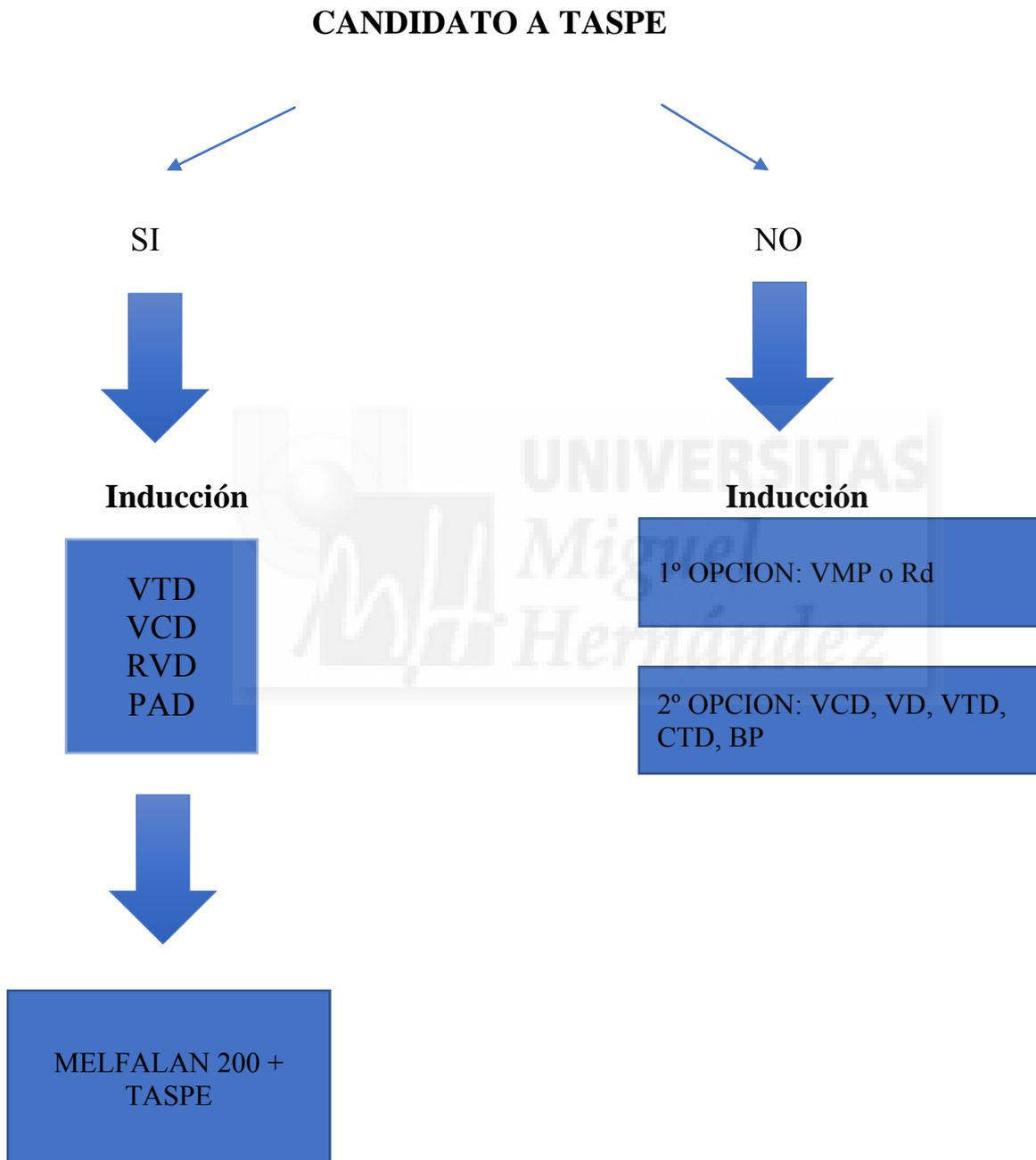


Figura 4. Algoritmo de tratamiento en pacientes con MM

❖ CANDIDATOS A TRASPLANTE

➤ A.1 INDUCCIÓN

Para pacientes <65 años o en <70 años en buenas condiciones (*fit*) la inducción seguida de quimioterapia a altas dosis con TASPE es el tratamiento estándar (53).

Los candidatos a trasplante reciben 4-6 ciclos de quimioterapia de inducción. Tras el 3º o 4º ciclo se procede a la recolección de las células progenitoras hematopoyéticas (aféresis).

Hasta la aparición de los nuevos fármacos se habían utilizado esquemas como el MP (Melfalán, prednisona), VAD (Vincristina, doxorubicina, dexametasona) o quimioterapia alternante VBCMP/VBAD. Se conseguían entre un 30-50% de respuestas globales pero muy pocas RC (<15%) y medianas de supervivencia entorno a 3 años (54).

En la actualidad lo más empleado es la triple terapia con combinaciones que incluyen el Bortezomib-Dexametasona (VD) más otro fármaco: talidomida (VTD), doxorubicina (PAD), lenalidomida (RVD) o Ciclofosfamida (VCD). Se ha conseguido con estos esquemas incrementar las tasas de respuesta y la profundidad de las mismas, así como la supervivencia libre de progresión (SLP).

En la **Tabla 4** se presentan los esquemas de quimioterapia de inducción en pacientes candidatos a TASPE

VTD c/28d	BORTEZOMIB TALIDOMIDA DEXAMETASONA	1.3 mg/ m ² sc 1,4,8,11 /21d 200 mg/d (dosis escalonada de 50 mg/d y luego 100 mg/d) 40mg los días del BTZ
VCD c/28d	BORTEZOMIB CICLOFOSFAMIDA DEXAMETASONA	1.3 mg / m ² sc 1,4,8,11/21d 500 mg/ m ² 1,8,15 o 900/m ² día 1 40mg días del BTZ o pulsos 1-4,9-12 /28d
PAD c/28d	BORTEZOMIB ADRIAMICINA DEXAMETASONA	1.3 mg/ m ² sc 1,4,8,11/21d 30mg/ m ² i.v día 4 40-20 mg días BTZ y siguiente
VRD c/28d	BORTEZOMIB LENALIDOMIDA DEXAMETASONA	1.3 mg/m ² sc 1,4,8,11/21d 25 mg/d 21d p.o 40mg días 1-4 y 9-12

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia de inducción en pacientes con MM candidatos a TASPE

VTD

Se ha demostrado en 3 estudios prospectivos que el VTD es superior a la talidomida-dexametasona (TD) o Bortezomib-Dexametasona (VD) **(55-56)**. En un estudio del grupo español de mieloma (GEMM) se ha comparado simultáneamente con TD y VBMCP / VBAD demostrando un mayor porcentaje de RC tanto en el pre como el postrasplante y una SLP mayor **(57)**

También se comparó con VCD, siendo superior en tasas de respuesta globales (92.3% vs 83.4%), pero no en RC y además con mayor neuropatía periférica **(58)**.

VCd o CyBorD (59)

PAD

Se ha demostrado superior al VAD en términos de SLP (35m vs 28m).

Comparado en un ensayo con el VCD, tuvieron tasas de respuesta similares, pero con una mayor frecuencia de efectos secundarios **(60)**.

VRD

Es una de las opciones mejores como tratamiento de inducción por su buena tolerancia y aumento de las SLP (43m) y la SG (75m) y la profundidad de las respuestas **(61)**

Los mejores resultados se han obtenido con los tripletes que han combinado un IP y un IMIDs (VTD y VRD). Los más empleados en Europa son el VTD y el VCD. El VRD no está aprobado actualmente por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios .

A.2 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Para la movilización se administra factor estimulante de colonias (G-CSF) pero si no es efectivo se emplea ciclofosfamida o plerixafor.

La edad límite de los pacientes son los 65-70 años, dependiendo de las comorbilidades. La mortalidad relacionada con el trasplante esta entre 1-2% y en algunos centros incluso se realiza de forma ambulatoria.

El TASPE mejora las tasas de respuestas completas y prolonga la mediana de supervivencia global (SG) en aproximadamente 12 meses. **(50)**

En la era de los nuevos fármacos al obtener muy buenas respuestas tras la inducción se ha cuestionado cuando realizar el TASPE tras inducción o tras el rescate en la primera recaída. Los datos publicados van a favor de realizarlo en primera línea, porque hay datos de respuestas más profundas y aumento de la SLP, aunque no parece que incremente la SG **(62)**. En un estudio se comparó después de la inducción dar Melfalán-Prednisona-lenalidomida o trasplante seguido mantenimiento o no con lenalidomida y se vio que la SLP fue mayor (43m vs 22.4m) y SG (81.6% vs. 65.3%) fueron mayores en el grupo que había recibido TASPE **(63)**.

El esquema de acondicionamiento de referencia (estándar de oro) es el Melfalán (200 mg/m² i.v). En pacientes con insuficiencia renal se reduce la dosis a 140 mg/m². Otro régimen de acondicionamiento es la asociación de Busulfán intravenoso con Melfalán a dosis de 140 mg/m².

Trasplante en tándem.

Con anterioridad al empleo de agentes noveles en la inducción se demostró un beneficio en el doble trasplante (a los 3-6 m tras el primero y no progresión entre ambos) respecto al único, tanto en la SLP como en el número y la calidad de las respuestas, aunque no prolongaba significativamente la SG. **(64)**. El segundo trasplante se ha empleado en pacientes que no obtuvieron una respuesta completa (RC) o muy buena respuesta parcial (MBRP) tras el primer TASPE **(65)**.

En la actualidad, el segundo TASPE se emplea en los pacientes con MM en recaída que tuvieron una respuesta muy buena y duradera con el primero (SLP de 18 meses) **(66)**.

Recientemente hay dos estudios que muestran resultados divergentes, uno europeo (67) demostró la superioridad del trasplante tándem versus trasplante único en términos de SLP en MMND con una inducción basada en BTZ y sobre todo en pacientes con citogenética de alto riesgo, mientras que otro estudio (68) no demostró ningún beneficio.

Trasplante alogénico.

El trasplante alogénico de médula ósea solo se contempla en el contexto de ensayos por su elevada mortalidad y se limita a pacientes en recaída, muy jóvenes con hermano HLA idéntico y con enfermedad de muy mal pronóstico citogenético.

➤ A.3.CONOLIDACIÓN

Su objetivo es profundizar en la respuesta obtenida tras el trasplante por lo que se podría considerar en pacientes que no han obtenido RC tras el mismo. Consiste en un número limitado de ciclos de un esquema de quimioterapia o de un segundo trasplante.

Varios ensayos demuestran que la consolidación, sobre todo con VTD y VRD aumenta la profundidad de la respuesta, pero el tratamiento de consolidación no se emplea de forma rutinaria

El VTD se comparó con TD observándose un aumento de la SLP (50 meses vs 38 meses) y otro estudio con VRD se muestra un incremento de las respuestas completas estrictas (RCs) de 27% a 40% (69)

➤ A.4 MANTENIMIENTO

Consiste en la administración de fármacos con baja toxicidad durante un largo tiempo (2-3 años o hasta progresión) con el objetivo de prolongar la duración de la respuesta. En ensayos fase III se ha demostrado que el mantenimiento con IMiDs tanto talidomida como lenalidomida prolonga la SLP en pacientes jóvenes.

- Talidomida (70)
- Lenalidomida. Se ha visto en el postrasplante una mejoría en la SLP, incremento de las MBRP en un 10% (71). Se comunicó un aumento en segundas neoplasias (7-8% en 3 años de tratamiento) por lo que en los estudios se limitó la duración del mantenimiento a 18 meses y solo a pacientes con riesgo estándar que obtuvieron una buena respuesta con lenalidomida en la inducción, pero obtuvieron una respuesta postrasplante \geq MBRP (72).
- Bortezomib
Administrado 2 veces al mes después del trasplante parece beneficiar sobre todo a pacientes de riesgo alto e intermedio (73).

Solo está aprobado la lenalidomida en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con MMND que se han sometido a un TASPE

❖ **NO CANDIDATOS A TRASPLANTE.**

En pacientes no candidatos a trasplante ya sea por edad avanzada o por comorbilidades asociadas. Se está valorando el uso de guías geriátricas para clasificar a los pacientes según su grado de fragilidad para ajustar el tratamiento a la menor toxicidad posible y también como índice pronóstico para la supervivencia global (74).

La duración del tratamiento depende del régimen empleado. En todos los esquemas se prefiere el uso de dexametasona a bajas dosis (40 mg semanal), para disminuir la toxicidad.

En la Tabla 5 , de la página siguiente se exponen los diferentes esquemas de Quimioterapia para los pacientes no candidatos a TASPE.

VMP C/28 días	Bortezomib sc 1.3mg/ m ² 1,8,15,22 d Melfalán v.o 9mg/ m ² x 1-4 d Prednisona v.o 60 mg/ m ² 1-4d
Rd C/28 días	Lenalidomida 25mg/d x 21d Dexametasona 40mg v.o 1,8,15,22
MPR C/28 días	Melfalán 0.18 mg/kg 1- 4, Prednisona 2 mg/kg 1-4 Lenalidomida 10 mg 1-21 d
MPT C /28d	Melfalán 0.25mg/k v.o 1-4 d Prednisona 2 mg/k/d v.o 1-4 d Talidomida 100-200 mg /d x28 d
BP C/28 días	Bendamustina 60-150mg/ m ² días 1 y 2 Prednisona 60mg/ m ² v.o 1-4 d

Tabla 5. Esquemas de QT en No Candidatos. (75)

VMP

Se ha demostrado superior al MP en RG (70% vs 35%), RC (30% vs 4%), TTP (24 meses vs 16,6 meses) y SG (56 meses frente a 43 meses) **(76)**.

Rd

Aprobado en tratamiento continuo hasta progresión **(77)**. En el estudio FIRST se comparó Rd continuo con Rd 18 ciclos y MPT. La SLP fueron de (25,5 / 21,2 y 20,7 meses respectivamente) **(78)**.

MPR

Se ha comparado en dos estudios con MP (uno de ellos con lenalidomida de mantenimiento) y con MPT, no resulto superior a otras combinaciones en un número fijo de ciclos, pero si cuando se empleó con lenalidomida en mantenimiento. SLP con MPR-R (31m) vs MP (13m) vs MPR(12m) **(79)**.

VRd

Se ha comparado recientemente con Rd, mejorando la SLP y SG. **(80)**. No ha sido aprobada por la (EMA).

MPT

Mejoría en la SG comparado con el MP (51m vs 33m), pero más toxicidad también está aprobada por la EMA **(81)**.

VCD

No está aprobado su uso, pero son ampliamente utilizadas e inducen altas tasas de respuesta y SLP prolongada.

BP

También es aprobada en pacientes que no está indicado utilizar talidomida ni bortezomib por tener neuropatía clínica importante en el momento del diagnóstico.

☆ TRATAMIENTO RECAÍDA (82)

En primer lugar, hay que distinguir si se trata de una recaída biológica no significativa o una recaída clínica definida por los criterios CRAB que requiere iniciar tratamiento inmediato.

La elección del tratamiento va a depender de muchos factores entre los que se encuentran el esquema terapéutico utilizado en la primera línea (tipo de fármacos, las respuestas obtenidas tanto la calidad como la duración de las mismas, de las toxicidades experimentadas), del tipo de recaída (la agresividad, si hay refractariedad, si es la primera recaída o posteriores) y otros factores que dependen del paciente (edad, ECOG).

Hay que plantearse varios supuestos, si retratar con el régimen anterior o pasar a un tratamiento distinto, o en casos que no haya recibido un determinado fármaco administrar un esquema que lo incluya y si nunca se ha trasplantado, valorar si es candidato.

La duración del tratamiento suele ser hasta nueva progresión, sobre todo si la recaída ha sido agresiva; en algunos casos cuando se ha alcanzado una fase de meseta se interrumpe para evitar toxicidades graves (Bortezomib, Carfilzomib o alquilantes).

➤ RETRATAMIENTO.

Un paciente que respondió a un tratamiento con una buena duración de la respuesta (9-12 meses), puede ser retratado en la recaída con lo usado previamente o preferiblemente combinarlos con otros **(83)**. Se han obtenido hasta un 40-60% de RG en retratamientos con BTZ o lenalidomida.

Si ya recibió un trasplante, la duración de la respuesta debe ser de más de 18 meses para ser candidato a un segundo TASPE **(82)**

➤ TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Los primeros que se aprobaron para la primera recaída fueron el Rd y bortezomib en monoterapia o asociado a doxorrubicina pegilada. Posteriormente en 2015 y 2016, basándose en buenos resultados de los ensayos fase III, la EMA aprobó el uso de los tripletes.

Se pueden emplear regímenes dobles como Rd o Pomalidomida-dexametasona y recientemente esquemas triples en segunda línea como carfilzomib-lenalidomida-dexametasona. (KRD)

- Lenalidomida-dexametasona es un régimen eficaz, sobre todo si no se utilizó en la inducción **(52)**.
- Los regímenes triples como VRD, VCD y VTD también pueden usarse en el ajuste de MM refractario recidivante, y se toleran bien con dexametasona a bajas dosis y administración subcutánea de bortezomib **(84)**.

Los nuevos agentes aprobados para el tratamiento de la MM recidiva incluyen carfilzomib, panobinostat, ixazomib

- Carfilzomib es un inhibidor de proteasoma de segunda generación aprobado ,que se emplea en diferentes dosis:
 - En dosis de 27 mg /m² en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos una terapia previa. Mejores tasas de respuesta, SLP Y SG comparado con Rd. SLP (26.3 meses vs 17.6 meses). Indicación aprobada por la AEMPS **(85)**
 - En dosis de 56 mg /m² con dexametasona sola (Kd) en pacientes con al menos una línea de tratamiento previo, y se comparó con Vd., resultando mejor en SLP (18,7 meses vs 9.4meses), sobre todo en los que ya habían llevado bortezomib o lenalidomida previamente. **(86)** Produce menos neurotoxicidad que el bortezomib, pero una pequeña proporción de pacientes (5%) puede experimentar efectos adversos cardiacos grados 3-4.
- Panobinostat es un inhibidor de histona de acetilasa, aprobado en combinación con BTZ en pacientes con al menos dos líneas de tratamiento previo.
- Ixazomib, el primer inhibidor oral del proteasoma, aprobado en MMRR con Rd en los que han recibido por lo menos una línea previa con incremento de SLP mayor que con Rd (14.7 meses vs 20.6 meses), pero con mayor toxicidad gastrointestinal. **(87)**

En la enfermedad de estadio muy avanzado, más allá de una tercera línea otros dos fármacos están aprobados por EMA para el tratamiento de la MM recidivante son:

- Pomalidomida, es un IMiD de tercera generación aprobado en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido por lo menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y cuya enfermedad progresó después del tratamiento con estos medicamentos (SLP 4 meses vs 1.9 meses) **(88)**.

- Anticuerpos monoclonales
 - Daratumumab, un anticuerpo monoclonal anti CD38, aprobado en monoterapia en pacientes muy tratados con MMRR con más de 3 líneas previas (que incluyan un IP y un IMiD). En monoterapia obtuvo una tasa de respuestas del 30%, con una duración media de la respuesta de 7.4 meses con una SG al año del 64.8%. Se están haciendo ensayos asociándolo a dexametasona con bortezomib o lenalidomida **(89)**.

 - Elotuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la molécula de activación linfocítica de señalización FcγR3 (SLAMF7). No en monoterapia, pero si asociado a lenalidomida-dexametasona.

En la Tabla 6 se esquematizan los tratamientos del MM

KRD Cada 4 semanas	Carfilzomib 20 mg/m ² (ciclo 1) y 27 mg/m ² (los siguientes) i.v. en días 1, 2, 8, 9, 15, 16; Lenalidomida 25 mg v.o 1-21d Dexametasona 20 mg día del carfilzomib y siguiente o 40 mg días 1, 8, 15, 22)
Kd Cada 4 semanas	Carfilzomib 56 mg/m ² i.v. días 1, 2, 8, 9, 15, 16. (el ciclo 1º dosis de CFZ de 20 mg/ m ² días 1, 2) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23
Daratumumab	Daratumumab 16 mg/kg i.v. semanalmente (sem 1–8), cada 2 semanas (sem 9-24), cada 4 semanas (sem 25 hasta progresión)
Pd Cada 4 semanas	Pomalidomida 4 mg/d v.o 21d Dexametasona 40 v.o los días 1,8,15,22

Tabla 6 Esquemas de los fármacos empleados en MM en recaída.

☆ **TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES (90)**

- Lesiones óseas: El empleo de ácido zoledrónico una vez al mes, los primeros 2 años, disminuye la supervivencia libre de eventos óseos e incluso un efecto favorable en SG. Su principal efecto adverso es la osteonecrosis de mandíbula. Los aplastamientos vertebrales pueden beneficiarse de vertebroplastia, cifoplastia o vesselplastia. La radioterapia debe limitarse a la compresión medular junto a dosis altas de dexametasona y también para el control antiálgico si el dolor refractario a analgésicos opioides y quimioterapia.

- Síndrome de hiperviscosidad. El tratamiento de elección es la plasmaféresis si el paciente tiene síntomas, independiente del nivel del CM.
- Anemia
La eritropoyetina se puede utilizar para el tratamiento de la anemia asociada al MM (nivel de hemoglobina <10 g / dl).
- Neutropenia e infecciones
Puede ser necesario el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para la neutropenia grave, sobre todo acompañada de infección.
Los episodios infecciosos pueden requerir tratamiento con antibióticos de amplio espectro. La profilaxis de la infección sigue siendo controvertida, pero puede ser beneficiosa en los primeros 2-3 meses del inicio del tratamiento, sobre todo en pacientes con alto riesgo de infección (infecciones graves o neutropenia previa).
Se recomienda la vacunación contra la gripe y el neumococo, así como el tratamiento con Aciclovir para profilaxis del herpes zóster en tratamientos con IP o daratumumab.
- Insuficiencia renal
En ocasiones es necesario el empleo de diálisis con filtros de alto poro para eliminar el exceso de FLC en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Tromboembolismo venoso
Los pacientes con MM tienen un riesgo aumentado de trombosis venosas, y este riesgo se incrementa con el uso de fármacos (altas

dosis de dexametasona, IMiDs, eritropoyetina y otros factores (encamamiento, antecedentes familiares,)

Se recomienda en tratamientos con IMiDs el uso de aspirina (100mg) en ausencia de factores de riesgo y utilizar anticoagulantes a dosis completa para aquellos con mayor riesgo con heparina de bajo peso molecular)

☆ **CRITERIOS DE RESPUESTA TRATAMIENTO**

Los primeros criterios se basaban en la cuantificación del CM y la valoración de la MO tras el tratamiento, pero al ir aumentando la calidad de las respuestas con los nuevos tratamientos, ha sido necesario redefinir las categorías. El mayor impacto en los estudios se ha establecido por la presencia o no de enfermedad mínima residual (EMR) tanto medular (por citometría de flujo o secuenciación genómica) como extramedular (por técnicas de imagen)

En 1998 diversos grupos de trasplantes (internacional, europeo y americano) desarrollaron los criterios de respuesta al tratamiento denominados EBMT que incluían criterios de respuesta y progresión en pacientes con MM tratados con trasplante. Se incluyó la respuesta completa(RC), respuesta parcial (RP), respuesta mínima(Rm), y también criterios para la recaída (reaparición del CM en los que habían conseguido RC) y de progresión (para los pacientes de RP y Rm). **(91)**

En 2006 el grupo internacional de mieloma (IMWG) estableció las categorías de RCs y MBRP. El ensayo de la cadena ligera libre de suero

(FCL) se incluyó para permitir la evaluación en no secretores y modifica el concepto progresión y recaída. (92)

Criterios EMR IMWG	Criterios
EMR sostenida negativa	EMR negativa en MO (por citometría de flujo de nueva generación (NGF) o secuenciación de nueva generación (NGS,) o ambas y por imágenes y que, se confirmó un mínimo de 1 año de separación. Las evaluaciones posteriores pueden ser usadas para especificar más la duración de la negatividad
EMR negativa por flujo	Ausencia de CP clónales fenotípicamente aberrantes por NGF en aspirado de MO utilizando el procedimiento estándar EuroFlow para la detección de EMR en MM (o método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 1 en 10 ⁵ células nucleadas o superior
EMR -negativa por secuenciación	Ausencia de CP clónales por NGS en aspirado de MO en el que la presencia de un clon se define como menos de dos lecturas de secuenciación idénticas obtenidas después de la secuenciación de ADN de aspirados de médula ósea usando la plataforma LymphoSIGHT con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ células nucleadas o superior.

EMR negativa + Imagen	EMR negativa por NGF o NGS más desaparición de área de aumento de captación q se encontró basal o un anterior PET / CT o disminución a menos del SUV mediastínico o del tejido normal de alrededor.
------------------------------	---

Estos criterios han sido actualizados dos veces más por el IMWG en el 2011(93) y en el 2016 (94). En 2016 el IMWG llegó a un consenso para añadir a los **criterios de respuesta estándar** (tabla 7) otros que llevan al estudio de respuestas más profundas que la RC convencional que son los **criterios de la enfermedad mínima residual (EMR)**, por la importancia de la misma que se asocia a un aumento de la SLP y SG (95-96).

Criterios de respuesta IMWG estándar

Categoría respuesta	Criterios de respuesta
Remisión completa estricta (RCs)	<p>Criterios de RC, más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio de cadenas ligeras libres en suero normal (FCL), ratio $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o >1.2 para pacientes κ o λ respectivamente después de contar ≥ 100 CP y • Ausencia de células plasmáticas clonales en MO por inmunohistoquímica o citometría de flujo de 4 colores.

Remisión completa (RC)	Requiere todos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • IF negativa en suero y orina. • Desaparición de todos los plasmocitomas de tejidos blandos y • < 5% de células plasmáticas en MO.
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	<ul style="list-style-type: none"> • CM en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis o • Reducción del CM en suero $\geq 90\%$ y CM en orina < 100 mg /24 h
Respuesta Parcial (RP) Todos los siguientes criterios:	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del CM en suero $\geq 50\%$ y reducción de CM orina de 24 h $\geq 90\%$ o < 200 mg /24 h • Si el CM en suero y orina no son medibles, se requiere una disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de FCL involucrada y no involucrada. • Si no son medibles ni el CM ni FCL, se requiere una disminución de $\geq 50\%$ de las CP en MO (siempre que la infiltración basal fuera $\geq 30\%$) • Si además hubiera plasmocitomas se requiere disminución $\geq 50\%$ de su tamaño.
Respuesta mínima (Rm)	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución ≥ 25 pero $\leq 49\%$ del CM sérico. • Disminución del CM orina entre 50-89% en orina/24h • Si además hubiera plasmocitomas se requiere disminución $\geq 50\%$ de su tamaño.

<p>Enfermedad estable (EE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda su uso como indicador de respuesta; • No cumple los criterios de RC, MBRP, RP, Rm o EP.
<p>Enfermedad en progresión (EP)</p>	<p>Uno o más de los siguientes criterios Incremento de >25% con respecto al nivel más bajo alcanzado de los siguientes parámetros :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CM suero incremento absoluto debe ser > 0,5 g/dl) - CM suero aumento ≥ 1 g / dL, si el CM más bajo era ≥ 5 g / dL; - CM de la orina (incremento en valor absoluto debe ser ≥ 200 mg / 24 horas); - En pacientes sin CM medibles de suero y orina, la diferencia entre los niveles de FLC involucrados y no involucrada (el incremento absoluto debe ser > 10 mg / dl); - Si no son medibles ni el CM ni FLC implicados medibles, el porcentaje de CP de MO independientemente del estado basal (el aumento absoluto debe ser $\geq 10\%$); - Aparición de una nueva lesión, aumento ≥ 5 cm de mas de una lesión, o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro más largo de una lesión previa > 1 cm en el eje corto; Aumento de $\geq 50\%$ de CP circulantes (mínimo de 200 cél/uL) si ésta es la única medida de la enfermedad.

<p>Recaída clínica</p>	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Indicadores directos de aumento de la enfermedad o daño orgánico (criterios CRAB) relacionados con la CP. -Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas (fracturas osteoporóticas no constituyen progresión); -Incremento definido en el tamaño de los plasmocitomas existentes o lesiones óseas. Un incremento definido se define como un incremento del 50% (y ≥ 1 cm), -Hiperviscosidad relacionada con la paraproteína sérica.
<p>Recaída a partir de la respuesta completa (que se utilizará sólo si el punto final es supervivencia libre de enfermedad)</p>	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Reaparición del CM sérica o urinaria mediante inmunofijación o electroforesis; -Desarrollo de células plasmáticas $\geq 5\%$ en la médula ósea; -Aparición de cualquier otro signo de progresión
<p>Recaída de EMR negativa (que se utilizará sólo si el punto final es la supervivencia libre de enfermedad)</p>	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pérdida de EMR negativa (evidencia de CP clonales sobre NGF o NGS, o estudio de imagen positivo); -Reaparición de la paraproteína mediante inmunofijación o electroforesis; -Desarrollo de CP clonales $\geq 5\%$ MO

Tabla 7. Criterios de respuesta IMWG 2016

1.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN MIELOMA MÚLTIPLE

El MM es una enfermedad muy heterogénea tanto en su biología como en su comportamiento clínico, por lo que es muy difícil de definir cuáles son los principales factores pronósticos.

Hay unos factores clásicos de mal pronóstico que dependían del enfermo (edad, comorbilidades, ECOG) y otros de la enfermedad (carga tumoral, insuficiencia renal, hipoalbuminemia, la beta2microglobulina elevada y aumento de la PCR). En la actualidad van adquiriendo importancia otros factores pronósticos más relacionados con la biología de la enfermedad (la enfermedad extramedular, el índice proliferativo y las CP circulantes en SP y sobre todo el perfil citogenético) y otros con la respuesta favorable al tratamiento valorando más adecuadamente la calidad (EMR) y la duración de la misma (SLP) y ver cómo influyen en la SG. Por todo lo anteriormente expuesto, ha sido necesario desarrollar nuevos modelos pronósticos, combinando varios factores, para tratar de estratificar a los enfermos ajustándolos a un riesgo más real para predecir de forma más fiable la evolución de la enfermedad y administrar el tratamiento más adecuado.

➤ SITUACIÓN BASAL DEL PACIENTE

Los pacientes con un **ECOG** de 0-1 presenta un factor pronóstico más favorable. (97)

La **edad** es un factor pronóstico importante en el MM. La SG esta disminuida según la edad (4-6 años para los mayores de 65 años, y en jóvenes alrededor de 10 años). Los pacientes mayores reciben tratamientos menos intensivos por la comorbilidades, y tienen ISS más elevados (por la beta2-microglobulina), pero no presentan mayor número de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico **(98)**

Los de menos de 50 años tienen mayor supervivencia que los mayores de 50 años tanto con QT convencional como con trasplante, en el análisis multivariante la edad se mantuvo como factor pronostico independiente en los no trasplantados en primera línea, mientras que en los trasplantados no resulto significativa **(99)**

También hay que tener en cuenta **la fragilidad**. Pueden diferenciarse varios grupos dentro de pacientes de una misma edad atendiendo a sus condiciones físicas y cognitivas (fit, intermedio y frágil) y en estudios han presentado diferentes índices de supervivencia tras la administración del tratamiento (48% fit, 41% en intermedia y 33% en los frágiles.) y diferente tolerancia (más efectos secundarios, discontinuaciones y/o reducciones de dosis a más fragilidad. Así, la puntuación de la fragilidad predice la mortalidad y el riesgo de toxicidad en pacientes ancianos con MM de nuevo diagnóstico. **(74)**.

La función renal

Los pacientes con IR tienen una menor supervivencia, con un aumento de la mortalidad temprana, aproximándose al 30% en los primeros 2 meses en algunos estudios y en función de la severidad del daño renal **(32)**. También encontramos proteinuria de Bence Jones (PBJ) sin IR asociada, incluso ya aparece en MMQ y se le ha relacionado con la masa tumoral y su presencia

identifica un grupo de alto riesgo de progresión a sintomático (51% de riesgo de progresión a los 2 años) **(100)**

El estado inmunológico del paciente juega un papel importante en el control de la enfermedad. Las células NK maduras aumentan al inicio de la enfermedad para intentar controlar el tumor, pero después disminuyen, observando un aumento en las células NK inmaduras que constituyen un signo de mal pronóstico. Altos niveles de CD19+ en SP se asocian a supervivencias más prolongadas **(97)**

➤ **BIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD**

Índice proliferativo CP (PCLI)

El índice proliferativo de la CP en MO (PCLI) es una medida del porcentaje de las CP que están en fase S (síntesis) y da una estimación de la capacidad proliferativa del tumor. Se determinaba por técnicas de inmunofluorescencia y en la actualidad por CMF.

Es un factor pronóstico independiente. Los niveles elevados (valor 1-3%) en el momento del diagnóstico se asocia a progresión en poco tiempo y también suelen asociarse con del13q14 **(101)**

En la era de los nuevos fármacos el umbral se ha reducido y se ha demostrado que un índice de proliferación >1% determinado por CMF multiparamétrica es una herramienta pronóstica, con una SG media de 66 meses frente a 93 meses ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ PCLI). Aquellos pacientes con $PCLI \geq 3\%$ tenía una SG media de 45 meses. **(102)**

Células plasmáticas circulantes. (CPc)

El número de CP circulantes detectado por CMF en MMND es un factor pronóstico independiente de supervivencia. Los pacientes con $\leq 10\%$ CPc tenían una supervivencia media de 58,7 meses, mientras que los pacientes con $>10\%$ era de 37,3 m **(103)**. El aumento puede ir acompañado de CP de características plasmablásticas confiriendo todavía peor pronóstico.

Aun cuando el paciente no cumple criterios de leucemia de células plasmáticas, su presencia es indicativa de un proceso agresivo y muy proliferativo. En un estudio que mostró la presencia de niveles bajos de CPc, detectadas por inmunofenotipo (> 400 CP clonales por cada 150.000 eventos) estaba asociado con disminución de SG. Tiene valor en MM recién diagnosticado, pero no se conoce su valor predictivo en pacientes ya tratados o en recaída **(104)**.

Inmunofenotipo de la célula plasmática

La CP del MM es detectada por CMF combinando los dos marcadores clásicos de CP (antígenos CD38 / CD138). Las CP del MM, a diferencia de las normales, tienen ausencia o baja expresión de CD27, CD19 y CD45, y muestran una expresión aumentada de CD28, CD33, CD117, CD56. La clonalidad se confirma analizando la restricción de la cadena ligera intracitoplasmática.

La expresión de determinados antígenos en las células plasmáticas y detectados por inmunofenotipo se han correlacionado con un pronóstico adverso: CD20 e IgS (asociados a célula inmadura), CD11a y CD44

(asociados a diseminación extramedular), un CD28 elevado (asociado a proliferación celular). (105)

La enfermedad extramedular (EMD)

Se asocia a una disminución en la SLP y SG, incluso con tratamientos nuevos. Se ha demostrado este factor pronóstico adverso en varios estudios incluso en pacientes candidatos a TASPE, teniendo una menor supervivencia aquellos con EMD tanto al diagnóstico como en la recaída (42,106). Se han observado mejores respuestas al tratamiento cuando se utilizó bortezomib, aunque siguió siendo menor que el grupo que no presentaba afectación extramedular (107).

➤ ALTERACIONES CITOGENÉTICAS

En la última década han emergido numerosos factores genéticos y moleculares que se han erigido como factores pronósticos relevantes, capaces de identificar pacientes con diferentes características clínicas y respuesta al tratamiento.

La identificación de las alteraciones citogenéticas se realizan mediante la citogenética convencional (cariotipo) o hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

Actualmente, la FISH es la técnica estándar para detectar la aberración genómica *in situ* y para enumerar el porcentaje de células que albergan tales anomalías. Puede detectar anomalías citogenéticas primarias y secundarias.

Una anomalía citogenética adversa define por si sola un MM de alto riesgo, por lo que es importante realizar un panel para identificar adecuadamente a los pacientes con pronóstico adverso, la prueba FISH debería incluir alteraciones del cromosoma 1 (+1q, del1p), t (4; 14) (p16; q32), t (14; 16) (q32; q23) y del17p13.

Las alteraciones citogenéticas **primarias** en MM se incluían las **translocaciones** que afectaban al gen que codifica la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH) en el cromosoma 14 y las **hiperploidias** que incluían fundamentalmente las trisomías; los pacientes pueden presentar una o más de estas alteraciones al diagnóstico y, generalmente, a lo largo de la evolución de la enfermedad se produce una acumulación de alteraciones citogenéticas **secundarias**, como las ganancias en 1q21, delección de p53 o translocaciones secundarias (**tablas 8,9**)

EVENTOS PRIMARIOS**EVENTOS SECUNDARIOS**

Ig H	GENES	F%	DELECCION	GENES	F %
t(4;14)	FGFR3/ MMSET	15	1p	CDKN2C,FAF1, FAM46C	30
t (6;14)	CCND3 ciclina D3	4	6q		33
t (11;14)	CCND1 ciclina D1	20	8p		25
t(14;16)	MAF ciclina D2	5	13	RB1, DIS3	44
t(14;20)	MAFB	1	11q	BIRC2/BIRC3	7
			14q	TRAF3	38
			16q	WWOX, CYLD	35
			17p	TP53	7
	HIPERPLOIDIA			GANANCIA	
Trisomias 3,5,7,9,11,15,19,21	NA	50	1q	CKS1B, ANP32E	40

Tabla 8. Alteraciones genéticas 1ª y 2ª detectadas por FISH con sus genes desregulados (sobreexpresados) y su frecuencia (125)

Riesgo estándar	Incidencia%	Riesgo alto	Incidencia%
t(11;14)	15%	t(4;14)	15%
t(6;14)	5%	t(14;16)	2-3%
Hiperploidía	50%	t(14;20)	1%
		del(17p)	10%
		del(1p)	10%
		ganancia 1q	35-40%

Tabla 9. Clasificación según el riesgo y la incidencia en anomalías citogenéticas de MMND (108)

En el momento actual se considera que la presencia de t (4;14), t (14;16) y delección de p53 se asocia con un pronóstico adverso y una supervivencia disminuida. Las trisomías se asocian típicamente con un mejor pronóstico, excepto cuando se asocian con +1q y delección del cromosoma 13. **(109)**.

t (4; 14) (p16; q32)

Numerosos estudios han demostrado que tiene factor pronóstico adverso, con una disminución de la supervivencia y una mala respuesta al tratamiento con recaídas precoces (cierta resistencia a alquilantes) **(110)**.

Algunos estudios postulan que la terapia con bortezomib en la inducción junto al doble trasplante en tándem y la consolidación pueden disminuir el mal pronóstico **(111-112)**.

En los estudios de subgrupos de pacientes si la respuesta post-TASPE es < MBRP se asocia a alto riesgo de recaída precoz **(113)**. Otros grupos la consideran de riesgo intermedio por los buenos resultados con la terapia con bortezomib **(114)**.

t (14; 16) (q32; q23)

Aunque generalmente se considera de mal pronóstico se ha cuestionado, porque al tener muy poca incidencia(5%) , los estudios se han hecho con un número pequeño de pacientes y algunos de ellos en la etapa previa a los nuevos fármacos **(115)**.

En algunos ensayos clínicos con pacientes sometidos a doble TASPE esta translocación no mostró ningún impacto adverso **(116)**. Su mal pronóstico puede ser debido en parte a su alta frecuencia en pacientes que debutan con insuficiencia renal **(117)**.

t (11;14) (q13; q32)

En general se considera de riesgo estándar, pero también se ha visto distintos comportamientos dentro del grupo.

Algunos estudios en pacientes trasplantados han de mostrado beneficio en la supervivencia a largo plazo en pacientes trasplantados con esta translocación **(118)**, pero otros no observaron ningún efecto sobre la supervivencia o tiempo hasta la progresión en pacientes trasplantados. Algunos estudios han descrito una mayor frecuencia de recaídas con enfermedad extramedular que con otras alteraciones y por tanto peor respuesta al tratamiento **(119)**

Se ha considerado actualmente de riesgo intermedio tras observar una menor SG en pacientes trasplantados que recibieron nuevos fármacos en la inducción con respecto a otras alteraciones consideradas de riesgo estándar **(120)**

t (14; 20)

Muy baja incidencia, pero se ha descrito asociada a una disminución de la SG **(121)**.

t (6; 14)

Se ha visto que confiere un pronóstico estándar. **(108)**

Del (17p13)

Se expresa en el 11% de los MMND, pero es detectada más frecuentemente en la recaída o enfermedad avanzada. Constituye un factor de muy mal pronóstico y con enfermedad agresiva por la alta prevalencia de afectación extramedular (plasmocitomas) y mala respuesta al tratamiento incluido el trasplante (122-123). La inducción con triple terapia incluyendo un IP, doble TASPE y el mantenimiento con IP podría mejorar parcialmente su mal pronóstico.

El impacto pronóstico negativo de la del 17p se demuestra cuando al menos el 60% de las células plasmáticas tienen la translocación (124).

Las mutaciones inducción con triple terapia incluyendo un IP, doble TASPE y el mantenimiento con IP podría mejorar parcialmente su mal pronóstico. (125).

Anomalías del cromosoma 1

Se detectan con frecuencia en el MM, englobando la ganancia 1q (1q +) como la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 (del1p). Se presentan frecuentemente juntas y ambas están asociadas con un mal pronóstico.

- **1q +**. La frecuencia aumenta con la progresión de la enfermedad y se suele asociar a otras anomalías como t (4;14) . Tiene impacto negativo sobre la SG (126) Su pronóstico adverso no se ve influenciado por el uso previo de IMiDs o bortezomib (127). Los que tienen >3 copias tienen peor pronóstico (efecto dosis) (128).

- **Del 1p.** La pérdida de 1p se encuentra en alrededor del 10% de los casos con MM. El impacto adverso se describe en gran medida en el contexto de TASPE (**129**). El bortezomib puede superar su impacto pronóstico, pero no la talidomida (**127**).

Del (13q14)

La deleción del cromosoma 13 parcial o completa detectada en citogenética convencional tiene mal pronóstico. Si se detecta por FISH, no está asociada a mal pronóstico, aunque suele asociarse a otras de alto riesgo, sobre todo a la t (4;14), en el 80% de casos (**130**).

Trisomías

Se asocian a buen pronóstico (sobre todo las de los cromosomas 3 y 5), y se ha descrito excelente respuesta al tratamiento con lenalidomida. Algunos dicen que pueden mejorar el pronóstico adverso atribuido a las translocaciones de alto riesgo de IGH y deleciones de 17p (**131**).

➤ **ALTERACIONES MOLECULARES**

El perfil global de expresión génica (GEP) es una tecnología alternativa por *microarrays* de ARN, que integra la influencia de las anomalías genéticas en importantes vías celulares asociadas con la proliferación, diferenciación, apoptosis y otras características biológicas en una sola firma, para predecir mejor el riesgo del paciente.

Se han propuesto diversas clasificaciones moleculares en función GEP que generalmente se asocian a los diferentes tipos de translocaciones de *IGH* y

a la expresión de ciclinas D (12). Por otro lado, han surgido otras firmas génicas que integran la expresión de diferentes genes para definir grupos pronósticos en el MM (132).

Los cambios genéticos propios de los diferentes subclones se producen dentro del mismo clon original definido por un reordenamiento VDJH inalterado durante la evolución de la enfermedad y van variando en las diferentes fases evolutivas de la enfermedad (evolución clonal) (133).

➤ **ESTADIAJE DE DURIE Y SALMON**

En 1975, Durie y Salmón desarrollaron un sistema de estadiaje (DS) como un modelo pronóstico usando una serie de parámetros (Hb, calcio, CM suero y orina) para predecir la carga tumoral del mieloma (Tablas 10 y 11). El sistema se adoptó como un método estándar para estudiar el MMND en el que un mayor estadio se correlacionaba con una menor SG.

El DS presentaba ciertas dificultades, no es fácil de aplicar de memoria y resultaba complicado correlacionar ciertas variables clínicas con la masa tumoral y la interpretación de la enfermedad ósea estaba sujeta a cierta subjetividad. (134)

ESTADIOS DE DURIE Y SALMON	MASA TUMORAL Celulas 10¹²/m²
<p>Estadio I. Todos los puntos deben cumplirse</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemoglobina > 10 g/d. ➤ Calcio sérico normal o ≤12 mg/dL. ➤ Radiología: estructura ósea normal (0) o plasmocitoma óseo solitario. ➤ Tasa de producción de CM bajo: IgG < 5 g/dL y de IgA < 3 g/dL. ➤ Proteinuria de Bence Jones < 4 g/24h. 	<p>BAJA</p> <p>< 0.6</p>
<p>Estadio II Sin criterios de Estadio I ni de Estadio III.</p>	<p>0,6 - 1,2</p>
<p>Estadio III Uno o más de los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemoglobina < 8,5 g/dl ➤ Calcio sérico > 12 mg/dL ➤ Lesiones óseas líticas avanzadas. ➤ Elevada producción de CM con valor de IgG > 7 g/dL y de IgA > 5 g/dL ➤ Proteinuria de Bence Jones > 12 g/24h. 	<p>ALTA</p> <p>>1.20</p>

Tabla 10. Estadiaje de Durie y Salmon.

Subclasificación según función renal:

A	Función renal relativamente normal, valor de creatinina en suero menor que 2 mg/dl (170 µmol/l)
B	Función renal reducida, valor de creatinina en suero superior a 2 mg/dl (170 µmol/l)

ESCALA	CRITERIOS
0	sin afectación ósea
1	osteoporosis secundaria al mieloma
2	osteoporosis en menos de 4 regiones óseas
3	lesiones líticas en ≥4 regiones óseas y/o fractura patológica

Tabla 11. Clasificación ósea para el DS

➤ **INDICE DE ESTADIAJE INTERNACIONAL (ISS)**

El sistema pronóstico más utilizado en el MM durante años ha sido el sistema de estadiaje internacional (ISS) desarrollado en el 2005, que estratifica a los pacientes en tres grupos, basados en la albúmina sérica y los niveles de β2-microglobulina (Tabla 12) **(135)**.

- La β2-microglobulina supone una medida indirecta de la masa tumoral, su aumento se asocia a un índice de crecimiento elevado y de recambio celular elevado ; y al ser una proteína pequeña, se elimina en grandes cantidades por el riñón, sobre todo, en insuficiencia renal.

- La hipoalbuminemia esta principalmente causada por las citoquinas inflamatorias, sobre todo la IL6 producida en el microambiente medular al interaccionar con la célula tumoral.

A diferencia de DS, el ISS solo se debe aplicar a MM sintomáticos, no en GMSI ni MMQ.

Este sistema tiene las ventajas de que está bien validado y es de fácil aplicabilidad, pero no identifica el riesgo individual del paciente de una manera lo suficientemente fuerte como para justificar un cambio en el enfoque del tratamiento. Una de las posibles explicaciones es que el ISS no considera la biología de una enfermedad caracterizada sobre todo por numerosas alteraciones citogenéticas y que es uno de los factores pronósticos más determinantes en la SG.

ESTADIO ISS <i>%pacientes</i>	CRITERIO	MEDIANA SUPERVIVENCIA
I 28,9%	β 2-microglobulina < 3.5mg/L Albumina sérica \geq 3.5 g/dl	62 meses
II 37,5%	β 2-microglobulina < 3.5mg/L y Albumina sérica \geq 3.5 g/dl o β 2-microglobulina 3.5 a < 5.5 mg/L independiente del nivel de albumina	44 meses
III 33,6%	β 2-microglobulina \geq 5.5 mg/L	29 meses

Tabla 12. ISS. Clasificación y supervivencia.

➤ **CLASIFICACIONES PRONÓSTICAS**

Se han desarrollado diversos sistemas pronósticos con diferentes combinaciones de variables pronósticas para mejorar la estratificación de los pacientes con MM. Algunos modelos han basado la clasificación solo atendiendo a las anomalías citogenéticas (A), pero después se elaboraron otros que combinaban alteraciones citogenéticas con el ISS (B) y que se describen a continuación.

A/Clasificaciones pronósticos solo basados en FISH

- En 2009 el IMWG propuso un modelo en que definió como MM de alto riesgo aquellos con una de las siguientes alteraciones citogenéticas: del17p, t (4; 14) o t (14; 16). **(23)**
- La clínica Mayo agregó a esta clasificación la hipodiploidía y la t (14; 20) **(136)**.

B/Clasificaciones pronosticas FISH+ ISS

- **Grupo alemán de mieloma (GMMG) en 2010 (137)** .

Analizó en 315 pacientes, 12 anomalías cromosómicas frecuentes en pacientes con MMND que se sometieron a autotrasplante y posterior mantenimiento . En los análisis multivariantes mostraron que sólo t(4; 14) y del(17p13) fueron las únicas que conservaron su valor pronóstico significativo tanto para la SLP como la SG, y el ISS solo tenía significado pronostico en la SG, pero no en la SLP.

Clasificaron a los pacientes en 3 grupos según estas variables (Tabla 13) **(137)**

- Consideraron que la CA se asocian a un pronóstico adverso independiente del ISS tanto en la SLP como en la SG, mientras que el ISS se ha mostrado como un factor pronostico independiente solo en la SG.
- Y el esquema R-ISS predice la SG y la SLP mejor que el ISS solo.

CATEGORIA <i>N:315(%pac)</i>	DEFINICION	SLP media <i>Tras</i> <i>trasplante</i>	SG a 5 años <i>Probabilidad</i> <i>(%)</i>
Riesgo bajo 42%	ISS I y Ausencia del(17p13) y t(4;14)	32.4 meses (2.7 años)	72%
Riesgo intermedio 44%	ISS I y Presencia del(17p13) o t(4;14) ISS II/III y Ausencia del(17p13)/t(4;14)	24 meses (2 a)	62%
Riesgo alto 14%	ISS II/III y Presencia del(17p13)/t(4;14)	14,4 meses (1,2 a)	41%

Tabla 13. Grupo GMMG .Distribución y Supervivencia (137)

- En el ensayo HOVON/ GMMG-HD (138).
- Era un ensayo con 2 ramas de tratamiento con y sin BTZ y estudiaron el valor pronóstico de las CA, combinaron algunas con el

ISS y estudiaron el impacto pronostico y también el efecto del tratamiento.

Las CA incluyeron para combinar con el ISS por tener efecto pronostico significativo en el análisis univariante fueron la del 17, la t (4;14) y 1q21 (si >3 copias). (Tabla 14)

CATEGORIA

N:354 (%pacientes)

Definición

SLP media

SG a los 3a

Riesgo bajo 33% pacientes	ISSI sin del(17p13)/t(4;14)+1q21 (>3copias)	41.9 meses	94%
Riesgo intermedio 49%pacientes	ISSI con del(17p13)/t(4;14)+1q21 (>3copias) O ISS II o III sin del(17p13)/t(4;14)+1q21 (>3copias)	31.1 meses	80%
Riesgo alto 18%pacientes	ISS II/III con del(17p13)/t(4;14)+1q21 (>3copias)	18.7meses	43%

Tabla 14 R-ISS. Distribución y Supervivencia según ensayo_HOVON/ GMMG-HD (138).

➤ **El grupo MRC (Mieloma IX) en 2012 (139)**

Modelo pronóstico analizando las CA agrupadas con el ISS.

- El estudio constaba de 1069 pacientes con MMND candidatos a trasplantes y no candidatos con talidomida en la inducción y como mantenimiento. En el análisis multivariante se vio que las que tenían impacto pronóstico en la SLP y SG fueron + 1q21, del (17p13), t (4;14), t (14; 16) y t (14; 20).
- Estas alteraciones frecuentemente coincidían y se definieron unos grupos de riesgo en base al número de anomalías (tabla 15).

RIESGO	DEFINICION	SLP meses	SG meses
<i>R. Favorable</i>	Ausencia CA	23.5	60.6
<i>R. Intermedio</i>	1 CA	17.8	41.9
<i>R. Alto</i>	> 1CA	11.7	21.7

Tabla 15. Score pronóstico MRC (Mieloma IX)

- A mayor número de citogenéticas adversas peor supervivencia y fue un factor pronóstico independiente del ISS, y de los tratamientos.
- El ISS del estudio también tenía impacto significativo en la supervivencia con una mediana de SG que no se alcanzó para ISS I; 47,7 meses para ISS II y 35,7 meses para ISS III.

- En el estudio multivariante los grupos de riesgo de las CA y el ISS se asociaron independientemente con SLP y SG Tanto los grupos de riesgo de CA como ISS son factores pronósticos independientes

Se realizó un modelo combinando ambos factores (Tabla 16)

RIESGO N:629 (%)PACIENTES	DEFINICION	MEDIANA SG
FAVORABLE 38%	<i>ISS I e ISS II y ninguna de estas anomalías citogenéticas t(4;14), t(14,16), +1q21, del(13), del(17), t(14,20)</i>	67.8 MESES
INTERMEDIO 48%	<i>ISS I Y >1 alteraciones citogenética o ISS II y solo 1 alteración citogenética o ISS III y ninguna o solo 1 alteración citogenética</i>	41.3 MESES
ULTRA RIESGO 14%	<i>ISS II/III y > 1 alteraciones citogenéticas</i>	19.4 MESES

Tabla 16. Clasificación de los grupos de riesgo y mediana de SG según MRC (Mieloma IX) (139)

- Estos grupos se asociaron significativamente con la supervivencia en los análisis de subgrupos de pacientes tratados con o sin trasplante autólogo, y en pacientes tratados con o sin mantenimiento de la talidomida (datos complementarios).

➤ **IMWG en 2013**

- Análisis retrospectivo de ensayos internacionales con un total de 2642 pacientes combinando el ISS y CA que incluían del(17p13), t(4;14) con lo que se determinaron 3 grupos pronósticos (Tabla 17) (140).

RIESGO	DEFINICION	SLP(48MESES)	SG(48MESES)
<i>N:2642.%pacientes</i>			
Riesgo bajo 51%	ISS I/II y Ausencia del(17p13) y t(4;14)	39%	71%
Riesgo Intermedio 20%	ISS I y Presencia del(17p13) o(4;14) ISS II/III y Ausencia del(17p13)0 t(4;14)	20%	45%
Riesgo Alto 20%	ISS II/III y Presencia del(17p13) o(4;14)	11%	33%

Tabla 17. Score pronóstico IMWG 2013 (140)

➤ **El IFM en 2014.**

Metaanálisis de los datos de los ensayos del grupo francés y de otros internacionales (italiano, español, alemán), utilizando (ISS, CA y LDH) en pacientes trasplantados con el fin de identificar a un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo (mortalidad precoz < 2 años) a pesar de tratamiento con trasplante y nuevos fármacos.

Definieron 4 grupos de riesgo (Tabla 18) **(141)**

Score 0	No efectos adversos
Score 1	Solo un efecto adverso de las categorías 2 y 3
Score 2	LDH elevada , ISS III, ausencia t(4,14) or del(17p)
Score 3	t(4,14) y/o del(17p), y ISS III y/o elevada LDH

Tabla 18. Grupos de riesgo según IFM

➤ **El IMWG 2014**

Se intentaron determinar los marcadores pronósticos que habían tenido mayor impacto en la supervivencia basándose en los datos de los estudios anteriores y proponer un modelo con categorías de riesgo bien definidas y fácilmente aplicables (142)

El ISS ya se había demostrado que era un sistema valido y el IFM en 2007 demostró que las CA de alto riesgo tenían un impacto pronostico independientemente del ISS sugiriendo que la integración de ambos sería un modelo más potente. Así se realizaron los estudios anteriores con estas combinaciones (Tabla 19,20).

RIESGO	PARAMETROS	SG	% pacientes
<i>N 2637(%pacientes)</i>			
BAJO	ISS I/II y Ausencia de	t(4;14),	>10 años
51%	17p13 y +1q21 y edad <55 años		
ESTANDAR	otros		7años
29%			60%
ALTO	ISS II/III y		
20%	Presencia t(4;14) o del 17p		2 años
			20%

Tabla 19 .Score pronóstico IMWG 201

CATEGORIA DEL RIESGO	%SG meses
IMWG 2013 ISS+CA MMND CANDIDATOS Y NO CANDIDATOS	
Riesgo bajo	76% a 48 m
Riesgo intermedio	45% a 48 m
Riesgo alto	33% a 48 m
GMMG 2010 ISS+CA MMND CANDIDATO A TASP	
Riesgo bajo	72% a 60 m
Riesgo intermedio	62% a 60 m
Riesgo alto	41% a 60 m
MRC 2012 ISS+CA MMND CANDIDATO Y NO CANDIDATO	
Riesgo bajo	68% a 50 m
Riesgo Intermedio	41% a 50 m
Ultra alto riesgo	19% a 50 m
IFM (2014)ISS+CA+LDH MMND EN CANDIDATOS	
0	93% a 24 m
1	85% a 24 m
2	67% a 24 m
3	55% a 24 m

Tabla 20. Supervivencia en los distintos modelos pronósticos

C/ OTRAS CLASIFICACIONES

A parte de la FISH incluyen en sus modelos pronósticos otros parámetros moleculares o de CMF.

➤ mSMART (Q) (143)

Es un modelo de estratificación para aplicar un tratamiento más o menos intensivo dependiendo del grupo de riesgo. Los criterios de la clínica Mayo (mSMART) utilizan una combinación de la FISH, índice de proliferación de células plasmáticas y GEP (perfiles de expresión génica) como herramientas para identificar 3 categorías de riesgo para el pronóstico de pacientes con MMND (Tablas 21,22)

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
FISH <ul style="list-style-type: none">• Del 17p• t(14;16)• t(14;20) GEP: signos de alto riesgo	FISH <ul style="list-style-type: none">• t(4;14) Citogenética del 13 Hipodiploidía PCLI ≥ 3	Todas las demás incluyendo FISH <ul style="list-style-type: none">• t(11;14)• t(6,14)

Tabla 21. Estratificación del riesgo según mSMART

Factor	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Incidencia(%)	20	20	60
Mediana			
SG (años)	3	4-5	8-10

Tabla 22. Incidencia y supervivencia de los grupos de riesgo mSMART.

➤ **CPc +ISS**

Un nuevo modelo de estratificación que incluye otro factor pronóstico a tener en cuenta como el porcentaje de células plasmáticas clonales circulantes en SP (**102**).

Este nuevo modelo elaborado establece un corte en $\geq 0.0035\%$ CP clonales en sangre periférica como efecto adverso en la progresión y en la supervivencia de sus pacientes con MM (**144**).

Se basa en el ISS, pero a diferencia del IMWG 2014 sustituye la citogenética por la presencia de CP clonales en SP y el rango de edad en <65 años, permitiendo identificar 3 grupos de riesgo (Tabla 23)

Riesgo bajo	ISS I/II y Edad <65 a y No CP circulantes
Riesgo intermedio	Resto de pacientes
Riesgo alto	ISS II/III y CP circulantes

Tabla 23. Grupos de riesgo en función de CPs, edad e ISS.

➤ **R-ISS (Palumbo)**

Es el esquema pronóstico más empleado en la actualidad y fue publicado en 2015. **(145)**.

Se postuló un nuevo modelo, con factores pronósticos válidos y fácilmente aplicables, que combinaba el ISS clásico con las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y la LDH (Tabla 24). Las citogenéticas de alto riesgo incluidas fueron las determinadas por el IMWG molecular (Tabla 25) **(20)**. La LDH es un biomarcador pronóstico importante en el mieloma, su aumento se ha relacionado con una alta tasa de proliferación tumoral o la presencia de enfermedad extramedular y extraósea, en definitiva, es indicador de una enfermedad agresiva y acortaba la supervivencia **(146-147)**.

El único inconveniente es que los datos se obtuvieron en su mayoría de pacientes candidatos a trasplante, con una valoración limitada de los no candidatos y de pacientes mayores.

La frecuencia de pacientes distribuidos en cada uno de las variables se observa en la Tabla 26, con las siguientes estimaciones de mediana de SLP y SG (Tabla 27)

ESTADIO R-ISS	CRITERIO
I	ISS I
	NO CITOGENETICA DE ALTO RIESGO POR FISH LDH NORMAL
II	NI CRITERIOS DE I NI III
III	ISS III
	Y
	CUALQUIER CITOGENETICA DE ALTO RIESGO O LDH ELEVADA

Tabla 24. Score pronóstico R-ISS



	del 17	
Riesgo alto	t (4; 14) (p16; q32) t (14; 16) (q32; q23)	24.5 meses
Riesgo estándar	Ausencia de las anteriores	50,5 meses

Tabla 25. Clasificación riesgo citogenético y mediana de SG empleado por el R-ISS

Característica		N 4445	N:3060
		%pacientes	%pacientes
ISS	I	36	38
	II	37	38
	III	22	24
	No consta	5	
CA	No	61	76
	Si	19	24
	No consta	20	
LDH	Normal	77	87
	Alta	12	13
	No consta	11	

Tabla 26. Distribución de los pacientes según las 3 variables del R-ISS, los del inicio del estudio y los analizados finalmente.

Estadio	% pac.	Tasa SLP 5a (%)	Tasa SG 5a(%)	Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
R-ISS I	28	55	82	66	NA
R-ISS II	62	36	62	42	83
R-ISS III	10	24	40	29	43

Tabla 27. Estimaciones de supervivencia a los 5 a y las medianas

La SG de los pacientes en función del R-ISS se observa en la tabla 28. También se confirmó el papel pronóstico del R-ISS en la mediana de la SG según el tipo de tratamiento recibido (tabla 29)

	SLP≤65^a	SLP>65^a	SG≤65^a	SG>65^a
	meses	meses	meses	meses
R-ISS I	70	47	NR	NR
R-ISS II	47	29	87	70
R-ISS III	34	17	42	46

Tabla 28. Supervivencias en el R-ISS según edad

	NO TASPE	TASPE	IMIDS	IP
	meses	meses	meses	meses
R-ISSI	66 meses	NA	NA	NA
R-ISS II	70 meses	88 meses	88 meses	81 meses
R-ISS III	41 meses	42 meses	40 meses	47 meses

Tabla 29. Supervivencia según tratamiento recibido

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta favorable al tratamiento inicial es el factor individual con mayor impacto pronóstico en el MM, con supervivencia menos de un año en aquellos que no responden. También es muy importante la calidad y la duración de las respuestas.

A. CALIDAD DE LA RESPUESTA

***RC clásica**

Se sabe que el alcanzar RC tras el tratamiento en pacientes con MMND, tanto jóvenes como mayores, o incluso en la recaída, es uno de los factores pronósticos más importantes. Está asociado con un aumento en la SG. En pacientes trasplantados se ha visto un beneficio en la SG y SLP (61m vs 40m) mayor que los que alcanzan MBRP y también parece que el trasplante precoz aumenta el número de RC **(148)** y en pacientes no sometidos a TASPE **(149)**.

Obtener al menos una MBRP post inducción también mejora la supervivencia. Una menor respuesta tanto postinducción como postrasplante son factores adversos con disminución de la SLP **(150)**. Lo que distingue a estos pacientes de alto riesgo es su incapacidad para mantenerse en respuesta. La recaída temprana postrasplante (<12m) es un factor pronóstico adverso para alcanzar RC. **(151)**. Aunque hay argumentos que pueden cuestionar este principio (pacientes que no alcanzan RC y son largos supervivientes / pacientes que alcanzan RC pero recaen muy pronto/ pacientes que sin alcanzar RC tienen supervivencias libres de progresión prolongadas), todo tendría un denominador común y es la sensibilidad limitada de técnicas serológicas y morfológicas o inmunohistoquímica para evaluar la EMR, tanto dentro como fuera de la médula ósea.

***EMR**

En la actualidad, los enfoques más sensibles para la detección de EMR incluyen Citometría de flujo multiparamétrica (CMF) y la PCR cuantitativa basada en oligonucleótidos específicos (ASO-PCR) y la NGS) emergiendo como una herramienta sensible en el futuro. La sensibilidad de estos métodos es comparable (MFC: 10-5 a 10-6, ASO-PCR: 10-5 a 10-6, NGS: 10-6). La EMR también implica la realización de pruebas de imagen para descartar infiltración parcheada en MO o afectación extramedular.

- La CMF multiparamétrica de 8 colores, es la técnica más empleada. Se ha comprobado que conseguir remisión inmunofenotípica (no detección de CP clonales por CMF con ratio K/L normal) se asocia a supervivencia más larga que la RC **(152)**.

***Técnicas de imagen**

Un estudio que comparó PET / CT y RMN de cuerpo entero en pacientes candidatos a trasplante demostró que la PET / CT tenía la misma sensibilidad, pero mayor especificidad que la RMN de cuerpo entero **(107)** La detección de enfermedad en pruebas de imagen tras el tratamiento, se asocia a alto riesgo de recaída **(153)**

B. DURACIÓN DE LA RESPUESTA Y PARÁMETROS DE SUPERVIVENCIA.

Se usan parámetros para calcular la duración de la respuesta y el impacto del tratamiento, como la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia libre de eventos (SLE) y el TTP (tiempo hasta la progresión) para describir los resultados en el mieloma. **(154)**

*SG es la medida mejor para ver si la respuesta al tratamiento ha sido eficaz, pero se necesitan 5 años de seguimiento

*SLP: es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Esto abarca a todos los pacientes y se ha considerado un marcador sustituto para la duración de supervivencia global. Este es el método recomendado para presentar los resultados de un estudio.

*Supervivencia libre de eventos (SLE): La definición de EFS depende de cómo se define el "evento". En algunos estudios, esto puede ser el mismo que SLP. EFS también puede incluir "eventos" adicionales que se consideran de importancia además de la muerte, incluida la toxicidad grave de drogas. EFS no se recomienda para uso general a menos que se defina específicamente,

*Tiempo hasta la progresión (TTP) : Este es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad con muertes debidas a causas distintas de la progresión no contadas. Este es un método útil para evaluar la durabilidad del beneficio del tratamiento.

1.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El MM es una enfermedad heterogénea. A pesar que la supervivencia ha mejorado significativamente en los últimos años debido a la utilización de nuevos tratamientos, los resultados son muy variables, con supervivencias que oscilan entre pocos meses hasta más de 10 años. Esto indica que es necesaria una correcta estratificación del riesgo para poder individualizar el tratamiento de los pacientes y valorar adecuadamente sus expectativas de supervivencia tanto la libre de progresión como la global. Los índices pronósticos en el MM han evolucionado en paralelo con el desarrollo de terapias más efectivas.

El *International Staging System* (ISS) ha sido durante años el estándar de oro para establecer el pronóstico de supervivencia global en pacientes con Mieloma Múltiple sintomático de nuevo diagnóstico (MMND) de forma sencilla empleando la albúmina y la β 2-microglobulina. En los últimos años el estudio de las alteraciones genéticas en el MM se ha convertido en uno de los principales valores pronósticos lo que llevo a publicar en 2015 a *Palumbo et al*, en el *Journal of Clinical Oncology* un nuevo score pronóstico, el ISS revisado (R-ISS) añadiendo como variables el valor de la LDH y las alteraciones citogenéticas de alto riesgo [delp53, t(4;14) y t(14;16)], estableciendo tres subgrupos pronósticos: I, II y III con una tasa de Supervivencia Libre de progresión (SLP) a 5 años del 55%, 36% y 24% respectivamente, con una mediana de seguimiento de 46 meses.

Dado que estos novedosos índices no están aún validados en series de pacientes sometidos a tratamientos en hospitales regionales, con diferentes condicionamientos locales, nos planteamos analizar de forma retrospectiva

el impacto de ambos índices pronósticos (ISS y R-ISS) en los pacientes con MMND sintomáticos diagnosticados durante el período 2010-2016 en el Hospital General de Alicante y el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca analizando el impacto en la supervivencia libre de progresión, y si nuestros resultados coinciden con lo publicado en la literatura.

En caso de confirmarlo, contaríamos con un sistema de estratificación con mayor poder pronóstico que el ISS clásico, que además es sencillo de aplicar, fiable y que combina factores clínicos y biológicos, y eventualmente diferencia mejor a los pacientes en 3 subgrupos de riesgo con distintas supervivencias.



2. HIPÓTESIS



2. HIPÓTESIS

Las características epidemiológicas y clínicas de nuestra población de pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND), son similares a las publicadas en la literatura.

Tanto el Índice pronóstico internacional clásico (“international score system”, ISS), como el recientemente publicado R-ISS son útiles en la estratificación pronóstica de los pacientes con MMND de nuestra población, en términos de SLP y SG.



3. OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

1. Estudiar las características demográficas y clínicas de los pacientes con Mieloma Múltiple sintomático, diagnosticados en dos hospitales del sureste de España en un periodo de tiempo en el que ya estaban disponibles los tratamientos de nueva generación.

2. Estudiar el impacto pronóstico del Índice pronóstico Internacional clásico (“international score system”, ISS), en nuestra población de pacientes, analizando retrospectivamente la supervivencia libre de progresión (SLP).

3. Estudiar el impacto pronóstico del nuevo Índice pronóstico Internacional revisado (R-ISS), en nuestra población de pacientes, analizando retrospectivamente la supervivencia libre de progresión (SLP)

4. MATERIAL Y MÉTODOS



4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron los pacientes diagnosticados desde Enero 2010 hasta Diciembre 2016 de MMND sintomáticos y han recibido tratamiento de primera línea, procedentes del Hospital General Universitario de Alicante y Hospital Clínico Universitario de la Arrixaca de Murcia.

4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de pacientes con MMND tratados.

- **Criterios de inclusión**
 - Edad mayor de 18 años
 - MMND sintomático según los criterios diagnósticos de IMWG 2003 y 2014 anteriormente especificados.
 - Estudio citogenético de alto riesgo y determinación de LDH realizados al diagnóstico

- **Criterios de exclusión**
 - MM quiescente.
 - MM en recaída.
 - Pacientes sin estudio citogenético ni LDH al diagnóstico.

4.3 VARIABLES

Fueron recogidas las siguientes variables de forma retrospectiva:

- Fecha de diagnóstico
- Edad al diagnóstico
- Género
- Valoración del "performance status" del paciente (155)
 - **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
 - **ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
 - **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
 - **ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.

- **ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
 - **ECOG 5:** Fallecido.
- Tipo mieloma en función del componente monoclonal secretado.
 - Porcentaje de infiltración de CP clonales en MO al diagnóstico, observadas al microscopio óptico.
 - Citogenética de alto riesgo al diagnóstico: t(4;14), t(14;16) y del 17p realizadas por FISH.
 - Estadiaje de Durie-Salmon.
 - LDH al diagnóstico
 - ISS
 - Fecha inicio tratamiento
 - Tipo de tratamiento recibido
 - Fecha de progresión.
 - Fecha de éxitus.
 - Fecha de pérdida de seguimiento.

Las fechas de progresión, éxitus y pérdida de seguimiento se emplearon para el cálculo de la SLP y SG.

Seguimiento clínico y analítico para detección de progresión.

Se analizaron las evaluaciones realizadas mensualmente cada ciclo de tratamiento de inducción, así como la reevaluación preTASPE, postTASPE y posteriormente cada 2-3 meses. Estas reevaluaciones incluyeron:

- Proteinograma en suero
 - Dosificación de inmunoglobulinas
 - Proteinuria de Bence Jones en orina de 24 horas.
 - Cadenas ligeras libres en suero.
 - Inmunofijación en suero y orina en caso de desaparición del CM.
 - PMO y CMF en sospecha de recaída y para confirmar la RC y RC estricta.
- PET-TAC, RMN o TAC en sospecha de recaída para descartar enfermedad extramedular.

4.4 TÉCNICAS DIAGNOSTICAS

A. TÉCNICAS DE LABORATORIO GENERAL

Las muestras de suero y orina de 24 h fueron remitidas al laboratorio (certificación de las normas del ISO 9001:2008) para realización de hemograma, bioquímica completa, proteinograma en suero, inmunofijación en suero y orina. Las muestras se analizaron en la cadena preanalítica 8100, que centrifuga el tubo de suero, pasando por los autoanalizadores Cobas 702 (Roche Diagnostic®.Suisse), previamente calibrados y controlados según recomendaciones técnicas.

❖ Beta2-MICROGLOBULINA

Realizada mediante una prueba inmunoturbidimétrica in vitro para la determinación cuantitativa en suero y plasma. Se emplearon los sistemas analizadores Cobas 702 (Roche Diagnostic®. Suisse)

❖ LDH

Análisis por radiación ultravioleta. Se determina por fotometría midiendo el aumento de la absorbancia (Roche Diagnostic[®]. Suisse).

❖ ALBUMINA

Prueba inmunturbidimétrica. Los anticuerpos anti albumina reaccionan con el antígeno de la muestra formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación. Se mide en analizadores cobas 702 (Roche Diagnostic[®]. Suisse).

❖ CALCIO

En condiciones alcalinas, los iones de calcio reaccionan con el NM-BAPTA para formar un complejo, que posteriormente reacciona con EDTA. El cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de calcio y se mide por fotometría.

❖ CREATININA

Prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffe. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo naranja con el picrato. La tasa de formación de colorante es proporcional a la concentración de la creatinina de la muestra. Se mide en analizadores cobas 702 (Roche Diagnostic[®]. Suisse).

❖ DETERMINACIÓN COMPONENTE MONOCLONAL SUERO

Se realiza mediante electroforesis capilar en el sistema automático CAPYLLARYS protein de SEBIA[®]. para la muestra de suero y el

CAPYLLARYS /MINICAP URINE[®]. en el mismo aparato para la determinación en orina.

Se realiza una electroforesis de forma automatizada, permitiendo la separación electrocinética, separando las moléculas cargadas en función de la movilidad electroforética.

B. TÉCNICAS DE SERVICIO DE INMUNOLOGIA

❖ CUANTIFICACIÓN DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Con muestra de suero por nefelometría (Beckman[®]. USA)

❖ INMUNOFIJACIÓN DE SUERO Y ORINA

Se realiza con muestras de suero recién obtenido y de orina de 24 h.

Es un procedimiento en dos etapas aplicando electroforesis en agarosa de alta resolución en la primera etapa e inmunoprecipitado en la segunda. Se separan las seroproteínas según la carga en un gel de agarosa. Las proteínas son incubadas con antisuero monoespecífico, lavadas y coloreadas para permitir la visualización del inmunoprecipitado para obtener una interpretación cualitativa. (Helena Vascones[®]. España)

De forma manual y por los sistemas de electroforesis, incubadora, secadora (Beckman[®]. USA) se hace una interpretación visual y cualitativa tanto de la inmunofijación en sangre como en orina

❖ CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO

Se puede utilizar suero fresco o congelado. Se realizan por nefelometría, (Freelite[®] Bindins Site[®], IMAGE 800[®] Beckman[®]. USA).

C. TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

- ❖ RADIOLOGÍA ÓSEA CONVENCIONAL incluye lateral de cráneo, tórax, pelvis, huesos largos de brazos y piernas (ambos húmeros y fémures) y lateral y postero-anterior de columna cervical, dorsal y lumbar. (Philips® The Netherlands)

- ❖ TAC de cuerpo entero realizado en 16 cortes (Siemens Somation®. Germany)

- ❖ RMN de columna completa y pelvis (Philips 1,5 Teslas®.USA)

D. TÉCNICAS DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA.

❖ SANGRE PERIFÉRICA

Las muestras de sangre periférica recogidas en tubo con EDTA, se analizaron en el equipo Advia 120® (Siemens Healthcare Diagnostics SL.Germany) para la realización de un hemograma y su fórmula automatizada.

Posteriormente, se realizaron extensiones manuales de dicha sangre periférica que fueron teñidas con la tinción de May Grünwald-Giemsa, y revisadas citomorfológicamente por microscopia óptica (Olympus® BX52 . UK)

❖ ASPIRADO DE MEDULA ÓSEA:

Se obtiene por aspiración por punción esternal con aguja de aspirado de la marca Gallini medical Devices[®] 15x 43 mm y extracción de 10 ml de MO que se colocan en 2 tubos de EDTA. Además, se realizan frotis en fresco.

➤ CITOMORFOLOGÍA

Se realizan un mínimo de 6 frotis de MO en portas (Oxford Trade[®] UK) y se tiñen con la tinción de May Grünwald-Giemsa, y son observadas al microscopio óptico (Olympus[®] BX52 . UK) para determinar el porcentaje de CP en un conteo de 500 a 1000 células . Se analiza la presencia de morfología plasmablástica.

➤ CITOMETRÍA

Se emplear un panel de 12 marcadores distintos basados en dos tubos de 8 colores. Los dos tubos propuestos contienen cuatro marcadores comunes (CD38, CD138, CD45 y CD19) y ocho marcadores adicionales que estaban distribuidos equitativamente en el tubo 1 (CD56, microglobulina b2, CyIgk y CyIgl) y en el tubo 2 (CD27, CD28, CD81 Y CD117). El tubo 1 suele ser suficiente para la identificación, y discriminación de las CP aberrantes y a veces el tubo 2 es opcional.

1) Obtención de la muestra: Se extrae 1-2 ml de MO obtenida por punción esternal por trocar según procedimiento habitual que se remite para estudio por citometría de flujo en tubo de EDTA.

2)Procesamiento y marcaje de la muestra: Se siguen los procedimientos estandarizados por el consorcio Euroflow^{REF} que se resumen en los siguientes pasos:

Procedimiento de lavado

- Mezclar bien el espécimen entre 3 y 5 segundos
- Dispensar 300 μ l de muestra en cada tubo junto con 10 ml del buffer (PBS + 0.5% de albúmina + 0.1% de azida sódica)
- Mezclar bien y centrifugar 540 G durante 5 minutos
- Retirar sobrenadante
- Repetir el procedimiento 3 veces y se retira el sobrenadante

Procedimiento de tinción

Se marcan 2 tubos (I y II). Añadir 50 μ l de muestra a cada tubo con 20 μ l de anticuerpo monoclonal a excepción de anti-kappa y anti-lambda, según se especifica en la tabla 30.

Tubo	Anticuerpo	Fluorocromo	Clona	Isotipo
I y II	CD38	FITC	HB7	IgG1 k
I y II	CD19	PE Cy7	SJ25-C1	IgG1k
I y II	CD45	V450	2D1	IgG1 k
I y II	CD138	V500	MI15	IgG1 k
I	CD56	PE	MY31	IgG1 k
I	Beta2 MG	PercP-CY5.5	TU99	IgM k
I	Anti-kappa	APC	TB28-2	IgG1 k
I	Anti-Lambda	APC-H7	1-155-2	IgG1 k
II	CD27	PercP-CY5.5	I.128	IgG1 k
II	CD28	PE	I.293	IgG1 k
II	CD81	APC-H7	JS81	IgG1 k
II	CD117	APC	104D2	IgG1 k

Tabla 30. CMF multiparamétrica de 8 colores. Euroflow

-Posteriormente en ambos tubos se realizó un procedimiento de permeabilización con FIX and PERM A (Cytognos®), añadiendo posteriormente los anticuerpos anti-kappa y anti-lambda para obtener un marcaje citoplasmático de los mismos.

Lavado y resuspensión de la muestra:

Tras completar los tiempos incubación y lavados previstos en el protocolo, se centrifuga la muestra a 540g durante 5 minutos, se retira el sobrenadante, se agita el sedimento y se suspende en 300 µl de buffer (PBS + 0.5% de albúmina + 0.1% de azida sódica). En estas condiciones se procede a su lectura por citómetro de flujo.

Lectura e interpretación

La muestra una vez procesada es adquirida en citómetro de flujo FACSCANTO II® (Becton Dickinson CA. USA). Se analizan un mínimo de 300.000 células nucleadas totales que se adquieren a una velocidad no superior a 4000/seg mediante el programa de adquisición FACSDIVA® (Becton Dickinson CA USA).

La interpretación de la misma es realizada con el software de análisis Infinicyt 1.8® (Cytognos) validado por el grupo Euroflow, analizando los dos archivos FCS obtenidos mediante la opción de fusión. Se obtienen con ello los siguientes datos: 1) porcentaje de células plasmáticas totales (reactividad intensa para CD138 y CD38) 2) porcentaje de células plasmáticas normales residuales y clonales, mediante la interpretación de los parámetros anti-kappa y anti-lambda así como de los marcadores cuya

expresión caracteriza el fenotipo aberrante (pérdida de CD19, CD27, CD45 o CD81 o aumento de expresión de CD56, CD117, CD28).

➤ FISH

Se utilizaron sondas previamente marcadas con moléculas fluorescentes en la población de células seleccionadas por la expresión de CD138+.

A: SEPARACIÓN CÉLULAS CD138+ EN MIELOMA MÚLTIPLE

Se empleó el siguiente protocolo en la selección de células CD138+:

1. Pipetear varias veces la muestra para deshacer los grumos y pasar por un filtro de Nylon a un tubo limpio con rosca.
2. Centrifugar la muestra 10 min. a 1500 rpm.
3. Una vez centrifugada la muestra, retirar el sobrenadante con una pipeta Pasteur con cuidado de no quitar la placa intermedia.
4. Añadir a la muestra 80 µl de PBS y 20 µl de CD 138+ Microbeads Human[®] por cada 20.000 células, agitar e incubar en nevera 15 min.
5. Mientras tanto preparar la placa imantada, el imán y una columna de separación, poner un tubo de deshecho bajo esta e hidratar la columna añadiendo 2 ml de PBS (dejar siempre que caiga el residuo de la columna en el tubo de deshecho).
6. Pasado el tiempo de incubación añadir a la muestra 2 ml de PBS, agitar y centrifugar 10 min. a 1500 rpm.
7. Una vez centrifugada la muestra, retirar el sobrenadante con una pipeta Pasteur con cuidado de no quitar la placa intermedia, añadir esta vez 500 µl de PBS y agitar sin que forme mucha burbuja.

8. Pasar toda la muestra por la columna y dejar que gotee en el tubo de deshecho hasta su total absorción.
9. Añadir nuevamente 500 μ l de PBS en el tubo de la muestra tratando recopilar las células restantes del fondo y pasar por la columna.
10. Pasar por la columna 1ml de PBS y esperar a que caiga todo.
11. Repetir paso 10 para dejar la muestra lo más limpia posible.
12. Extraer la columna del imán y colocarla sobre un tubo limpio.
13. Pasar 1ml de PBS por la columna y presionar rápidamente con el émbolo dando un golpe seco para recopilar el mayor número de células. (Ahora tendremos una suspensión de células seleccionadas con CD138+).
14. Centrifugar la suspensión 4 min. a 5400 rpm. Decantar el sobrenadante y despegar el pellet del fondo del tubo dando un par de toques suaves.
15. Añadir al pellet 500 μ l de KCl e incubar 10 min.
16. Pasado este tiempo añadir 500 μ l de CARNOY sin retirar el Kcl de la muestra y traspasar a un tubo tipo eppendorf.
17. Guardar en congelador.
18. Limpiar con alcohol 70° la placa y el imán dejando secar al aire por separado.

B. EXTENSIÓN

1. Depositar una gota de la muestra sobre el porta identificado y dejar secar al aire.
2. Deshidratar en alcoholes crecientes:
 - Etanol 70% 5 min. - Etanol 80% 5 min. - Etanol absoluto 5min.
3. Dejar secar al aire y proceder a la hibridación.

C. DESNATURALIZACIÓN E HIBRIDACIÓN

1. Aplicar 10 μ l de Sonda en un cubreobjetos pequeño
2. Colocar el cubreobjetos pequeño sobre la zona a hibridar del porta y sellar con fixogum.
3. Encender el thermobrite del interruptor trasero y humedecer las bandas blancas de la tapa.
4. Introducir los portas en las ranuras con la parte esmerilada hacia fuera y pulsar RUN A PGM. Seleccionar el PGM 01 (75°C 5min + 37°C 24h).
5. Pulsar RUN y START. Las muestras hibridarán durante la noche para proceder a la lectura el día siguiente.

D. LAVADOS POST-HIBRIDACIÓN

1. Precalentar a 75°C en el baño una “jarra coplin” con solución de lavado y llenar otra jarra con agua destilada a temperatura ambiente.
2. Sumergir cada porta en la jarra con agua destilada y con las pinzas sacar un extremo del cubre para poderlo quitar.
3. Lavar los portas en la solución de lavado a 75°C durante 2 min. No lavar más de 5 portas por jarra (si es necesario se ponen 2 jarras en el baño).
4. Lavar los portas ligeramente en agua destilada para eliminar los restos de jabón y pegamento y dejar secar al aire en posición vertical.
5. Aplicar 20 μ l de DAPI/AntiFade sober en un cubre largo (un cubre para cada porta) y colocarlo sobre la zona hibridada del porta sin formar burbujas.
6. Guardar los portas en la nevera (4°C aprox.) tapándolos con papel de aluminio para que no les de la luz durante 10 min.

7. Visualizar los resultados en el microscopio de fluorescencia (Olympus BX41[®] UK).

Descripción de sondas empleadas:

❖ translocación t (4;14)

Se utiliza el kit de GH-FGFR3 Fusión/Translocación FISH para MM (CYTOTEST CT-PAC309-10-GO[®]). La sonda FISH de fusión IGH-FGFR3 está diseñada para detectar reordenamientos que implican regiones del locus IGH humano, localizado en la banda cromosómica 14q32.33, y del gen FGFR3 humano en 4p16.

La sonda está marcada con CytoOrange (rojo) y CytoGreen (verde). Las regiones que incluyen el punto de ruptura en ambos cromosomas se ven en rojo la del cromosoma 4 y en verde la del cromosoma 14. En condiciones normales se ven dos señales de cada color correspondiente a los dos alelos de cada gen y cuando hay translocación y se han intercambiado regiones aparece una señal verde y una roja de los cromosomas que no se han roto y dos señales de fusión de los dos genes derivados

La presencia de la t(4;14) fue evidenciada cuando se observaron 2 señales de fusión anómalas en >5% células CP analizadas, además de una roja y una verde de los cromosomas normales . (Figuras 5 y 6)

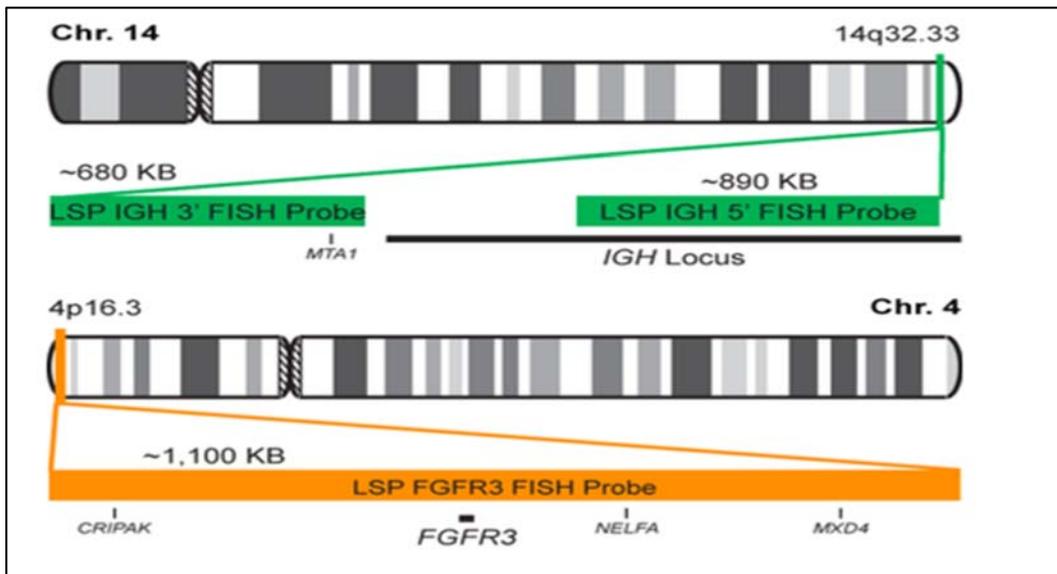


Figura 5. Sonda de fusión/translocación IGH-FGFR3

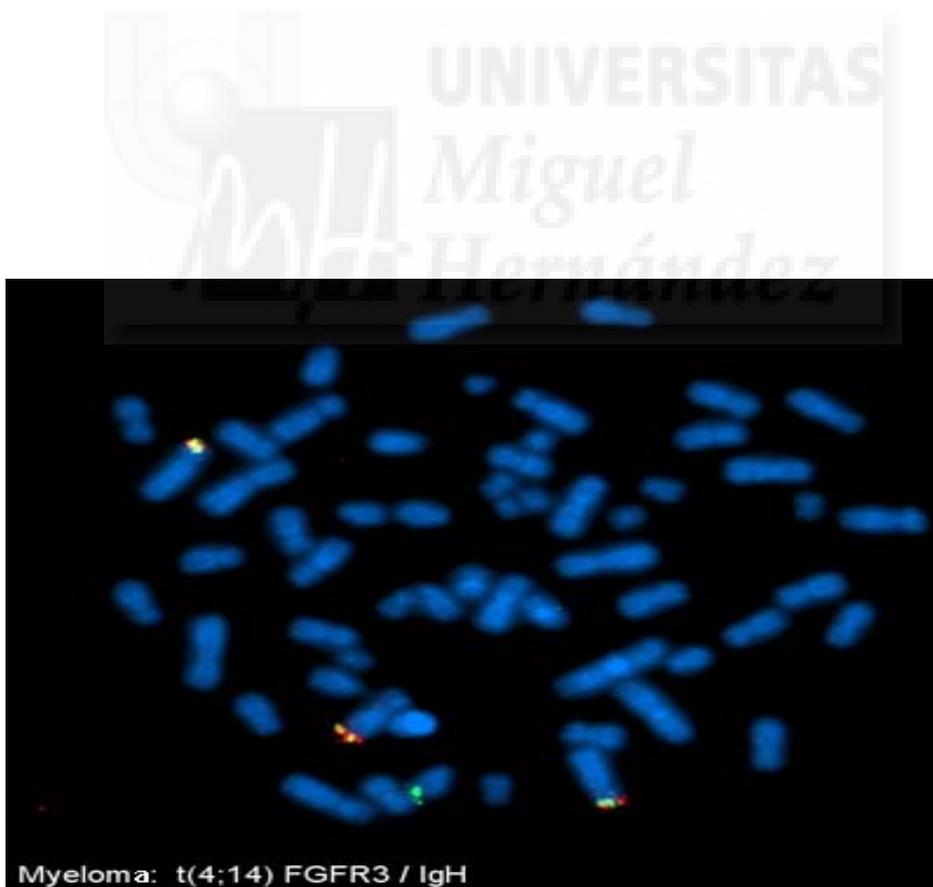


Figura 6 Imagen t(4;14) en Microscopio de fluorescencia

❖ translocación t(14;16)

El kit de sonda IGH-MAF Fusión / Translocación FISH de CT-PAC310-10-GO[®] está diseñado para detectar reordenamientos que implican el locus IGH humano y el gen MAF en las bandas cromosómicas 14q32.33(verde) y 16q23.2 (roja), respectivamente.

La presencia de la t(14;16) fue evidenciada cuando se observaron 2 señales de fusión en >5% células CP analizadas además de una roja y una verde de los cromosomas normales (Figuras 7 y 8)

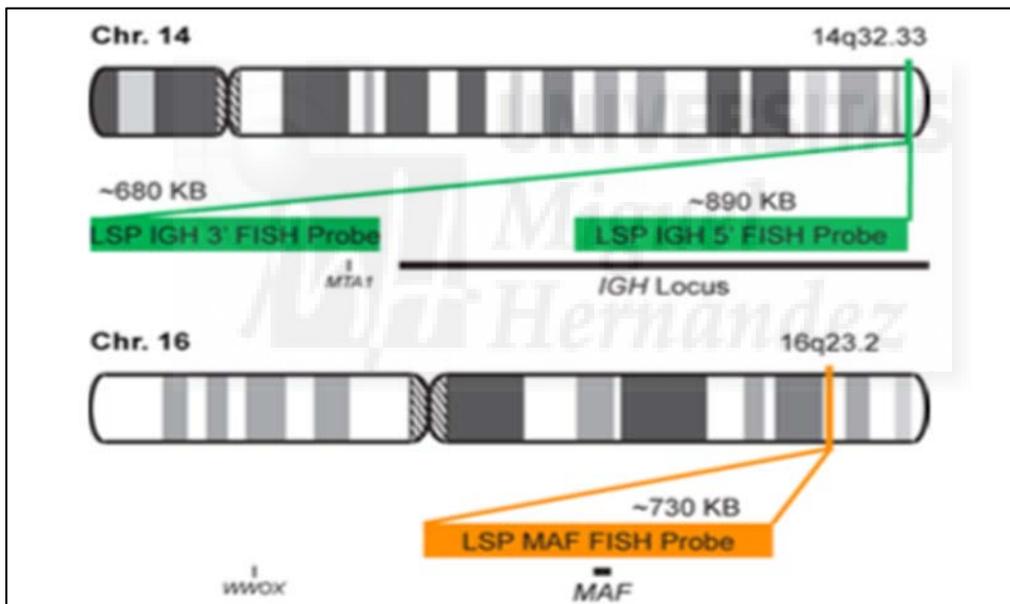


Figura 7. Sonda fusión/translocación IGH-MAF

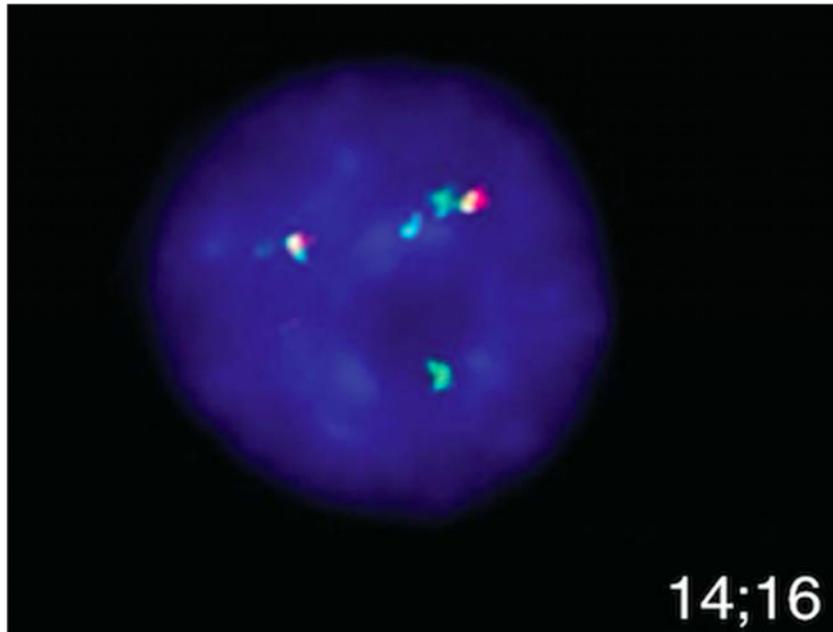


Figura 8: Imagen t(14;16) en Microscopio de fluorescencia

❖ p 53

El kit de sonda TP53 / CD37 FISH de CT-PAC157-10-OG[®] está diseñado para detectar reordenamientos que involucran a los genes TP53 y CD37 humanos localizados en las bandas cromosómicas 17p13.1 y 19q13.33, respectivamente.

La expresión anormal del gen TP53 - también conocido como P53, BCC7, LFS1 o TRP53. se demostró la presencia cuando se detectó la pérdida de señales en dicha región en >5% CP.

En una célula normal deben de existir dos señales rojas y dos verdes (2R,2V) mientras que en una célula con una delección P53 debe de tener una señal roja y dos señales verdes) (Figuras 9 y 10)

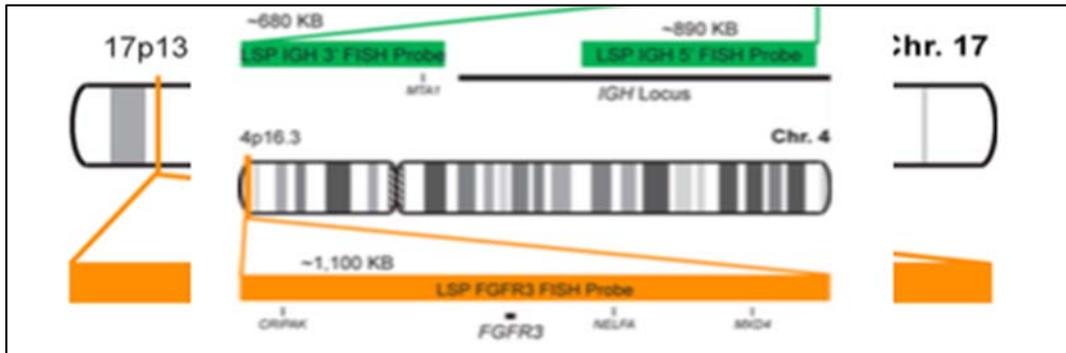
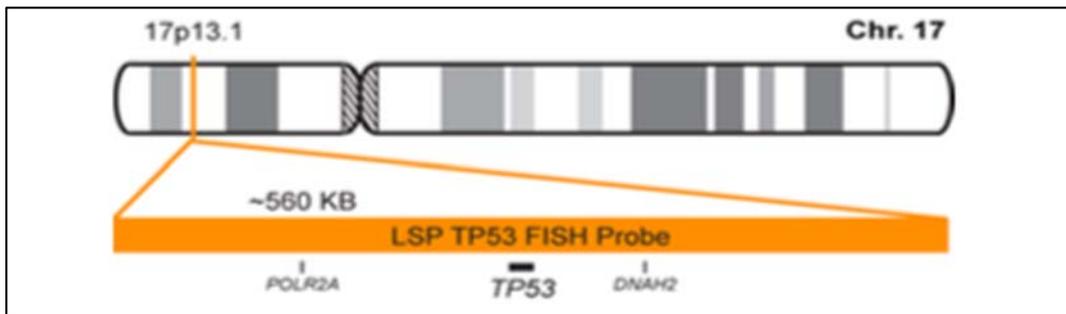


Figura 9. Sonda TP53

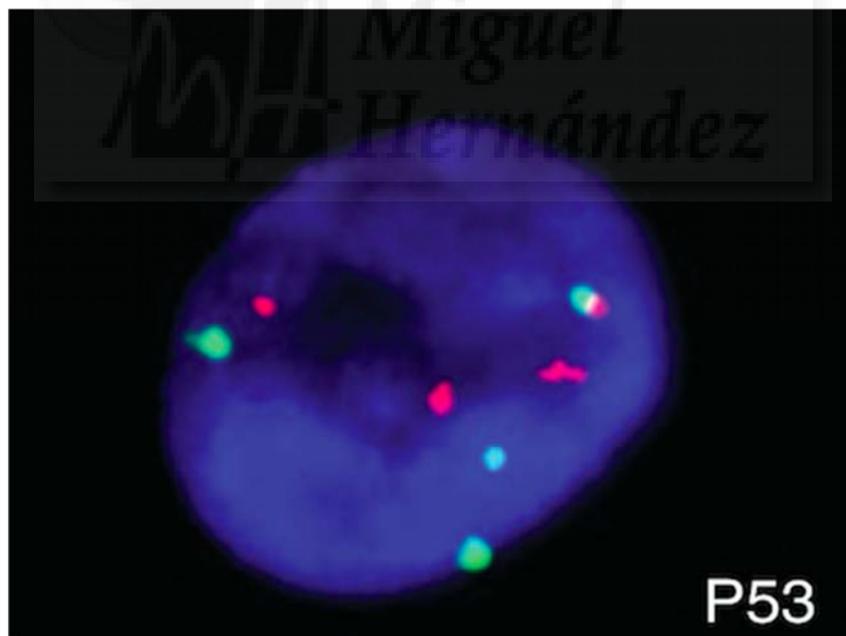


Figura 10: Imagen P53 en microscopio de fluorescencia®

4.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó con el programa informático SPSS versión 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY) y el programa estadístico R.

Se realizó análisis descriptivo de frecuencias de los siguientes parámetros al diagnóstico: género, tipo de componente monoclonal, proteinuria de Bence-Jones, estadiaje de Durie-Salmon, ISS, R-ISS, citogenética de alto riesgo [delet53, t(4;14) y t(14;16)], ECOG, tratamientos administrados en primera línea. Se empleó estudio con ANOVA para determinar las posibles diferencias de edad en los diferentes subgrupos de ISS y R-ISS con determinación de media y error estándar de la media. También fue empleado el Test exacto de Fisher.

Además, se realizó análisis de supervivencia mediante método Kaplan-Meier para determinar SLP y SG de los pacientes en función de ISS, R-ISS, ECOG, franja de edad al diagnóstico, proteinuria de Bence-Jones, alteraciones citogenéticas englobadas, delección de p53, t(4;14). El nivel de significación se estableció para valores de log Rank $p < 0.05$. Se realizó análisis univariante de todas las variables analizadas y un multivariante con regresión de Cox.

4.6 CUESTIONES ÉTICAS

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético para la investigación clínica del Hospital General de Alicante con fecha 31 de Mayo del 2017 según las recomendaciones de la Conferencia de Helsinki 2008 y las regulaciones institucionales.

La recogida de datos de los pacientes ha sido posible gracias a la revisión de la historia clínica del paciente, informatizada o en formato papel.

Los datos recogidos fueron obtenidos de las pruebas que forman parte de la rutina clínica habitual y protocolizada en el diagnóstico, seguimiento y evaluación clínica de los pacientes durante el ingreso y seguimiento en consultas externas y han sido usados de forma totalmente anónima.

5. RESULTADOS



5. RESULTADOS.

1. NUMERO DE PACIENTES INCLUIDOS

115 pacientes fueron reclutados que cumplían los criterios de inclusión y exclusión durante el período 2010-2016 en ambos centros.

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

- ❖ La mediana de **edad** en el momento del diagnóstico fue de 68 años (rango 37-88). En el momento del diagnóstico 52 pacientes (45,2%) tenían una edad igual o inferior a los 65 años y 63 pacientes eran mayores de 65 años (54,8%).
- ❖ Las **características basales** de los pacientes pueden observarse en la tabla 31.

<i>Características de los pacientes</i>		<i>n (%)</i>
Sexo	Varón	56 (48,7%)
	Mujer	59 (51,3%)
Tipo de Componente M	IgG	57 (49,6%)
	IgA	27 (23,4%)
	Bence-Jones	23 (20%)

	Otros	8 (7%)
Bence Jones	Positivo	88 (76,5%)
	Negativo	26 (22,6%)
Clasificación Durie-Salmon	I	16 (13,9%)
	II	37 (32,2%)
	III	62 (53,9%)
Clasificación ISS	I	48 (41,7%)
	II	38 (33,9%)
	III	29 (25,2%)
Clasificación R-ISS	I	41 (35,7%)
	II	67 (58,3%)
	III	7 (6,1%)
Citogenética de alto riesgo [del53, t(4;14), t(14;16)]	Si	11 (9,6%)
	No	104 (90,4%)
ECOG	≤2	109 (94,8%)
	>2	6 (5,2%)
Tratamientos administrados en primera línea	Triple terapia	59 (51,3%)
	VMP	20 (17,4%)
	Bortezomib-dexametasona	16 (13,9%)
	Lenalidomida-Dexametasona	4 (3,5%)
	Otros	14 (12,2%)
Trasplante	SI	55 (47,8%)
	NO	60 (52,1%)
LDH	ALTA	12 (10,4%)
	NORMAL	103 (89,6%)

Tabla 31. Características de los pacientes

- ❖ Los **subtipos de MM** en función de la paraproteína secretada se pueden observar en la tabla 32

Subtipo de MM	n	%
IgG K	36	31,3
IgG L	21	18,3
IgA K	19	16,5
IgA L	8	7,0
BJ K	16	13,9
BJ L	7	6,1
IgD K	2	1,7
IgD L	2	1,7
IgM K	2	1,7
No secretor	1	0,9
Biclonal	1	0,9
Total	115	100,0

Tabla 32. Tipo de MM

- ❖ La mediana de **infiltración de CP medio** en la citología de MO fue del 26% (rango 10-96).

- ❖ Las citogenéticas **de alto riesgo** [del17, t(4;14) o t(14;16)] estaban presentes en 11 pacientes (9,6%). Estratificando según las alteraciones citogenéticas detectadas: en el 5,2% de los pacientes (n=6) se detectó la delección p53, en el 3,5% de los pacientes (n=4) tenían la t(4;14) y el 0,9% de los pacientes (n=1) la t (14;16).
- ❖ El **tratamiento** que recibieron los pacientes con MMND sintomático se detalla en la siguiente tabla

Tipo de QT	n	%
POLIQT	2	1,7
VD	16	13,9
PAD	29	25,2
VCD	9	7,8
VTD	9	7,8
VRD	12	10,4
VMP	20	17,4
Rd	4	3,5
otros	14	12,2
Total	115	100,0

Tabla 33. Distribución de los distintos tipos de tratamiento

- ❖ Realizamos un **subanálisis** descriptivo de las características demográficas **edad y citogenética de alto riesgo (CA) en función del ISS** que presentaban los pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre los tres grupos (tabla 34):

ISS	EDAD MEDIA p=0,19	CA p=0,67
ISS I (n=48)	63,4 +/- 1,5	8,3%
ISS II (n=38)	68,1 +/- 2,2	7,9%
ISS III (n=29)	65,1 +/- 2,4	16,0%

Tabla 34. Estratificación de ISS por edad y citogenética de alto riesgo

- ❖ Realizamos un **subanálisis** de los pacientes con ISS en función de presentar proteinuria de Bence-Jones (Tabla 35 y Figura 11), observando una menor proporción de pacientes sin Proteinuria de Bence Jones en estadios avanzados del ISS (p=0,012).

ISS	PBJ NO	PBJ SI
ISSI	18 (37,5%)	30 (62,5%)
ISSII	5 (13,1%)	33 (86,8%)
ISSIII	4 (13,8%)	25 (86,2%)

Tabla 35. Estratificación de ISS con respecto a la presencia de PBJ

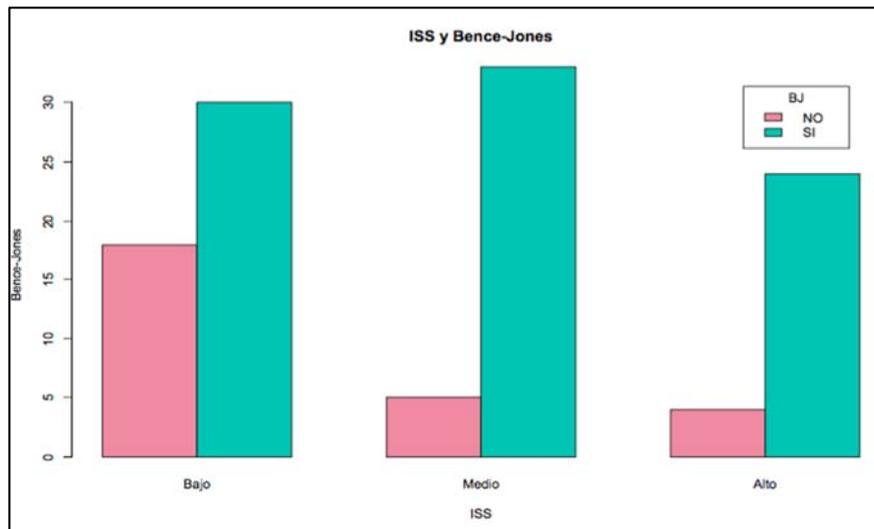


Figura 11. Distribución de la PBJ con respecto al ISS

- ❖ Realizamos un **subanálisis** de los pacientes con ISS en función del ECOG (Tabla 36 y Figura 12), observando una mayor proporción de pacientes con ECOG ≥ 2 en estadios avanzados del ISS ($p=0,01$). También se realizó en función del género sin observar diferencias significativas ($p=0,27$) (Tabla 37).

ISS	ECOG<2	ECOG ≥ 2
ISSI	37 (77%)	11 (23%)
ISSII	17 (44,7%)	21 (55,3%)
ISSIII	12 (41,3%)	17 (58,7%)

Tabla 36. ISS y ECOG

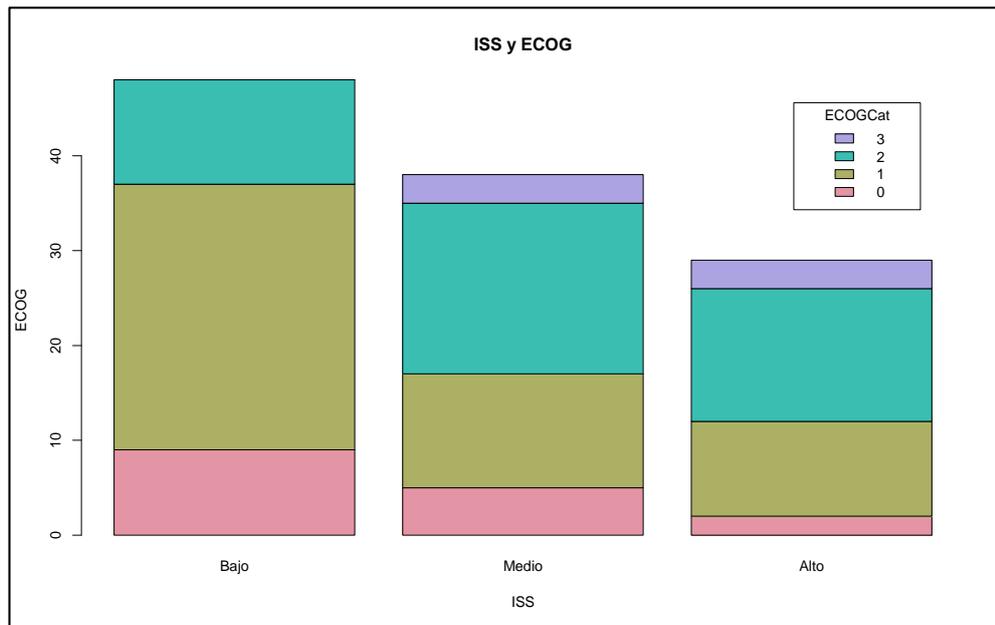


Figura 12. Distribución de los pacientes por ECOG según el ISS

ISS	Hombre	Mujer
ISSI	19 (39%)	29 (60,5%)
ISSII	18 (47,3%)	20 (52,7%)
ISSIII	17(58,6%)	12 (41,4%)

Tabla 37. Estratificación de ISS en función del género.

- ❖ Tampoco fueron las diferencias significativas entre los tres grupos al realizar un subanálisis de la **edad con el R-ISS** .(Tabla 38)

	EDAD MEDIA p=0,5
R-ISS I (n=41)	63,7 +/- 1,5
R-ISS II (n=67)	66,4 +/- 1,6
R-ISS III (n=7)	66,3 +/- 1,1

Tabla 38. Estratificación de R-ISS por edad

- ❖ Realizamos un **subanálisis** de los pacientes con R-ISS en función de presentar proteinuria de Bence-Jones (Tabla 39), observando una menor proporción de pacientes con Proteinuria de Bence Jones en estadio I del R-ISS (p=0,03).

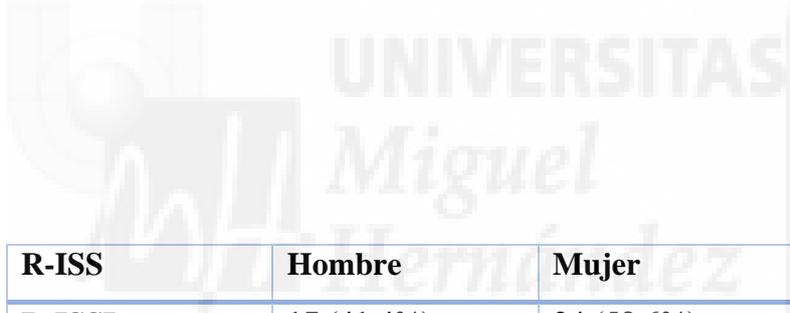
R-ISS	PBJ NO	PBJ SI
R-ISSI	14 (34%)	27 (66%)
R-ISSII	10 (16%)	56 (84%)
R-ISSIII	3 (16%)	4 (75%)

Tabla 39. Estratificación de R-ISS con respecto a la presencia de PBJ

- ❖ Realizamos un **subanálisis** de los pacientes con R-ISS en función del ECOG (Tabla 40), sin observar diferencias significativas ($p=0.07$) También se realizó en función del genero sin observar diferencias significativas ($p=0,33$) (Tabla 41)

R-ISS	ECOG<2	ECOG ≥ 2
R- ISSI	30 (73,1%)	11 (26,9%)
R-ISSII	32 (47,7%)	35 (52,3%)
R-ISSIII	4 (57,1%)	3 (42,9%)

Tabla 40. Estratificación de R-ISS con respecto a ECOG



R-ISS	Hombre	Mujer
R-ISSI	17 (41,4%)	24 (58,6%)
R-ISSII	32 (47,8%)	35 (52,2%)
R-ISSIII	5 (71,4%)	2 (28,6%)

Tabla 41. Estratificación de R-ISS en función del género.

3. REESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES.

Al evaluar el R-ISS para clasificar el pronóstico de los pacientes, 7 de los 48 pacientes (14,6%) con ISS I fueron recategorizados en riesgo intermedio (R-ISS II), mientras que 22 de los 29 pacientes (75,9%) de alto riesgo (ISS III) se recategorizaron en riesgo intermedio según el nuevo score pronóstico (R-ISS II). (Tabla 42)

	R-ISSI	R-ISSII	R-ISSIII	TOTAL
ISSI	41	7	0	48
ISSII	0	38	0	38
ISSIII	0	22	7	29
TOTAL	41	67	7	115

Tabla 42. R-ISS E ISS. Tabulación Cruzada

4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

4.1 ISS

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han progresado el 29,2%, 39,5% y el 65,5% de los pacientes con ISS I, II y III respectivamente.

Las medianas de SLP de los subgrupos: ISS I, II y III fueron de 35, 32 y 21 meses respectivamente con diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p < 0,001$) (Figura 13) , a expensas de diferencias entre los subgrupos ISS I y III (Hazard Ratio 2.6 [1.4-4.9], $p = 0.002$) (Figura 14) y entre los subgrupos ISS II y III (Hazard Ratio 2,5 [1.3-5], $p = 0.007$) (Figura 15).

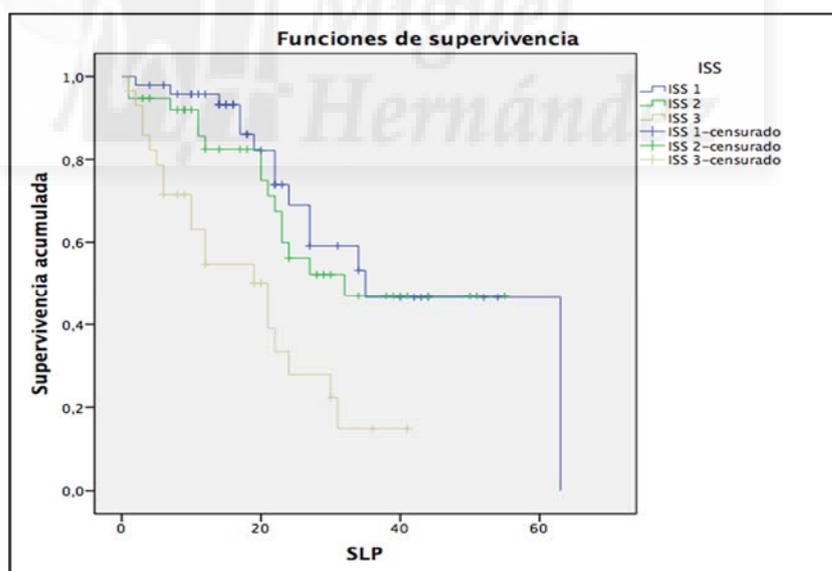


Figura 13. SLP en función de ISS.

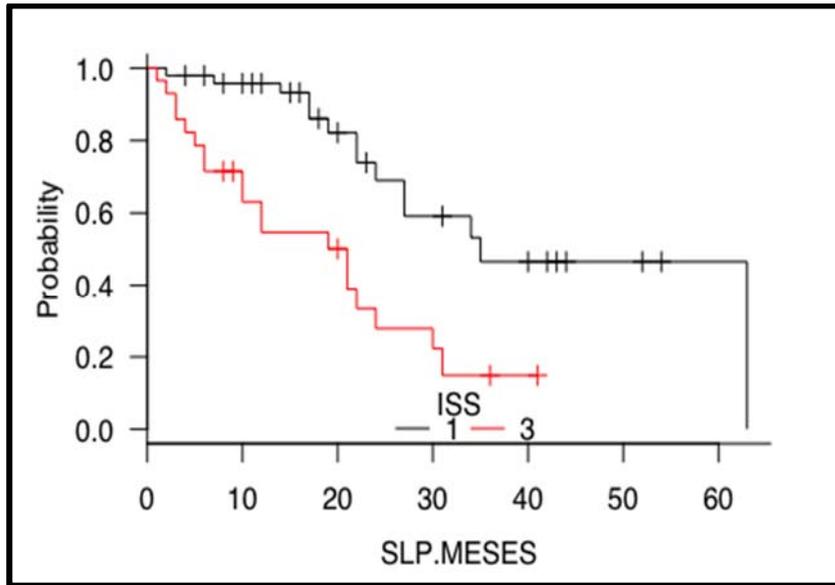


Figura 14. SLP ISS I versus ISS III.

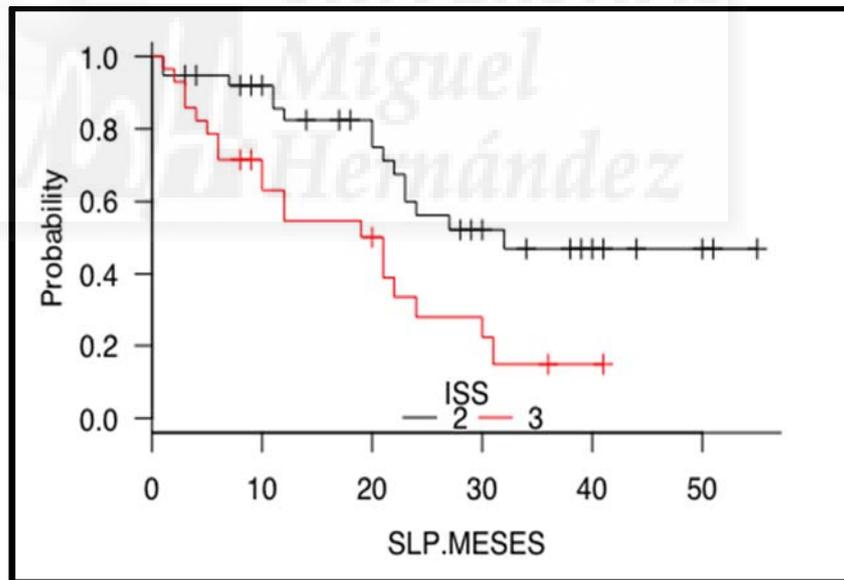


Figura 15. SLP ISS II versus ISS III

No se observaron diferencias entre los subgrupos ISS I y II (Hazard Ratio 1.2 [0.6-2.7], $p=0.5$) (Figura 16)

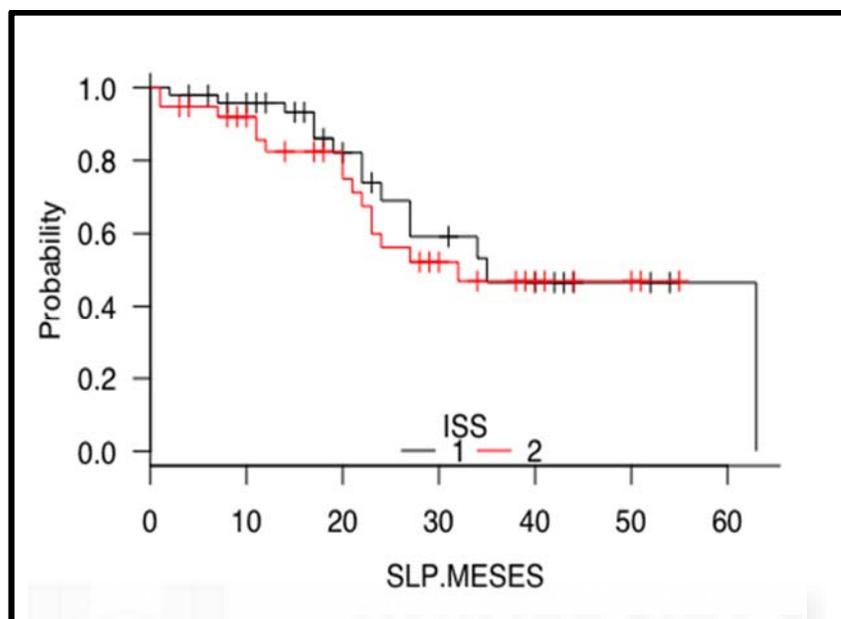


Figura16. SLP ISS I versus ISS II.

4.2 R-ISS

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han progresado el 26,8%, 47,8% y el 71,4% de los pacientes con R-ISS I, II y III respectivamente.

Las medianas de SLP de los subgrupos R-ISS I, II y III fueron de 34, 27 y 19 meses respectivamente con diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,006$) (Figura 17), a expensas de diferencias entre los subgrupos R-ISS I y III (Hazard Ratio 1.9 [1.1-3.4], $p=0.02$) (Figura 18) y entre los subgrupos R-ISS II y III (Hazard Ratio 2.8 [1.1-7.5], $p=0.038$) (Figura 19)

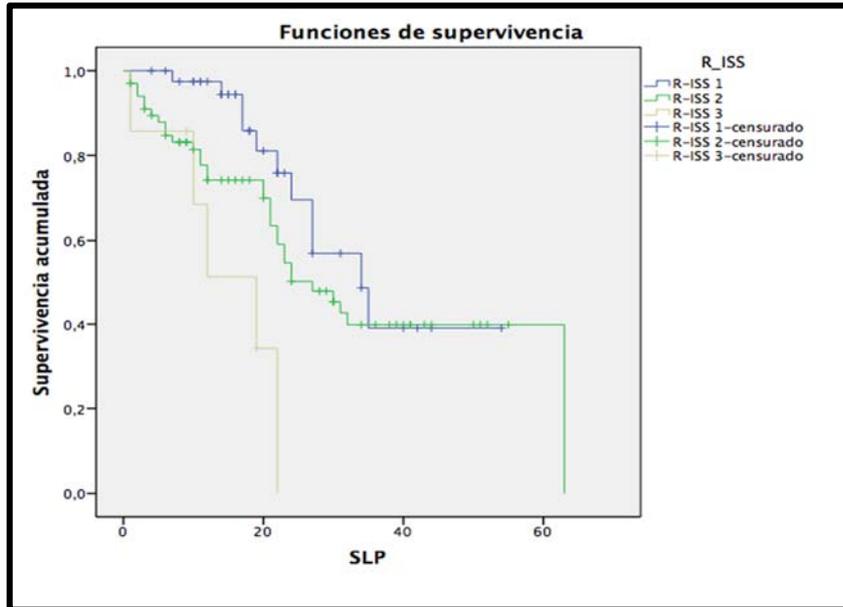


Figura 17 SLP en función de R-ISS.

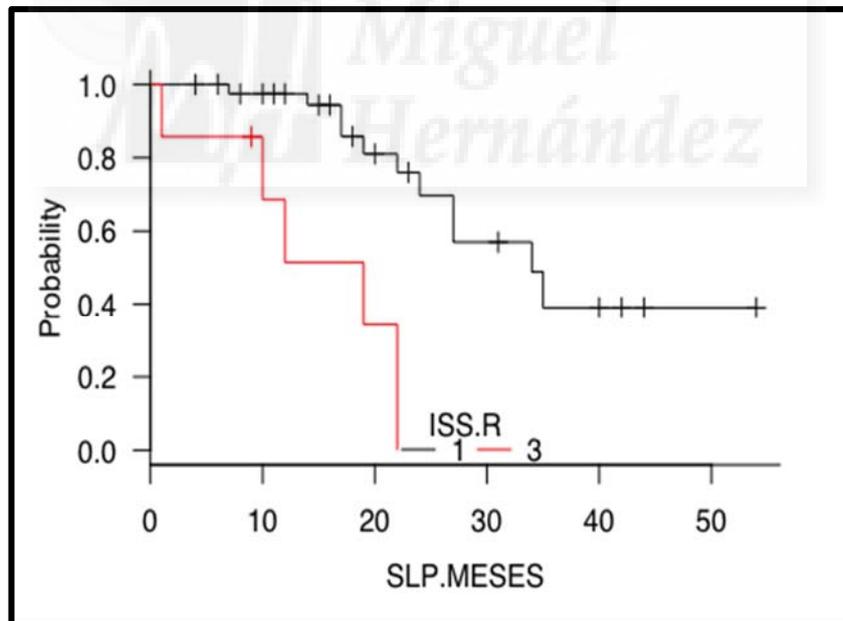


Figura 18. SLP R-ISSI versus R-ISSIII.

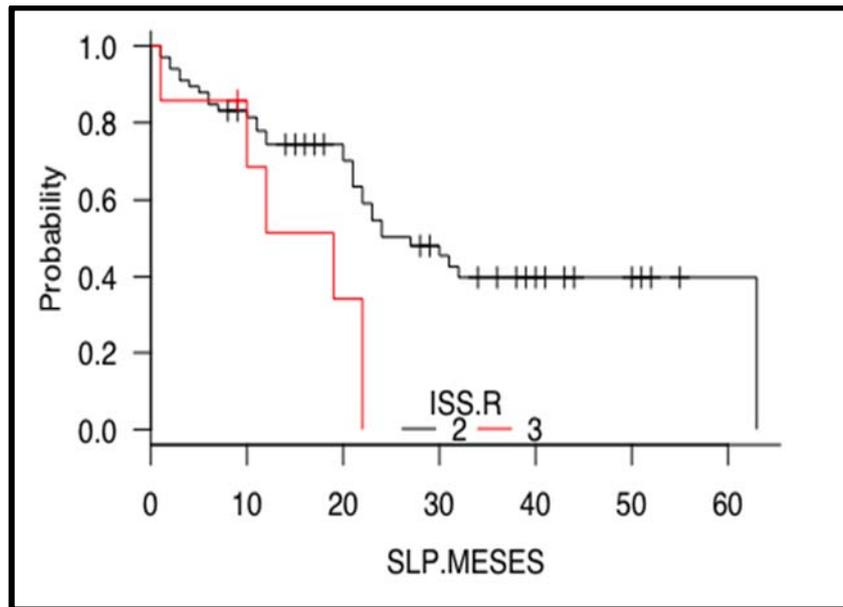


Figura 19. SLP R-ISS II versus R-ISS III.

No se observaron diferencias entre los subgrupos R-ISS I y II (Hazard Ratio 1.6 [0.8-3-3], $p=0.15$) (Figura 20)

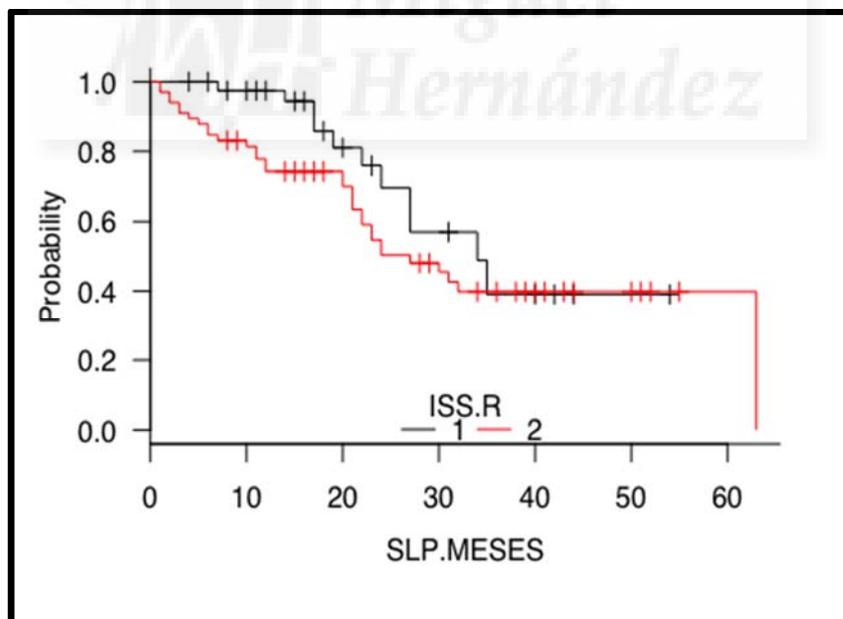


Figura 20. SLP R-ISS I versus R-ISS II

4.3 Edad

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han progresado el 30,8% de los pacientes con una edad igual o inferior a 65 años (n=52), mientras que en el subgrupo de mayores de 65 años (n= 63) ha progresado un 50,8%.

Las medianas de SLP no se ha alcanzado en el subgrupo menores de 65 años mientras que en el subgrupo de mayores de 65 años fue de 23 meses con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$) (Figura 21).

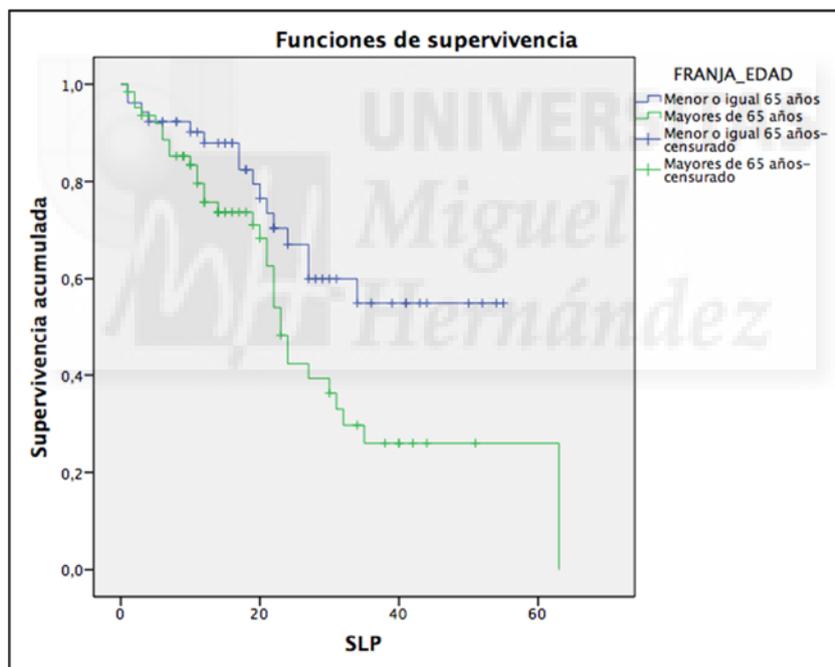


Figura 21. SLP según edad

4.4 Bence-Jones

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han progresado el 46,6% de los pacientes que presentaban proteinuria de Bence-Jones al diagnóstico, con respecto al 33,1% de los pacientes que no tenían al diagnóstico proteína de Bence-Jones (PBJ).

Las medianas de SLP en función de presentar PBJ en orina o no fueron de 27 y 35 meses respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,11$) (Figura 22).

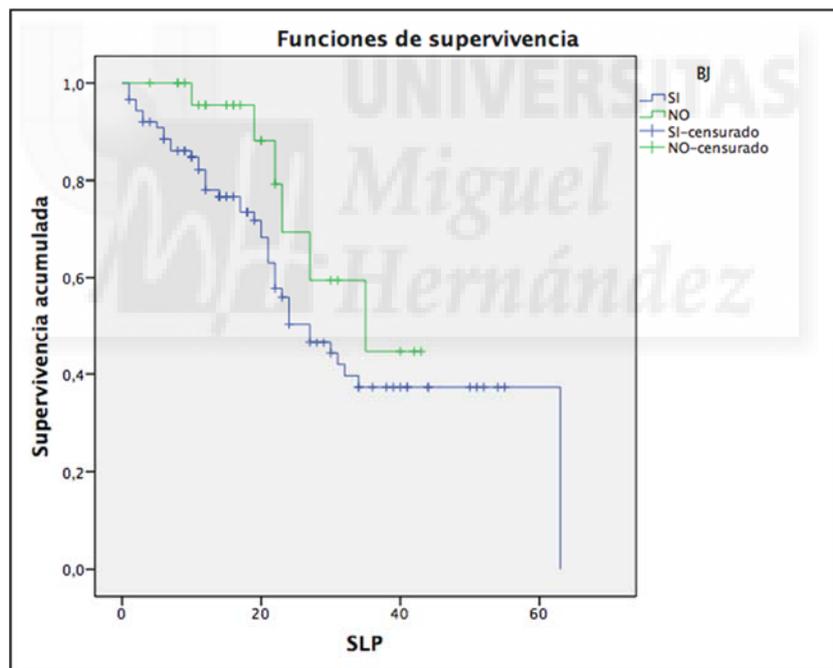


Figura 22. PBJ y SLP

4.5 Citogenética de alto riesgo

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han progresado el 72,7% de los pacientes que presentaban citogenética de alto riesgo [delp53, t(4;14) y t(14;16)] al diagnóstico. El 38,5% de los pacientes sin citogenética de mal pronóstico había progresado en el momento del estudio.

Las medianas de SLP de los pacientes en función de la presencia de alteraciones citogenéticas o no fueron de 22 y 31 meses respectivamente sin significación estadísticas ($p=0,176$) (Figura 23).

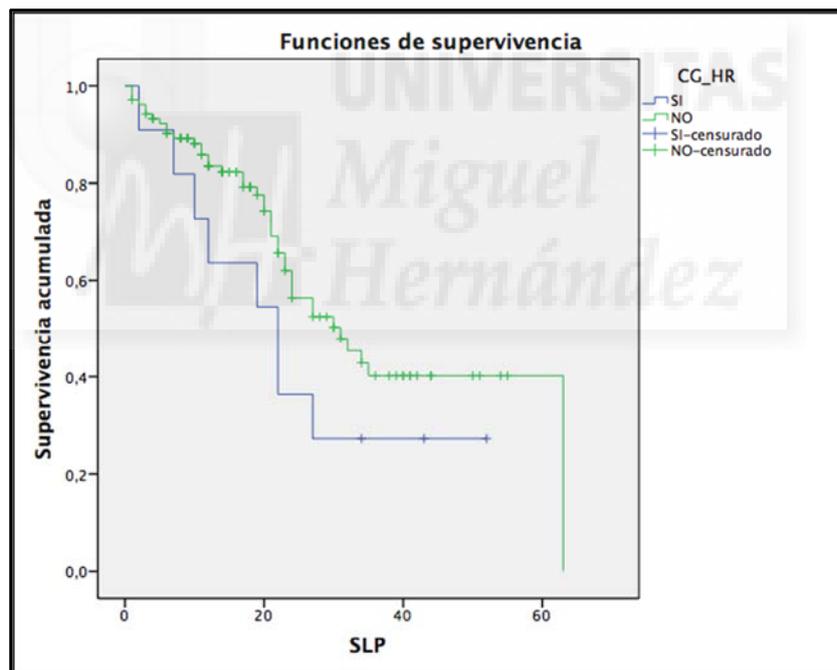


Figura 23. Citogenéticas de alto riesgo y SLP

p53

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han progresado el 100% de los pacientes que presentaban citogenética de alto riesgo [delp53] al diagnóstico (n=6). El 38,5% de los pacientes sin delp53 había progresado en el momento del estudio. Las medianas de SLP de los pacientes en función de la presencia de delp53 o no fueron de 12 y 31 meses respectivamente con significación estadísticas ($p=0,001$) (Figura 24).

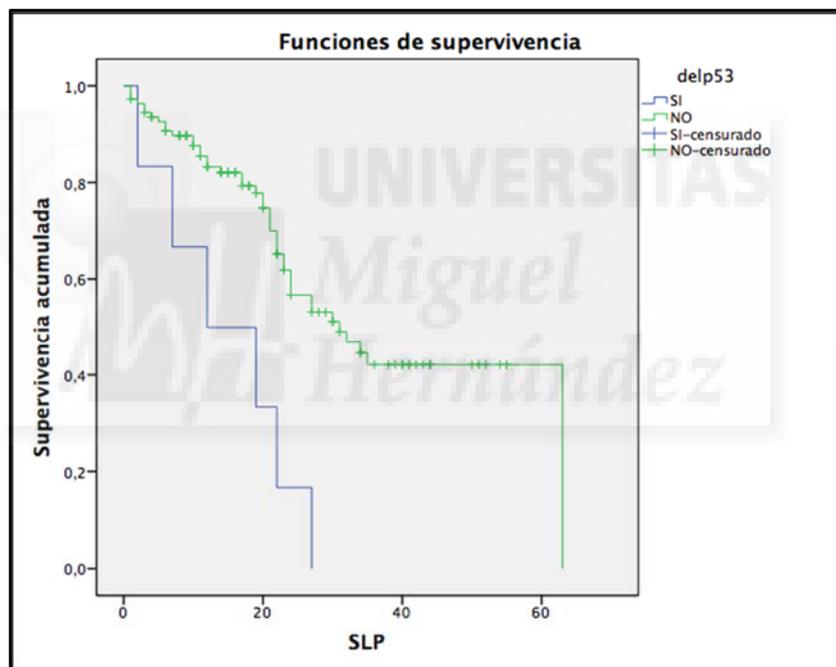


Figura 24. SLP y p53

t (4;14)

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han progresado el 25% de los pacientes que presentaban t (4;14) al diagnóstico (n=4). El 42,3% de los pacientes sin t (4;14) había progresado en el momento del estudio.

Las medianas de SLP de los pacientes con t (4;14) no se alcanzado y en los que no la presentaba fue de 27 meses sin significación estadísticas (p=0,2) (Figura 25).

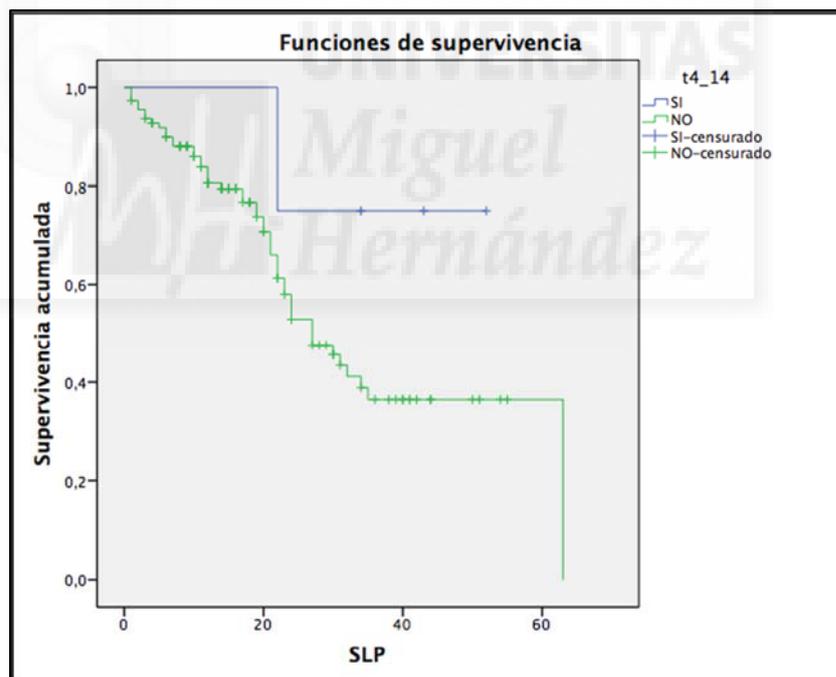


Figura 25. SLP y t (4;14)

4.6 Tratamiento

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, los pacientes candidatos a TASPE que recibieron triple terapia (VTD, VCD, VRD o PAD) presentaron una mayor SLP con respecto a los que recibieron en primera línea Bortezomib-Dexametasona (No alcanzada VS 12 meses) ($p=0,008$). (Figura 26).

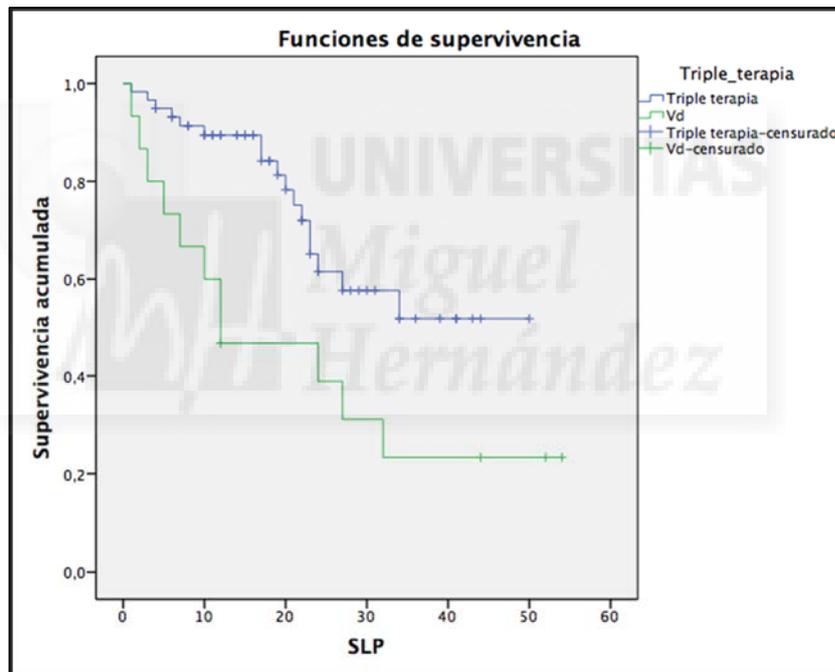


Figura 26 . SLP en función de recibir triple terapia como primera línea o no en pacientes candidatos a TASPE

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, los pacientes que recibieron TASPE (n=55) presentaron una mayor SLP con respecto a los que no lo recibieron (n=60) (63 meses VS 12 meses) (p=0,002). (Figura 27).

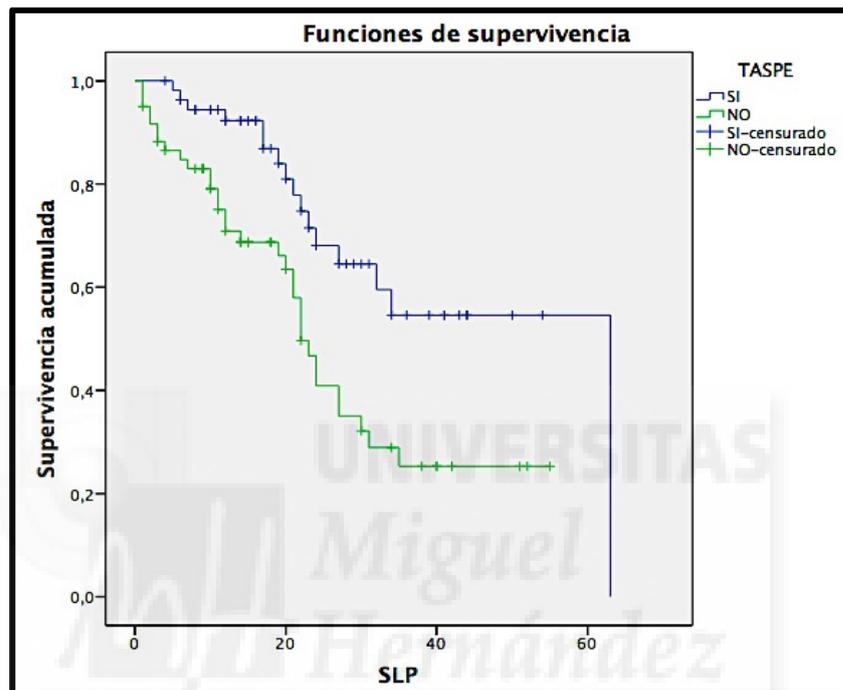


Figura 27. SLP y TASPE

4.7 ECOG

Con una mediana de seguimiento de 22 meses las medianas de SLP de los pacientes con ECOG ≥ 2 fue inferior a los pacientes con ECOG <2 (23 meses Vs 63 meses, $p= 0,002$) (Figura 28).

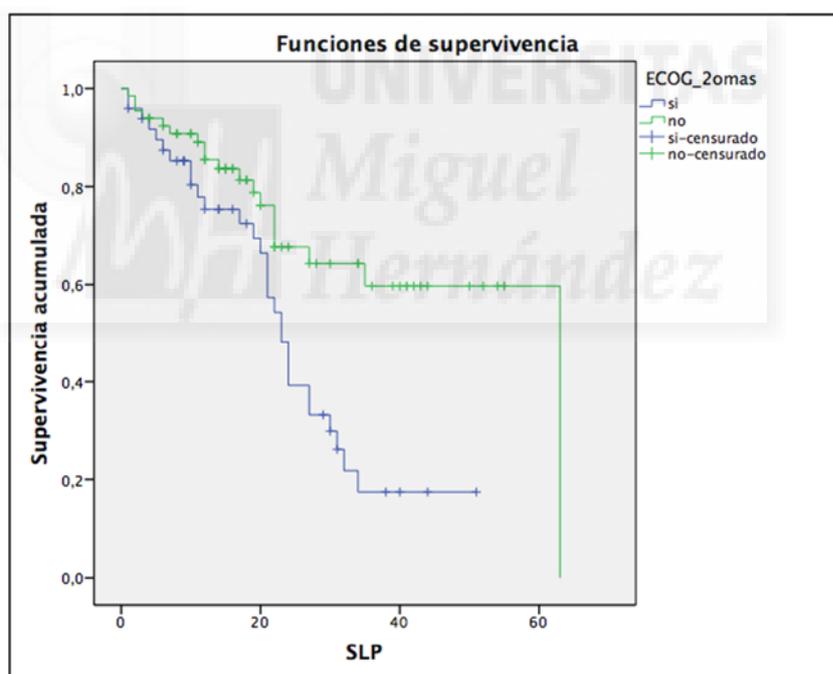


Figura 28 SLP y ECOG

4.8. Análisis univariante y regresión de Cox en SLP

En el análisis univariante realizado tras introducir todas las variables para la SLP se objetivaron el ECOG ≥ 2 ($p < 0.001$), la LDH ($p = 0.038$) y el género ($p = 0.04$) como factores de riesgo de progresión.

Al realizar la regresión de Cox se mantuvieron de forma significativa el impacto de un ECOG ≥ 2 (HR 2.4 [1.3-4.2] $p = 0.03$).



5 .SUPERVIVENCIA GLOBAL.

5.1 ISS

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han fallecido el 6,2%, 18,4% y el 41,4% de los pacientes con ISS I,II y III respectivamente.

La mediana de SG fue de 39 meses en los pacientes con ISS III mientras no se ha alcanzado en los otros subgrupos ISS I, II, observando diferencias significativas entre ellos ($p < 0,001$) (Figura 29) a expensas de diferencias entre los subgrupos ISS 1 y 3 (HR:2.6 [1.4-4.9] $p = 0.002$) (Figura 30) y los subgrupos ISS 2 y 3 (HR:2.4 [1.3-9.1] $p = 0.01$) (Figura 31).

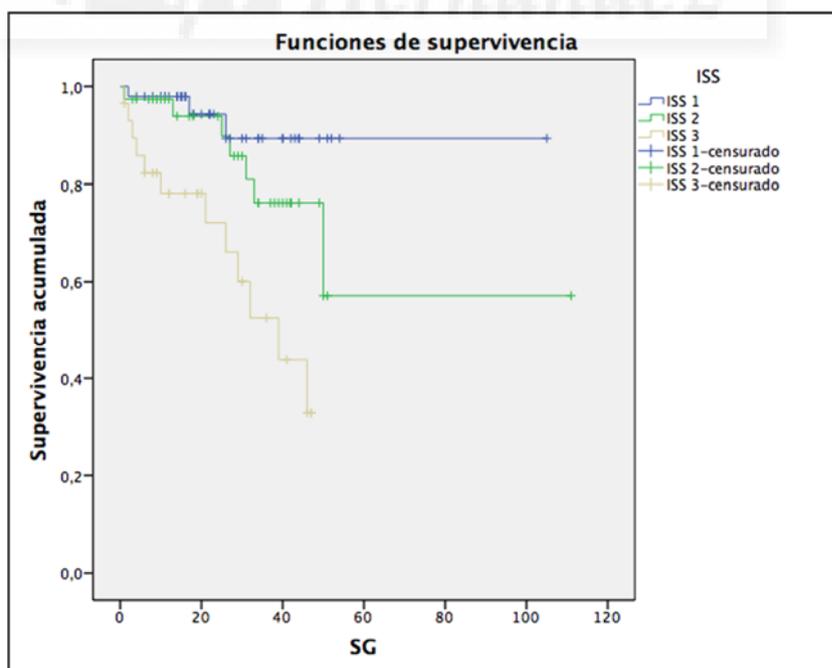


Figura 29 . Supervivencia global en función de ISS.

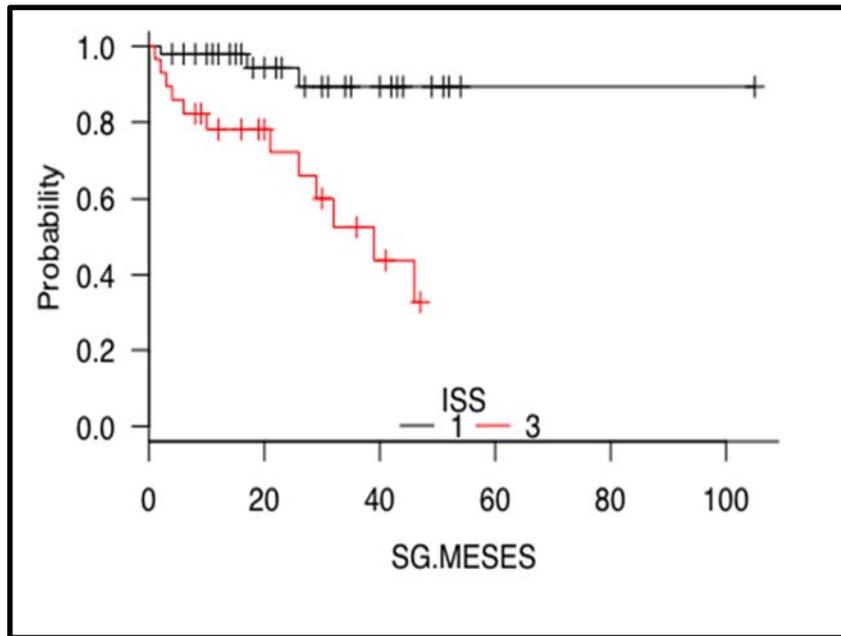


Figura 30. SG ISS I versus ISS III.

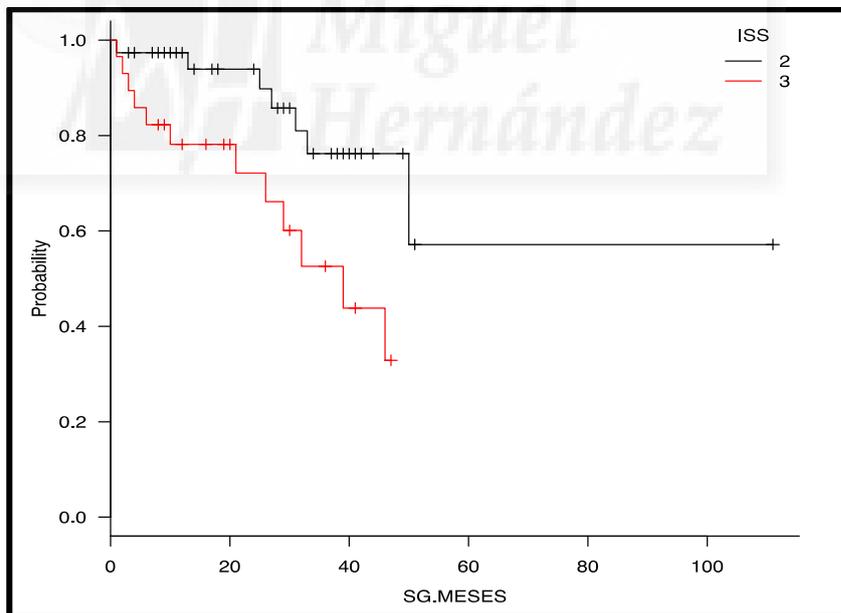


Figura 31 . SG ISS II versus ISS III

No se observaron diferencias entre los subgrupos ISS I y II en términos de SG (HR:2.3 [0.6-9], p=0.22) (Figura 32)

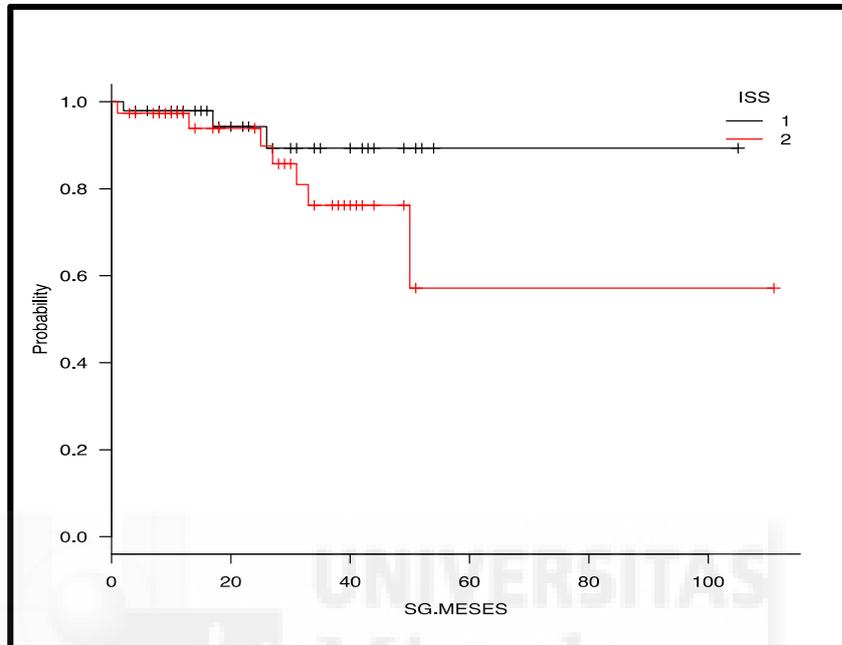


Figura 32. SG ISS I versus ISS II

5.2 R-ISS

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han fallecido el 4,9%, 26,9% y el 28,6% de los pacientes con R-ISS I,II y III respectivamente.

Las mediana de SG fue de 26 meses en los pacientes con R-ISS III mientras no se ha alcanzado en los otros subgrupos objetivando diferencias significativas entre ellos (p=0.044) (Figura 33), las cuales no se observaban al enfrentar por pares los subgrupos R-ISS I y III (HR:2.6 [0.9-6.8] p=0.06) (Figura 34) R-ISS II y III (HR:2.2 [0.5-9.9] p=0.3) (Figura 35) ni R-ISS I y II (HR:4.2 [0.9-18.4] p=0.054) (Figura 36).

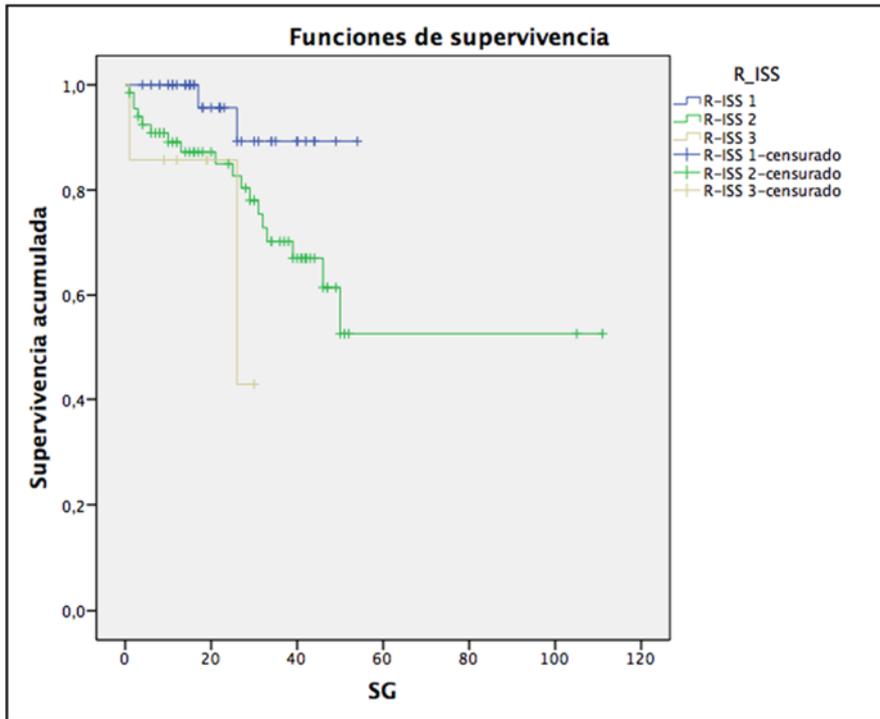


Figura 33 . SG en función del R-ISS.

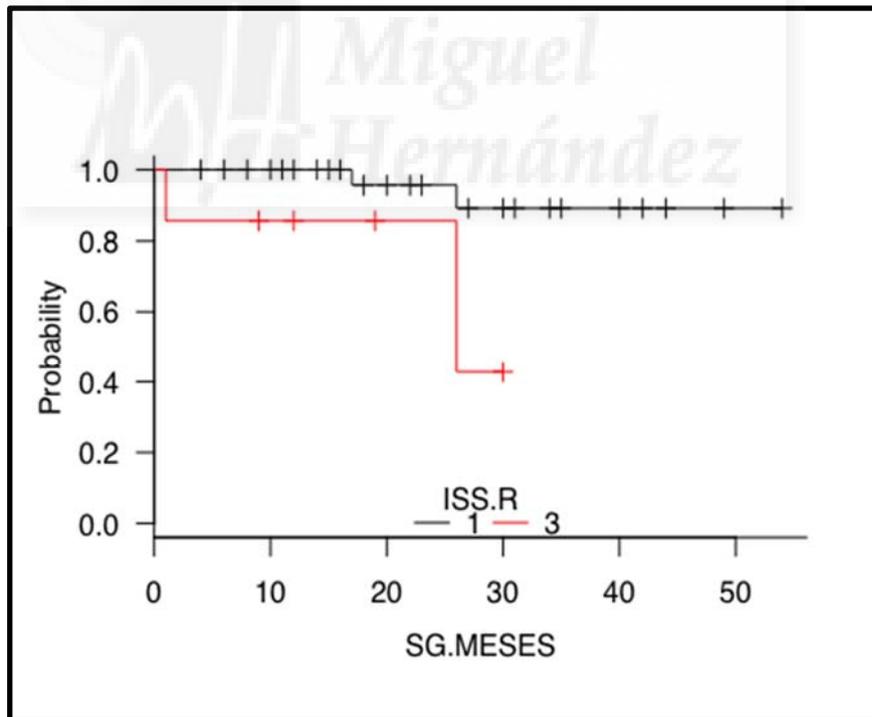


Figura 34. SG R-ISS I versus R-ISS III

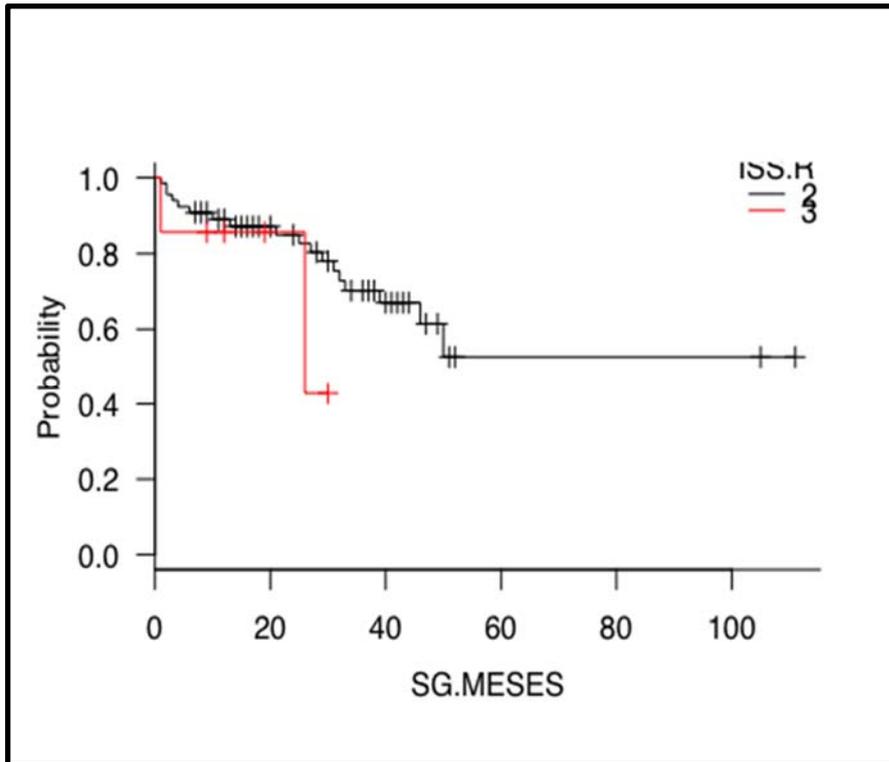


Figura 35. SG R-ISS II versus R-ISS III

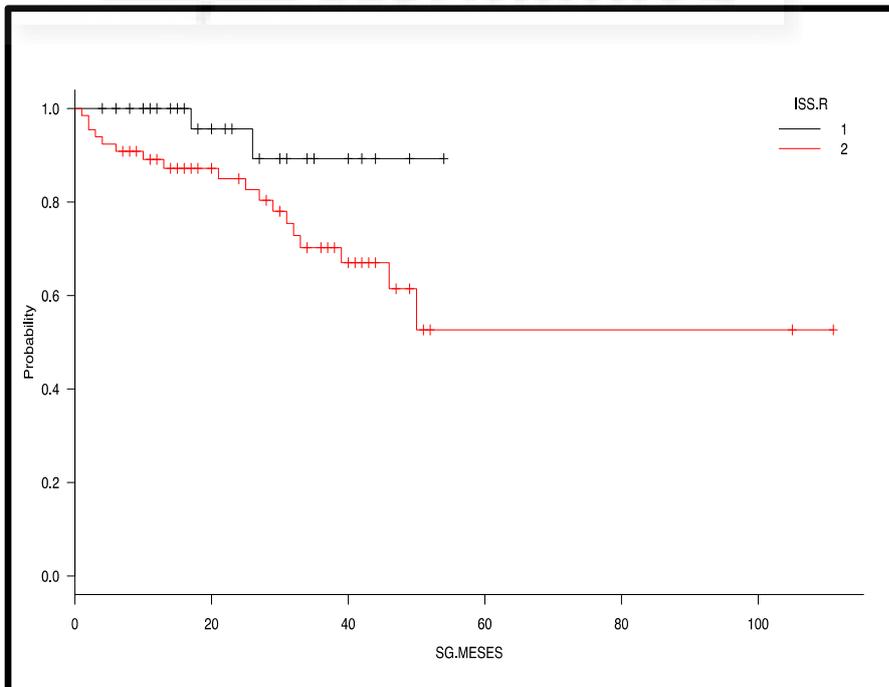


Figura 36. SG R-ISS I versus R-ISS II

5.3 Edad

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han fallecido el 17,3% de los pacientes con una edad igual o inferior a 65 años, mientras que en el subgrupo de mayores de 65 años ha fallecido un 20,6%.

La mediana de SG no se ha alcanzado en el subgrupo menores de 65 años mientras que en el subgrupo de mayores de 65 años fue de 50 meses sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,56$) (Figura 37).

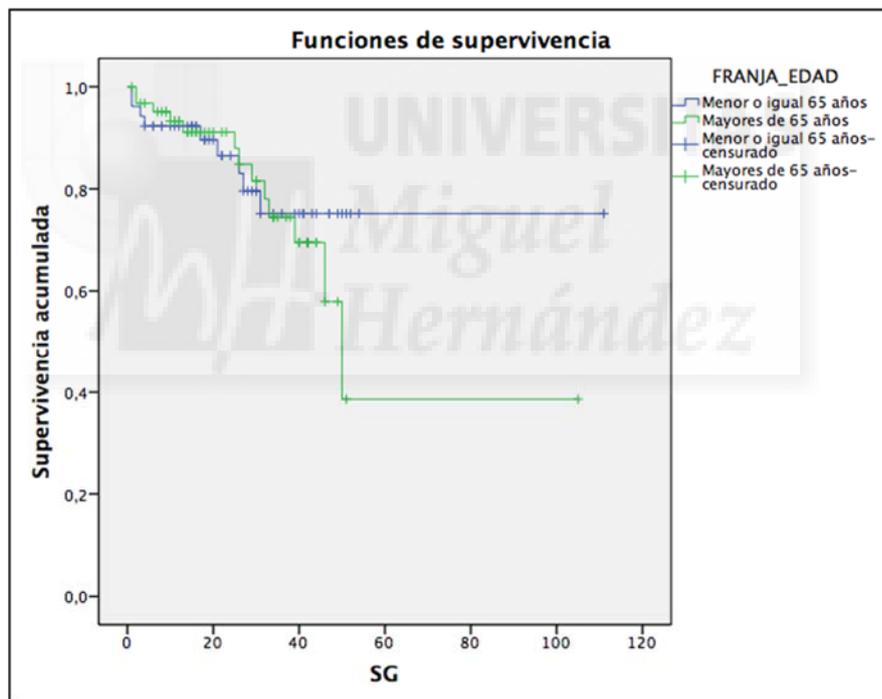


Figura 37. Edad y SG

5.4 Bence-Jones

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, los pacientes Bence-Jones positivos presentaron una mortalidad mayor que los que no la presentaban de forma significativa (23,9% vs 0%) ($p=0,028$) (Figura 38).

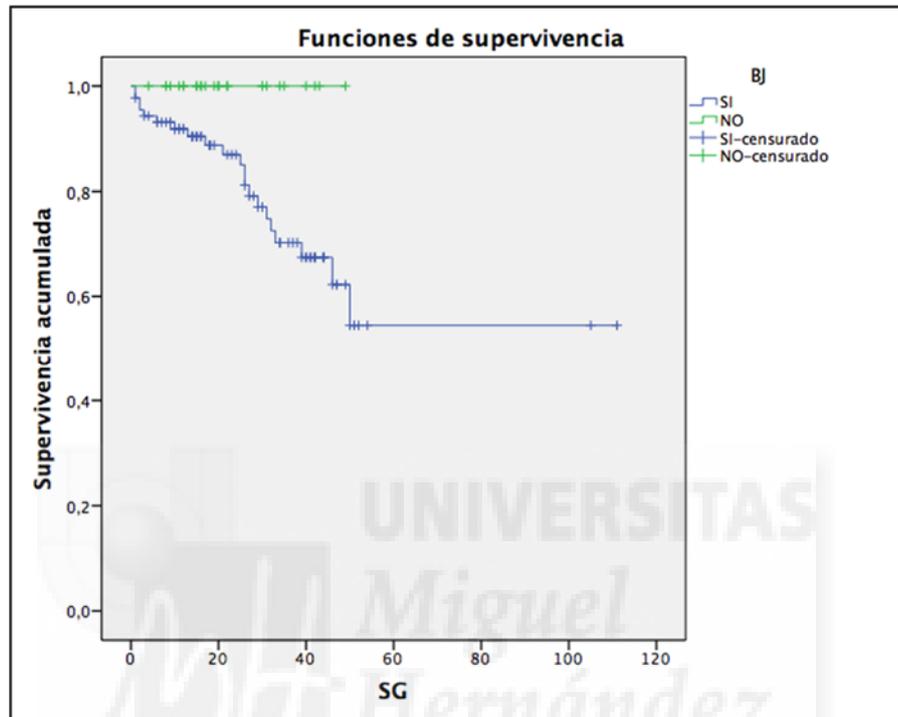


Figura 38. PBJ y SG

5.5 Citogenética de alto riesgo

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han fallecido el 27,3% de los pacientes que presentaban citogenética de alto riesgo [del(5;3), t(4;14) y t(14;16)] al diagnóstico. El 18,3% de los pacientes sin citogenética de mal pronóstico había fallecido en el momento del estudio.

Las medianas de SG de los pacientes en función de la presencia de alteraciones citogenéticas o no fueron de 27 y 32 meses respectivamente sin significación estadísticas ($p=0,74$) (Figura 39).

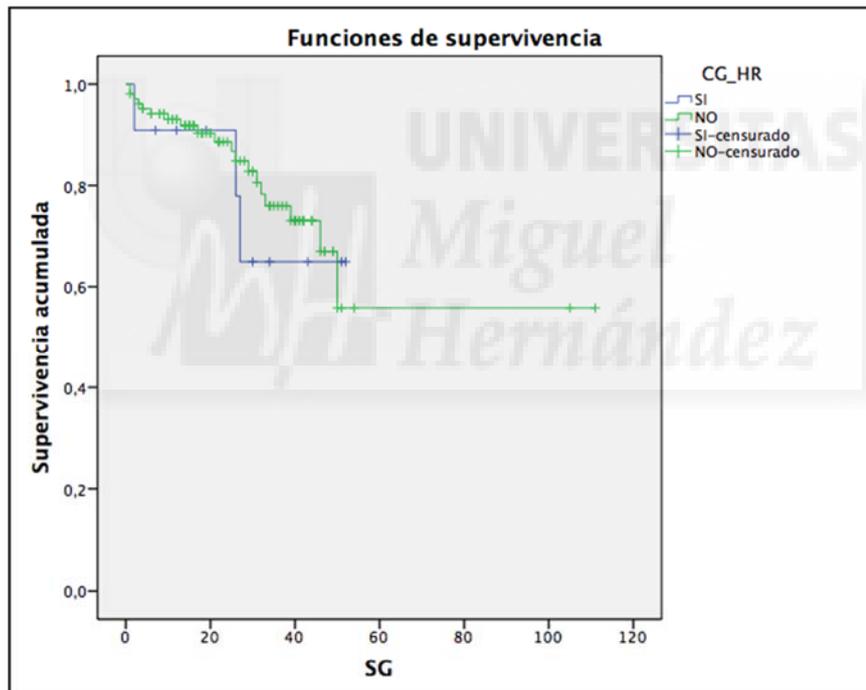


Figura 39. SG y alteraciones citogenéticas de alto riesgo.

P53

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han fallecido el 50% de los pacientes que presentaban citogenética de alto riesgo [delp53] al diagnóstico (n=6). El 17,4% de los pacientes sin delp53 habían fallecido en el momento del estudio.

Las medianas de SG de los pacientes en función de la presencia de delp53 o no fueron de 27 meses y no alcanzada respectivamente sin significación estadísticas ($p=0,052$) (Figura 40).

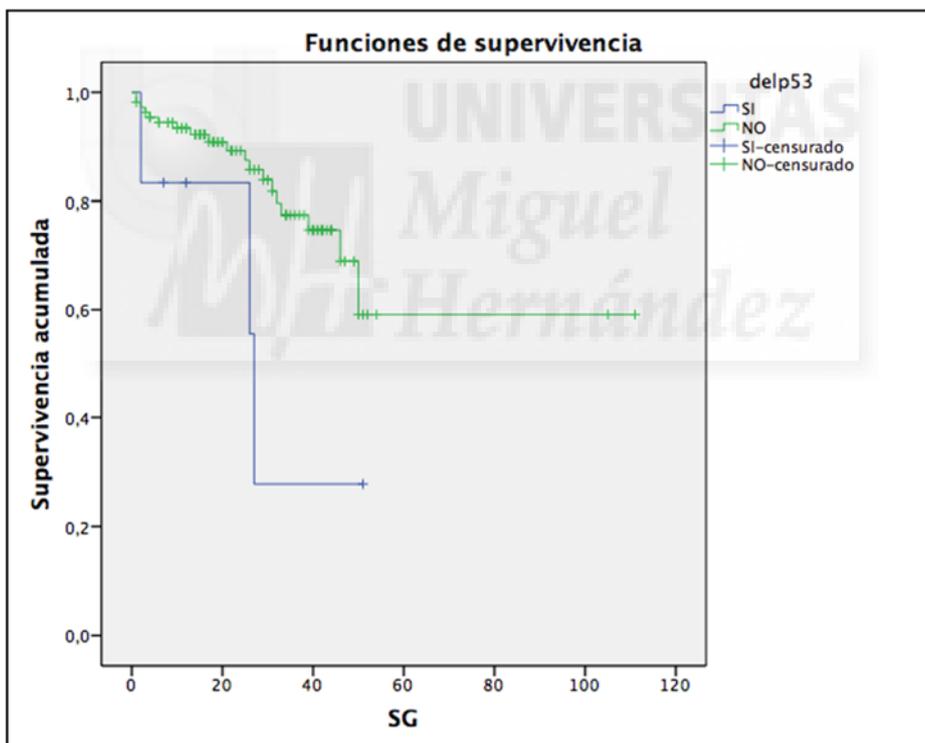


Figura 40.Supervivencia global y delección de p53.

t (4;14)

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, han fallecido el 0% de los pacientes que presentaban citogenética de alto riesgo t (4;14) al diagnóstico (n=4). El 19,8% de los pacientes sin t (4;14) había progresado en el momento del estudio.

Las medianas de SG de los pacientes en función de la presencia de t (4;14) no se han alcanzado (p=0,23) (Figura 41).

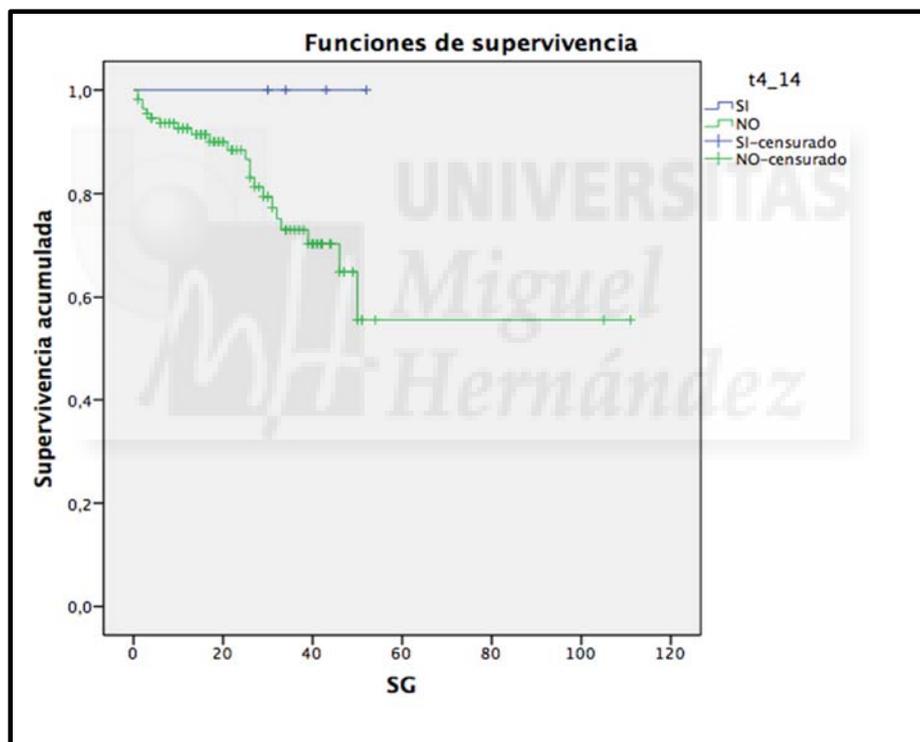


Figura 41. SG y t (4;14).

5.6 Tratamiento

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, los pacientes candidatos a TASPE que recibieron triple terapia (VTD, VCD, VRD o PAD) presentaron una mayor SG con respecto a los que recibieron en primera línea bortezomib-dexametasona (No alcanzada VS No alcanzada) ($p=0,031$). (Figura 42).

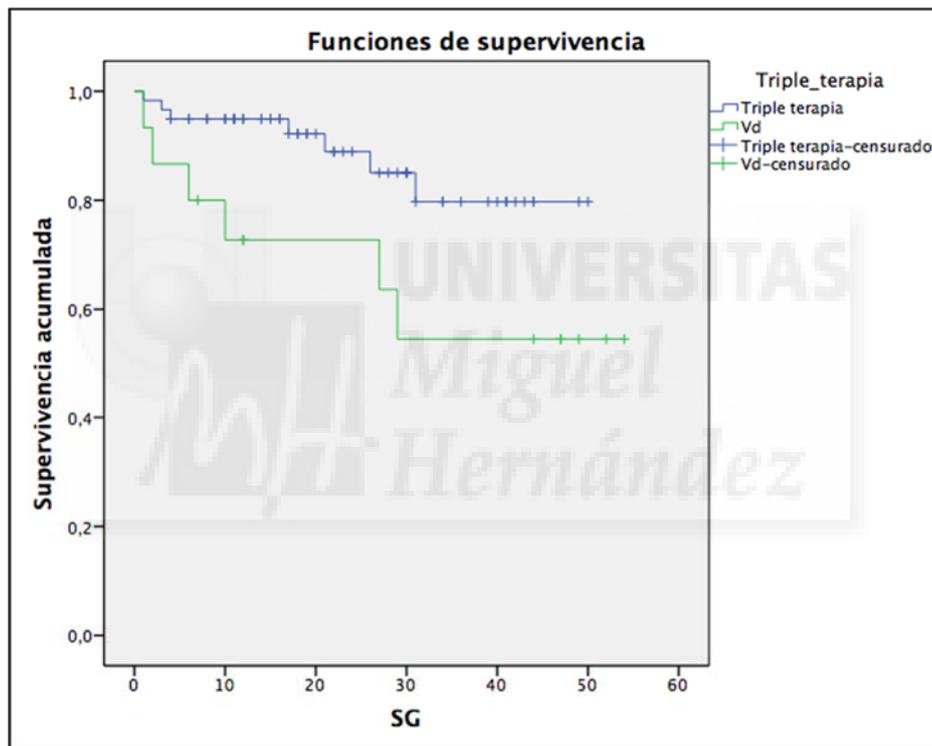


Figura 42. SG en función de recibir triple terapia o no en pacientes candidatos a TASPE

Con una mediana de seguimiento de 22 meses, los pacientes que recibieron TASPE ($n=55$) presentaron una mayor SG con respecto a los que no lo recibieron ($n=60$) (No alcanzada VS 50 meses) ($p=0,014$). (Figura 43).

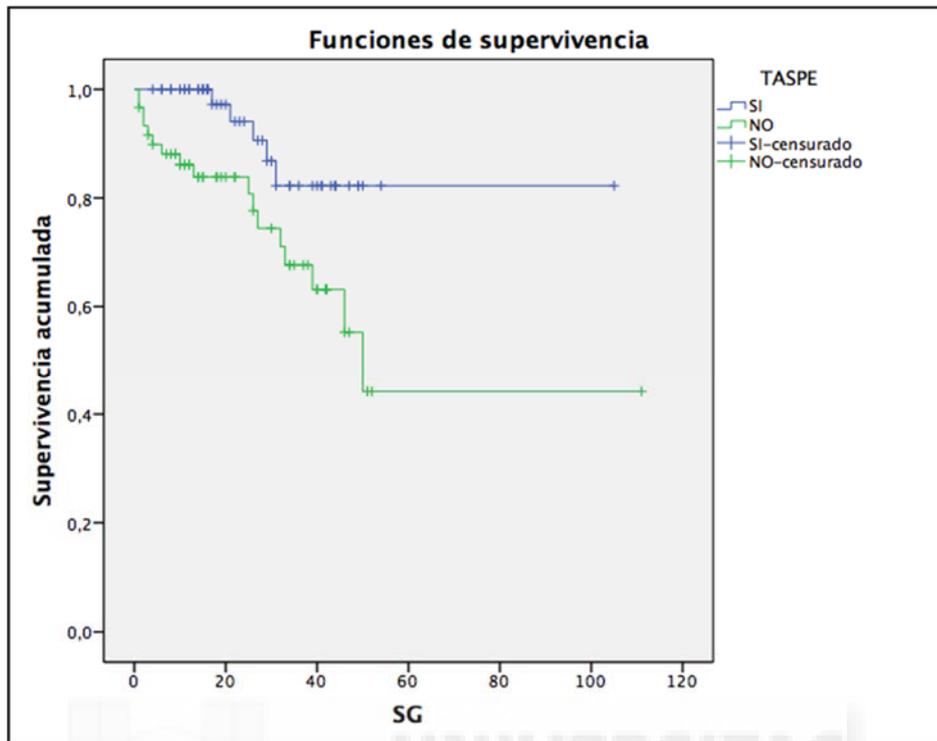


Figura 43. SG en función de recibir TASPE en primera respuesta global.

Miguel Hernández

5.7 ECOG

Con una mediana de seguimiento de 22 meses las medianas de SG de los pacientes con ECOG ≥ 2 fue inferior a los pacientes con ECOG <2 (46 meses Vs No alcanzada, $p= 0,005$) (Figura 44).

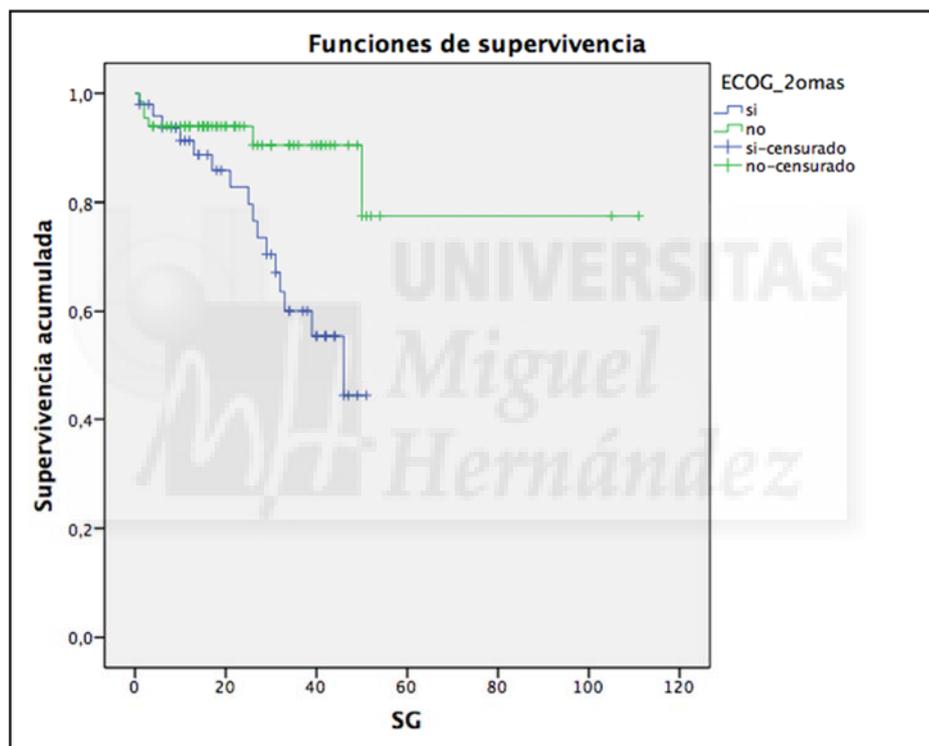


Figura 44. Supervivencia global y ECOG

5.8 Análisis univariante y Regresión de Cox.

En el análisis univariante realizado tras introducir todas las variables para SG se objetivaron el ECOG ≥ 2 ($p=0.002$), la LDH ($p=0.02$) la edad > 65 años ($p=0.027$) y la presencia de delección de p53 ($p=0.033$) como factores de riesgo de muerte..

Al realizar la regresión de Cox se mantuvieron de forma significativa el impacto de un ECOG ≥ 2 (HR 3.7 [1,4-9,8] $p=0.008$) y la presencia de delección p53 que suponía un riesgo 3,5 veces mayor de muerte que aquellos que no la presentaban (HR= 3.5 [1.02-12-2] $p=0.046$).



6. DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

6.1 RESUMEN.

El MM es una enfermedad muy heterogénea tanto en su biología como en el comportamiento clínico con respuestas variables a los tratamientos y supervivencias muy variables que oscilan desde 2 hasta más de 10 años .

Por esa razón se han ido desarrollado varios factores pronósticos, gracias al aumento en el conocimiento de la enfermedad y a la utilización de tratamientos más efectivos. Una de sus principales aplicaciones es la de optimizar las diferentes estrategias terapéuticas disponibles según el riesgo individual de cada paciente en base a estos factores y predecir con más fiabilidad los resultados a largo plazo.

El *International Staging System* (ISS) ha sido durante años el estándar de oro para establecer el pronóstico de supervivencia global en pacientes con Mieloma Múltiple sintomático de nuevo diagnóstico (MMND) de forma sencilla empleando la albúmina y la β 2-microglobulina.

En 2015 *Palumbo et al*, publicaron en *Journal of Clinical Oncology* un nuevo score pronóstico Revised-ISS (R-ISS) añadiendo como variables el impacto del valor de la LDH y las alteraciones citogenéticas de alto riesgo [delp53, t(4;14) y t(14;16)], estableciendo tres subgrupos pronósticos: I, II y III con una tasa de Supervivencia Libre de progresión (SLP) a 5 años del 55%, 36% y 24% con una mediana de seguimiento de 46 meses. Y una SG a los 5ª del 82%,62% y 40% en cada subgrupo. **(145)**

Con anterioridad a la aparición del R-ISS, otras publicaciones habían demostrado la utilidad de la combinación del ISS con CA de alto riesgo para refinar el pronóstico de los pacientes con tasas de SG a los 5 años de 60-70% en el bajo riesgo; 40-60% en el intermedio y 15-40% en el alto riesgo. En otro estudio fue definido el MM de ultra riesgo como aquel con t(4,14) y/o del(17p), y ISS III y/o elevada LDH con una tasa de SG de 55% a los 2 años **(141)**.

En nuestro estudio hemos analizado las características demográficas y clínicas de nuestra población, así como el impacto de los dos índices pronósticos más empleados en los pacientes con MM (el ISS y el R-ISS) tanto en la SLP como en la SG. Nuestro objetivo fue determinar si en un estudio retrospectivo de población real estos índices pronósticos estratifican bien el riesgo en nuestra población.

El estudio retrospectivo consistió en los análisis de los datos obtenidos de las revisiones de las historias clínicas de 115 pacientes con MMND diagnosticados durante el período 2010-2016 en el Hospital General de Alicante y el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión y exclusión descritos en el apartado “Material y Métodos”.

6.2 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

En nuestro estudio, al no tratarse de registros de ensayos clínicos en los que la edad mayor de 65 años es un criterio de exclusión, los pacientes presentan una edad mayor e índice de comorbilidades superior a la de los ensayos clínicos, aunque semejante a las series de MM descritas en la literatura con poblaciones de práctica clínica en la vida real .

Entre sus limitaciones, destacamos que, en comparación con los estudios similares publicados, el número de pacientes estudiados es menor, al ser un estudio realizado tan solo en dos centros, y también porque se han tenido que excluir pacientes con mieloma en los que no constaba la determinación de FISH o LDH al diagnóstico. Con todo, se han obtenido resultados clínicamente relevantes, aunque a veces no consistentes estadísticamente. El tiempo de seguimiento de 22 meses, es relativamente corto, comparado con otros estudios.

6.3 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

➤ *Descripción de la muestra*

Las características descriptivas de nuestra población que tiene una **edad media** de 68 años, discretamente superior a la media descrita en la literatura que es de 66 años (3). Tenemos un porcentaje mucho mayor de pacientes >65 años (54,8%) que los estudios revisados, en los que la mayoría de los pacientes tenían ≤ 65 años al estar incluidos en ensayos y la mayoría candidatos a trasplante; así en algunos estudios el porcentaje de pacientes >65 años solo era de un 32%. (137-145).

En nuestra serie la incidencia fue ligeramente mayor en **mujeres** (51,3%), cuando en diferentes estudios poblacionales es una patología más frecuente en hombres (4), y en los estudios revisados también había un predominio masculino (137,145)

Esta diferencia se podría explicar teniendo en cuenta las características demográficas de nuestra población, ya que en las 2 zonas del estudio están censadas más mujeres que hombres, y aquellas presentan mayor esperanza de vida, lo que favorece un incremento notable de población femenina susceptible de MM (156,157)

La mayoría de los pacientes presenta un estado general aceptable **ECOG** ≤ 2 (94,8%) probablemente debido a un diagnóstico precoz antes de que presenten síntomas más incapacitantes; coincide con los porcentajes de los estudios revisados que son pacientes de ensayos y que tienen un ECOG similar (137-145). En nuestro estudio se incluyeron pacientes independientemente del ECOG, a diferencia de los ensayos clínicos en los que el ECOG igual o mayor de 3 es criterio de exclusión.

La proteinuria de Bence Jones es positiva en un porcentaje muy alto de pacientes al diagnóstico (76,5%), la mayoría no asociada a IR. Una creatinina ≥ 2 , se detectó en todos los BJ (24), en el 75% de los IgG kappa; en el 71,5% de los IgG lambda; en el 58% de los IgA kappa; en el 62% de los IgA Lambda. En los IgD en el 100%. La PBJ aparece en un 20% de MM al inicio de la enfermedad y hasta un 60-80% en el curso de la misma **(158)**.

Con respecto al **tipo de MM** en nuestra serie predominaba el MM IgG, seguido del IgA y posteriormente el Bence Jones, siendo la cadena ligera predominante la kappa **(3)**. El porcentaje de los dos primeros es similar a la literatura, sin embargo, la incidencia de MM Bence Jones es algo mayor (20%) en nuestra serie comparado con el 15% descrito.

En relación a **los tratamientos**, la mayoría de nuestros pacientes fueron tratados con nuevos fármacos (86,1% pacientes), sobre todo en tripletes (68,7%). Fueron sometidos a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos 55 pacientes (47,8%) y no trasplantados 60 pacientes (52,1%). Al igual que en la literatura que a los pacientes en la última década reciben tratamientos con fármacos nuevos y se realiza TASPE siempre que el paciente cumpla criterios. **(50)**

Con respecto al **DS** en nuestra muestra, aunque predomina el estadio III (54%), en menor medida que en otros estudios anteriores, que llegaban a un 70% **(134-135)**. La menor prevalencia en nuestra población de este subgrupo en nuestro estudio puede deberse a que las técnicas diagnósticas han mejorado y una proporción de pacientes con MM con menos carga tumoral han iniciado tratamiento debido a los nuevos criterios de MM sintomático publicados en 2014. **(44)**

En nuestra población analizando la distribución de pacientes según el score **ISS**, destaca un mayor porcentaje de enfermos de bajo riesgo ISS I (41,7%) y menor en los de alto riesgo ISS III (25,4%), lo que coincide con la mayoría de los estudios publicados (**137, 138, 141**). Esto puede deberse a la aplicación de los nuevos criterios de MM sintomático publicados en 2014 para el tratamiento de los pacientes (**44**).

En el ISS original había más pacientes con ISS III (39%) (**135**) y otros tienen el mismo porcentaje de ISS I y de ISS II (**145**). Otros estudios recientes que han evaluado el R-ISS como nuevo índice pronóstico en pacientes no seleccionados ya partían de un ISS III (alrededor de un 40%) (**160-163**)

En nuestra población se detectó un número menor de alteraciones genéticas de alto riesgo (9,6%) que las encontradas en otro estudio (en torno al 25%) (**137, 138, 140, 141, 145**) y con menor frecuencia que lo descrito en la literatura (**tabla 9**). La anomalía más detectada fue la delección de p53, aunque la que presenta más incidencia en otros estudios es la t(4;14), (**108**). Esta diferencia puede deberse a las diferentes técnicas de selección de CP purificadas, la sensibilidad de las sondas y el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio, menor que el de otros estudios publicados.

En nuestro estudio la **LDH** se encuentra elevada en un 10,4% de los pacientes, ligeramente inferior al 13-15% que presentaban otros estudios que incluyeron la LDH como ítem en los scores pronósticos (**141,145**).

El **R-ISS** la distribución de nuestra población era similar a la mayoría de los estudios publicados siendo el grupo más numeroso el intermedio (R-ISS II) y el más reducido el R-ISS III (**138,139,145,161**). Tenemos un mayor número de pacientes con MM y R-ISS I con respecto al R-ISS III , lo que se explica porque en primer lugar también tenemos más pacientes con ISS I que ISS III y por último debido a que objetivamos un menor número de alteraciones citogenéticas en nuestra población.

➤ ***Descripción del ISS y el R-ISS con respecto a otras variables***

Al realizar el subanálisis descriptivo del ISS y el R-ISS con respecto a la edad no se observaron diferencias significativas entre los distintos subgrupos, aunque esta descrito que a mayor edad tienen ISS más elevados (**98**).

Las CA fueron mayores en ISS III pero sin diferencias estadísticamente significativas , en la literatura no está descrito que a mayor edad presenten una mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo (**98**), incluso esta descrito en un estudio del IFM que la t (4; 14) era menos frecuente en pacientes con mieloma > 66 años (**163**)

➤ ***Análisis estratificado de ISS y R-ISS en función de características basales.***

Al realizar el análisis del ISS y R-ISS con respecto a la edad, ECOG, género y la PBJ solamente se observaron asociaciones significativas con la PBJ y el ECOG.

Los pacientes con ISS y R-ISS de bajo riesgo presentaron menor proporción de PBJ y ECOG más favorables. Una hipótesis que podría explicar estos datos sería que los pacientes tienen menor carga tumoral y en consecuencia menos afectación orgánica y mejor ECOG..

➤ ***Análisis de re-estratificación***

En la re-estratificación de los pacientes del ISS al R-ISS, un 14,6% de los pacientes de nuestra serie con ISS I pasaron a R-ISS II, mientras 75,9% del ISS III se recategorizaron en R-ISS II (**Tabla 42**).

Palumbo et al_ reestratificó un 26,8 %de los del ISS I y un 57% de los de ISSIII pasaron a R-ISSII (**145**)

El grupo alemán (**137**) el 15,6% del ISSI y un 19% de los de ISSIII pasaron a R-ISS II.

El grupo HOVON/ GMMG-HD (**138**) el 12,3% del ISS I y un 26% de los de ISS III pasaron a R-ISS II

En otros estudios más recientes (**166**) el 6,2% del ISS I y un 24,3% de los de ISS III pasaron a R-ISS II.

Nosotros reestratificamos un porcentaje mayor de pacientes del R-ISS III al R-ISS II probablemente debido a que presentábamos menos alteraciones citogenéticas y un menor número de pacientes con elevación de LDH.

En la re-estratificación, la mayoría de los estudios colocan a casi el 50% de los pacientes en el grupo R-ISS II, que ya están comenzado a considerarse como un grupo muy heterogéneo en términos de factores de riesgo. Varios grupos están intentando minimizar esa heterogeneidad valorando las diferencias de medianas de SG dentro de los subgrupos, e incluso han creado un nuevo índice pronóstico (**166, 167**).

➤ *Análisis de Supervivencia (SLP y SG)*

○ Impacto del ISS en la SLP

La capacidad predictiva del ISS se pone de manifiesto en nuestro estudio porque a mayor ISS la tasa de progresión es más elevada y menor SLP. Al analizar los subgrupos la diferencia entre el riesgo de progresión del ISS I vs ISS III y la del ISS II vs ISS III resultaba estadísticamente significativa, sin embargo, no se observó al comparar el ISS I vs ISS II.

Existen pocos estudios en los que el ISS se ha correlacionado con la SLP en pacientes con mieloma sintomático. En consonancia con lo publicado por otros autores, el ISS en nuestra cohorte de pacientes ha demostrado tener impacto en la progresión, incluso con una mediana de seguimiento corta (**139, 145**). A diferencia de nuestro estudio, en el de Palumbo et al si existían diferencias significativas entre los 3 subgrupos, con impacto

significativo en la SLP, aunque solamente comparaba de manera estratificada los subgrupos ISS I vs ISS II y el ISS I vs ISS III (145). Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio en el que se aporten los datos de mediana de SLP en función del ISS, lo que resulta paradójico puesto que este valor ha sido empleado para comparar la eficacia de los diferentes tratamientos en los pacientes con MM en las últimas décadas. Este hecho dificulta comparar nuestros datos con los de otros trabajos.

- **Impacto del ISS en la SG**

Podemos extrapolar pocas conclusiones con respecto al impacto del ISS en la SG debido a la corta mediana de seguimiento (no han acontecido suficientes eventos para evaluar diferencias entre los distintos subgrupos). Una de las explicaciones al incremento general de SG observado es la introducción de nuevos fármacos con mayor eficacia antimielomatosas, en la práctica clínica habitual en los últimos años.

En nuestra serie, en estadios más avanzados también aumenta el riesgo de muerte, encontrando un impacto estadísticamente significativo del ISS sobre la SG, entre los estadios ISS I vs ISS III y entre los ISS II vs ISS III.

En comparación con el estudio original del ISS, la mediana de la SG de nuestro estudio fue más larga en todos los estadios (135), probablemente porque en nuestro estudio los pacientes recibieron tratamientos más eficaces incluyendo nuevos fármacos. Y se puede comparar con la obtenida por otros grupos (139,145,161,164). Solo hemos encontrado un estudio con medianas similares al de Greipp et al (162)

Nuestros resultados son muy similares a un estudio reciente (161), que valida el R-ISS en población no seleccionada, y que muestra una mediana de SG en el estadio ISS III similar a nuestros datos (39 meses vs 40 meses respectivamente). Al igual que nuestro estudio, en los otros 2 subgrupos de riesgo no se alcanzó la mediana de supervivencia global, quizás en relación a un corto seguimiento en ambos estudios (32 meses y 22 meses el nuestro)

En otros estudios también se ha comprobado el impacto del ISS en la SG, aunque el grupo GMMG demostró el impacto del ISS únicamente en la SG, no en la SLP (137). En el estudio publicado por Palumbo et al se describe el impacto del ISS sobre SG en ISS III vs ISS I y del ISS II vs ISS I, pero no menciona el comparativo ISSIII vs ISSII (145)

- ❖ **En nuestro análisis de supervivencia hemos comprobado que en conjunto el ISS tiene impacto en la SLP y en la SG, sobre todo para el grupo de alto riesgo (21meses y 26meses respectivamente).**

No hemos podido comparar nuestra mediana de SLP con otros estudios. La mediana de SG obtenida en nuestra serie es similar a la de algunos de los estudios publicados y superior a los del estudio ISS original debido probablemente al uso de nuevos fármacos más eficaces, aunque necesitamos más tiempo de seguimiento para una valoración adecuada de nuestros resultados, sobre todo para los estadios I y II.

- **Impacto del R-ISS en la SLP**

En nuestro estudio se demostró que un R-ISS más elevado se asoció a un mayor riesgo de progresión. Al analizar de forma específica entre subgrupos se observaron diferencias entre los subgrupos R-ISS I vs R-ISS III y el R-ISS II vs R-ISS III. Sin embargo, no se observó significación estadística al comparar el R-ISS I vs R-ISS II, probablemente por el insuficiente tamaño muestral.

En los estudios publicados, también la SLP era más prolongada cuanto menor era el score. En el estudio de Palumbo et al también se detectaron diferencias significativas entre los subgrupos R-ISS II vs R-ISS I y R-ISS III vs R-ISS I, pero no se aportan en el artículo los datos comparativos entre el R-ISS II y el R-ISS III (**145**). En algunos de los estudios revisados, la mediana de la SLP en cada grupo era similar al nuestro (**137, 138**), incluso en algunos estudios más recientes en donde se ha valorado el R-ISS con pacientes no seleccionados (**160, 163**).

En el estudio de Palumbo et al, la SLP era mayor en todos los estadios, al igual que la tasa estimada de SLP a los 22 meses (**145**). En otros estudios se observó una tendencia, pero sin significación estadística en la mediana de la SLP del R-ISS III comparado con los otros dos grupos el R-ISS II y R-ISS I (22,1m vs 35,7m) (**165**)

- **Impacto del R-ISS en la SG**

Un análisis del IMWG en 2014 previo a la publicación del R-ISS incorporó datos de la comunidad internacional demostrando que un modelo combinado ISS con alteraciones detectadas mediante FISH podría

categorizar a los pacientes en 3 grupos: los pacientes de alto riesgo con ISS II o III y la presencia de t(4; 14) y/o del17p13 con una supervivencia media de aproximadamente 2 años y pacientes de bajo riesgo con ISS I o II y ausencia de estas alteraciones con tasas de supervivencia global mayores **(142)**. Resultados similares se observaron en un estudio alemán y un estudio independiente de MRC **(137;139)**.

Los pacientes con MM con R-ISS III presentaron una mediana de SG significativamente más corta en comparación con los pacientes con R-ISS II o R-ISS I (26 meses vs no alcanzado, respectivamente, $p=0.044$) No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre estos grupos (edad, genero, ECOG) para explicar las diferencias en SG observadas salvo la presencia de PBJ.

En nuestro trabajo la mediana de supervivencia global fue menor en el grupo R-ISS III respecto al ISS III (26 meses y 39 meses, respectivamente). Este dato fue similar a otro estudio reciente, con seguimiento similar y las diferencias también fueron similares al evaluar el impacto entre los pacientes con R-ISS III y ISS III de 28 meses y 40 meses **(161)** Existieron diferencias en la mediana de la SG en el grupo de alto riesgo (III) estratificándolo con uno u otro índice.

También en otro estudio la mediana SG fue igual al nuestro en el R-ISS III de 26 meses, pero el porcentaje de enfermos en este grupo era mayor que el nuestro **(162)**

Hay estudios con medianas de SG diferentes para el R-ISS III con respecto al nuestro. El estudio de MRC también demostró diferencias en el grupo de alto riesgo (13,8% de los pacientes) con medianas de SG de 35 meses con ISS III y 4 meses con R-ISS III, pero menos SG en R-ISS III que nuestro

estudio (139). Y otros estudios presentaron una mediana de SG en el subgrupo R-ISS III superior a la de nuestra población 30 meses (163), 32 m (165), 36 m (143) 40m (164) y 43 m (145)

En el estudio de Palumbo se confirma el impacto del R-ISS en la SG independientemente de la edad y la terapia y se considera un índice que predice mejor la SLP y SG que el ISS (145).

Si bien es cierto en el R-ISS pueden faltar algunas variables con impacto pronóstico conocido como edad, ECOG, comorbilidades no relacionadas con la enfermedad como antecedentes de neoplasias o enfermedades cardiovasculares, y también otros relacionados con la enfermedad como neuropatía grado >2. En el análisis multivariante realizado en nuestro estudio encontramos que presentar un ECOG ≥ 2 al diagnóstico era la única variable con impacto pronóstico en SLP y SG.

Con respecto a las tasas de supervivencia en todos los estudios revisados van disminuyendo según va aumentando el índice de riesgo (137, 139, 140, **tabla 20**) Comparando nuestros datos con el estudio de Moreau et al de seguimiento similar al nuestro, tenemos una tasa de SG mayor, sobre todo el grupo de alto riesgo (141).

Las estrategias terapéuticas pueden modificar el pronóstico a priori de los estadios. Pacientes incluidos en el grupo de riesgo intermedio que alcanzaron RC y que recibieron terapia de mantenimiento tienen un SLP y SG similar a aquellos pacientes que se clasificaron como bajo riesgo (63 vs 58 meses y NR vs 124 meses, respectivamente).

El R-ISS en nuestro estudio parece que discrimina mejor el pronóstico que el ISS, e identifica mejor a los pacientes de alto riesgo con diferencias

significativas con respecto a los otros dos grupos, tanto en SLP como en SG y con resultados similares a algunos de los estudios publicados. Como limitaciones a nuestros resultados cabe destacar el corto seguimiento y el número reducido de pacientes con respecto a otros estudios.

En el grupo de alto riesgo con muy mal pronóstico (SLP de 19 meses y SG de 26 meses en nuestro estudio) se podrían plantear ensayos clínicos con esquemas de tratamientos más intensivos valorando el doble trasplante, consolidación y terapias de mantenimiento.

La mayoría de los pacientes tanto en nuestro estudio como en los revisados se agrupan en el R-ISS II (alrededor del 50%) que ya se está considerando un grupo heterogéneo con diferentes supervivencias y factores de riesgo. En este grupo, habría que valorar otros factores que en nuestro estudio han demostrado significado pronóstico como el ECOG y PBJ

- **Impacto de la edad en la SLP/SG**

Al igual que en la literatura, los pacientes de nuestro estudio con MM > 65 años tienen menos SLP y menos SG que los <65 años.

En nuestro caso, la mediana de la SLP entre los dos grupos es estadísticamente significativa a favor de los menores de 65 años (NA vs 23m), al igual que en el estudio de Palumbo donde se describe más riesgo de progresión en pacientes >65 años, aunque en este estudio correlacionaba la edad con los subgrupos del R-ISS, a mayor edad y mayor estadio del R-ISS también menor SG .

También observamos diferencias en la SG entre los dos grupos de edad, pero no resultaron significativas, probablemente en relación con el corto seguimiento (22 meses).

Con respecto a la edad de los distintos grupos de riesgo del ISS y el R-ISS, los de los estadios I tenían menos edad, pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa, aunque en la literatura se correlaciona que a mayor edad más elevado el ISS principalmente por niveles elevados de la beta2-microglobulina. Este subgrupo de población no presentó mayor incidencia de CA **(98)**. En el estudio del ISS original la mediana de la SG también era mayor en pacientes <65 años respecto a los >65 años y en todos los grupos de riesgo **(135)**

En la literatura está descrito que la edad es un factor pronóstico independiente para SG, con una mediana de la SG alrededor de 4-6 años para pacientes alrededor de 65 años **(98)**. La supervivencia disminuye continuamente por cada década desde la edad de 50 a la edad ≥ 80 de más de 6 a menos de 3 años **(99)**.

Entre los factores que pueden influir en una menor SG de la población mayor se encuentran los tratamientos menos intensivos (menos intensificaciones con TASPE), la existencia de comorbilidades. Si bien, algunos sugieren resultados en TASPE comparables entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes **(108)**. Por tanto, además de la edad, hay que valorar el estado físico y la situación basal de todos los pacientes ancianos con MM al planificar el tratamiento. Así últimamente el IMWG utiliza 3 herramientas para evaluar la comorbilidad (Índice de Charlson), para evaluar la fragilidad y la discapacidad, se pueden adoptar Actividades de Vida Diaria (ADL) o índice de Katz e Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (IADL) de Lawton combinadas con la edad para clasificar a los pacientes ancianos en tres grupos: fit o en forma, intermedio y frágil. Se ha visto que tienen impacto en la SLP a los 3 años fue del 48% en los pacientes *fit*, el 41% en intermedios y el 33% en los frágiles. Según aumenta la

fragilidad también aumenta el número de efectos adversos, interrupciones de tratamiento y/o reducción de dosis (74).

○ **Impacto de PBJ en SLP/ SG**

La PBJ aparece en un 20% de MM al inicio de la enfermedad y hasta un 60-80% en el curso de la misma (158). En la literatura se ha relacionado con la carga tumoral de la enfermedad y con un efecto adverso sobre la supervivencia en pacientes con CM en suero (134, 159). Los pacientes con IR tienen una menor supervivencia, con un aumento de la mortalidad temprana, aproximándose al 30% en los primeros 2 meses en algunos estudios y en función de la severidad del daño renal (32).

En nuestro trabajo aparece en un porcentaje muy alto al diagnóstico (76,5%), la mayoría sin insuficiencia renal acompañante. En las curvas de supervivencia resultó significativa para la SG, pero no se confirmó en el análisis multivariante. Se valoró su frecuencia según el ISS y el R-ISS y se vio un mayor porcentaje en estadios más avanzados, probablemente por tener mayor carga tumoral .

Un estudio retrospectivo analizó en MMQ, que presentan el 27% PBJ al diagnóstico y lo definen como un subgrupo de alto riesgo con un 51% de riesgo de progresión a MM sintomático los 2 años, definiéndose como una variable independiente en MMQ de progresión a MM (100)

No hay nada publicado sobre el impacto de la PBJ en SLP de manera independiente ni asociado a otros scores, por lo que sería interesante

tenerlo en cuenta para futuros scores, comprobando su impacto con independencia de la función renal al diagnóstico e ISS entre otras variables.

○ **Impacto de CA en SLP**

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas al analizar la progresión de los pacientes con CA englobadas en su conjunto. De forma individual, la delección de P53 si presentó un impacto negativo relevante en la SLP, progresando todos los enfermos durante el seguimiento .

No hubo diferencia significativa en el análisis de la t(4,14) probablemente debido al tamaño de la muestra . La t(14:16) no se determinó al existir un solo caso. En el estudio de Palumbo describe impacto de las CA en la SLP en conjunto. En la literatura revisada solo hemos encontrado un estudio en que las analizaba por separado **(138)**.

En los estudios revisados, los pacientes con MMND presentaron un porcentaje de CA alrededor del 20%, tenían medianas de SLP significativamente más cortas **(137-141,145)**. Ya hemos comentado que el porcentaje de CA detectado en nuestro estudio fue menor (9,6%) **(108; 137-141;145)** y ese hecho ha podido influir en que no se objetivará impacto pronóstico en SLP salvo en la delección p53 que es la de peor pronóstico.

En nuestra población de MMND con CA la mediana de SLP fue de 22 meses en los CA, similares a la del estudio del MRC con riesgo intermedio (1 CA) con SLP de 17,8 meses y mayor a los 11,7 meses de los de riesgo alto (>1CA). **(139)**

En los que detectamos la delección p53 la mediana de progresión fue de 12 meses resultado similar a otras publicaciones (17,6 meses) **(138)**. Un análisis realizado solo con pacientes ancianos (>75 años) presentaban una mediana de SLP de 11 meses **(168)**. Con respecto a la t (4;14) en un estudio describen una mediana de SLP de 21,7 meses **(138)**.

Ya en la literatura se describe el mal pronóstico en la SLP de los pacientes con estas alteraciones, sobre todo la del 17p, que suele encontrarse más frecuentemente en recaída que en MMND y que constituye un factor de muy mal pronóstico, asociándose con enfermedad agresiva con frecuente afectación extramedular (plasmocitomas) y mala respuesta al tratamiento incluido el trasplante **(122-123)**. El impacto pronóstico negativo de la delección 17p se demuestra cuando al menos el 60% de las células plasmáticas tienen la translocación **(124)**. La inducción con triple terapia incluyendo un IP, doble TASPE y el mantenimiento con IP podría mejorar, pero no completamente su mal pronóstico. **(138)**.

La t (14; 16) fue considerada de alto riesgo por los grupos de la clínica Mayo **(143)** y Medical Research Council (MRC) **(139)** mientras que no por el grupo del IFM **(141)**. Presenta una baja incidencia (5%) . En algunos ensayos clínicos con pacientes sometidos a doble TASPE esta translocación no mostró ningún impacto adverso **(116)**. Su mal pronóstico puede ser debido en parte a su alta frecuencia en pacientes que debutan con insuficiencia renal **(117)** .

Sobre la t (4; 14) hay evidencias que sugieren que es un grupo heterogéneo con diferentes pronósticos, considerada para la mayoría como un factor pronostico adverso con una disminución de la supervivencia y una mala

respuesta al tratamiento con recaídas precoces (cierta resistencia a alquilantes) **(110)**. Algunos estudios postulan que la terapia con bortezomib en la inducción junto al doble trasplante en tándem y la consolidación pueden disminuir ese efecto adverso **(111-112)**. En el grupo de la clínica Mayo la consideran de pronóstico intermedio **(143)**. En otro estudio se determinó que t (4; 14) era menos frecuente en pacientes con MM y una edad > 66 años **(168)**.

La mayoría de los estudios incluido el nuestro consideraron CA a la t (4; 14), la t(14;16) y la delección (17p) **(137,140,141)** pero otros incluyen a las anomalías del cromosoma 1 , la delección 1p (10%) y sobre todo la amplificación (+1q) con una incidencia elevada (35-40% MMND) y que se incrementa con la progresión de la enfermedad **(126)** . La ganancia de 1q tiene demostrado un impacto pronóstico adverso en la supervivencia tanto en pacientes trasplantados como no **(138,139)** y se asocia con otras CA como t (4;14). Aquellos pacientes con > 3 copias presentan peor pronóstico por efecto dosis con SLP 17,6m **(138)** y su pronóstico adverso no se ve influenciado por el uso previo de IMiDs o bortezomib **(127)**.

Nosotros no hemos incluido esta CA en el estudio porque no forma parte del R-ISS, aunque la realizamos de forma rutinaria y tenemos una incidencia similar a la descrita pero no hemos analizado el impacto que tiene en la supervivencia, pero hay que tenerla en cuenta porque ya algunos autores ya hablan de incluirla dentro de un nuevo índice pronóstico **(145)**

○ **Impacto de CA en SG**

Con respecto a la supervivencia global, no se llegó a alcanzar la significación estadística por el corto tiempo de seguimiento y por el menor número de CA detectadas.

El estudio Neber analizó por separado las alteraciones y observó impacto en la tasa de SG a los 3 años de 36% para del 17 y del 55% para t (4;14), así como cierta reducción de ese efecto al utilizar el BTZ durante un largo tiempo. También se confirmó el valor pronóstico independiente de la CA en la SG **(138)**

Las CA t(4;14), t(14;16) y la delección del 17p son factores de riesgo independiente para un acortamiento de la supervivencia, con una mediana de SG de 24,5 meses. **(23,145)** . En nuestro estudio la mediana de SG fue de 27 meses en presencia cualquier CA. En otros estudios, pacientes con la presencia de 1 o 2 CA tuvieron medianas de SG de 41,9 meses vs 21,7 meses **(139)** y en el del ISS original considerando cualquier anomalía citogenética la mediana de SG fue de 42 meses.**(135)**. Otro estudio realizado solo en pacientes mayores la mediana de SG para la del(17p) y de t(4;14) fue de 19 meses y de 32 meses respectivamente comparado con los que no tenían ninguna alteración que era de 50 meses **(168)**. La clasificación de riesgo de la clínica Mayo se basa sobre todo en la citogenética (mSMART) utilizan una combinación de FISH, índice proliferativo de las CP y GEP para identificar 3 categorías de riesgo (tabla 21). La mediana de la SG en el grupo de alto riesgo es de 36 meses **(143)**.

○ **Impacto del Tratamiento en SLP/ SG**

En nuestro estudio los pacientes tratados en inducción con tripletes y los trasplantados tuvieron una SLP mayor que los tratados con doble terapia y los no trasplantados. Como se describe en la literatura. La mediana de la SG de los tratamientos de inducción no se pueden comparar porque todavía no se han alcanzado. Es necesario un mayor tiempo de seguimiento, aunque en los trasplantados se observa beneficio estadísticamente significativo.

Para pacientes <65 años o en <70 años en buenas condiciones “*fit*” la inducción seguida de quimioterapia a altas dosis con TASPE es el tratamiento estándar **(53)**. En los no candidatos a trasplantes se pueden emplear esquemas de doble o triple terapia dependiendo de las características del paciente. Las tasas de respuesta a la inducción se han incrementado por el uso de fármacos nuevos en combinación, así los mejores resultados en la inducción en candidatos a trasplante se han obtenido con los tripletes que han combinado un IP y un IMIDs con respecto a la doble terapia obteniendo mejores respuestas que se traducirá en beneficio en la SLP y en la SG. El esquema más empleado en la actualidad recomienda BTZ- dexametasona y asociado a otro fármaco **(55-61)**, regímenes empleados en nuestro estudio.

Los esquemas de los candidatos a trasplante y los no candidatos han conseguido incrementar tanto las tasas de respuesta como la profundidad de las mismas, y la SLP **(55-61)**. El TASPE mejora las tasas de respuestas completas y prolonga la mediana de SG en aproximadamente 12 meses. **(50)**. Los datos publicados van a favor de realizarlo en primera línea, porque hay datos de respuestas más profundas y aumento de la SLP **(62-63)**.

Con los fármacos nuevos no solo se obtiene tasas de respuesta mayores, sino que también algunos son capaces de reducir el mal pronóstico de algunas CA. Los pacientes que recibieron BTZ en algunos estudios consiguieron reducir en parte el efecto adverso de la t (4; 14) y la del (17p) en SLP y SG en candidatos a trasplante. En pacientes con MM no candidatos a TASPE parece que el esquema MPV puede mejorar la SLP en CA. La combinación de un IP con Lenalidomida reduce en parte el impacto negativo de la t (4; 14) y del (17p) en la PFS en NDMM. El Carfilzomib con Lenalidomida y Dexametasona parece efectivo en pacientes con CA **(125)**.

En la actualidad disponemos de un arsenal terapéutico muy amplio y si consiguiéramos enfocar el tratamiento adaptado al riesgo, se podría plantear una terapia óptima individualizada en función de las CA a los pacientes, garantizando un tratamiento intensivo para la enfermedad agresiva y minimizando los efectos tóxicos **(143)**. En pacientes de muy alto riesgo se plantean medidas de doble trasplante **(67,68)** y terapias de mantenimiento **(70,71)**.

○ **Impacto del ECOG en SLP/ SG**

El ECOG es una variable que debemos tener en cuenta en la práctica diaria, no solo en ensayos clínicos, para valorar el tratamiento más adecuado. **(155)**

Es una variable pronóstico muy importante, relacionada con el paciente ya está descrito en la literatura que ECOG de 0 a 2 confieren buen pronóstico al paciente **(97)**. En nuestro estudio hemos confirmado el impacto del ECOG tanto en la SLP como en la SG. Los pacientes con ECOG <2 tienen un impacto pronóstico beneficioso tanto en la SLP (63 meses vs 23 meses) como en la SG (NA vs 46 meses) y con diferencias estadísticamente significativas. Se ha seguido manteniendo su significación estadística en el análisis multivariante tanto de SLP como en SG. En otro estudio de Ludwig et al, el ECOG también tuvo impacto pronóstico en el análisis multivariante y en el subanálisis con el tratamiento mantuvo su valor pronóstico con la quimioterapia convencional pero no con el trasplante, debido a que ese grupo de pacientes no son candidatos a TASPE **(99)**.

Por lo tanto, es un factor pronóstico muy potente, aunque en el estudio del nuevo índice R-ISS no se tiene en cuenta el ECOG **(145)**. Con nuestros resultados postulamos que habría que considerar incluirlo como variable en un nuevo score pronóstico.

La mayoría de los enfermos de nuestro estudio presentaban ECOG favorables, debido a ese estado general aceptable han podido recibir tratamientos a dosis totales y también han podido ser trasplantados lo que condiciona también una mejoría en la SLP y SG.

También en nuestro estudio los de estadios ISS y R-ISS de bajo riesgo también era más frecuente en pacientes con ECOG favorable, debido a que la enfermedad no se encuentra en estadios avanzados y por tanto el paciente presenta un mejor estado general. Comparado con los estudios la mayoría eran ensayos clínicos por tanto tienen entre sus criterios de exclusión un ECOG >3 (137-142). En un estudio de Kyle et al, los pacientes con ECOG >3 tienen un pronóstico muy desfavorable con una mediana SG de 11 meses y un riesgo relativo de 1,9 superior a cualquier otra variable incluida en el análisis (edad, albúmina, b2 microglobulina) (3).

○ **Impacto de la LDH en SLP/ SG**

En el análisis univariante para SLP encontramos una LDH con un valor significativo ($p=0.038$) y en análisis univariante para la SG encontramos una LDH ($p=0,02$) pero no se demostró ese impacto en el multivariante.

No encontramos que la LDH tenga un valor pronóstico independiente en nuestro estudio. Los resultados obtenidos pueden ser debidos a que la frecuencia que tenemos de LDH elevada ha sido ligeramente menor que en otros estudios (141,145) y el tamaño de la muestra es mucho más pequeño.

En la literatura sí que describen el impacto pronóstico negativo de la LDH elevada en la SLP y en la SG, por eso se incluyó dentro del R-ISS(145)

○ ANÁLISIS UNIVARIANTE Y REGRESIÓN DE COX

En el análisis univariante realizado para la variable **SLP** se objetivaron el ECOG ≥ 2 ($p < 0.001$), la LDH ($p = 0.038$) y el género ($p = 0.04$) como factores de riesgo de progresión. Al realizar la regresión de Cox se mantuvieron de forma significativa el impacto de un ECOG ≥ 2 (HR 2.4 [1.3-4.2] $p = 0.03$).

En el análisis univariante realizado tras introducir todas las variables para **SG** se objetivaron el ECOG ≥ 2 ($p = 0.002$), la LDH ($p = 0.02$) la edad > 65 años ($p = 0.027$) y la presencia de delección de p53 ($p = 0.033$) como factores de riesgo de muerte. Al realizar la regresión de Cox se mantuvieron de forma significativa el impacto de un ECOG ≥ 2 (HR 3.7 [1,4-9,8] $p = 0.008$) y la presencia de del p53, cuya presencia implicó un riesgo 3,5 veces mayor de muerte que aquellos que no la presentaban (HR= 3.5 [1.02-12-2] $p = 0.046$).

El ECOG ≥ 2 ha tenido significación estadística tanto en la SLP como en la SG, por lo que habría que tratar de incluirlo en un nuevo índice pronóstico,. Al igual que la P53 que ha demostrado un impacto pronóstico independiente en la SG y por lo tanto habría que plantear tratamientos más intensivos sometiéndose a específico con TASPE en tándem como dice la literatura y posible mantenimiento.

Así como otros grupos están comenzando a reconsiderar nuevos factores pronóstico para asociarlos al nuevo índice, en nuestro caso sugeriríamos la inclusión del ECOG para perfilar mejor los pacientes en el grupo R-ISS II que resulta el más heterogéneo a tenor de los resultados obtenidos.

7.CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES

1. Las características de nuestra población de pacientes con MMND son similares a las descritas en grandes series que no excluyen a los pacientes mayores de 65 años.
2. El Índice pronóstico Internacional clásico (“international score system”, ISS), discrimina tres subgrupos de pacientes con SLP significativamente diferentes, lo que confirma su valor pronóstico en esta serie de pacientes.
3. El Índice pronóstico Internacional revisado (R-ISS), discrimina tres subgrupos de pacientes con SLP significativamente diferentes, lo que confirma su valor pronóstico en esta serie de pacientes
4. En el grupo de alto riesgo (estadio III), la mediana de SG es inferior con el R-ISS que con el ISS lo que podría indicar una mayor discriminación pronóstica del R-ISS.
5. El grupo de riesgo intermedio R-ISS II resulta el más heterogéneo a tenor de los resultados, por lo que cabría considerar añadir nuevas variables como el ECOG y la PBJ para una mejor caracterización pronóstica

8. BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004; 351:1860-73. Review. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 ;352:1163.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011; 86:57-65. Review. Erratum in: *Am J Hematol.* 2014 ;8:669.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003 ;78:21-33.
4. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia.* 2009 ;23:1691-7.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346:564-9.
6. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009 ;113:5412-7.

7. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 ;356 :2582-90.
8. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996 ;335:91-7.
9. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111:2516-20.
10. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011 ;364:1046-60.
11. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1479-83.
12. Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004 ;159:373-80.
13. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994;137 (Suppl 2): S68-97. Erratum in: *Radiat Res* 1994 ;139:129.

14. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood*. 2015;125:1870-6.
15. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:175-87.
16. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*. 1998 ;91:3-21.
17. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:335-48.
18. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125:3049-58.
19. Chesi M, Bergsagel PL. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2015;37 (Suppl 1):108-14.
20. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:625-35.
21. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*. 2004;64:1546- 58.
22. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 ;23(26):6333-8.

23. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23:2210-21.
24. Uchiyama H, Barut BA, Mohrbacher AF, Chauhan D, Anderson KC. Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion. *Blood*. 1993;82:3712-20.
25. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2210-6.
26. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al; Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*. 2003;4:379-98.
27. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol*. 2006 ;77:378-86.
28. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:553-68.
29. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009 ;49:1211-25.

30. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005;23:9219-26.
31. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases. *Arch Intern Med.* 2002 ;162(11):1305-9.
32. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28:4976-84.
33. Zangari M, Saghafifar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:275-82.
34. Bladé J, de Larrea CF, Rosiñol L. Extramedullary involvement in multiple myeloma. *Hematological.* 2012;97:1618-9.
35. Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:1231-46.
36. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, et al; European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Hematological.* 2008;93:431-8.

37. Broyl A, Hose D, Lokhorst H, de Knecht Y, Peeters J, Jauch A, et al. Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. *Blood*. 2010;116:2543-53.
38. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215-24.
39. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ 3rd, et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia*. 2013;27:208-12.
40. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors. *Br J Haematol*. 1998;100:176-83.
41. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al; IMWG. 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.
42. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118:5989-95.

43. International Myeloma Working Group. 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.
44. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 ;15:538-48.
45. Kastiris E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* 2013;27:947-53.
46. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27:941-6.
47. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28:1606-10
48. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 Jan;23(1):3-9. Erratum in: *Leukemia.* 2014;28:980.

49. San Miguel JF. Introduction to a series of reviews on multiple myeloma. *Blood*.2015;125:3039-40.

50. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:1875-83.

51. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 ;352:2487-98.

52. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 ;357:2123-32. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;361:544.

53. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125:3076-84.

54. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mothy M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621-4629

55. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011; 118:5752-5758 quiz 5982.

56. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet*. 2010;376:2075-85. Erratum in: *Lancet*. 2011;378:1846.

57. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, De la Rubia J, et al; Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/ GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/ GEM study. *Blood*. 2012;120:1589-1596.

58. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016 ;127:2569-74.

59. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009 ;23:1337-41.

60. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29:1721-9.

61. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012;120:1801-9.

62. Mohty M, Harousseau JL. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Hematological*. 2014;99:408-16.

63. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:895-905.

64. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003 ;349:2495-502. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;350:2628.

65. 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.

66. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014 ;124:882-90.

67. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, Zamagni E, Gamberi B , Crippa C, et al. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial) En: Abstract & Meeting program. 58th ASH Annual Meeting & Exposition; 2016 Dec 3-5; San Diego (USA) vol. 128 no. 22 991.

68. Stadtmauer EA, Pasquini M, Blackwell B, Knust K, Bashey A, Devine SM, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). En: Abstract & Meeting program. 58th ASH Annual Meeting & Exposition; 2016 Dec 3-5; San Diego (USA). *Blood* 2016 128:LBA-1.

69. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*. 2014;32:2712-7.

70. Alexanian R, Weber D, Giralt S, Delasalle K. Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002 Jul;13(7):1116-9.

71. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 ;366:1782-91.

72. Mohty M, Richardson PG, McCarthy PL, Attal M. Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand? *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1024-9

73. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2946-55. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):3654.

74. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125:2068-74.

75. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32:587-600.

76. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, 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.

77. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 ;11:29-37. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2010 ;11:14.

78. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014 ;371:906-17.

79. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, Bos GM, Levin MD, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2016;127:1109-16.

80. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 ;389:519-527.

81. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksaç M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118:1239-47.

82. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30:1005-17.

83. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, Teixeira A, Dimopoulos MA, Blau IW, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160:649-59.

84. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014 ;123:1461-9.

85. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 ;372:142-52.

86. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017 .

87. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 ;374:1621-34.
88. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1055-66.
89. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016 ;128:37-44.
90. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Hematological.* 2015;100:1254-66.
91. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998 ;102:1115-23.
92. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma.

Leukemia. 2006 Sep;20(9):1467-73. Epub 2006 Jul 20. Erratum in: Leukemia. 2007 May;21(5):1134. Leukemia. 2006 ;20:2220.

93. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117:4691-5.

94. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17:e328-46.

95. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12:286-95.

96. Paiva B, Merino J, San Miguel JF. Utility of flow cytometry studies in the management of patients with multiple myeloma. Curr Opin Oncol. 2016;28:511-517.

97. San Miguel JF, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:569-83. .

98. Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. Hematologica. 2014 ;99:1236-8.

99. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008;111:4039-47.
100. González-Calle V, Dávila J, Escalante F, de Coca AG, Aguilera C, López R, et al. Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma. *Leukemia*. 2016;30:2026-2031.
101. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood*. 1993;81:3382-7. PubMed PMID: 8507875.
102. Paiva B, Vídriales MB, Montalbán MÁ, Pérez JJ, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al. Multiparameter flow cytometry evaluation of plasma cell DNA content and proliferation in 595 transplant-eligible patients with myeloma included in the Spanish GEM2000 and GEM2005<65y trials. *Am J Pathol*. 2012;181:1870-8.
103. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2005;106:2276-9.

104. Gonsalves WI, Morice WG, Rajkumar V, Gupta V, Timm MM, Dispenzieri A, et al. Quantification of clonal circulating plasma cells in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2011;167:500-5.
105. San Miguel JF, González M, Gascón A, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F, et al. Immunophenotypic heterogeneity of multiple myeloma: influence on the biology and clinical course of the disease Castellano-Leones (Spain) Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies. *Br J Haematol.* 1991;77:185-90.
106. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica.* 2012;97:1761-7.
107. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29(28):3805-12.
108. Smith D, Yong K. Advances in understanding prognosis in myeloma. *Br J Haematol.* 2016;175:367-380.
109. Bhutani M, Landgren O, Usmani SZ. Multiple myeloma: is it time for biomarker-driven therapy? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:e493-503.
110. Gutiérrez NC, Castellanos MV, Martín ML, Mateos MV, Hernández JM, Fernández M, et al. Prognostic and biological implications of genetic

abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia*. 2007;21:143-50.

111. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010;28:4630-4.

112. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120:9-19.

113. Moreau P, Attal M, Garban F, Hulin C, Facon T, Marit G, et al. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. *Leukemia*. 2007;21:2020-4.

114. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91:719-34.

115. 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(6):884-92.

116. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, Magrangeas F, Sebban C, Lioure B, et al . Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood*. 2011;10;117:2009-11.

117. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Therneau TM, Singh PP, Dispenzieri A, Kumar SK. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. *Leukemia*. 2014 ;28:398-403.

118. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood*. 2002;100:1579-83.

119. Parkins E, Boll M, O'Connor SJ, Rawstron AC, Owen RG. Extramedullary plasmacytoma with a t(11;14)(q13;q32) and aggressive clinical course. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:1360-2.

120. Kaufman GP, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, et al. Impact of cytogenetic classification on outcomes following early high-dose therapy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2016;30:633-9.

121. Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G, Protheroe RK, Stockley DM, Harrison CJ, et al. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long-term stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematologica* 2010;95:1221-5.

122. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol*. 2013;97:313-23

123. Lodé L, Eveillard M, Trichet V, Soussi T, Wuillème S, Richebourg S, et al. Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma. *Hematologica* 2010;95:1973-6.

124. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutiérrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Hematologica* 2012;97:1272-7.

125. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955-62

126. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006;108:1724-32.

127. Caltagirone S, Ruggeri M, Aschero S, Gilestro M, Oddolo D, Gay F, et al. Chromosome 1 abnormalities in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with novel therapies. *Hematologica* 2014;99:1611-7.

128. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, Murison A, Begum DB, Dahir NM, et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome:

Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol.* 2015;33:3911-20.

129. Boyd KD, Ross FM, Walker BA, Wardell CP, Tapper WJ, Chiecchio L, et al. Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival. *Clin Cancer Res.* 2011;17:7776-84.

130. Kaufmann H, Krömer E, Nösslinger T, Weltermann A, Ackermann J, Reisner R, et al. Both chromosome 13 abnormalities by metaphase cytogenetics and deletion of 13q by interphase FISH only are prognostically relevant in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2003;71:179-83.

131. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.* 2012;119:2100-5. Erratum in: *Blood* 2014;123:1621.

132. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, et al Stewart. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007;109:2276-84.

133. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, Brioli A, Johnson DC, Kaiser MF, et al. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia.* 2014;28:384-90.

134. 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 ;36:842-54.

135. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412-20. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005;23:6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve].

136. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia*. 2007;21:529-34.

137. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Hematological*. 2010;95:1150-7.

138. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, Bertsch U, Hielscher T, van der Holt B, et al Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119:940-8.

139. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*. 2012;26:349-55.

140. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al . Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*. 2013;27:711-7.

141. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A, et al . Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*. 2014 ;32:2173-80.

142. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 ;28:269-77.

143. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo ClinProc*. 2013;88:360-76. Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2013;88:777. Stewart, Keith [corrected to Stewart, A Keith].

144. Periago A, Campillo JA, Mrowiec A, Gimeno L, Montes NR, Martínez-Sánchez MV, et al. Circulating aberrant plasma cells allows risk stratification of patients with myeloma. *Am J Hematol*. 2016

145. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863-9.

146. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med.* 1991;115:931-5.

147. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol.* 2010;85:114-9.

148. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia 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 response are associated with longer survival. *J Clin Oncol.* 2008;26:5775-82.

149. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011;117:3025-31.

150. Moreau P, Attal M, Pégourié B, Planche L, Hulin C, Facon T, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM2005-01 trial. *Blood* 2011 ;117:3041-4

151. Kumar S, Mahmood ST, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2008;42:413-20.

152. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, Vídriales MB, Montalbán MÁ, Martínez-López J, Mateos MV, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predicts unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Blood 2012;119:687-91.

153. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, Weber MA, Hielscher T, Shah R, et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. Hematological. 2012;97:1757-60.

154. Rajkumar SV, Buadi F. Multiple myeloma: new staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20:665-80.

155. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-55.

156. (documentacion.diputacionalicante.es/pr_pobl.asp) .Diputación de Alicante.

157. Datos del Centro Regional de estadística de Murcia (<http://econet.carm.es>)

158. Chauveau D, Choukroun G. Bence Jones proteinuria and myeloma kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:413-5. Review.

159. Ganeval D, Lacour B, Chopin N, Grünfeld JP. Proteinuria in multiple myeloma and related diseases. *Am J Nephrol*. 1990;10 Suppl 1:58-62.

160. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, et al Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102:593-599.

161. Walker I, Coady A, Neat M, Ladon D, Benjamin R, El-Najjar I, et al Is the revised International staging system for myeloma valid in a real-world population? *Br J Haematol*. 2016.

162. Hájek R, Jarkovsky J, Bouwmeester W, Treur M, Lucy DC, Campioni M, et al. The Value of Risk Stratification Tools in Multiple Myeloma (MM) in the Real-World: Validation of the Revised-International Staging System (R-ISS) at Initiation of Treatment and Relevance of the ISS and the R-ISS for Risk Stratification in the Relapsed Setting Using Data from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG) *Blood* 2016 128:2418.

163. Radocha J, Maisnar V, Pour L, Adam Z, Spicka I, Straub J, et al. Multiple Myeloma R-ISS Prognostic Stratification System in Real Life Population. *Blood* 2016;128:3333

164. Ozaki S, Saitoh T, Handa H, Murakami H, Suzuki K, Takezako N, et al. A Revised International Staging System of Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents and Autologous Stem Cell Transplantation in Japan: A Multicenter Retrospective Collaborative Study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood* 2015;126:4199;

165. Gonzalez-Calle V, Slack A, Luft S, Pearse K, Ketterling R, Jaun T, et al. Evaluation of Revised International Staging System for Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients Clinical Autologous Transplantation. En: Abstract & Meeting program. 58th ASH Annual Meeting & Exposition; 2016 Dec 3-5; San Diego (USA).

166. Jung SH, Kim K, Kim JS, Kim SJ, Cheong JW, Kim SJ, et al A prognostic scoring system for patients with multiple myeloma classified as stage II with the Revised International Staging System. *Br J Haematol.* 2017.

167. Ozaki S, Saitoh T, Handa H, Suzuki K, Takezako N, Sunami K, et al. A New Prognostic Scoring System for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents and Autologous Stem Cell Transplantation: A Multicenter Retrospective Collaborative Study of the Japanese Society of Myeloma. En: Abstract & Meeting program. 58th ASH Annual Meeting & Exposition; 2016 Dec 3-5; San Diego (USA).

168. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al . Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol.* 2013;31:2806-9.