

**Universidad de La Laguna**

**Departamento de Medicina Interna, Dermatología y  
Psiquiatría**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PARA DETERMINAR LA  
INCIDENCIA DEL MIELOMA Y DEL MIELOMA  
QUIESCENTE, EN EL ÁREA NORTE DE LA PROVINCIA  
DE SANTA CRUZ DE TENERIFE**

Tesis presentada por

**Marta Fernández González**

Para optar al grado de Doctora

Directores: Doctor Miguel T. Hernández García y Doctor Luis Hernández Nieto



DR. D. MIGUEL T. HERNÁNDEZ GARCÍA, PROFESOR ASOCIADO DE  
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**CERTIFICO:**

Que Dña. Marta Fernández González, licenciada en Biología, ha realizado bajo mi codirección los trabajos conducentes a la realización de la TESIS DOCTORAL: “ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PARA DETERMINAR LA INCIDENCIA DEL MIELOMA Y DEL MIELOMA QUIESCENTE, EN EL ÁREA NORTE DE LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE”.

Revisado el presente trabajo, estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surja los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado, en La Laguna a 4 de Febrero de 2014.



Fdo. Dr. D. Miguel T. Hernández García

PROF. DR. D. LUIS HERNÁNDEZ NIETO, CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE  
LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**CERTIFICO:**

Que Dña. Marta Fernández González, licenciada en Biología, ha realizado bajo mi codirección los trabajos conducentes a la realización de la TESIS DOCTORAL:  
“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PARA DETERMINAR LA INCIDENCIA DEL MIELOMA Y DEL MIELOMA QUIESCENTE, EN EL ÁREA NORTE DE LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE”.

Revisado el presente trabajo, estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surja los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado, en La Laguna a 4 de Febrero de 2014.



Fdo. Dr. D. Luis Hernández Nieto

## AGRADECIMIENTOS

Cuando empecé esta tesis doctoral no me imaginaba hasta qué punto me iba a ver superada en algunos momentos. He necesitado paciencia, esfuerzo y constancia, pero sobre todo ayuda por parte de mis directores de tesis, compañeros y otros profesionales que desinteresadamente se han volcado conmigo y apoyo emocional por parte de todos los que me aprecian. Gran parte de la gente, afortunadamente, se entremezcla en ambos grupos. Por este motivo, forman parte integrante de esta tesis un numeroso grupo de personas a las que quiero dar las gracias.

A todo el personal del servicio de Hematología: doctores, administrativos, enfermeras, auxiliares, a mi compañera de ensayos... porque me ayudaron no sólo con la tesis sino que hacen día a día que mi trabajo sea más fácil.

Al personal de archivo del HUC por la cantidad de historias que tuvieron que mover para que yo pudiera realizar esta tesis.

A todo el personal del hospital de La Palma y del HUNSC que pusieron su granito de arena para que todo saliera bien: personal de archivo, de seguridad, administrativos... y en especial al Dr. García Talavera y a la Dra. María Tapia (“granazo” de arena) que siempre me hace sentir como en casa.

A Alejandro por sus consejos de estadística, personal de la ULL, de Sanidad... que me ayudaron aspectos totalmente nuevos para mí.

A José Luis García por sugerirnos hacer un estudio epidemiológico en nuestra región y a Celgene por la financiación del mismo.

A mis directores de tesis, el Dr. Miguel T. Hernández y al Dr. Luis Hernández Nieto por el apoyo, supervisión y consejos dados sobre la realización de la misma. En especial a Miguel, por no dejar que mi pesimismo pudiera conmigo en algunos momentos, su experiencia compartida y su cariño personal.

***Llegar juntos es el principio. Mantenerse juntos, es el progreso. Trabajar juntos es el éxito”. Henry Ford.***

También quiero dar las gracias a todas aquellas personas que sin aportar conocimientos científicos, han influido positivamente en mi vida y por tanto en la realización de esta tesis. Por su ejemplo, su paciencia y su amor impagable.

A mis padres, por ser “doctores de la vida” y mi ejemplo a seguir. Por apoyarme en todas mis decisiones y quererme infinitamente. Espero que estén tan orgullosos de mí como yo de ellos, porque no podrían ser mejores.

A mis hermanos, por cuidar de mí con tanto mimo, por estar siempre ahí y abrirme camino en la vida, porque sus similitudes y diferencias han formado mi persona.

A mis sobrinas, por la felicidad inmensa que me da el sólo hecho de pensar en ellas. Y para que perdonen mis ausencias en cumpleaños y otros momentos importantes de sus vidas. Aunque no me vean, yo siempre estoy.

A mis abuelos, tanto a los que conocí y sigo disfrutando como los que se fueron rápido o a los que no llegué a conocer, porque todos dejaron una huella imborrable.

A mis amigos, si me queda alguno después de esta tesis, por soportar mis días malos y compartir los buenos, gracias por esperarme.

A Zaira, por decidir andar conmigo el camino, apartando las piedras cuando es posible y ayudándome a rodearlas cuando no lo es. Por todo.

*Una familia feliz es una larga conversación que siempre parece demasiado corta. André Maurois*

**Gracias a todos los enfermos y a sus familias por compartir en esta tesis y en mi trabajo diario, su dolor, sus recuerdos y sus esperanzas. Sólo espero que los progresos que proporciona la investigación médica puedan algún día, aunque sea mínimamente, compensar su generosidad.**

# ***I.- Índice***

---

---

<b>I.- ÍNDICE</b> .....	1
<b>II.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>III.- INTRODUCCIÓN</b> .....	10
1.- Gammapatías monoclonales. Clasificación.....	11
2.- Etiología y epidemiología del mieloma.....	18
2.1.- Factores del estilo de vida.....	19
2.2.- Ocupación y ambiente.....	20
2.3.- Función inmune e historia médica.....	22
2.4.- Historia familiar.....	22
3.- Patogenia del mieloma.....	23
4.- Manifestaciones clínicas del mieloma múltiple.....	26
5.- Diagnóstico de laboratorio.....	28
6.- Factores pronósticos.....	31
7.- Tratamiento del mieloma múltiple.....	34
7.1.- Tratamiento inicial para pacientes no candidatos a trasplante.....	35
7.2.- Tratamiento inicial para pacientes candidatos a trasplante.....	37
7.3.- Tratamiento de consolidación y mantenimiento.....	41
7.4.- Tratamiento de las recaídas/refractoriedad.....	42
7.5.- Trasplante.....	45
<b>IV.- OBJETIVOS</b> .....	47
1.- Justificación.....	48
2.- Objetivo principal y secundarios.....	49
<b>V.- PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	50
1.- Pacientes.....	51
2.- Métodos.....	51
2.1.- Criterios de búsqueda bibliográfica.....	54
2.2.-Análisis estadístico.....	55



<b>VI.- RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
1.- Estudio descriptivo de las variables.....	58
1.1.- Relacionadas con el paciente.....	58
1.2.- Relacionadas con la enfermedad.....	64
1.2.1.- Principales variables cualitativas.....	64
1.2.2.- Principales variables cuantitativas.....	67
1.2.3.- Mieloma quiescente.....	69
2.- Principales correlaciones.....	69
3.- Tratamiento de primera línea.....	71
4.- Respuesta a primera línea.....	73
5.- Trasplante.....	74
6.- Tratamiento de segunda línea.....	74
7.- Respuesta a segunda línea.....	77
8.- Otros tratamientos.....	77
8.1.- Radioterapia.....	77
8.2.- Bifosfonatos.....	78
9.- Mortalidad.....	78
10.- Incidencia.....	78
11.- Supervivencia.....	85
11.1.- Análisis univariante en relación a la supervivencia global.....	86
11.2.- Análisis univariante en relación a la SV desde tratamiento.....	89
11.3.- Análisis univariante en relación a la SLP desde tratamiento.....	90
11.4.- Supervivencia de MM quiescentes y sintomáticos.....	93
11.5.- Análisis multivariante en relación a la supervivencia global.....	94
11.5.1.- Subgrupo de pacientes trasplantados.....	95
<b>VII.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>97</b>
1.- Características de los pacientes.....	98
2.- Características de la enfermedad.....	99
3.- Tratamiento de 1ª línea.....	100

---

4.- Tratamiento de 2ª línea.....	101
5.- Otros tratamientos.....	102
6.- Estudio de la incidencia.....	102
7.- Supervivencia.....	105
7.1.- Supervivencia global y factores pronósticos.....	105
7.2.- Supervivencia global desde tratamiento.....	107
7.3.- Supervivencia libre de progresión desde tratamiento.....	108
7.4.- Análisis multivariante en relación a la supervivencia global.....	108
<b>VIII.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>109</b>
<b>IX.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>112</b>
<b>X.- ANEXOS.....</b>	<b>123</b>
<b>XI.- APÉNDICE.....</b>	<b>129</b>

## ***II. Abreviaturas***

---

**Abreviaturas**

AAS	ácido acetilsalicílico
AL	amiloïdosis sistémica de tipo AL
ALB	albúmina al diagnóstico
ALB_OR24	albúmina en orina 24 horas
AMO	aspirado de médula ósea
AP	atención primaria
AREB	anemia refractaria con exceso de blastos
BJ	bence jones
BMO	biopsia de médula ósea
BUMEL	busulfán + melfalán
B2M	beta 2 microglobulina
CA	calcio al diagnóstico
CF/CMF	citometría de flujo
CFM	ciclofosfamida
CIE-9	<i>clasificación internacional de las enfermedades</i> , novena edición
CIRS	escala de valoración acumulativa de enfermedades
CLL	cadena ligera libre
CM	componente monoclonal
CMF	citometría de flujo
COMP_M	componente monoclonal en suero al diagnóstico
COMP_M_OR	componente monoclonal en orina al diagnóstico
COM_PUNT	puntuación de comorbilidades al diagnóstico (CIRS)
CP_AMO	células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico
CP/CPs	célula plasmática/células plasmáticas
CPa	células plasmáticas aberrantes
CPMO	células plasmáticas de médula ósea
CRD	cuaderno de recogida de datos
CRE	creatinina al diagnóstico

CP_SP	células plasmáticas en sangre periférica
ECZ	electroforesis capilar de zona
EE	enfermedad estable
EGA	electroforesis en gel de agarosa
eGFR	índice de filtrado glomerular
EICH	enfermedad de injerto contra huésped
EMEA	agencia europea del medicamento
EP	enfermedad progresiva
GEM	grupo español de mieloma
GM	gammapatía monoclonal
GMSI	gammapatía monoclonal de significado incierto
HB_DIAG	hemoglobina al diagnóstico
HGLP	Hospital General de La Palma
HUC	Hospital Universitario de Canarias
HUNSC	Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
IC	intervalo de confianza
ICT	irradiación corporal total
IF_CP	células plasmáticas patológicas por inmunofenotipo al diagnóstico
IF/IFE	inmunofijación
Igs/IG	inmunoglobulinas
IGA	inmunoglobulina tipo A al diagnóstico
IGG	inmunoglobulina tipo G al diagnóstico
IGM	inmunoglobulina tipo M al diagnóstico
IMiD	fármacos inmunomoduladores
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INE	instituto nacional de estadística
KAPP	cadena ligera Kappa en suero al diagnóstico
KAP_LAMB	cociente cadenas ligeras kappa/lambda en suero al diagnóstico
KAP_ORI	cadena ligera Kappa en orina al diagnóstico

---

K_L_ORIN	cociente cadenas ligeras kappa/lambda en orina al diagnóstico
K_LIBRE	cadena ligera kappa libre en suero al diagnóstico
K_L_LIBRE	cociente cadenas ligeras kappa/lambda libres al diagnóstico
LAMB	cadena ligera lambda en suero al diagnóstico
LAM_ORI	cadena ligera lambda en orina al diagnóstico
L_LIBRE	cadena ligera lambda libre en suero al diagnóstico
LEU_DIAG	leucocitos al diagnóstico
LDH	lactato deshidrogenasa (como variable referida al diagnóstico)
LLC	leucemia linfocítica crónica
LNH	linfoma no Hodgkin
M	melfalán
MBRP	muy buena respuesta parcial
MDRD	<i>modification of Diet in Renal Disease</i>
MM	mieloma múltiple
MMQ-MQ	mieloma quiescente
MMS	mieloma múltiple sintomático
MO	médula ósea
MP	melfalán + prednisona
MW	macroglobulinemia de Waldenström
nRC	respuesta completa no confirmada
P	prednisona
PAD	bortezomib + adriamicina + dexametasona
PCR	proteína C reactiva (como variable referida al diagnóstico)
PE	progresión de la enfermedad
PET	tomografía por emisión de positrones
PETHEMA	programa para el estudio de la terapéutica en hemopatía maligna
P_TOT	proteínas totales al diagnóstico
RCr	respuesta completa rigurosa
RC	respuesta completa

RD	revlimid + dexametasona
Rd	revlimid + bajas dosis de dexametasona
RMN	resonancia magnética nuclear
RP	respuesta parcial
Rv	recidiva tras respuesta completa
SD	síndrome
SEER	surveillance epidemiology and end result
SG	supervivencia global
SLE	supervivencia libre de evento
SLP	supervivencia libre de progresión
SLP_T	supervivencia libre de progresión desde tratamiento
SMD	síndrome mielodisplásico
SV	supervivencia global
SV_T	supervivencia global desde tratamiento
TAC/TC	tomografía axial computarizada
TIE_MC_DX	tiempo transcurrido desde 1ª visita al médico de cabecera y el diagnóstico
VAD	vincristina + adriamicina + dexametasona
VBAD	vincristina + carbustina + adriamicina + dexametasona
VBMCP	vincristina + carbustina + melfalán + ciclofosfamida + prednisona
VSG	velocidad de sedimentación globular (como variable referida al diagnóstico)

## ***III. Introducción***

---



## 1.- Gammapatías monoclonales

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la existencia de un clon de células plasmáticas (CPs) productoras de una proteína homogénea de carácter monoclonal (componente M o paraproteína) detectable en sangre y/u orina.

El prototipo de GM es el mieloma múltiple (MM), sin embargo, la entidad más frecuente es la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). De hecho, el 60% de una serie de 1056 pacientes de la Clínica Mayo diagnosticados de una GM tenían una GMSI<sup>1</sup>. El mieloma quiescente (MQ) es un trastorno menos frecuente, que supone en torno a un 6% de las GM<sup>2</sup>. La distribución por diagnósticos entre 1684 personas con un CM en la clínica Mayo (Rochester, USA)<sup>2</sup>, fue de GMSI en el 51% de los casos, MM en el 18%, MQ un 6% y un 1% plasmocitomas. El 24% restante fueron diagnosticados de amiloidosis (11%), síndromes linfoproliferativos (4%), macroglobulinemias de Waldenström (3%) y otras entidades (6%)<sup>2</sup>.

La GMSI representa una entidad de alta prevalencia. Kyle comunicó en el año 2006 que el 3,2% de la población mayor de 50 años del condado de Olmsted (Minnesota) presentaba una GMSI<sup>3</sup>. Respecto al MM el instituto nacional de estadística (INE) ha publicado en el año 2007 un total de 1584 defunciones debidas a MM<sup>3.1</sup>, y en el ámbito Europeo, según la Red Europea de Registros de Cáncer (European Network of Cancer Registries) se diagnostican en Europa unos 21.500<sup>3.2</sup> casos nuevos de MM al año, con unas 15.000 muertes anuales relacionadas con esta enfermedad. Por tanto, la incidencia anual es aproximadamente de 4 casos por 100.000<sup>4</sup> habitantes/año. En Estados Unidos, según la SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) esta incidencia se sitúa en 5,8 casos por 100.000 habitantes/año<sup>4.1</sup> (según casos registrados entre 2005 y 2009).

## Clasificación

La clasificación actual de las gammapatías monoclonales se detalla en la tabla I.

Con el fin de definir las diferentes gammapatías monoclonales, el International Myeloma Working Group (IMWG) ha considerado los criterios diagnósticos para cada una de ellas<sup>5</sup>. Así, la GMSI se define por tener un componente monoclonal sérico  $\leq 3$  mg/dl, infiltración de la médula ósea (MO)  $<10\%$  de CPs y ausencia de afectación de tejidos u órganos relacionada con el MM (insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia, lesiones óseas e hiperviscosidad). Los pacientes con MQ deben tener un componente monoclonal en suero (Ig G o Ig A)  $\geq 3$  mg/dl **Y/O** Infiltración de la MO por  $\geq 10\%$  de CPs y ausencia de afectación de tejidos u órganos relacionada con el MM. Por otra parte, el MM sintomático viene determinado por una infiltración de la MO por CPs  $\geq 10\%$ , presencia de un componente monoclonal en suero y/u orina (excepto en pacientes con MM no secretor) y evidencia de afectación de tejidos u órganos atribuibles al MM como insuficiencia renal (R), hipercalcemia (C), anemia (A), lesiones óseas (B: “bone”) e hiperviscosidad, “CRAB” en sus siglas en inglés. Los valores del CM y el grado de infiltración son arbitrarios, y se acepta el diagnóstico de MM con valores inferiores a los fijados siempre que exista afectación orgánica atribuible al MM.

Los síntomas CRAB se definen como:

- Hipercalcemia: calcio  $\geq 11,5$  mg/dl
- Insuficiencia Renal: creatinina  $\geq 2$  mg/dl
- Anemia: hemoglobina  $\leq 2$  g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o  $\leq 10$  g/dl
- Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas por “compresión”
- Otras: hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes ( $> 2$  episodios en 12 meses), plasmocitomas extramedulares.

Desde el congreso del IMWG en París, 2011, existen algunas modificaciones respecto a los criterios diagnósticos que, aunque fueron posteriores a la recogida de datos y por tanto no aplican para esta tesis, creo conveniente resaltar:

- Para definir la GMSI de cadenas ligeras, la inmunofijación (IFE) en suero debe ser negativa para inmunoglobulinas (Igs).

- Para diagnosticar una enfermedad clonal plasmocelular debe existir un cociente alterado de cadenas ligeras libres (CLL), una de las CLL debe estar aumentada y además el IFE en suero debe ser negativo para las Igs.

- La inmunoparesia no se considera criterio de MM.

- En cuanto a la afectación de MO, el nivel de 10% para considerarse MM puede ser por aspirado (AMO) o por biopsia (BMO), el que sea mayor, y debe ser clonal. Además se establece un número mínimo de 200 células a contar. La clonalidad debe demostrarse en la BMO por inmunohistoquímica o IF o mediante citometría de flujo (CMF). Si se cumplen otros criterios de MM y la afectación de la MO no es clara, sirve la biopsia de una lesión ósea o plasmocitoma no óseo, salvo que sea solitario demostrado por PET-TC o resonancia magnética nuclear (RMN).

- Si se sospecha MM y hay menos del 10% de CPs clonales, hay que repetir el AMO y/o hacer BMO, si se demuestra plasmocitoma en una lesión ósea (y no es única), es MM. Si no hay plasmocitomas pero hay algún evento definitorio de MM, se considera MM. Si hay tres o más lesiones líticas y se descarta metástasis (puede ser preciso hacer biopsia de la lesión), se considera MM.

- En cuanto a la insuficiencia renal se considerará su existencia si hay un descenso del índice de filtrado glomerular ( $eGFR \geq 35\%$  en un año sin motivo. Se calcula como el MDRD estándar. También se considerará tener un eGFR de 50 ml/min o menos. Debe existir además proteinuria de Bence Jones (BJ) o biopsia renal demostrativa.

- Para la osteopatía se establece que si sólo hay una lesión hay que hacer biopsia. Si existe osteopenia grave, precisa fractura compresiva. Si el estudio se hace por resonancia magnética nuclear (RMN), para el diagnóstico de MM se requieren 3 lesiones o una gran lesión. Si el estudio se hace por PET-TC se acepta una lesión >1 cm o 3 o más lesiones si son < 1 cm.

- La hipercalcemia se define como valor del calcio > 0,25 mmol/l del valor superior o > 2,75 mmol/l (>11 mg/dl) corregido por albúmina y pH si se dispone.

- No son considerados eventos definitorios de MM la amiloidosis y la enfermedad por depósito de Igs, las infecciones recurrentes (>2 en 12 meses) ni los síntomas neurológicos. La hiperviscosidad debe ser sintomática.

**Tabla I. Clasificación de las gammopatías monoclonales (I/II)**

Gammopatías monoclonales benignas.
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
Gammapatía monoclonal secundaria.
Gammopatías monoclonales malignas
Mieloma múltiple
Mieloma múltiple sintomático
Mieloma quiescente
Leucemia de células plasmáticas
Mieloma no secretor
Mieloma IgD
Mieloma IgM
POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, cambios en la piel, componente monoclonal)

**Tabla I. Clasificación de las gammopatías monoclonales (II/II)**

Gammopatías monoclonales malignas
Plasmocitoma
Plasmocitoma óseo solitario
Plasmocitoma extra óseo
Asociados a síndromes linfoproliferativos
Macroglobulinemia de Walsdeström
Amiloidosis
Enfermedad de las cadenas pesadas

Podemos decir por tanto que el Mieloma Múltiple *smoldering* o quiescente es una neoplasia de células plasmáticas asintomática que cumple todos los criterios diagnósticos de un MM, pero sin presentar lesiones osteolíticas, anemia, insuficiencia renal o hipercalcemia (síntomatología CRAB). El riesgo de progresión a MM sintomático es aproximadamente del 10% por año<sup>6</sup> y debido a su alto riesgo de progresión, los pacientes diagnosticados de MM *smoldering* necesitan un seguimiento estricto y frecuente.

Se han realizado varios estudios con el objetivo de identificar parámetros que pudieran distinguir con mayor precisión qué pacientes diagnosticados de MM *smoldering* necesitarían un tratamiento precoz por presentar alto riesgo de progresión a MM sintomático. Estos parámetros permitirían, así mismo, identificar otro grupo de pacientes con bajo riesgo de progresión que podrían permanecer en abstención terapéutica. Entre estos parámetros se incluyen la cuantificación del componente

monoclonal, la presencia de proteinuria de Bence-Jones ( $> 50$  mg/24 horas)<sup>6,7</sup>, el isotipo de inmunoglobulina monoclonal (IgA), la presencia de un MM *evolving* o la infiltración en MO por CPs.

Recientemente se ha desarrollado un estudio donde se demuestra que, en el momento del diagnóstico, el porcentaje de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes (CPa) dentro del compartimento de CPs de la MO (CPa/CP MO) discrimina dos grupos de pacientes con diferente riesgo de progresión a MM sintomático: así la supervivencia libre de progresión a MM sintomático a 5 años es del 64% para los pacientes con un porcentaje CPa/CP MO  $\geq 95\%$  frente al 11% para los pacientes en que dicho porcentaje sea inferior al 95% ( $p < 0,0001$ ). Además, la presencia de inmunoparesia en el momento del diagnóstico de MM *smoldering* supone un factor de riesgo de progresión a MM sintomático con valor pronóstico independiente<sup>8</sup>.

Basándose en estos dos últimos parámetros (CPa/CP MO  $\geq 95\%$  e inmunoparesia), se ha propuesto un sistema de estratificación que distingue en el momento del diagnóstico de MM *smoldering*, tres grupos de pacientes con diferente riesgo de progresión a MM sintomático: la supervivencia libre de progresión a 5 años sería del 9% para los pacientes con ningún factor de los propuestos, del 42% para aquéllos con un factor de riesgo y del 82% para los pacientes que presenten ambos factores de riesgo<sup>8</sup>. De forma similar el riesgo de progresión se multiplica cuando coexisten un alto CM ( $>3$ g/dl) e infiltración medular  $>10\%$  de CP.

En otros estudios similares, se han obtenido resultados que relacionan también el valor de las cadenas libres ligeras en suero con la progresión de MQ a MM. Si se toman como factores de riesgo en este caso un alto CM ( $>3$ g/dl), infiltración medular  $>10\%$  de CP y un valor anormal de las cadenas libres ligeras en suero, se obtiene un riesgo de

progresión de MQ a MM sintomático de 25%, 51 % y 76% con uno, dos o tres factores de riesgo respectivamente.<sup>9,10</sup>

Como ya hemos visto, no existe indicación de tratamiento, en el momento actual, para los pacientes con MM *smoldering*; el manejo de los mismos se reduce a un seguimiento estrecho con el objetivo de detectar la progresión a MM sintomático, momento en que se hace preciso iniciar el tratamiento. Globalmente, la mediana de tiempo hasta la progresión a MM sintomático viene a ser de unos 18 meses. Se están realizando ensayos clínicos para tratar precozmente a los pacientes con MM *smoldering*, con el objetivo de prolongar el tiempo hasta la progresión a MM sintomático. En este sentido, el grupo sueco realizó un estudio prospectivo multicéntrico en el que 50 pacientes con MM estadio I fueron aleatorizados a recibir tratamiento con melfalán y prednisona (MP) versus abstención hasta progresión y, en este último grupo de pacientes, en el momento de la progresión recibían melfalán y prednisona; no observaron diferencias en cuanto a las respuestas observadas, la duración de las mismas ni supervivencia entre los dos grupos de pacientes (los que recibían precozmente la combinación MP y aquellos que la recibían de manera diferida)<sup>11</sup>. Más recientemente, el grupo de la Clínica Mayo ha comunicado los resultados finales de un ensayo clínico fase II en el cual 31 pacientes con MM *smoldering* o indolente recibían tratamiento con talidomida con el objetivo de prolongar el tiempo hasta la progresión a MM sintomático. La tasa global de respuestas observadas fue del 66% (incluyendo las respuestas menores), no observándose ninguna RC, y la supervivencia libre de progresión estimada a 1 y 2 años fue del 80 y 63%, respectivamente.<sup>12</sup>

En resumen, en estos dos ensayos no se observa un claro beneficio del tratamiento precoz de estos pacientes, si bien, en ninguno de los dos ensayos se hace estratificación de los pacientes tratados en función de su riesgo de progresión a MM sintomático, y

podiera ser que mientras que en los pacientes de bajo riesgo el beneficio de un tratamiento precoz fuera escaso, los de alto riesgo se beneficiarán de una adecuada terapia anti-mieloma con nuevos agentes. Esto se ha visto en un nuevo estudio realizado en España (PETHEMA/GEM) en el que se han incluido pacientes con MQ con alto riesgo de progresión (CPs en MO  $\geq 10\%$  y CM  $\geq 30$  g/l ó bien CPs en MO  $\geq 10\%$  ó CM  $\geq 30$  g/l acompañado de un cociente de CP aberrantes/ CP normales  $\geq 95\%$  e inmunoparesia) estratificados en grupo de tratamiento (revlimid +dexametasona) vs grupo control (abstención terapéutica) y donde se ha visto que el porcentaje de progresión a 32 meses es del 7% frente al 59% y la supervivencia global a 3 años es de 93% frente a 76%<sup>13</sup>. Actualmente hay diferentes estudios en marcha para el tratamiento de pacientes con MMQ de alto riesgo de progresión con diferentes fármacos como BHQ880, siltuximab, MLN9708 o elotuzumab<sup>13.1</sup> de los que podremos ver los resultados en los próximos años.

Hoy sabemos que hay diferentes factores que nos pueden ayudar a identificar el riesgo que un paciente con MM *smoldering* tiene de progresar a MM sintomático (elevado CM, alta infiltración medular, porcentaje de CPa/CP MO  $\geq 95\%$  e inmunoparesia), y en base a ellos estratificar a los pacientes en grupos de riesgo. Dada la diferente evolución de estos pacientes no parece lógico mantener frente a ellos una actitud homogénea.

## 2.- Etiología y epidemiología

La GMSI es una de las alteraciones pre malignas más frecuentes en los países desarrollados, con una incidencia de 1-3% de los adultos mayores de 50 años en Europa, Estados Unidos (EE. UU.)<sup>14,15</sup> y Japón<sup>16</sup>. La incidencia aumenta con la edad<sup>3</sup>,<sup>14</sup>, es dos veces superior en africanos y afroamericanos que en raza caucásica<sup>17, 18</sup> y



menos frecuente en asiáticos<sup>19</sup>. En un reciente estudio poblacional dirigido a conocer la prevalencia de la GMSI, Kyle y cols.<sup>3</sup> estudiaron el 77% de la población mayor de 50 años de Minnesota (EE. UU.), identificando una GMSI en el 3,2% de los individuos estudiados, con una incidencia discretamente mayor en el sexo masculino. En dicho estudio se observó un aumento de la prevalencia en relación con la edad, alcanzando el 5,3% en mayores de 70 años y superando el 7% en mayores de 85 años. La frecuencia en afroamericanos fue 3 veces superior a la de los individuos de raza caucásica.

Por otra parte, el MM es el segundo cáncer hematológico más frecuente tras los linfomas, representando aproximadamente el 10% de las neoplasias sanguíneas y el 1% de todas las neoplasias<sup>20</sup>. La incidencia estimada es de 4-6 casos por 100000 habitantes/año, con 19920 nuevos casos y 10690 defunciones por MM registradas en EE. UU. en el año 2008<sup>1, 21, 22</sup>. En España, el INE ha estimado que en el año 2007 se produjeron 1584 defunciones por MM (794 en hombres y 790 en mujeres). La mediana de edad de presentación del MM es de 70 años y aproximadamente un 15% de los pacientes son menores de 60 años<sup>21</sup>. Respecto al MQ, la falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos impide una estimación fiable sobre su incidencia, aunque se considera que hasta un 15% de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico son, en realidad, asintomáticos<sup>7, 23</sup>.

## **2.1.- Factores del estilo de vida**

### **Obesidad y dieta**

Hay estudios epidemiológicos que describen un aumento de riesgo relativo de MM entre las personas obesas<sup>24- 27</sup>, aunque hay diferencias raciales<sup>28</sup>. Se teoriza sobre la posibilidad de que la obesidad favorezca la acumulación de tóxicos liposolubles, o bien, que afecte al metabolismo de otras sustancias. En cuanto a la asociación con la dieta, se ha comunicado una asociación positiva significativa entre el consumo de grasas y el

MM<sup>29-31</sup>, con una asociación inversa para el consumo de vegetales<sup>29-31</sup>. Pero estos resultados no se mantienen en todos los estudios<sup>32</sup>. Otros trabajos han encontrado una asociación inversa para el consumo de pescado blanco capturado en alta mar.

### **Tabaco y alcohol**

No hay estudios disponibles que demuestren asociación causal entre el MM y el consumo de tabaco<sup>29, 32</sup> ni tampoco un aumento del riesgo relativo de MM asociado con el consumo de alcohol<sup>29, 32</sup>. Por el contrario sí se han encontrado asociaciones inversas entre el MM y el alcohol en algunos estudios.<sup>32</sup>

## **2.2.- Ocupación y ambiente**

### **Agricultura y ganadería**

Las conclusiones que se obtienen de diversos estudios realizados que pretenden relacionar el MM con el uso de abonos y pesticidas son heterogéneos<sup>34-37</sup>. Aunque los primeros análisis mostraban un aumento de riesgo relativo de MM, esto no se ha confirmado en estudios posteriores. A esto se suma la dificultad de que tanto granjeros como agricultores realizan actividades con múltiples agentes químicos y microorganismos, lo que supone una amplia clasificación de las exposiciones y, a su vez, una complicada interpretación de los resultados. Además de estas variables, los estudios de exposición a pesticidas, están generalmente sesgados por mediciones de exposición incompletas o indirectas, particularmente cuando se usan como categorías de exposición las licencias de uso de pesticidas o la profesión.

El uso de fitosanitarios siempre ha estado bajo sospecha como uno de los factores tóxicos relacionados con el MM, sin embargo, no se ha identificado el mecanismo biológico por el cual los pesticidas podrían jugar un papel en la carcinogénesis de la enfermedad<sup>38</sup>.

## **Radiación**

La radiación es un factor leucemógeno bien conocido, si bien la relación entre la exposición a radiaciones ionizantes y el desarrollo de gammapatías monoclonales no está clara. En algunos estudios epidemiológicos ocupacionales en trabajadores de centrales nucleares<sup>39-42</sup> parece observarse cierta asociación entre la dosis de radiación recibida y el riesgo de desarrollar MM. En uno de estos estudios, sobre población francesa, el incremento fue más evidente cuanto mayor fue la edad a la que los individuos se expusieron a la radiación<sup>40</sup>. Sin embargo, en la serie de Iwanaga<sup>43</sup> realizada sobre supervivientes de la bomba atómica de Nagasaki (>50.000 individuos), la incidencia de gammapatías fue mayor si la exposición se producía antes de los 20 años. En ese mismo sentido, un estudio realizado sobre individuos que recibieron radioterapia para el tratamiento de neoplasias de cabeza y cuello, pudo constatar un riesgo incrementado de desarrollar MM si el tratamiento se había realizado previo a los 44 años<sup>44</sup>. Estas discrepancias pueden deberse al diferente tipo de radiación recibida: acumulación de dosis bajas y de manera crónica, como la de los trabajadores de la industria nuclear, frente a exposición a altas dosis y de forma puntual en supervivientes de una catástrofe nuclear o aquellos sometidos a tratamientos oncológicos.

## **Otros factores ocupacionales**

En cuanto a los tintes de peluquería, hay un estudio que indica un aumento significativo de MM entre las usuarias de tinte de color negro, con un seguimiento de más de 20 años de uso<sup>45</sup>, aunque debido al número pequeño de casos, tiene una valoración etiológica limitada. La insuficiente clasificación de los grados de exposición, las fórmulas químicas de los colorantes y variables patrones de uso, dificultan enormemente que se realicen más estudios de este tipo.

No hay evidencia epidemiológica que apoye una relación causal entre la exposición al

benceno<sup>46</sup>, pintura<sup>47</sup>, petróleo<sup>48</sup>, plástico<sup>47</sup>, etc. y el MM, ni con otras cohortes profesionales como trabajadores de imprentas<sup>49</sup>, textiles<sup>50</sup>, funerarias<sup>51</sup> o veterinarios<sup>52</sup>.

Por el contrario, se ha detectado un exceso significativo de mortalidad por MM entre los fogoneros<sup>53</sup> y un aumento de riesgo de MM entre los bomberos<sup>54</sup>, pero no se ha identificado una exposición específica.

### **2.3.- Función inmune e historia médica**

En diversos estudios se ha tratado de buscar una posible asociación entre el MM y enfermedades como el asma, el eczema o el tratamiento alérgico sin encontrar ninguna evidencia de que exista<sup>55-58</sup>. También se ha descartado su asociación con vacunas para la gripe, polio, sarampión y tétanos<sup>57, 58</sup> y con diferentes enfermedades infecciosas como la escarlatina<sup>57, 58</sup> o la fiebre reumática<sup>57, 58</sup>.

Algunos autores señalan la artritis reumatoide<sup>29</sup> como un posible factor de riesgo de MM aunque esta posibilidad aún no se ha corroborado.

Entre los enfermos con SIDA, varios estudios encuentran un aumento del riesgo relativo de MM de forma significativa<sup>59, 60</sup> sin que se conozca el mecanismo subyacente de esta asociación. También hay un estudio sueco que demuestra un aumento significativo de MM entre las personas infectadas por el virus de la hepatitis C<sup>61</sup>.

### **2.4.- Historia familiar**

Según diversos estudios, el riesgo de MM es mayor entre los familiares de primer grado de los pacientes con MM, pero no entre los familiares de 2º y 3º grado<sup>62</sup>. También se ha comunicado un aumento no significativo del riesgo relativo de padecer MM entre personas con un familiar de primer grado de GMSI, sobre todo para los individuos de 65 años de edad o mayores<sup>63</sup>.

Se ha descrito que entre los familiares de primer grado de pacientes con cualquier tipo de cáncer hematológico excepto la enfermedad de Hodgkin<sup>64</sup>, hay un incremento del

riesgo de padecer MM.

Además, se ha encontrado una frecuencia muy elevada de MM entre los familiares de primer grado de pacientes con enfermedades desmielinizantes y degenerativas del sistema nervioso central<sup>65</sup> (SNC), y datos más ambiguos se han obtenido con el antecedente familiar de artritis reumatoide.<sup>66, 67</sup>

**Tabla II. Factores de riesgo relacionados con el mieloma<sup>68</sup>**

<b>Factores De Riesgo Aceptados</b>	<b>Riesgo</b>	<b>Descripción</b>
Edad avanzada	12.0-16.0	> 65 años vs. < 65 años
Sexo masculino	1.5	Hombres vs. Mujeres
Raza Negra	2.0-3.0	Raza negra vs. Raza blanca
GMSI	25.0+	GMSI vs. No GMSI
Obesidad	1.2-2.0	IMC $\geq$ 30 vs. <25
Bajo consumo de pescado	1.2-1.7	Bajo vs. Alto consumo
Bajo consumo de vegetales verdes	1.1-2.5	Bajo vs. Alto consumo
SIDA	4.0-12.0	SIDA vs. no SIDA
Historia familiar positiva	1.5-5.0	Antecedentes de MM/ cáncer hematológico en 1 <sup>er</sup> grado vs no

### **3.- Patogenia del Mieloma**

En el año 2009 mediante dos estudios realizados por Landgren y Weiss se demostró que todos los pacientes con MM tienen el antecedente de una GMSI<sup>69, 70</sup>, fase preclínica en la que el clon maligno permanece estable hasta que, por causas desconocidas, sufre una transformación maligna. Probablemente el MM sea la consecuencia de diversos pasos oncogénicos<sup>71</sup>, entre los que se encuentran alteraciones genéticas que se acumulan en la

célula tumoral, cambios en el microambiente medular donde se produce el crecimiento tumoral y fallos en el sistema inmune que permiten que la enfermedad escape a su control<sup>72</sup>.

En base a diferentes estudios moleculares se sabe que la célula tumoral que origina el MM es una célula B madura que ha pasado por el centro germinal del folículo linfóide. Esta célula ha sufrido un proceso de hipermutación somática y el cambio del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) que condiciona el cambio del isotipo de IgH ("IgH switch"). La excepción la forman los casos poco frecuentes de MM de isotipo IgM e IgD, los cuales proceden de células menos maduras en los cuales aún no se ha producido este cambio<sup>73</sup>. En condiciones normales, el linfocito que ha pasado por el centro germinal migra a la médula ósea donde puede permanecer durante largo tiempo como célula plasmática.

En cuanto a la expresión de antígenos celulares estudiados mediante citometría de flujo, a diferencia de la célula plasmática normal (CD38+ intensa, CD19+ y CD56-), el fenotipo de la célula plasmática mielomatosa es IgS-, IgC+, CD38- débil, CD138+ (Syndecan-1), CD19-, CD56+<sup>74</sup>. De hecho, se ha descrito que se produce una disminución progresiva en la expresión de CD38 desde la célula plasmática normal hasta la célula clonal de la GMSI, MM y leucemia de células plasmáticas<sup>75</sup>.

La célula plasmática puede, además, mostrar una expresión variable de otros antígenos de línea B o incluso de otras líneas hematopoyéticas (CD10, CD20, CD22, CD34, CD117). La respectiva proporción de células plasmáticas con fenotipo normal (CD19+, CD56-) o patológico (CD19-, CD56+) contribuye a diferenciar el MM de la GMSI. Así el 98% de las GMSI tienen más de un 3% de células plasmáticas fenotípicamente normales mientras que en sólo el 1.5 % de los MM se observan valores superiores al 3%<sup>76</sup>.

Una proporción no despreciable de los pacientes con MM tienen una fase preclínica de GMSI en la que la clona maligna permanece estable durante años hasta que, por causas aún desconocidas, escapa a los mecanismos reguladores que limitaban su crecimiento, y se produce la transformación maligna. Es probable que todo se inicie con una traslocación del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) situado en 14q32, producida por errores durante el proceso de recombinación de IgH (“switch”) o bien durante la fase de hipermutación somática en el centro germinal del folículo linfoide<sup>77</sup>, y que podrían dar lugar a la desregulación de los genes de las ciclinas D tanto de forma directa como indirecta. Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos responsables de la desregulación de los genes de ciclina en pacientes con MM que no presentan translocaciones de IgH o IgL (gen de la cadena ligera de las inmunoglobulinas), alrededor de un 35% de los casos. De esta forma se propone en un modelo reciente dos vías diferentes en la patogenia del MM: una para los mielomas no hiperdiploides, asociados habitualmente a translocaciones de IgH como evento oncogénico inicial, y otra para los mielomas hiperdiploides, asociados a trisomías de los cromosomas impares, cuyo mecanismo aún se desconoce<sup>78</sup>. De esta forma, la disregulación de los genes de la ciclina sería el fenómeno oncogénico universal que aumentaría la sensibilidad de la célula plasmática más sensible a los estímulos proliferativos, favoreciendo su expansión clonal<sup>79</sup>.

Una vez se ha establecido el clon de GMSI, no se conocen los mecanismos moleculares responsables de su progresión a la fase maligna. Muchas de las alteraciones cromosómicas presentes en el MM (aneuploidía, monosomía 13 y otras) ya se encuentran en la fase de GMSI, por lo que se desconoce si estas anomalías preceden o siguen a las traslocaciones de IgH<sup>71</sup>. Por el contrario, otras alteraciones como las mutaciones de C-MYC, K-RAS, N-RAS o la delección de P53, son propias de fases

avanzadas del MM, lo que sugiere que estén más relacionadas con la progresión que con el origen de la enfermedad<sup>78</sup>.

Por otro lado, la célula mielomatosa y las células del estroma medular se relacionan entre sí mediante una serie de citocinas y factores de crecimiento que regulan la proliferación y diferenciación celular (microambiente). Así se ha identificado a la interleuquina-6 (IL-6) como el factor principal para la proliferación de las células del mieloma, tanto “in vitro” como “in vivo”<sup>80</sup>. De hecho, los anticuerpos anti IL-6 bloquean el crecimiento de las células plasmáticas “in vivo” y la proliferación tumoral, tanto en líneas celulares mielomatosas como en pacientes que reciben tratamiento con dichos anticuerpos<sup>81</sup>. La IL-1-beta, por su parte, además de ser un factor regulador de IL-6, es un potente factor activador de los osteoclastos, contribuyendo a la aparición de las lesiones osteolíticas propias del MM<sup>82</sup>.

Otras citocinas implicadas en la patogénesis del MM son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)<sup>83</sup>, la IL-10, el factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1) o el factor estimulante de colonias granulocítica (GM-SCF). El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un potente factor angiogénico responsable, al menos en parte, del importante incremento de la angiogénesis o formación de nuevos vasos observado en el MM.

#### **4.- Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas más características del Mieloma son:

- Dolor óseo. Aparece en el 60-70% de los pacientes en el momento del diagnóstico<sup>84</sup> y las zonas más afectadas son la columna vertebral o la parrilla costal y también las extremidades. El dolor es de características mecánicas por lo que se agudiza con los movimientos y mejora con el reposo. El 80% de los pacientes tienen



alteraciones radiológicas en forma de osteoporosis, lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas.

- Astenia y fatiga. Aparece en el 32 % de los pacientes y está relacionado con la anemia.
- Pérdida de peso. Se observa en el 20% de los pacientes.
- Fiebre. Se da en el 1% de los casos cuando es debida al propio mieloma. En la mayoría de los casos, está relacionada con las infecciones.
- Infecciones. Son una complicación frecuente, en particular las pulmonares y urinarias. El neumococo suele ser el agente causal más frecuente de las infecciones pulmonares mientras que los bacilos gram negativos lo son de las urinarias. El riesgo de infecciones graves es especialmente notable cuando la enfermedad está muy activa y se agrava con la necesidad de administrar un tratamiento inmunosupresor. Esta situación se produce durante al menos los tres primeros meses tras el diagnóstico o después de las recaídas, lo que produce un pico en la mortalidad.
- Insuficiencia renal. En el momento del diagnóstico entre un 20% y un 25% de los pacientes con MM presenta una elevación de la creatinina sérica con valores de 2mg/dl o superiores<sup>84</sup> aunque sólo un 10% precisa hemodiálisis. Las principales causas de insuficiencia renal son la hipercalcemia y el llamado “riñón del mieloma” que se caracteriza por el depósito de cilindros compuestos por cadenas ligeras en los túbulos distales y colectores. La deshidratación y la hipercalcemia son los factores que con mayor frecuencia desencadenan la insuficiencia renal. La insuficiencia renal es un factor pronóstico negativo que acorta la supervivencia (mediana de 8.6 vs 34,5 meses). Habitualmente es moderada y, cuando es reversible, lo cual ocurre con frecuencias entre el 20 y el 60%, deja de ser un factor negativo para la supervivencia.
- Hipercalcemia (calcio > 11.5 mg/dl). Se observa en el 15-20% de los pacientes con MM en el diagnóstico. Produce polidipsia, poliuria, deshidratación, estreñimiento y

trastornos neurológicos con estado confusional e incluso coma. La hipercalcemia contribuye al desarrollo de insuficiencia renal, depósito intratubular de calcio y al agravar la toxicidad que producen las cadenas ligeras.

- Plasmocitomas extramedulares. Se da en el 10 % de los casos en el momento del diagnóstico. La manifestación más grave es la compresión de la médula espinal que puede dar lugar a paraparesia o paraplejia que requieran un tratamiento urgente.
- Anemia (hemoglobina  $\leq 12$  g/dl). Es la complicación más frecuente (73% de los pacientes con MM. Es habitualmente multifactorial, aunque la infiltración de células plasmáticas tumorales en la médula suele ser la causa principal.

#### **5.- Diagnóstico de laboratorio**

Aproximadamente un 33% de los pacientes con MM al diagnóstico presentan una cifra de hemoglobina inferior a 9 g/dl, mientras que las cifras de leucocitos y plaquetas acostumbran a ser normales. Una quinta parte presentan hipercalcemia y una infiltración medular por células plasmáticas superior al 20%. El proteinograma electroforético revela una banda homogénea en el 85% de los casos mientras que en el 15% restante, la electroforesis sérica es normal o muestra sólo una pequeña banda (mielomas de cadenas ligeras, algunos casos de mieloma IgG o IgA con escaso componente M y los raros casos de mieloma IgD o no secretor).

El método de referencia para la detección de la proteína-M es la electroforesis en gel de agarosa (EGA). Mediante esta técnica se separan las proteínas séricas según su carga en cinco fracciones: albúmina, alfa1, alfa 2, beta y gamma. Las inmunoglobulinas monoclonales migran generalmente en las regiones beta y gamma. En los últimos años se ha incorporado a la rutina hospitalaria la electroforesis capilar en zona (ECZ) como un novedoso método para la separación rápida y eficaz de las proteínas del suero en una

solución libre, en un estrecho capilar de sílica de 25 mm expuesto a un alto voltaje. La migración depende de la carga neta de la proteína. Esta técnica es más rápida que la electroforesis en gel de agarosa (EGA) ya que se elimina la necesidad de tinte al realizarse la detección de las proteínas mediante la medición de la absorbancia a 214 nm, longitud de onda a la que se detecta el enlace peptídico<sup>86</sup>. Después del reconocimiento de una banda o pico monoclonal en el espectro electroforético, se requiere un método para la confirmación de la proteína-M y su caracterización. La inmunofijación (IF), la inmunosustracción (IS) y el inmunotipado (IT) son las técnicas que más se usan actualmente. La inmunoelectroforesis (IEF), que fue durante años el método de elección, ha caído prácticamente en desuso dado que es una técnica menos sensible. Mediante la IF se demuestra si el pico detectado en el espectro electroforético está constituido por un componente monoclonal o por un incremento policlonal de inmunoglobulinas. En la IF, las proteínas de suero u orina son fraccionadas de la misma forma que en la EGA, separándolas mediante su carga eléctrica. Cada muestra se corre seis veces en paralelo. Después de la separación, en la primera calle se precipitan las proteínas totales con ácido tricloroacético. Las otras cinco se incuban respectivamente con antiseros mono-específicos, con actividad frente a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas G, A, M y las cadenas ligeras kappa y lambda. Las inmunoglobulinas precipitan en el gel al interactuar con los antiseros. A continuación, se lavan los geles para eliminar las proteínas que no han precipitado y se tiñen con colorante violeta ácido que presenta una gran sensibilidad para la detección de las proteínas<sup>87</sup>.

La presencia de inmunoglobulinas o cadenas ligeras en orina también se analiza mediante electroforesis. Cuando se usan como soporte los geles se puede usar la orina sin concentrar si disponemos de muestras con más de 0.25 g/l de proteínas totales. En caso contrario pueden usarse orinas concentradas o la electroforesis de alta resolución.

Así mismo, la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero también es muy importante para el seguimiento de la enfermedad. Se ha descrito que la presencia de un cociente alterado kappa/lambda en suero, precede a la aparición del pico monoclonal en orina en pacientes con mieloma de cadenas ligeras. Además, se ha visto que en algunos de estos pacientes desaparece el pico monoclonal en la orina cuando hay una disfunción renal severa, pero permanece el cociente alterado en suero<sup>88,89</sup>.

La determinación de cadenas ligeras libres en suero también resulta de utilidad en el diagnóstico de pacientes con mieloma no secretor y amiloidosis primaria que en un alto porcentaje tienen alterado el cociente kappa/lambda libre en suero. Además dicho cociente es un marcador pronóstico en las gammopatías de significado incierto. En el MM, su seguimiento permite la monitorización temprana de los distintos tratamientos ya que, los niveles de cadenas ligeras libres bajan más rápidamente que los de las inmunoglobulinas completas<sup>90</sup>. Además, se ha incluido la medición de cadenas ligeras libres en los criterios de respuesta a tratamiento y se considera que los pacientes que tienen un componente monoclonal indetectable por IF, ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea y un cociente Kappa/lambda libre normal en suero, presentan una respuesta completa de alta calidad.<sup>91</sup>

Además de todas estas determinaciones, los niveles de beta 2 microglobulina (B2M) en suero y la albúmina en suero, constituyen herramientas eficaces para el pronóstico de los pacientes con MM a través del Sistema Internacional de Estadaje<sup>92</sup>.

Las pruebas a realizar además de exploración y anamnesis completas son:

- Hemograma completo con VSG
- Bioquímica completa
- Proteinograma con cadenas ligeras libres, inmunoglobulinas, inmunofijación y cadenas ligeras kappa/lambda.

- Beta-2 microglobulina y proteína C reactiva (PCR)
- Orina de 24 horas con albuminuria, cadenas ligeras kappa y lambda, aclaramiento de creatinina, proteinograma e inmunofijación
- Aspirado medular con inmunofenotipo y citogenética convencional más FISH para la del(13q14)[13q14(rb-1)] t(11;14), t(4;14), t(14;16) y 17p-.
- Mapa óseo y valorar RMN, TC y PET ó PET-TC
- Revisión odontológica antes de iniciar tratamiento con bifosfonatos.

## 6.- Factores pronósticos

La supervivencia mediana de los pacientes con MM es de alrededor de 3 años. Sin embargo la supervivencia es variable de unos pacientes a otros, y mientras unos sobreviven unos pocos meses, otros alcanzan supervivencias superiores a los 10 años. Existen factores pronósticos que ayudan a predecir la evolución de los enfermos al objeto de poder efectuar una mejor aproximación terapéutica. Los podemos dividir en los relacionados con el paciente, los relacionados con la clona tumoral y aquellos que son consecuencia de la carga tumoral.

### Relacionados con el paciente

La edad y el estado general del paciente, son dos factores con valor pronóstico independiente. Con respecto a la edad, dentro del grupo de los mayores es peor el subgrupo de mayores de 80 años y dentro de los menores, el grupo de muy jóvenes (<30 años) tiene una supervivencia significativamente mayor que los de 30-39 años<sup>93</sup>.

La creatinina y la beta-2-microglobulina también son factores pronósticos importantes.

Así, los enfermos menores de 40 años, con función renal normal y beta-2-microglobulina baja tienen una supervivencia mediana de ocho años<sup>93</sup>.

El estado inmunológico del paciente es un factor importante en el control de la

enfermedad. De hecho, se ha observado que las diferentes subpoblaciones de linfocitos NK varían a lo largo de la evolución del MM. Por otra parte, un nivel bajo de células CD4+ o alto de células CD19- se correlaciona con una menor o mayor supervivencia, respectivamente.

#### Relacionados con la clona tumoral<sup>94</sup>

De entre estos parámetros cabe destacar la morfología, el inmunofenotipo, la citogenética, la expresión de determinados oncogenes y la actividad proliferativa. La morfología inmadura o plasmablastica se asocia a peor evolución y tiene valor pronóstico independiente.

La expresión de determinados antígenos como CD20 e IgS (asociados a célula inmadura), CD11a y CD44 (asociados a diseminación extramedular) y CD28 (asociado a proliferación celular) se han correlacionado con un pronóstico adverso. Sin embargo, estos factores no tienen valor pronóstico independiente, por lo que el inmunofenotipo no se considera un parámetro pronóstico fundamental.

Todo lo contrario sucede con la citogenética, que al igual que ocurre con otras hemopatías se considera hoy en día como uno de los principales factores pronósticos. Así, serían pacientes de alto riesgo los que presentan la  $t(4;14)(p16;q32)$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$  y la delección de 17p13, mientras que la presencia de la  $t(11;14)(q13;q32)$  comportarían buen pronóstico. Los pacientes con la delección total o parcial del cromosoma 13 constituirían el grupo de riesgo intermedio. Otras alteraciones citogenéticas asociadas a mal pronóstico son las alteraciones del cromosoma 1, la delección del cromosoma 22 o la hipodiploidia. Por el contrario, las trisomías de los cromosomas 9, 11 y 17 se asocian a buen pronóstico.

Las alteraciones de determinados oncogenes o genes supresores de tumores implicados en la patogenia del MM también tienen influencia pronóstica. Entre ellos destacan las

mutaciones o deleciones de p53, Rb o K-ras. Asimismo, la metilación del gen supresor p16 también se asocia a un pronóstico adverso. La actividad proliferativa de las células plasmáticas definida por la cantidad de células plasmáticas que se encuentran en fase S, es uno de los factores pronósticos.

En resumen, el número de células en fase S, junto a los hallazgos citogenéticos, la beta-2-microglobulina, el estado general (EGOG) y la edad, constituyen un buen modelo para predecir la supervivencia.

#### Factores relacionados con la masa tumoral

La clasificación de Durie Salmon (ver anexo I) fue publicada en 1975 y en ella se establecía una relación entre masa tumoral y componente M a través de modelos matemáticos, aunque su validez pronóstica no se ha podido reproducir completamente. Algunos marcadores bioquímicos con la beta2microglobulina y la proteína C reactiva son de mayor utilidad y mientras que la beta2M aumenta con la masa tumoral y el deterioro de la función renal (de hecho constituye un indicador muy sensible de filtrado glomerular y su aumento se correlaciona con una menor supervivencia), los niveles séricos de PCR se consideran un fiel reflejo de la concentración de IL-6. La determinación de ambos parámetros constituye una combinación útil para predecir la supervivencia de los pacientes con MM<sup>95</sup>.

El Sistema de Estadificación Internacional (ver anexo II) se estableció con datos de 11171 pacientes de América, Asia y Europa y está basado en la determinación de los niveles de B2M y albúmina. Este sistema permite discriminar tres grupos pronósticos independientemente de la región geográfica, la edad o el tratamiento, con la ventaja de que se basa en parámetros fácilmente cuantificables y reproducibles en cualquier laboratorio<sup>92</sup>.

## 7.- Tratamiento del Mieloma Múltiple

El MM sigue siendo una enfermedad habitualmente incurable, su curso clínico se caracteriza por periodos de remisión y recaídas, hasta que finalmente la enfermedad se vuelve refractaria, momento en el que la mediana de supervivencia no supera los 6-9 meses.

Desde 1969 hasta 1989 aproximadamente, el tratamiento se basó en la combinación de melfalán y prednisona (MP), con la que se obtenía algún tipo de respuesta en el 55-60% de los pacientes, con sólo ocasionales respuestas completas (RC) y una mediana de supervivencia de 2,5 a 3 años. En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento del MM y se han desarrollado nuevas pautas de tratamiento, como la poliquimioterapia, en la que se combinan los agentes alquilantes con esteroides (prednisona o dexametasona) y vincristina, con o sin adriamicina. Con ello se logró aumentar la tasa de respuestas, sin alcanzar una prolongación significativa de la supervivencia en comparación con el tratamiento con MP<sup>96, 97</sup>. La quimioterapia intensiva seguida de la infusión progenitores hematopoyéticos consigue aumentar la tasa de RC (35-40%) y prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en algunas series<sup>98</sup> pero no en otras<sup>99</sup>. En base a estos resultados, el trasplante (TPH) autólogo se ha convertido en el tratamiento estándar en pacientes “jóvenes”, si bien no se considera un tratamiento curativo. Con el TPH alogénico se puede alcanzar la curación en una fracción de pacientes. Sin embargo, dada la elevada morbi-mortalidad que conlleva, el TPH alogénico sigue siendo un tratamiento experimental.

La introducción de nuevos fármacos como los inmunomoduladores (IMiDs) y los inhibidores de proteosomas (que actúan doblemente sobre las células tumorales y sobre el microambiente medular) ha representado otro avance importantísimo en el



tratamiento de la enfermedad. De hecho, en los últimos estudios, se ha demostrado una prolongación significativa de los pacientes con MM en la última década, principalmente en los pacientes menores de 65 años.

### **7.1.- Tratamiento inicial en pacientes no candidatos a trasplante**

Como hemos visto anteriormente, con el esquema MP las RC son muy escasas (<2%) y por eso se han introducido tratamientos con nuevos agentes. Principalmente los podemos dividir en esquemas basados en talidomida, esquemas basados en revlimid y esquemas basados en bortezomib.

#### **Talidomida**

La combinación de talidomida con dexametasona (TD) como tratamiento de primera línea ha dado unos buenos resultados. En tres estudios<sup>100</sup> con la combinación TD vs MP se obtuvo una tasa de respuesta del 43% vs 38%, y de un 8% de respuestas completas versus 3%. Sin embargo al estudiar la supervivencia libre de evento (SLE) y la SG, el esquema MP da mejores resultados, debido en gran medida a la elevada tasa de mortalidad observada en el grupo de TD. Al comparar el esquema talidomida+MP vs MP se ha referido un 76% de respuestas vs 47.6%, con un 16% de remisiones completas frente a un 2%<sup>101</sup>. Esta ventaja se tradujo también en una mayor supervivencia libre de evento (SLE) con una mediana de 28 meses para MPT frente a 13,6 meses para MP. La SG estimada a 3 años fue del 89% para MPT frente al 70% para MP. Los efectos secundarios más frecuentes son las infecciones (10-13%), toxicidad hematológica (22-48%), neuropatía periférica (que puede ser irreversible, por lo que el uso de talidomida requiere un riguroso control clínico y suspender el tratamiento cuando se presenten los primeros síntomas) y fenómenos tromboembólicos (12%), por lo que se recomienda anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico (AAS).

## **Revlimid y Pomalidoma**

El revlimid tiene mayor potencia como agente inmunomodulador y una menor toxicidad que la talidomida ya que no produce neuropatía, somnolencia ni estreñimiento, ni es teratogénico. La neutropenia es el acontecimiento adverso grado 3-4 más frecuente (52%) seguido de toxicidad cutánea (9%), infecciones (9%) y fenómenos tromboembólicos (5%) a pesar de la profilaxis antitrombótica, por lo que su perfil de toxicidad es aceptable. En cuanto a su eficacia, existen diferentes estudios en los que se ha asociado a MP obteniendo una tasa de RC+RP (respuesta parcial) del 81%<sup>102</sup> con un 24% de RC. También existen estudios de revlimid + dexametasona en pacientes con MM de nuevo diagnóstico con diferentes dosis de dexametasona, en los que se ha obtenido una tasa global de respuesta de 91% con un 22% de RC para el grupo de pacientes de mediana de edad de 65 años que continuaron el tratamiento con bajas dosis de dexametasona más revlimid más allá de los cuatro ciclos iniciales. Este esquema de tratamiento representa una buena opción, ya que esta combinación no utiliza agentes alquilantes, evitando así una mayor toxicidad.

En cuanto a la pomalidomida aún no hay muchos estudios con pacientes de nuevo diagnóstico aunque en pacientes con MM avanzado sí ha demostrado mayor tasa de respuestas que el revlimid (54% vs 38%) con una RC del 17% frente al 6 % obtenido con el revlimid<sup>103</sup>.

## **Bortezomib**

El bortezomib es el primer inhibidor de proteosomas utilizado en la práctica clínica, capaz de actuar tanto sobre las células plasmáticas, como sobre la interacción de éstas con el micromedioambiente medular. La elevada eficacia observada en el uso de bortezomib en pacientes con MM en recaída, hizo que fuera utilizado en pacientes de nuevo diagnóstico y, la población de pacientes no candidatos a trasplante, era una

población idónea para su uso, puesto que el estándar MP era un tratamiento con poca eficacia.

Hay dos estudios principales que demostraron la eficacia del bortezomib en pacientes no candidatos a trasplante. El primero de ellos fue un fase I/II del Grupo Español de Mieloma en el que el tratamiento era VMP<sup>104</sup>. En la fase I se estableció la dosis de bortezomib a 1.3mg/m<sup>2</sup> como la dosis óptima. El resultado fue que un 32% de los pacientes alcanzaron RCs con un total de respuestas del 88%. El segundo estudio fue el VISTA en que VMP se comparó con MP de forma aleatorizada en 682 pacientes<sup>105</sup> con 30% de RCs frente a 4% y un 71 % de respuestas frente a un 35%. Además se obtuvieron otra serie de datos a favor de VMP como un mayor tiempo hasta iniciar nuevo tratamiento o independencia de resultados con la influencia de factores de mal pronóstico (insuficiencia renal, edad >75 años, alteraciones citogenéticas...).

Se observó también, que los pacientes que recaen tras VMP no presentan una mayor resistencia a los tratamientos de rescate frente a los que recibieron solamente MP.

En conclusión, tanto la incorporación de inmunomoduladores como la del bortezomib al tratamiento de pacientes con MM no candidatos a trasplante, ha logrado un notable beneficio en cuanto a la tasa de respuestas y de RC obtenidas, con resultados confirmados para las combinaciones TMP y VMP, esquemas que han sido aprobados por la agencia europea del medicamento (EMA) para el tratamiento del MM de nuevo diagnóstico en este grupo de pacientes.

## **7.2.- Tratamiento inicial en pacientes candidatos a trasplante**

El límite de edad establecido para definir a los pacientes que van a ser candidatos a terapia intensiva y trasplante son los 65 años, aunque se puede considerar individualmente a los pacientes entre 65 y 70 años que, en ausencia de comorbilidad, se pueden beneficiar de este tratamiento<sup>106</sup>.

El esquema utilizado como inducción previo al trasplante debe ser capaz de inducir un índice alto de respuestas de calidad, sin comprometer la posterior recogida de progenitores hematopoyéticos. Esto se está consiguiendo cada vez más en los últimos años con el uso de nuevos fármacos como el bortezomib, la talidomida y el revlimid.

Hasta ahora, los esquemas más utilizados eran VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona) que obtenían un 50-60% de respuestas y, principalmente el esquema alternante VBMCP/VBAD con el que se obtuvo un 80% de respuestas en el protocolo GEM2000. Con estos regímenes de poliquimioterapia se obtenía un índice de respuesta post-TPH del 70-90%, con un 30-40% de RC.

### **Talidomida**

Una vez comprobada su eficacia en el tratamiento del MM refractario, comenzaron los ensayos con talidomida en primera línea. En la mayoría de ellos se combinaba con dexametasona y se conseguía una tasa de respuestas del 64-72% con un 8-12% de RC o nRC<sup>107</sup>. Un estudio de casos control<sup>108</sup> demostró la ventaja de la combinación talidomida/dexametasona sobre VAD (76%  $\geq$  RP vs 52%). Además, el esquema TD tiene la ventaja de ser tratamiento oral y no necesitar catéter central.

Otros estudios con talidomida en primera línea se nombran en la tabla III.

**Tabla III. Esquemas con Talidomida en primera línea**

<b>Autor</b>	<b>Pauta</b>	<b>N</b>	<b><math>\geq</math>RP</b>	<b>RC</b>
<b>Weber DM</b> (J Clin Oncol 2003;21:16-19)	Tal/Dexa	40	72%	16%
<b>Zervas K</b> (Ann Oncol 2007;18:1369-1365)	Tal/V/D/Dexa	117	81%	
<b>Goldschmidt H</b> (Blood 2005;106, abstract)	Tal/A/Dexa	203	80%	7%
<b>Wu P</b> (Leuk Lymphoma.2006;47:2335-2338)	Tal/C/Dexa	27	89%	

Tal:talidomida; Dexa:dexametasona; C:ciclofosfamida; A:adriamicina; V:Vincristina; D: Doxorubicina

## **Bortezomib**

Los primeros estudios realizados con bortezomib también fueron realizados en pacientes refractarios y multitratados. Una vez demostrada su eficacia se comenzaron a realizar ensayos con pacientes de nuevo diagnóstico. Se comunicaron resultados<sup>109</sup> de 49 pacientes tratados con 6 ciclos de bortezomib a la dosis habitual con adición de dexametasona en los casos de respuesta subóptima con una respuesta de 88% incluyendo 18% RC o nRC. La SV a dos años fue del 85% y en pacientes que recibieron TPH, esta SV a dos años fue del 91%.

El grupo Español de Mieloma (GEM), ha llevado a cabo un estudio en fase I-II en el que 40 pacientes fueron tratados con tres ciclos de bortezomib alternando con otros tres ciclos de dexametasona<sup>110</sup>. La tasa de respuestas fue del 82%, incluyendo 12.5% de RC que se incrementaron tras el TPH a 94% y 33% respectivamente.

Además el bortezomib también se ha combinado con éxito con antraciclinas. Con el esquema PAD se consiguió con 21 pacientes un 95% de respuestas con un 25% de respuestas completas (RC) o nRC<sup>111</sup>. El porcentaje se incrementó tras el TPH a 57%. De los mismo autores hay otro estudio del mismo esquema pero reduciendo la dosis de bortezomib de 1.3 mg/m<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup> obteniendo en 20 pacientes un 89% de respuesta y un 16% de RC que se incrementó tras TPH a 100% con 54% de RC o nRC. Esto indica que, si se tuviera que reducir la dosis por toxicidad, los pacientes aún tendrían un índice muy alto de respuesta al bortezomib.

## **Revlimid**

Tras estudios iniciales en monoterapia en mieloma refractario, se consideró que la dosis máxima tolerada es de 25 mg diarios y el esquema más recomendado de 21 días de tratamiento en ciclos de 28 días.

Uno de los estudios más destacados en los que se demostró la eficacia del revlimid en

pacientes de nuevo diagnóstico, fue el realizado por la Clínica Mayo<sup>112</sup>. En 34 pacientes tratados con revlimid de forma estándar más dexametasona, 40 mg/día en tres bloques de cuatro días, se obtuvo una tasa de respuesta en un 91% tras cuatro ciclos de tratamiento con un 18% de RC. 21 pacientes siguieron este esquema hasta progresión y obtuvieron una tasa de respuesta del 86%, un índice de RC del 24% y tiempo hasta la progresión de 32,4 meses. Los pacientes que fueron trasplantados tras los cuatro ciclos tenían una SV a 2 años del 92%.

La Clínica Mayo de nuevo comparó este esquema de RD versus Rd pero la dexametasona sólo se administraba un día a la semana, los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo<sup>113</sup>. El índice de respuestas fue similar pero la toxicidad fue significativamente superior en RD, por lo que la SV a un año fue significativamente mejor con revlimid y dosis bajas de dexametasona (96% vs 87%; p<0.001).

La parte negativa del empleo del revlimid en la inducción de pacientes jóvenes es que se podría precisar de medidas adicionales para una correcta movilización de progenitores.

La combinación entre bortezomib, talidomida o revlimid se resume en la tabla IV.

**Tabla IV. Esquemas con bortezomib, talidomida y revlimid**

Autor	Pauta	N	≥RP	RC
<b>Wang M</b> (Hematology 2007;12:235-239)	B/Tal/Dexa	38	87%	16%
<b>Richardson P</b> (Blood 2007;110a, abstrac)	B/Len/Dexa	33	89%	35% RC+nRC
<b>Jagannath S</b> (Blood 2007; 110a, abstrac)	B/C/Tal/Dexa	25	100%	31% RC+nRC

B: Bortezomib; Tal: Talidomida; Dexa: Dexametasona; Len: Lenalidomida;  
C: Ciclofosfamida

Debido a la gran combinación de tratamientos en inducción que existen para pacientes no candidatos a trasplante, hay que escoger la pauta adecuada fijándonos

individualmente en la presentación de la enfermedad o en las características del paciente. Así, en pacientes con MM con insuficiencia renal, es preferible elegir un esquema basado en bortezomib y dexametasona. En pacientes con polineuropatía inicial, probablemente haya que evitar la talidomida y el bortezomib y tratar con alguna combinación que incluya revlimid, si estuviera aprobada. Si existen masas extramedulares, la talidomida parece poco eficaz por lo que es preferible un régimen con bortezomib o revlimid. Y si el paciente tiene datos de alto riesgo de trombosis, podemos dar preferencia al bortezomib.

Estos tratamientos están aumentando el índice y la calidad de de las respuestas pre-TPH, que, probablemente, se va a incrementar después del TPH. La mayor parte de los autores coinciden en el hecho de que alcanzar RC pre y post-TPH es un factor pronóstico fundamental para la supervivencia<sup>99</sup>.

### **7.3.- Tratamiento de consolidación y mantenimiento**

Tras la respuesta alcanzada con el tratamiento de inducción, el objetivo a alcanzar es mantener la respuesta estable el mayor tiempo posible sin afectar a los resultados de futuras terapias en la recaída del MM. Tanto el mantenimiento (tratamiento continuo hasta el momento de la progresión o toxicidad) como la consolidación (2 a 4 ciclos de quimioterapia combinada tras el tratamiento de inducción) están también en continua investigación.

Los pacientes que alcanzan la fase meseta con el tratamiento de inducción (pacientes que no alcanzan RC pero están en un periodo de estabilidad clínica y biológica en el que la masa tumoral no se modifica), solían dejarse en observación, ya que la quimioterapia no ha demostrado aportar ningún beneficio, o con mantenimiento con interferón (ha mostrado un cierto incremento en la tasa de SLP pero no en la SG<sup>114</sup>) o prednisona (aumentó la duración de la respuesta con escaso efecto sobre la supervivencia<sup>115</sup>).

Una vez descubiertos los nuevos fármacos, la talidomida fue elegida como el mejor tratamiento de mantenimiento al ser oral y con actividad inmunomoduladora<sup>116</sup>. Un ensayo clínico diseñado por el IFM<sup>117</sup> demostró que la talidomida, administrada durante una mediana de 15 meses tras TPH autólogo y a una dosis de 200 mg/día, se asociaba a una mayor tasa de respuestas, mejor SLP y SG frente a pamidronato y frente a placebo. Sin embargo, este beneficio sólo se observó en los pacientes que no habían alcanzado muy buena respuesta parcial (MBRP) tras el TPH, lo que sugiere que la talidomida puede actuar más como un tratamiento de consolidación. Basándose en estos resultados, la talidomida se mantuvo como tratamiento postrasplante en pacientes que no habían alcanzado MBRP. Estudios con talidomida/prednisona como régimen de mantenimiento, mostraron que se prolonga el tiempo hasta la progresión frente al mantenimiento con prednisona sola<sup>118</sup>. Sin embargo, la neuropatía periférica, constituye la principal limitación de la talidomida a medio y largo plazo. El revlimid ha demostrado los mismos beneficios, con menos efectos tóxicos. En pacientes no candidatos a TPH, que recibieron tratamiento de inducción con melfalán, prednisona y revlimid, el mantenimiento con revlimid disminuyó el riesgo de progresión en un 75% frente a los sujetos control.

El bortezomib como mantenimiento aún está en estudio pero resultados preliminares ya muestran que puede tener un papel importante en el tratamiento de mantenimiento.<sup>120</sup>

#### **7.4.- Tratamiento de las recaídas/refractariedad**

La recaída (pacientes que se encuentran en RC) viene definida por una reaparición de la paraproteína por inmunofijación o electroforesis o bien por un estudio medular con más del 5% de células plasmáticas o por la aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas o aumento de los residuales o, por último, a un desarrollo de



hipercalcemia no atribuible a otras causas. La enfermedad progresiva, por otro lado, se define como:

1. Incremento superior a 25% sobre el valor más bajo de respuesta en alguno de los siguientes:

- Componente monoclonal sérico (el valor absoluto debe aumentar más de 0,5gr/dl y/o

- Componente monoclonal urinario (el valor absoluto debe aumentar  $\geq$  200mg/24 h y/o

2. Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas o aumento en las lesiones óseas o plasmocitomas previos y /o

3. Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido sérico  $>11,5$  mg/dl que sólo se pueda atribuir a la discrasia de células plasmáticas).

La progresión en pacientes sin enfermedad medible a través de componente M se define como un incremento superior al 50% en la diferencia entre cadena ligera afecta y no afecta (el incremento absoluto debe ser  $>10$  mg/dl).

La progresión en pacientes sin enfermedad medible a través de componente M ni de cadenas ligeras se define como un aumento del 25% en el porcentaje de células plasmáticas sobre el valor más bajo de respuesta (el % absoluto debe ser superior a 10%).

Cuando la progresión se produce durante el tratamiento en primera línea, hablamos de MM refractario primario. En este caso, la supervivencia global estimada es de 15 meses<sup>121</sup>. Si la progresión se produce tras la primera línea de tratamiento, depende de si ha habido TPH o no. En el primer caso, a los 18 meses están vivos el 59% de los enfermos<sup>122</sup>. En el segundo, la SG es de 17 meses<sup>123</sup>.

En pacientes con MM en recaída refractaria o secundariamente refractario (que

progresan durante el rescate o dentro de los 60 días posteriores al tratamiento), la SG es de 6-9 meses.

Se ha demostrado que en el tratamiento de MM refractario o en recaída, los llamados nuevos fármacos como talidomida, bortezomib o revlimid, son mejores que las terapias convencionales.

### **Talidomida**

Cuando se utiliza en monoterapia, la tasa de respuestas es del 29% con un 2% de RC y la mediana de SG es de 14 meses<sup>124</sup>. Unido a la dexametasona, se incrementa la respuesta hasta el 41-55% y prolonga la SG. Su escasa mielotoxicidad favorece la asociación con otros citostáticos, como en el esquema TACIDEX (talidomida, ciclofosfamida, dexametasona) con una tasa de respuestas en torno al 64% con un 11% de RC<sup>125</sup> o el esquema talidomida-doxorrubicina liposomal-dexametasona, con una tasa de respuestas del 76% (RC 26%)<sup>126</sup>

### **Revlimid**

En análisis conjuntos de varios estudios<sup>127</sup> que comparan el esquema revlimid - dexametasona frente a dexametasona-placebo, se observó una mayor tasa de respuesta global en el primer esquema (61% vs 22%) y de RC (15% vs 2%), mejor tiempo hasta la progresión (11,2 meses vs 4,7 meses) y mejor SG (35 meses vs 31 meses).

El revlimid también se ha asociado a adriamicina<sup>128</sup> o doxorrubicina liposomal<sup>129</sup> alcanzando unas tasas de respuesta superiores al 70%, con un alto porcentaje también de RC.

El perfil de seguridad del revlimid es más favorable que el de talidomida. Los efectos adversos más relevantes son la mielosupresión y los fenómenos tromboembólicos.

### **Bortezomib**

El bortezomib en monoterapia es capaz de conseguir una tasa de respuesta en torno al

43% (estudio fase III APEX), pero esta tasa aumenta hasta el 73%<sup>130</sup> si lo asociamos a dexametasona. Resultados similares se obtienen en la combinación con doxorubicina liposomal<sup>131</sup> (tasa de respuestas del 73% con un 36% de RC y nRC). En estos estudios se observa que cuando el bortezomib se utiliza en primera recaída, los resultados son mejores que cuando se reserva para fases más avanzadas de la enfermedad<sup>132</sup>.

Además de estos tratamientos hay que tener en cuenta que, en pacientes con mieloma en recaída quimiosensibles, la intensificación con TPH autólogo o bien con TPH alogénico, convencional o alo-TIR constituye la mejor opción terapéutica siempre que la edad y las condiciones del paciente lo permitan. Si no es posible el trasplante, la elección del tratamiento de rescate debe tener en cuenta factores como el tratamiento previo y si este incluyó o no trasplante, el grado y duración de la respuesta a dicho tratamiento, el estado general y la edad del paciente, el tipo de recaída o la toxicidad de tratamientos previos. En los pacientes con MM resistente o en los que los tratamientos no son muy factibles, es recomendable efectuar un tratamiento conservador basado en dosis intermitentes de ciclofosfamida y prednisona a días alternos, sin olvidar las medidas de soporte (transfusiones, analgesia...) que permitan mejorar su calidad de vida.

### **7.5.- Trasplante**

El tratamiento aceptado para pacientes “jóvenes” con MM consiste, como ya hemos visto, en un tratamiento de inducción seguido de intensificación mediante un TPH autólogo, siendo melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> el régimen de acondicionamiento considerado estándar. Otros tipos de acondicionamiento como ciclofosfamida, BCNU o melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> con irradiación corporal total, no ha mejorado la eficacia del procedimiento<sup>133</sup>. Con el TPH autólogo a partir de progenitores de sangre periférica se

logran tasas de respuesta de hasta el 80%, con un 25-40% de RC por inmunofijación<sup>134</sup> y con una mortalidad asociada al procedimiento inferior al 5%. Por otro lado, en cuanto a la SG no hay un consenso sobre si el uso del TASPE la prolonga o no, ya que en los diferentes estudios realizados, los resultados son contradictorios. Una revisión sistemática y metaanálisis de todos los ensayos aleatorizados de TPH autólogo frente a quimioterapia convencional, incluyendo un total de 2411 pacientes, mostró una SLP más prolongada a favor del trasplante, sin un impacto significativo en la SG.

Esta controversia también aparece cuando comparamos un trasplante frente a dos trasplantes consecutivos o en “tándem”. Una revisión sistemática y metaanálisis de 1608 pacientes comparando uno frente a dos TPH autólogos mostró únicamente una SLE significativamente más prolongada<sup>135</sup>.

En cuanto a si ha de hacerse un trasplante autólogo en pacientes que ya se encuentran en RC tras la inducción, tampoco hay una clara respuesta. Hay estudios que demuestran que la supervivencia entre pacientes en RC no trasplantados es similar a la de los que alcanzan la RC postrasplante<sup>136</sup>. La mayoría de estos estudios están realizados con pacientes que llevaron tratamientos de inducción basados en dexametasona o quimioterapia convencional, por lo que no se conoce aún muy bien si pueden extrapolarse los resultados a pacientes tratados con los nuevos fármacos.

En cuanto al trasplante alogénico, debido a su elevada toxicidad, fundamentalmente relacionada con la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), con una mortalidad asociada al procedimiento que puede llegar al 50%, y a la posibilidad de recaídas a pesar de la respuesta inicial, su uso es muy restringido a pacientes muy jóvenes con factores de mal pronóstico<sup>133</sup>.

## ***IV.-Objetivos***

---

## 1.- Justificación

El mieloma quiescente se considera un estadio precoz del mieloma múltiple, con un riesgo de progresión anual del 10%. Es un proceso asintomático y no requiere tratamiento específico. Puesto que ya resulta posible identificar el MQ con elevado riesgo de progresión a MM sintomático frente al de bajo riesgo, es importante averiguar cuál es la dimensión epidemiológica y clínica de esta enfermedad, por dos motivos de peso: porque los enfermos de MQ de alto riesgo deben ser objeto de un seguimiento meticuloso para instituir tratamiento precoz en cuanto se produzca la progresión a un MM sintomático y porque gracias a la eficacia de los nuevos medicamentos en fase de desarrollo puede retrasarse la transformación a MM sintomático (consiguiendo, así, una prolongación clínicamente significativa del tiempo hasta la progresión).

Debido al gran número de pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple en Tenerife y, sobretodo en La Palma, nos planteamos si la incidencia en nuestra área de estudio sería mayor de lo que refiere la bibliografía. Así surgió la idea de hacer un estudio epidemiológico retrospectivo con los diagnósticos de los últimos 20 años, separando a los pacientes por poblaciones. Dada la amplitud temporal de la recogida de datos, nos pareció interesante hacer también grupos de pacientes según el lustro del diagnóstico de la enfermedad.

Además, por los motivos ya mencionados y los resultados del ensayo QuiReDex<sup>150</sup> del Grupo Español de Mieloma Múltiple (GEM), sobre Mieloma Quiescente de alto riesgo de progresión, creímos conveniente diferenciar en el estudio los mielomas quiescentes de los sintomáticos y dentro de los asintomáticos separar los de alto riesgo de progresión de los de bajo riesgo.

## **2.- Objetivos**

### **Objetivo principal**

El objetivo principal del estudio es determinar la incidencia del Mieloma (MM) y del Mieloma Quiescente (MQ), en el Área Sanitaria Norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife.

### **Objetivos secundarios**

- Comparar la incidencia de nuestra población con la referida en la bibliografía y también las diferencias entre Tenerife y La Palma.
- Analizar la variación de la incidencia en el periodo estudiado.
- Identificar posibles factores etiológicos en la incidencia del MM.
- Estudiar si existen diferencias importantes en la evolución de la enfermedad en los últimos 20 años.
- Valorar el posible cambio en el tiempo de supervivencia de los pacientes a lo largo de 20 años.
- Comprobar si podemos asemejar el mieloma quiescente de alto riesgo de progresión al mieloma sintomático en base a análisis multivariantes de gran número de variables.
- Evaluar la diferencia temporal entre la progresión a MM del MQ de bajo riesgo a MM y de alto riesgo.
- Describir las características clínicas y biológicas de la población estudiada.
- Analizar la supervivencia y las variables que tienen valor pronóstico.

## ***V.-Pacientes y métodos***

---



## 1.- Pacientes

Se han seleccionado todos los pacientes diagnosticados de MM y MMQ entre el 1 de Enero de 1990 y el 31 de Diciembre de 2009, es decir, un periodo de veinte años, en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) y Hospital General de La Palma (HGP) y que tuvieran residencia en el área norte de la provincia de al menos dos años previos a la fecha del diagnóstico. Es por tanto un estudio retrospectivo en el que todos los pacientes tienen al menos un periodo de seguimiento de 36 meses desde el diagnóstico de la enfermedad. Son un total de 409 enfermos. Del total, un 76,5% corresponde a MMS y un 23,5% a MMQ (62,8% de alto riesgo y 37,2 % de bajo riesgo de progresión).

## 2.- Métodos

El primer paso fue revisar las bases de datos de aspirados de médula ósea del HUC, en las cuales se puede utilizar un filtro para seleccionar los pacientes que cumplen criterios de mieloma. En la base más antigua (HEMARCH) se encuentran los mielomas diagnosticados entre 1990 y 1999 mientras que de la base más reciente pudimos obtener el resto. Para conseguir los diagnósticos del HGLP también utilizamos una base de aspirados, esta vez en formato en papel donde se registran todas las pruebas realizadas hasta la actualidad. En el HUNSC, todos los pacientes con mieloma disponen de una ficha individual en papel, que se organiza en ficheros ordenados alfabéticamente.

Una vez seleccionados todos los pacientes con diagnóstico de mieloma comprendido entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2009, revisamos las historias, algunas en formato electrónico y otras en formato en papel para filtrar los pacientes residentes en el área norte de la provincia y descartar aquellos que residen en la zona sur o que estaban de paso. Consideramos el área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife con los mismos criterios que el Servicio Canario de Salud, es decir, las

poblaciones de La Laguna, La Matanza de Acentejo, La Orotava, Puerto de la cruz, Los Realejos, El Rosario, Santa Úrsula, El Sauzal, Tacoronte, Tegueste, La Victoria de Acentejo, Buenavista del Norte, Garachico, El Tanque, La Guancha, Icod de los Vinos, San Juan de la Rambla y los Silos, además de toda la isla de La Palma.(Orden de 29 de marzo de 2010 por la que se establece la sectorización de la asistencia sanitaria especializada en el área de salud de Tenerife).

Las historias de los pacientes fueron revisadas concienzudamente con el fin de obtener la mayor información posible para las variables a analizar. El estudio de extensión incluyó las siguientes:

- Demográficas: Hospital de referencia, sexo, fecha de nacimiento, lugar de residencia (definido como dos años antes de la fecha del diagnóstico), edad al diagnóstico, comorbilidades (sistema de puntuación basado en la guía CIRS que puede verse en el anexo III donde se valora para cada órgano/sistema, el grado de afectación por otras enfermedades dando 1 punto si es leve, 2 si es moderado, 3 si es severo y 4 si es extremadamente severo), hábitos tóxicos y profesión (definida como la actividad realizada al menos dos años antes del diagnóstico).
- Fecha del diagnóstico (entendida como fecha en que se vio al paciente por primera vez en uno de los 3 hospitales en relación a la enfermedad).
- Diagnóstico: MM ó MMQ y dentro de este último si es de alto o bajo grado de progresión a sintomático y fecha y motivo de progresión (diferenciando entre anemia, lesiones óseas confirmadas, lesiones óseas no confirmadas, otros). Tipo de mieloma (Ig G, Ig A, BJ o no secretor) y subtipo (kappa o lambda).
- Variables analíticas: hemoglobina, leucocitos, plaquetas, células plasmáticas en sangre periférica, velocidad de sedimentación globular, calcio, creatinina, albúmina, LDH, PCR, proteínas totales, inmunoglobulinas, componente “M” en suero, cadenas

ligeras en suero y orina, cadenas ligeras libres en suero, componente “M” en orina, albuminuria 24 horas, proteinuria 24 horas, células plasmáticas en médula ósea, tipo de CP en MO (madura, intermedia ó blástica), B2microglobulina, inmunofenotipo de CP, citogenética y FISH.

- Mapa óseo, diferenciando entre “sin lesiones”, “lesiones menores” (lesiones osteolíticas en menos de cuatro regiones óseas) y “lesiones mayores” (lesiones osteolíticas en cuatro o más regiones óseas y /o fractura patológica exceptuando vertebral y costal). Las seis regiones óseas son las siguientes: cráneo, columna vertebral, extremidades superiores, pelvis, extremidades inferiores y caja torácica (cintura escapular y costillas).
- Síntomas iniciales, fecha inicial de los mismos, fecha de primera visita al médico de cabecera, ECOG (ver anexo IV).
- Presencia o no previa de GM.
- Antecedentes familiares de cáncer y/o de gammapatías.
- Estadío Durie-Salmon e ISS (ver anexos I y II).
- Líneas de quimioterapia primera y segunda y radioterapia recibidas: fechas, tipo, respuesta (definida según los criterios IMWG 2006, ver anexo V), fecha de la respuesta, fecha de progresión y existencia o no de mantenimiento.
- Trasplante (primero y segundo): fecha, líneas previas recibidas, motivo del trasplante (consolidación o rescate) y tipo de acondicionamiento. Edad al trasplante.
- Cifoplastia o vertebroplastia.
- Uso o no de bifosfonatos.
- Estado: fecha de última visita, fecha del éxitus, motivo del éxitus.
- Participación o no en ensayo clínico.

La respuesta fue clasificada en los siguientes tipos: respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PE), cuyos criterios se definen en el anexo V. Para el estudio de la supervivencia, estudiamos la supervivencia global (SV), la supervivencia global desde el tratamiento (SV\_T) y la supervivencia libre de progresión desde el tratamiento (SLP\_T). La SV será el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha del éxitus o última visita si el paciente estaba vivo. La SV\_T será el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la fecha del éxitus o última visita si el paciente estaba vivo y la SLP\_T será el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la progresión ó el éxitus si el paciente no progresó y falleció por otras causas o la fecha de la última visita si el paciente no había progresado aún y continuaba vivo, calculado sólo en la primera línea de tratamiento.

En cuanto a los tratamientos hemos diferenciado entre los siguientes: talidomida + otros, bortezomib + otros, VBMCP/VBAD, melfalán + prednisona, VAD, ciclofosfamida, revlimid + otros, dexametasona y otros. Hemos considerado la dexametasona u otros corticoides como línea de tratamiento siempre y cuando se dieran de forma aislada, es decir, no como tratamiento inicial seguido de una quimioterapia, sino como paliativo en pacientes que por su edad o estado no fuera a recibir más tratamiento.

Para el acondicionamiento del trasplante separamos los siguientes grupos: ciclofosfamida + ICT, melfalán + ICT, melfalán, melfalán + busulfán y otros.

### **2.1- Criterios de búsqueda bibliográfica**

Se utilizó la base de datos MEDLINE, accedida a través del portal PubMed, utilizando el siguiente criterio de búsqueda:

*("symptomatic multiple myeloma"[MeSH] OR "multiple myeloma "[MeSH] OR "smoldering multiple myeloma "[MeSH] AND ("prognosis "[MAJR] OR "clinical course "[MAJR]) OR "treatment" "[MAJR] OR "epidemiology" "[MAJR].*

Esta estrategia se estableció no sólo al inicio del trabajo, sino que se dispuso que cada semana se recibiesen por correo electrónico las nuevas citas. Como hay un retraso entre la inclusión de un artículo y su indización con los términos controlados del *Mesh* (base de datos de términos controlados que utiliza MEDLINE), al final de cada apartado de la tesis se complementaba con una búsqueda directa sobre todos los campos con estos términos genéricos:

*"Myeloma" AND "chemotherapy" y "smoldering multiple myeloma" AND "epidemiology".*

Las referencias bibliográficas se presentan en el formato recomendado por las actuales recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors*, las cuales a su vez aceptan como suyas y remiten al autor a las normas de la NLM (*U.S. National Library of Medicine*)

## **2.2.- Análisis estadístico**

Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media ( $x \pm$  EEM). Todas las pruebas de hipótesis se realizaron con contraste de dos colas, aceptándose como significativo un valor  $p < 0,05$ .

Para analizar la significación de la diferencia de medias entre dos grupos independientes se realizó previamente, para cada variable, un test de homogeneidad de varianzas y seguidamente se aplicó la prueba de la t de Student con la corrección de Welch, cuando las varianzas resultaron distintas.

Para el análisis de variables cuantitativas ordinales o que no siguen una distribución normal entre dos grupos se utilizó el test de la U de Mann-Whitney.

La significación estadística de la diferencia entre datos cualitativos se analizó mediante test de Chi (ji) al cuadrado de M x N. En los casos de tablas de 2 x 2 (1 grado de libertad) se utilizó la corrección de Yates. En estas tablas de 2 x 2, cuando alguna de las frecuencias esperadas era menor de 5, se empleó el test exacto de Fisher.

Se analizó la correlación lineal de variables cuantitativas mediante la r de Pearson y se halló la significación y ecuación de regresión lineal. En los casos de variables ordinales se utilizó la prueba no paramétrica de la Ro de Spearman.

El cálculo del tiempo de seguimiento se hizo según el método llamado de Kaplan Meyer inverso. Las probabilidades del tiempo de supervivencia global y del tiempo de supervivencia libre de progresión y las correspondientes curvas de supervivencia se realizaron según el método de Kaplan y Meyer. Las diferencias entre curvas se analizaron mediante el Log-Rank Test.

El análisis multivariable de factores pronósticos en relación a la supervivencia libre de progresión se realizó según el modelo de Cox.

Para la realización de los test hasta ahora descritos se utilizó el programa SPSS Ver. 15.0.<sup>136.1</sup>

## ***VI. Resultados***

---

## Resultados

Se recogieron un total de 409 pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple (sintomático o quiescente) entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2009.

### 1.- Estudio descriptivo de las variables

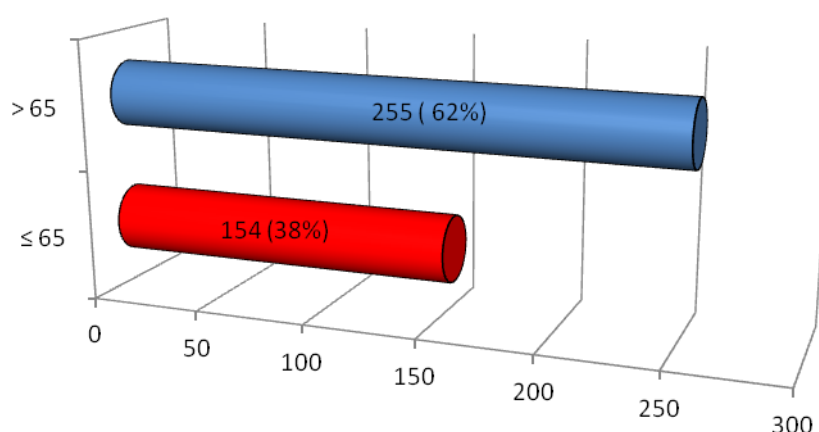
#### 1.1.- Relacionadas con el paciente

- CENTRO DE PROCEDENCIA: 249 pacientes (60,9%) procedían del Hospital Universitario de Canarias, 102 (24,9%) del Hospital General de La Palma y 58 (14,2%) del Hospital Universitario de Nuestra Señora de La Candelaria.

- SEXO: 203 pacientes fueron hombres (49,6%) y 206 mujeres (50,4%). La relación varón/mujer fue de 0,98.

- EDAD: La mediana de edad fue de 70,27 años y la edad media de 68,4 ( $\pm 0,568$ ) años, con un rango comprendido entre 32 y 92 años. La mediana de edad de los varones fue de 69,72 años ( $\pm 0,780$ ), rango 39-92 años, y de las mujeres 68,8 años ( $\pm 0,828$ ), rango 32-91 años. La distribución por rango de edad puede verse en la figura I.

**Figura I. Distribución por rango de edad.**



- LUGAR DE RESIDENCIA. Se describe en la tabla V



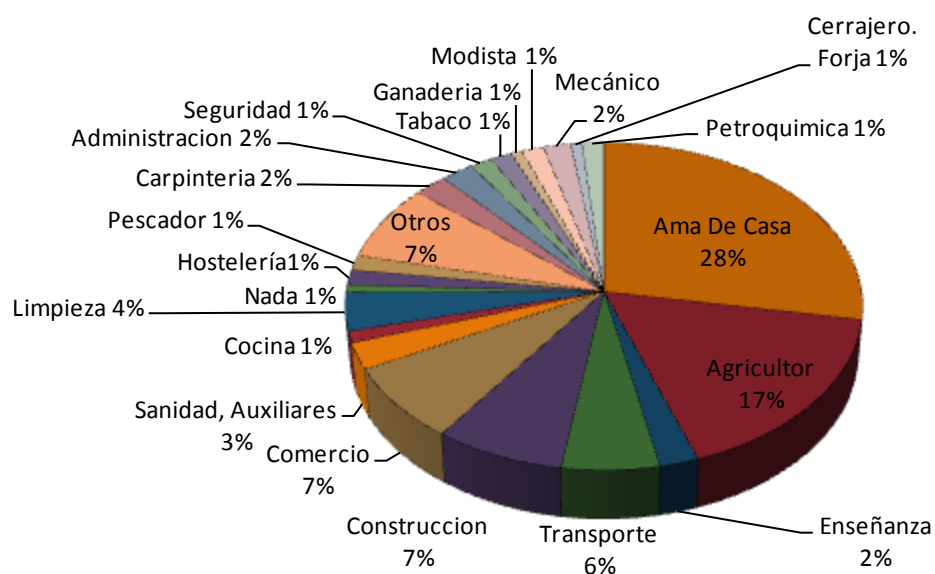
**Tabla V. Distribución de pacientes según municipio de residencia (I/II)**

<b>Isla</b>	<b>Municipio</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
Tenerife	La Laguna	132	32,3	32,3
	El Rosario	3	,7	33,0
	Tegueste	17	4,2	37,2
	Tacoronte	16	3,9	41,1
	El Sauzal	8	2,0	43,0
	La Matanza	5	1,2	44,3
	La Victoria	5	1,2	45,5
	Santa Úrsula	6	1,5	46,9
	La Orotava	29	7,1	54,0
	Puerto De La Cruz	26	6,4	60,4
	Los Realejos	24	5,9	66,3
	San Juan De La Rambla	4	1,0	67,2
	La Guancha	3	,7	68,0
	Icod	15	3,7	71,6
	Garachico	4	1,0	72,6
	El Tanque	1	,2	72,9
	Los Silos	5	1,2	74,1
Buenvista Del Norte	2	0,5	74,6	
La Palma	Villa De Garafía	4	1,0	75,6
	Puntagorda	1	,2	75,8
	Tijarafe	2	,5	76,3
	Tazacorte	8	2,0	78,3

**Tabla V. Distribución de pacientes según municipio de residencia (II/II)**

Isla	Municipio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
	Los Llanos De Aridane	22	5,4	83,7
	Fuencaliente	3	,7	84,4
	El Paso	10	2,4	86,8
	Villa De Mazo	10	2,4	89,2
	Breña Baja	4	1,0	90,2
	Breña Alta	6	1,5	91,7
	Santa Cruz De La Palma	16	3,9	95,6
	Puntallana	2	,5	96,1
	San Andres Y Sauces	10	2,4	98,5
	Barlovento	6	1,5	100,0
	Total	409	100,0	100,0

• OCUPACIÓN: Se conoce la ocupación de 263 pacientes (64,3 %) que se describe en la figura II.

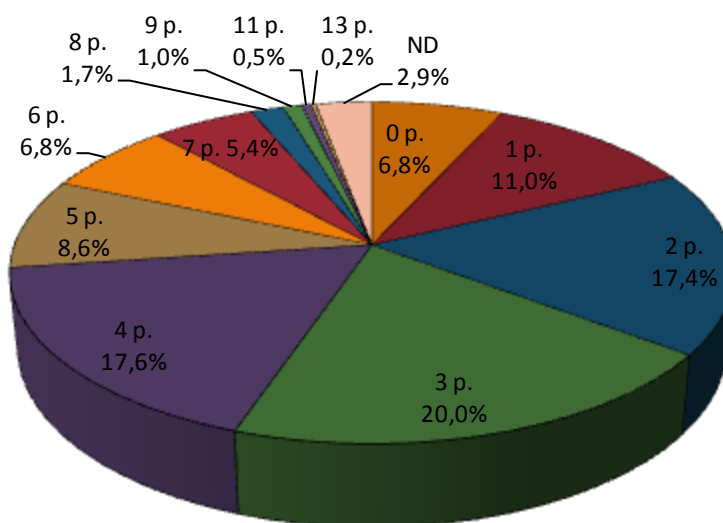
**Figura II. Distribución por ocupación.**

- **TABAQUISMO:** Del total de 409 casos se conocía el estado de 274 en el momento del diagnóstico, siendo 141 no fumadores (34,5%), 86 ex fumadores (21%) y 47 fumadores (11,5%). El 33% restante es desconocido.

- **ALCOHOL:** 379 pacientes (92,7%) no consumían regularmente bebidas alcohólicas, mientras que 30 (7,3%), bebían más de 1 vaso de vino diario.

- **COMORBILIDADES:** La mayoría de los pacientes presentaba alguna comorbilidad en el momento del diagnóstico (90,3 %), frente a los que no tenían comorbilidades previas (6,8%). Un 2,9% fue desconocido. La puntuación de las comorbilidades según la escala CIRS puede verse en la figura III. Las patologías más relevantes se describen en la tabla VI.

**Figura III. Distribución de la puntuación de comorbilidades según la escala CIRS**



**Tabla VI. Patologías previas más relevantes (I/II)**

Antecedentes	Pacientes	%
Hipertensión	165	40,34
Cardiopatía	102	24,94

**Tabla VI. Patologías previas más relevantes (II/II)**

<b>Antecedentes</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
Gastropatía	75	18,34
Dislipemia	75	18,34
Vascular	73	17,85
Diabetes	72	17,60
Pulmonar	70	17,11
Artrosis/Artritis	60	14,67
Próstata	41	10,02
Renal	40	9,78
Depresión	28	6,85
Neurológicas	27	6,60
Endocrinas	22	5,38
Prótesis cadera/rodilla	15	3,67
Obesidad	10	2,44
Dermatológicas	8	1,96

- **NEOPLASIAS PREVIAS:** 34 pacientes (8,3%), presentaban neoplasias previas, siendo las más frecuentes cáncer de mama (7), colon (4), próstata (3), endometrio (3), pulmón (2), vesical (2), epidermoide (2), SMD (2) y tiroideo (2).

- **NEOPLASIAS SECUNDARIAS:** 26 pacientes (6,4%), desarrollaron una neoplasia secundaria. Las principales fueron: 7 cáncer de colon, 4 SMD y 3 de pulmón. Tres pacientes desarrollaron 2 neoplasias, Leucemia aguda y AREB, neoplasia de recto y Leucemia aguda y SMD y neoplasia de pulmón.

- **GAMMAPATÍA PREVIA:** 39 pacientes (9,5%), fueron diagnosticados de GMSI previamente al MM.
- **ANTECEDENTES FAMILIARES:** Se estudiaron los antecedentes familiares diferenciando entre gammapatías y otro tipo de neoplasias. Del total de pacientes de los que se conocían sus antecedentes familiares (127), un 6,5% tenían antecedentes familiares de gammapatías (con 1 familiar el 5,7% y con 2 familiares el 0,8%) y un 38,6 % presentaba antecedentes de otras neoplasias (con 1 familiar el 23,6%, con 2 familiares el 8,7%, con 3 familiares el 3,9% y con 4,5 y 6 familiares el 0,8% para cada uno de ellos).
- **SÍNTOMAS INICIALES:** El 84,3% de todos los pacientes presentaban algún tipo de síntoma en el momento del diagnóstico. En el grupo de MMQ ese porcentaje era del 50% mientras que en el grupo de MMS ascendía al 95,1%. Los principales síntomas al diagnóstico del mieloma se describen en la tabla VII.

**Tabla VII. Principales síntomas iniciales (I/II)**

Síntomas iniciales	Paciente	%
Dolor óseo	217	53,06
Pérdida de peso	91	22,25
Astenia	86	21,03
Anorexia	57	13,94
Otros dolores	39	9,54
Pérdida de fuerza en miembros	36	8,80
Malestar general	35	8,56
Infecciones	31	7,58
Disnea	27	6,60
Vómitos	26	6,36

**Tabla VII. Principales síntomas iniciales (II/II)**

Síntomas iniciales	Paciente	%
Fiebre	20	4,89
Estreñimiento	18	4,40
Nauseas	17	4,16
Deposiciones con sangre	12	2,93
Pérdida de control de esfínteres	12	2,93
Diarrea	9	2,20

## 1.2.- Relacionadas con la enfermedad

### 1.2.1.- Principales variables cualitativas

En las tablas VIII y IX y las figuras IV y V se recogen las variables cualitativas.

**Tabla VIII. Principales variables cualitativas (I/III)**

Características	N	(%)
Lustro de Diagnóstico	409	100
1990-1994	36	8,8
1995-1999	99	24,2
2000-2004	126	30,8
2005-2009	148	36,2
Diagnóstico	408	99,8
MM Quiescente	96	23,5
MM Sintomático	312	76,5
Tipo de Mieloma	407	99,5
Ig G	238	58,5
Ig A	92	22,6

**Tabla VIII. Principales variables cualitativas (II/III)**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Bence-Jones	68	16,7
No Secretor	9	2,2
Subtipo de Mieloma	401	98,0
Kappa	246	61,4
Lambda	146	36,4
No secretor	9	2,2
Expresión en sangre periférica	406	99,3
No	379	93,3
Sí	27	6,7
Bence-Jones	154	37,7
Negativo	76	49,4
Positivo	78	50,6
Tipo de Células Plasmáticas	225	55,0
Madura	142	63,1
Intermedia	58	25,8
Blástica	25	11,1
Citogenética	136	33,3
Normal	117	86,0
Anormal	19	14,0
Mapa óseo	379	92,7
Lesiones mayores	95	25,1
Lesiones menores	128	33,8
Normal	156	41,1

**Tabla VIII. Principales variables cualitativas (III/III)**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
ECOG	148	36,2
0	90	60,8
1	46	31,1
2	6	4,1
3	3	2,0
4	3	2,0
Participación en ensayo clínico	409	100
No	350	85,6
Sí	59	14,4
PET_VEL	5	8,4
MM2000	37	62,7
QuiReDex	8	13,6
GEM05	9	15,3

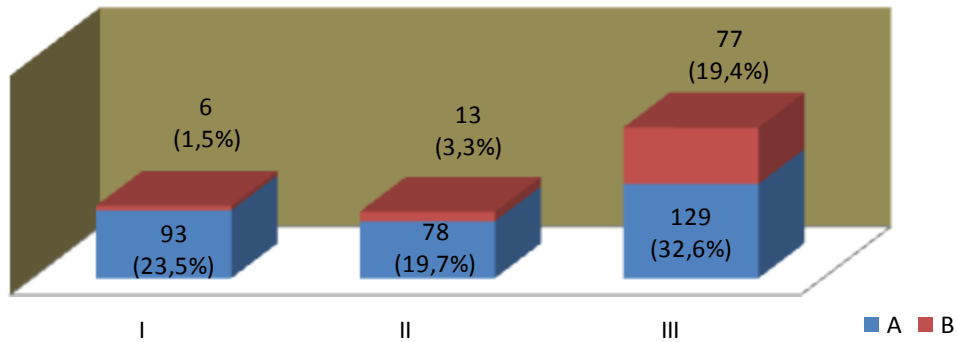
**Tabla IX. Distribución de MMQ según riesgo**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
MMQ clasificable	78	81,2
Alto Riesgo	49	62,8
Bajo Riesgo	29	37,2

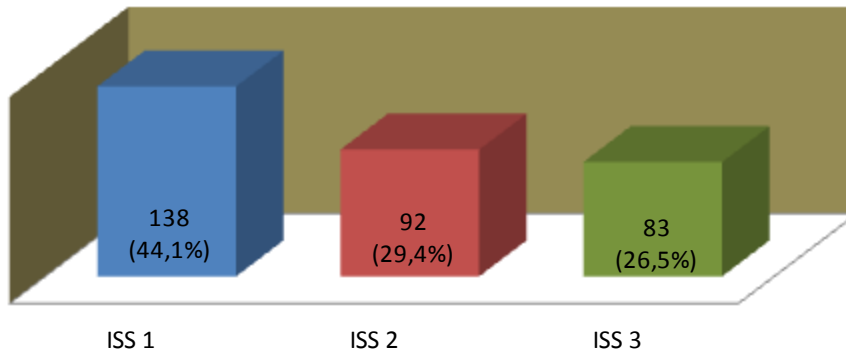


**Figura IV. Distribución según estadio Durie-Salmon**

N= 396

**Figura V. Distribución según estadio ISS**

N= 313



### 1.2.2.- Principales variables cuantitativas

En la tabla X se recogen las principales variables cuantitativas.

**Tabla X. Principales variables cuantitativas (I/III)**

Variable	Media	±	EEM	Máximo	Mínimo	N
HB_DIAG	10,924	±	2,381	17,20	5,10	407
LEU_DIAG	7,353	±	4,460	61,70	1,30	407
PLT_DIAG	223,270	±	94,145	900,00	37,00	407
CP_SP	12,080	±	13,682	61,00	1,00	24
VSG	77,259	±	39,539	150,00	0,00	371

**Tabla X. Principales variables cuantitativas (II/III)**

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>±</b>	<b>EEM</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>	<b>N</b>
CA	9,885	±	1,606	16,40	6,40	400
CRE	1,821	±	2,073	15,50	0,30	405
ALB	3,619	±	0,716	5,20	1,40	385
LDH	390,679	±	341,851	4100,00	84,00	396
PCR	11,464	±	45,321	553,30	0,00	195
P_TOT	8,599	±	1,914	15,85	4,60	402
IGG	2584,733	±	2474,758	11900,00	93,00	401
IGA	866,971	±	1910,301	12349,00	4,00	399
IGM	41,296	±	43,190	341,00	2,00	398
COMP_M	2,394	±	2,264	10,34	0,00	162
KAPP	1224,097	±	1852,610	10895,00	2,04	350
LAMB	649,753	±	1562,042	13478,00	0,01	347
KAP_LAMB	27,197	±	64,360	556,49	0,00	346
KAP_ORI	140,212	±	867,625	13470,00	0,00	276
LAM_ORI	106,043	±	466,070	4215,00	0,00	275
K_L_ORIN	73,621	±	439,982	6092,00	0,00	199
K_LIBRE	579,636	±	2285,569	13400,00	0,05	46
L_LIBRE	617,037	±	2471,359	16200,00	0,01	47
K_L_LIBRE	96,298	±	251,983	1000,00	0,00	51
COMP_M_OR	4,139	±	28,854	454,00	0,00	266
ALB_OR24	154,919	±	507,782	3887,00	0,29	68
PRO_OR24	718,588	±	1501,993	10486,00	0,00	211
CP_AMO	37,567	±	26,408	100,00	3,00	388

**Tabla X. Principales variables cuantitativas (III/III)**

Variable	Media	±	EEM	Máximo	Mínimo	N
B2M	5,592	±	8,109	96,01	0,91	321
IF_CP	78,805	±	30,809	100,00	0,09	83
TIE_MC_DX	112,190	±	220,905	1417	0	59

### 1.2.3.- Mieloma Quiescente

De los 96 mielomas quiescentes, 48 ya han progresado a mieloma sintomático (50%), 34 aún no (35,4%) y en 14 casos se desconoce o bien comenzaron a tratarse siendo aún asintomáticos (14,6%). Los motivos de progresión más frecuentes fueron la anemia (54,8%), la aparición de lesiones óseas (25,8%) y la aparición de insuficiencia renal (9,7%).

### 2.- Correlaciones

Las principales correlaciones pueden verse en la tabla XI.

**Tabla XI. Principales correlaciones (I/III)**

Variable	Variable	r	p	N
CP_SP	K_LIBRE	0,941	0,0052	6
CP_SP	COM_PUNT	0,536	0,0069	24
VSG	ALB	-0,401	<0,0001	354
VSG	P_TOT	0,518	<0,0001	370
VSG	IGG	0,356	<0,0001	369
VSG	COMP_M	0,433	<0,0001	150
VSG	KAPP	0,342	<0,0001	326
VSG	HB_DIAG	-0,517	<0,0001	371
CA	CRE	0,353	<0,0001	400

Tabla XI. Principales correlaciones (II/III)

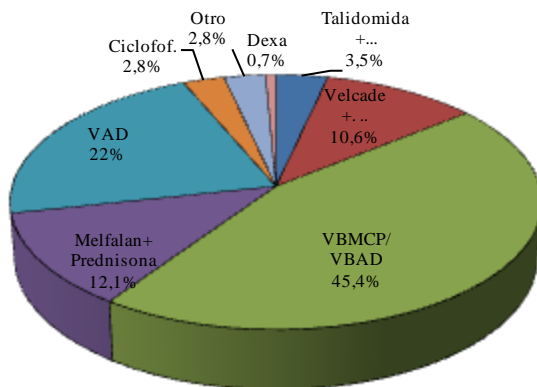
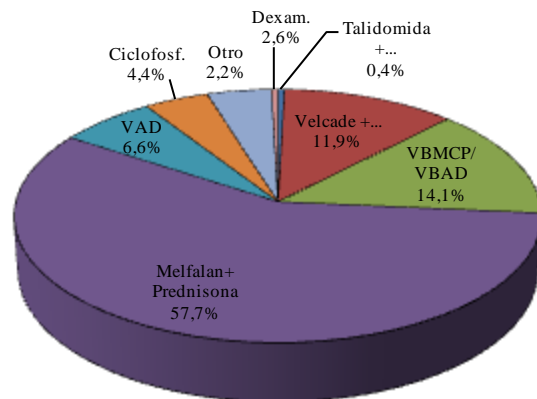
Variable	Variable	r	p	N
CRE	HB_DIAG	-0,316	<0,0001	405
ALB	HB_DIAG	0,412	<0,0001	385
ALB	IGG	-0,511	<0,0001	384
ALB	COMP_M	-0,527	<0,0001	152
ALB	KAP_LAMB	-0,341	<0,0001	332
ALB	P_TOT	-0,435	<0,0001	384
LEU_DIAG	L_LIBRE	0,456	0,0013	47
P_TOT	IGG	0,696	<0,0001	400
P_TOT	IGA	0,322	<0,0001	397
P_TOT	COMP_M	0,878	<0,0001	161
P_TOT	KAPP	0,361	<0,0001	348
P_TOT	KAP_LAMB	0,449	<0,0001	345
IGG	IGA	-0,364	<0,0001	397
IGG	COMP_M	0,815	<0,0001	161
IGG	KAPP	0,430	<0,0001	348
IGG	LAMB	0,301	<0,0001	346
IGG	KAP_LAMB	0,533	<0,0001	345
COMP_M	KAPP	0,513	<0,0001	137
COMP_M	LAMB	0,301	0,0004	137
COMP_M	KAP_LAMB	0,587	<0,0001	137
KAPP	KAP_LAMB	0,477	<0,0001	345
LAMB	LAMB_ORI	0,454	<0,0001	250
KAP_ORI	K_LIBRE	0,493	0,0378	18

**Tabla XI. Principales correlaciones (III/III)**

Variable	Variable	r	p	N
LAM_ORI	L_LIBRE	0,536	0,0147	20
K_L_ORIN	K_LIBRE	0,567	0,0274	15
K_L-ORIN	K_L_LIBRE	0,872	<0,0001	18

### 3.- Tratamiento de 1ª Línea

Del total de 409 pacientes, 41 no han recibido tratamiento aún mientras que 368 ya han sido tratados. De éstos, el tratamiento más utilizado fue melfalán+prednisona (40,2%), seguido de VBMCP/VBAD (26,1%), VAD (12,5%) y esquemas que utilizaban bortezomib (11,4%). Otros esquemas utilizados fueron los basados en ciclofosfamida (3,8%), talidomida (1,6%) y dexametasona (1,9%) entre otros. Si diferenciamos entre  $\leq 65$  y  $> 65$  años, los tratamientos recibidos pueden verse en las figuras VI y VII.

**Figura VI. Tratamiento 1ª línea  $\leq 65$** **Figura VII. Tratamiento 1ª línea  $>65$** 

Los tratamientos utilizados por lustros pueden verse en las tablas XII a XV

**Tabla XII. Tratamientos de 1ª línea con diagnóstico de MM entre 1990-1994**

Tratamiento (N=33)	%	Tasa de RC (0%)
VBMCP/VBAD	18,2	0
MP	75,8	0
VAD	6,0	0

**Tabla XIII. Tratamientos de 1ª línea con diagnóstico de MM entre 1995-1999**

Tratamiento (N =91)	%	Tasa de RC (12%)
Bortezomib +	2,2	10
VBMCP/VBAD	28,6	20
MP	49,5	50
VAD	16,5	20
CFM	1,1	0
Dexametasona	2,2	0

**Tabla XIV. Tratamientos de 1ª línea con diagnóstico de MM entre 2000-2004**

Tratamiento (N=113)	%	Tasa de RC (13,5%)
Bortezomib	3,5	7,7
VBMCP/VBAD	31	53,8
MP	39,8	15,4
VAD	14,2	15,4
CFM	7,1	7,7
Dexametasona	1,8	0
Otro	2,7	0

**Tabla XV. Tratamientos de 1ª línea con diagnóstico de MM entre 2005-2009**

Tratamiento (N=130)	%	Tasa de RC (21,8%)
Talidomida	4,6	11,5
Bortezomib	27,7	42,3
VBMCP/VBAD	22,3	23,1
MP	25,4	3,8
VAD	10	7,7
CFM	3,8	0
Dexametasona	1,5	3,8
Otro	4,6	7,7

#### 4.- Respuesta a 1ª Línea

La distribución de respuestas a 1ª línea para el grupo global y separadas entre pacientes  $\leq 65$  años y  $> 65$  años, puede verse en la tabla XVI.

**Tabla XVI. Respuestas obtenidas tras 1ª Línea de tratamiento**

Respuesta	Total (%)	$\leq 65$ años (%)	$>65$ años (%)
RC	15,26	20,61	11,58
MBRP	21,5	22,14	21,05
RP	30,22	32,06	28,95
EE	28,04	21,37	32,63
EP	4,98	3,82	5,79

## 5.- Trasplante

Se realizaron un total de 107 trasplantes en 84 pacientes.

Para el primer trasplante, en 70 pacientes se realizó tras la 1ª línea (83,33%), 11 tras 2 líneas de tratamiento (13,10), 2 tras 3 líneas (2,38%) y 1 después de 4 líneas (1,19%).

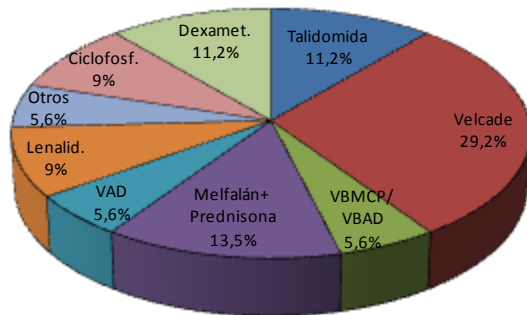
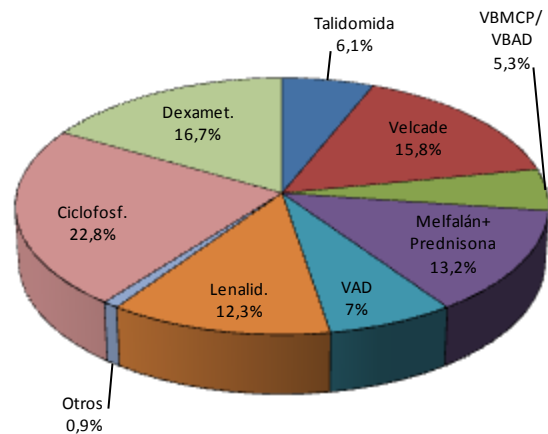
En 72 casos el trasplante se usó como consolidación (85,71%) mientras que en 12 se utilizó como rescate (14,29%). Los acondicionamientos más utilizados fueron melfalán (64 pacientes; 76,19%), melfalán + busulfán (10 pacientes; 11,90%) y melfalán + ICT (6 pacientes; 7,14%). La edad media del trasplante fue de 56,6 años  $\pm$  9,159 (mínimo 33-máximo 69). En 13 casos el paciente era  $\geq$  66 años.

Un total de 24 pacientes recibieron un segundo trasplante (15 como consolidación y 9 como rescate), siendo los acondicionamientos utilizados el melfalán (6 casos), BUMEL (1 caso), melfalán + ICT (1 caso), CFM +ICT (1 caso), otros (9 casos) y 6 casos en los que se desconoce el acondicionamiento utilizado. La edad media del segundo trasplante fue de 56,29 años  $\pm$  10,843 (mínimo 38-máximo 69). En 7 casos el paciente era  $\geq$  66 años (sólo en 2 casos el paciente ya era  $\geq$ 66 años en el primer trasplante). De estos 24 pacientes, en 10 casos el trasplante fue un mini-alogénico (6 pacientes del ensayo GEM2000)<sup>137</sup>.

## 6.- Tratamiento de 2ª Línea

Un total de 203 pacientes han recibido tratamiento de segunda línea siendo los más frecuentes: bortezomib (21,7%), ciclofosfamida (16,7%), dexametasona (14,3%), melfalán + prednisona (13,3%), revlimid (10,8%), talidomida (8,4%), VAD (6,4%) y VBMCP/VBAD (5,4%). Si diferenciamos por rango de edad podemos ver los tratamientos en las figuras VIII y IX.



Figura VIII. Tratamiento 2ª línea  $\leq 65$ Figura IX. Tratamiento 2ª línea  $> 65$ 

Si analizamos los tratamientos según lustros obtenemos los siguientes resultados (tablas XVII a XX)

Tabla XVII. Tratamientos de 2ª línea. 1990-1994

Tratamiento (N=17)	%	Tasa de RC (0%)
VB MCP/VBAD	17,6	0
MP	23,5	0
CFM	5,9	0
Dexametasona	35,3	0
Otro	17,6	0

Tabla XVIII. Tratamiento de 2ª línea. 1995-1999 (I/II)

Tratamiento (N=50)	%	Tasa de RC (4,9%)
Talidomida	8,0	0
Bortezomib	12,0	50
VB MCP/VBAD	6,0	0

**Tabla XVIII. Tratamiento de 2ª línea. 1995-1999 (II/II)**

<b>Tratamiento (N=50)</b>	<b>%</b>	<b>Tasa de RC (4,9%)</b>
MP	16,0	50
VAD	8,0	0
CFM	24,0	0
Dexametasona	26,0	0

**Tabla XIX. Tratamiento de 2ª línea. 2000-2004**

<b>Tratamiento (N=69)</b>	<b>%</b>	<b>Tasa de RC (8,1%)</b>
Talidomida	13,0	20
Bortezomib	11,6	20
VBMCP/VBAD	7,2	0
MP	11,6	20
VAD	11,6	0
Revlimid	8,7	0
Otros	2,9	0
CFM	21,7	0
Dexametasona	11,6	40

**Tabla XX. Tratamiento de 2ª línea. 2005-2009 (I/II)**

<b>Tratamiento (N=67)</b>	<b>%</b>	<b>Tasa de RC (14,9%)</b>
Talidomida	6,0	10
Bortezomib	44,8	70
MP	10,4	10
VAD	1,5	0

**Tabla XX. Tratamiento de 2ª línea. 2005-2009 (II/II)**

<b>Tratamiento (N=67)</b>	<b>%</b>	<b>Tasa de RC (14,9%)</b>
Revlimid	23,9	10
Otros	1,5	0
CFM	9,0	0
Dexametasona	3,0	0

### 7.- Respuesta a 2ª Línea

La distribución de respuestas a 2ª línea para el grupo global y separadas entre pacientes  $\leq 65$  años y  $> 65$  años, puede verse en la tabla XXI.

**Tabla XXI. Respuestas obtenidas tras 2ª Línea de tratamiento**

<b>Respuesta</b>	<b>Total (%)</b>	<b><math>\leq 65</math> años (%)</b>	<b><math>&gt;65</math> años (%)</b>
RC	9,3	12,3	6,8
MBRP	15,2	19,8	11,7
RP	19,0	21,0	17,5
EE	31,5	24,7	36,9
EP	25,0	22,2	27,1

### 8.-Otros Tratamientos

#### 8.1.- Radioterapia

Del total de 409 pacientes recibieron radioterapia 87, un 21,27 %.

## 8.2.- Bisfosfonatos

Del total de 409 pacientes, 268 (65,53%) recibieron algún tipo de bisfosfonato.

Podemos ver la evolución del uso de bisfosfonatos por lustro en la tabla XXII.

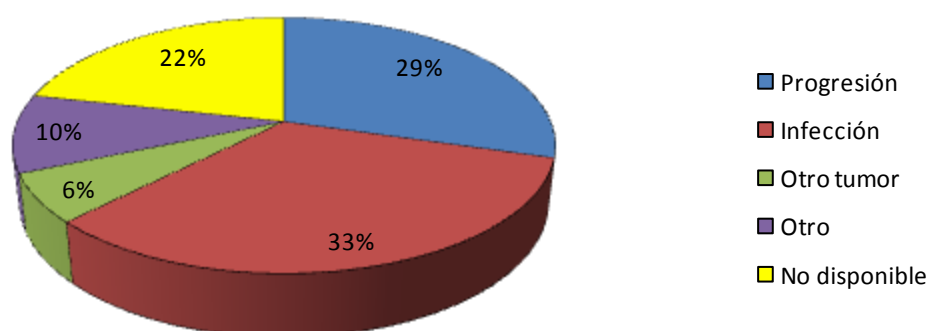
**Tabla XXII. Uso de bisfosfonatos por lustros**

Bisfosfonatos	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
%	46,7	74,1	75,2	70,4

## 9.- Mortalidad

Del total de pacientes, 95 siguen vivos mientras que 314 ya han fallecido. Las causas de fallecimiento pueden verse en la figura X.

**Figura X. Causas de fallecimiento**



## 10.- Estudio de la Incidencia

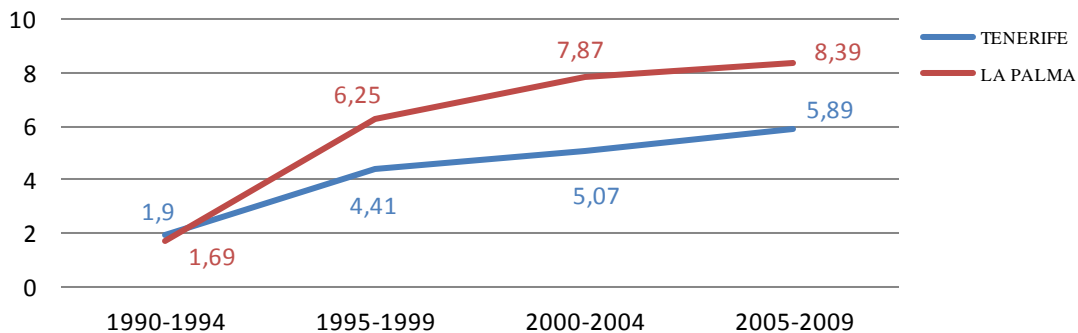
La incidencia de MM por 100.000 habitantes y año en el área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el período de tiempo 1990-2009 fue de 4,75.

Si diferenciamos entre la isla de Tenerife y la de La Palma, obtenemos unos valores de 4,41 y 6,11 respectivamente. La distribución por años e isla se describe en la tabla XXIII.

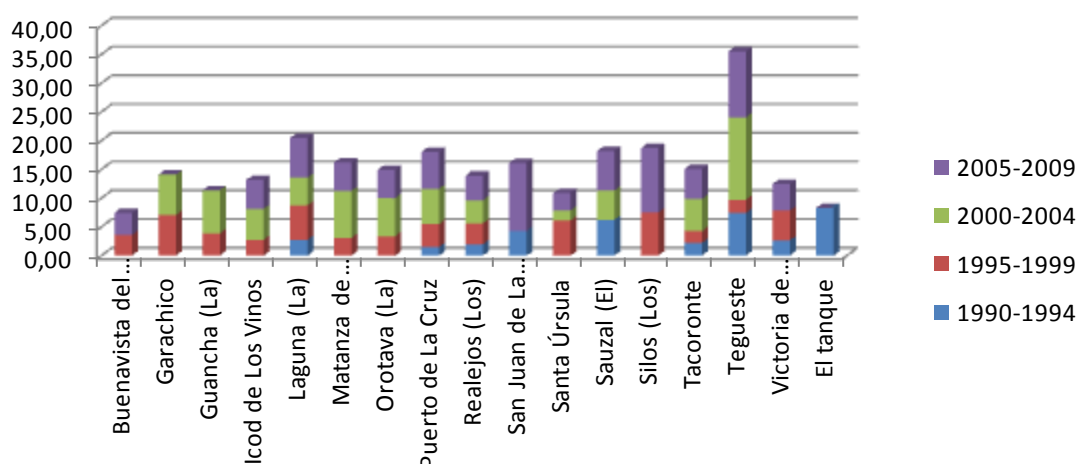
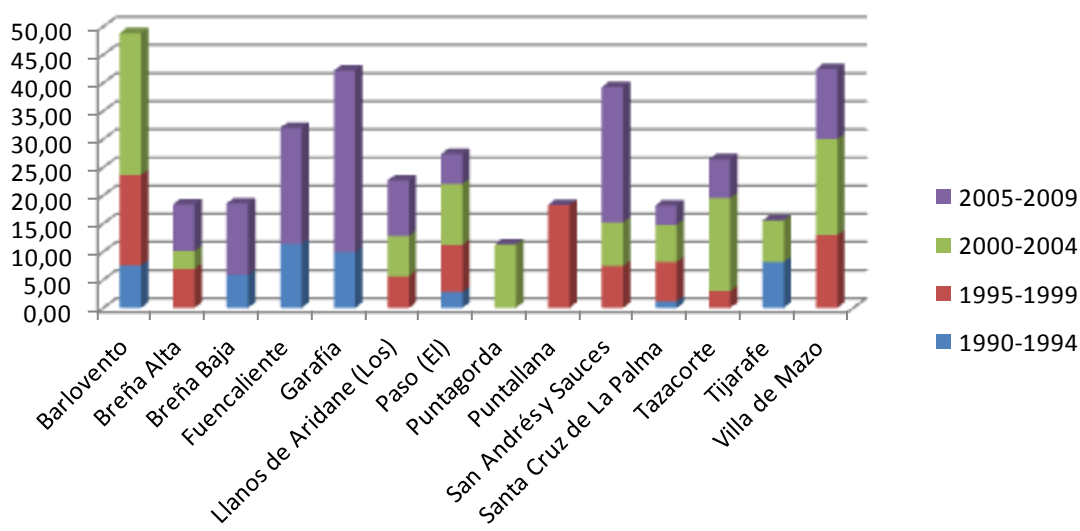
**Tabla XXIII. Incidencia desglosada por año e isla.**

Año	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000
<b>Tenerife</b>	7,44	<b>8,29</b>	4,48	4,53	4,56	5,47	4,68	3,91	5,67	5,67
<b>La Palma</b>	4,49	9,04	12,51	12,49	3,44	8,11	5,71	<b>15,99</b>	6,95	2,37
<b>Total</b>	6,89	8,43	5,99	6,05	4,35	5,97	4,88	6,28	5,92	5,00
Año	1999	1998	1997	1996	1995	1994	1993	1992	1991	1990
<b>Tenerife</b>	5,68	4,83	5,44	3,39	2,68	1,51	0,95	1,62	2,62	2,80
<b>La Palma</b>	10,66	2,49	3,59	3,59	10,69	3,58	3,62	0	1,24	0
<b>Total</b>	6,68	4,38	5,06	3,43	4,29	1,93	1,51	1,28	2,33	2,22

Agrupándolo por lustros y diferenciando entre Tenerife y La Palma obtenemos los resultados que se muestran en la figura XI.

**Figura XI. Incidencia por lustro e isla**

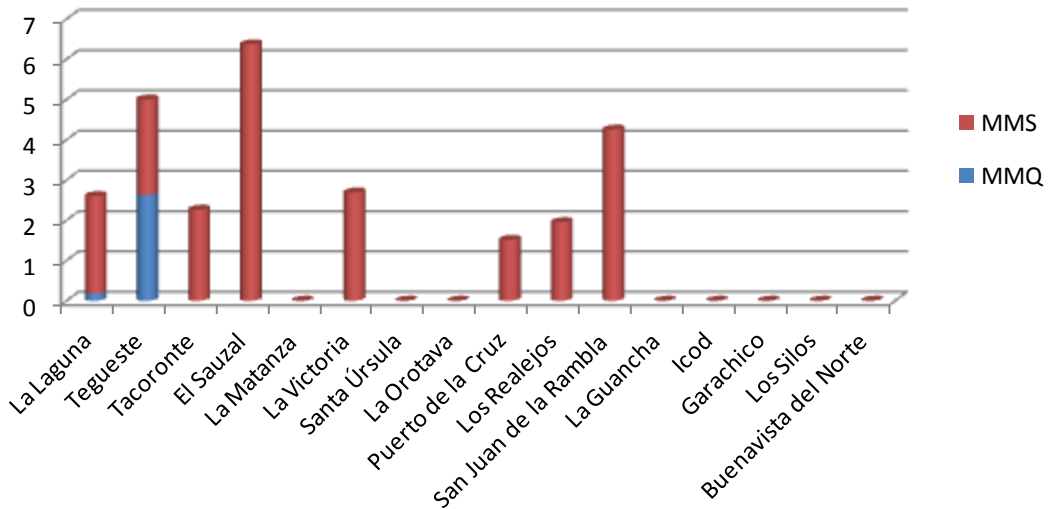
Si tenemos en cuenta los últimos 15 años (datos más consistentes), la incidencia de Tenerife y La Palma sería de 5,15 y 7,53 respectivamente, siendo la incidencia global en todo el área de estudio de 5,62. La última incidencia disponible obtenida del último lustro analizado es de 6,36 (5,89 en Tenerife y 8,39 en La Palma).

**Figura XII. Incidencia por lustro y población en Tenerife****Figura XIII. Incidencia por lustro y población en La Palma**

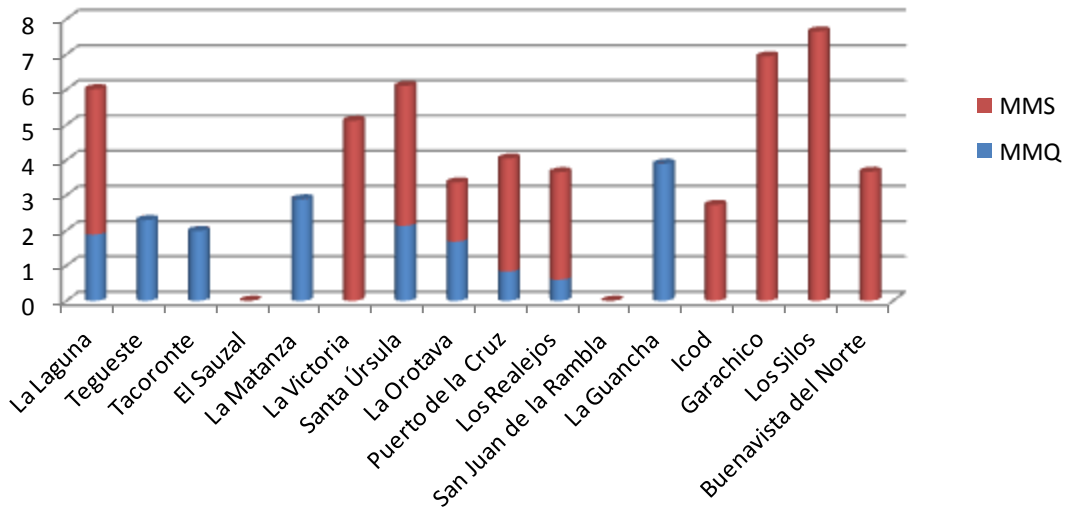
Los municipios de mayor incidencia son Tegueste y La Laguna y en la isla de La Palma lo son Barlovento, Villa de Mazo y Garafía. El año de mayor incidencia en la isla de Tenerife fue el 2008 con 32 casos diagnosticados (incidencia de 8,29) y en La Palma el 2002 con 14 casos (incidencia de 15,99).

El desglose de la incidencia por año y municipio para cada isla, diferenciando entre mieloma quiescente y sintomático, puede verse en las figura XIV a XXI.

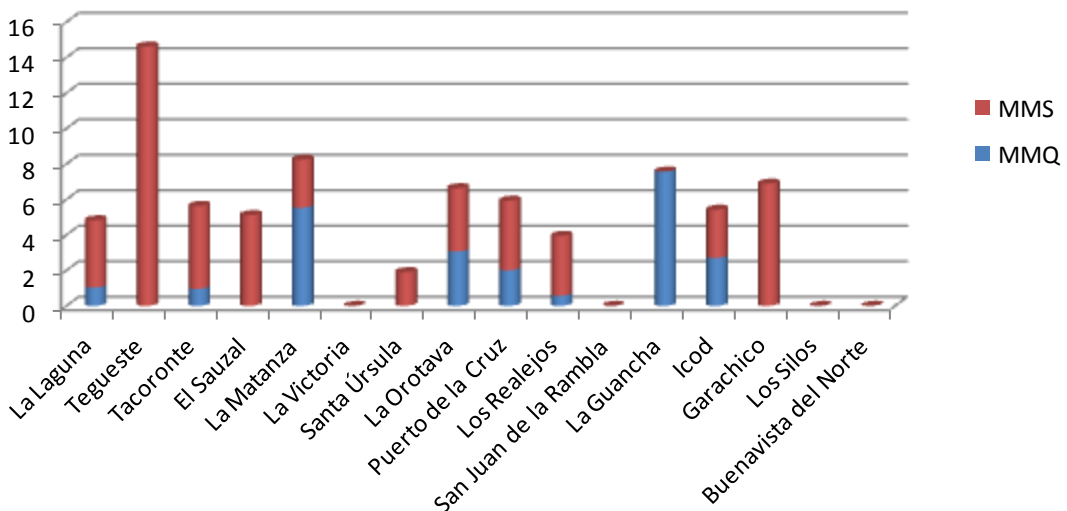
**Figura XIV. Incidencia del MM. Periodo 1990-1994 por municipios en Tenerife**



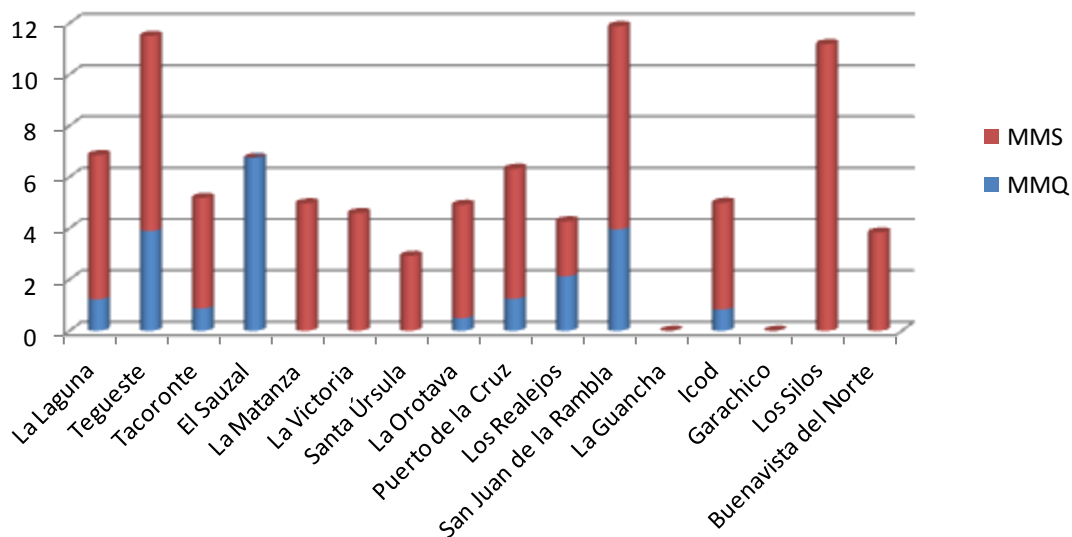
**Figura XV. Incidencia del MM. Periodo 1995-1999 por municipios en Tenerife**



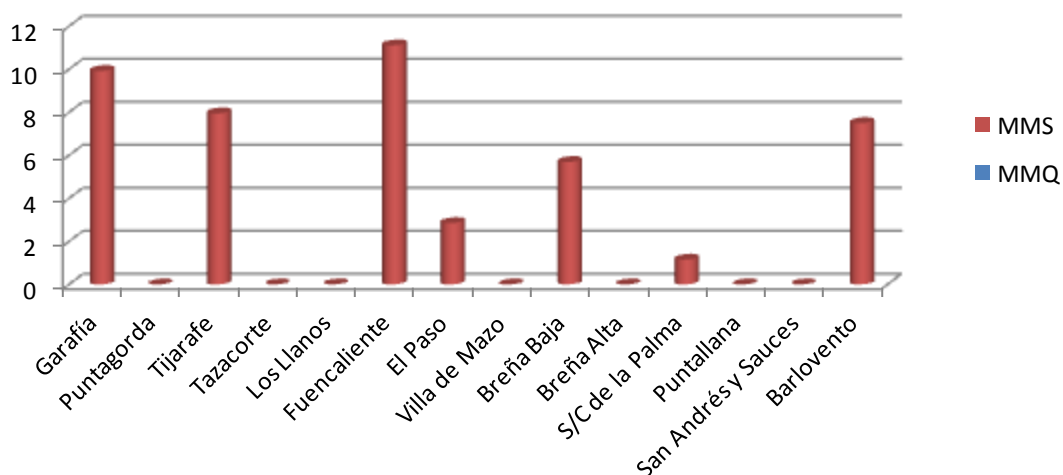
**Figura XVI. Incidencia del MM. Periodo 2000-2004 por municipios en Tenerife**



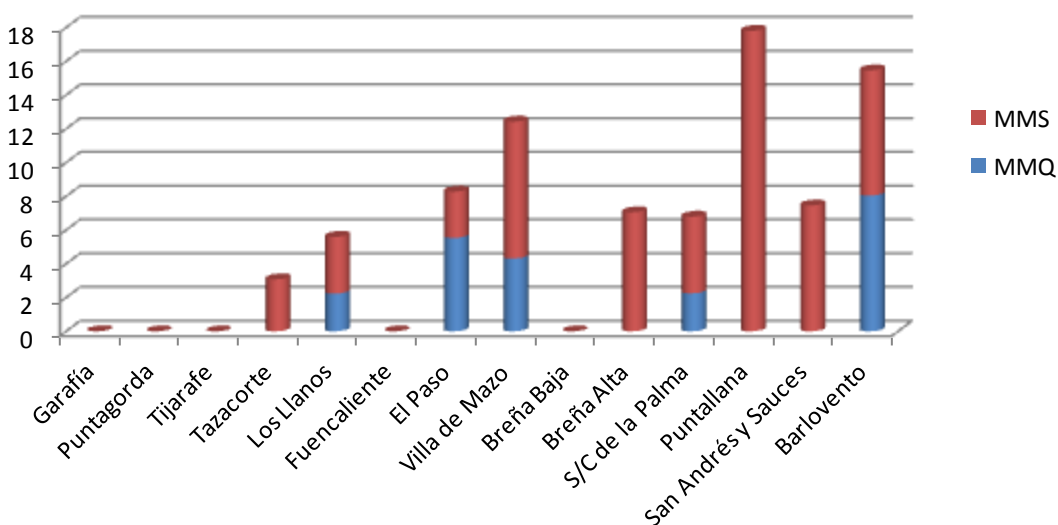
**Figura XVII. Incidencia del MM. Periodo 2005-2009 por municipios en Tenerife**



**Figura XVIII. Incidencia del MM. Periodo 1990-1994 por municipios en La Palma**

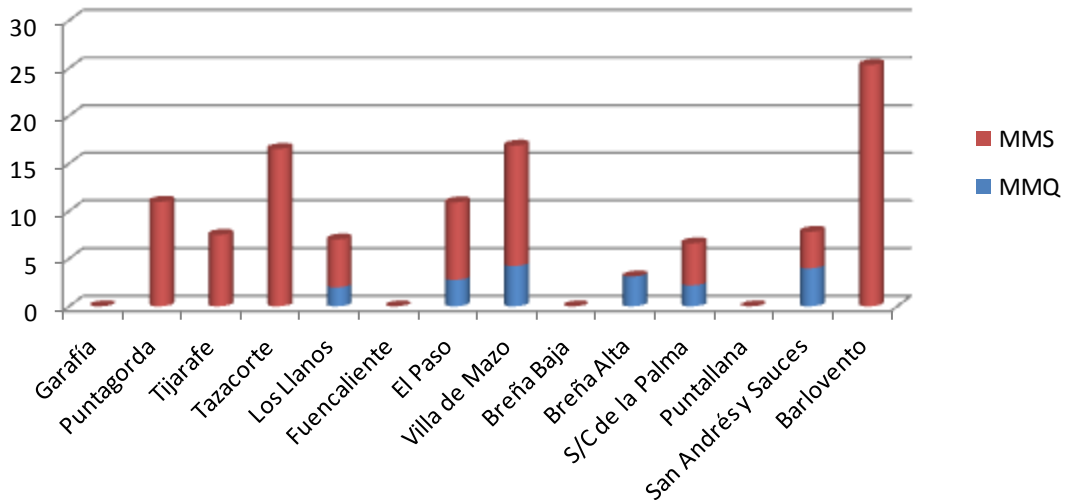


**Figura XIX. Incidencia del MM. Periodo 1995-1999 por municipios en La Palma**

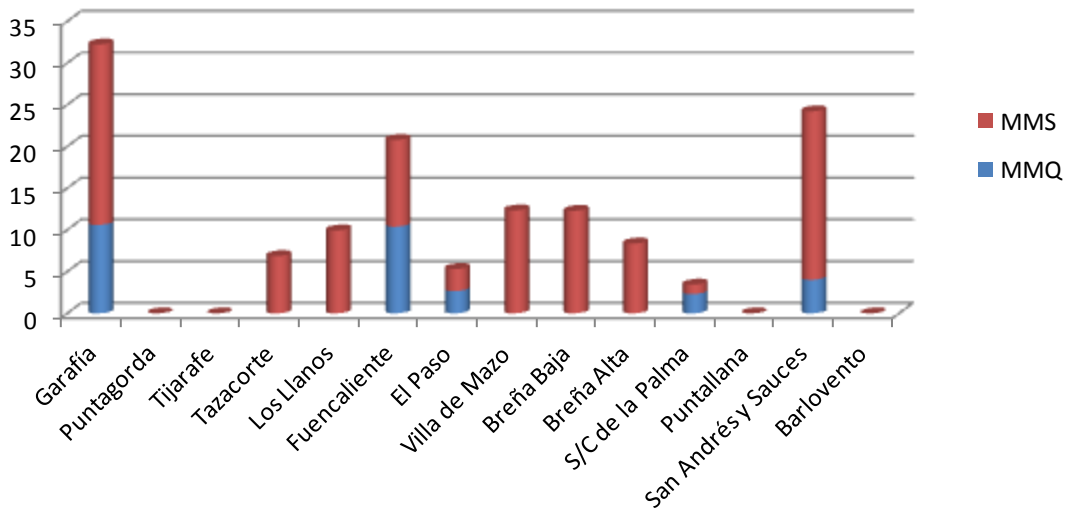




**Figura XX. Incidencia del MM. Periodo 2000-2004 por municipios en La Palma**

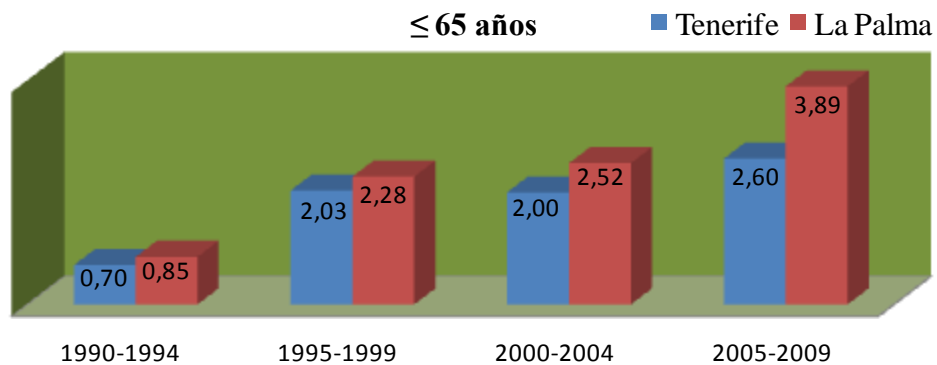


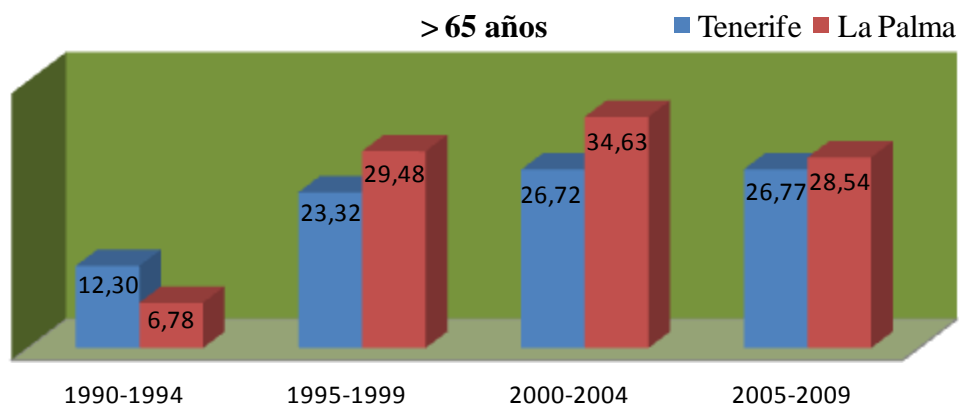
**Figura XXI. Incidencia del MM. Periodo 2005-2009 por municipios en La Palma**



La incidencia ajustada a la edad por isla y lustro se observa en las figuras XXII y XXIII.

**Figura XXII. Incidencia de MM ≤ 65 años por isla y lustro.**



**Figura XXIII. Incidencia de MM > 65 años por isla y lustro.**

Si estudiamos la incidencia por sexo, podemos ver los resultados en la tabla XXIV.

**Tabla XXIV. Incidencia del MM por sexo e isla.**

Isla	Tenerife		La Palma	
	2000-2004	2005-2009	2000-2004	2005-2009
Año	2000-2004	2005-2009	2000-2004	2005-2009
Hombre	5,06	7,18	8,54	6,05
Mujer	5,28	6,01	8,04	11,12

Si estudiamos la incidencia según las profesiones en nuestra área de estudio, obtenemos los resultados que se muestran en la tabla XXV.

**Tabla XXV. Incidencia del MM según profesiones (I/II)**

Profesión	Incidencia
Petroquímica	45,09
Modista	28,26
Agricultura	16,76
Pesca	13,10
Carpintería	12,46
Mecánica	8,51
Ganadería	7,01

**Tabla XXV. Incidencia del MM según profesiones (II/II)**

<b>Profesión</b>	<b>Incidencia</b>
Transporte	4,06
Construcción	3,83
Forja	2,45
Tabaco	2,10
Comercio	1,69
Sanidad	1,40
Seguridad	1,31
Enseñanza	1,16
Limpieza	1,03
Cocina	0,99
Administración	0,72
Hostelería	0,52

### 11.- Estudio de la Supervivencia

Se analizó la supervivencia desde dos perspectivas: supervivencia global (desde el diagnóstico y desde tratamiento) y supervivencia libre de progresión (desde el inicio de tratamiento). Todos los casos se siguieron hasta la fecha de cierre de la base de datos. La media del tiempo de seguimiento ha sido de  $113,26 \pm 5,97$  meses (IC 95% 101,55-124,96 meses), mientras que la mediana fue de  $109,11 \pm 15,01$  meses (IC 95% 79,69-138,54 meses). La mediana de la supervivencia global desde el diagnóstico (SV) fue de  $44,97$  meses  $\pm 4,43$  meses (IC 95% 36,28-53,65 meses) y desde el inicio de tratamiento (SV\_T) de  $33,39$  meses  $\pm 3,46$  meses (IC 95% 26,6-40,17 meses). La mediana de la supervivencia libre de progresión desde el tratamiento (SLP\_T) fue de  $16,15$  meses  $\pm$

1,25 meses (IC 95% 13,70-18,60 meses). En la tabla XXVI pueden verse la SV, SV\_T, y SLP\_T para todo el grupo a los 2, 3, 4, 5 y 6 años.

**Tabla XXVI. SV, SV\_T y SLP\_T a los 2, 3, 4, 5 y 6 años (%)**

Supervivencias	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
SV	64,8	53,9	47,6	37,3	31,8
SV_T	59,8	48,3	41,6	21,2	27,0
SLP_T	37,5	25,4	19,6	13,5	9,5

### 11.1.- Análisis univariante en relación a la supervivencia global

Los factores que afectan a la SV en el análisis univariante aparecen en la tabla XXVII.

**Tabla XXVII. Diferencias significativas en la SV según factores.(I/II)**

No	p	Sí (mejor SV/peor SV)	p
Citogenética (normal/ anormal)	<b>0,05</b>	Expresión SP (no/ sí)	0,001
Fish (normal/ anormal)	0,948	Proteinuria BJ ( no/ sí)	0,001
Lustro de Dx (1/ 2/ 3/ 4)	0,09	MMQ / MMS	<0,0001
Lustro de Dx (1-2-3/ 4)	0,667	CP (Figura XXIV )	0,005
Lustro de Dx (1-2/ 3-4)	0,378	Sexo (mujer/ hombre)	0,006
Lustro de Dx (2-3/ 4)	0,954	Edad (Figura XXV)	<0,0001
Quiéscence según riesgo (AR/ BR)	0,124	CM ( $\leq 3$ / $> 3$ g/dl)	0,001
Hospital de Dx	0,809	Lesiones óseas (Fig. XXVI)	<0,0001
Tipo de MM (IgG/ IgA/ BJ/ NS)	0,885	ECOG (0-1/2-3-4)	<0,0001
Subtipo de MM (Kappa/ Lambda)	0,185	Estadio DS (Figura XXVII)	<0,0001
Cociente CLL (alto/ bajo/ normal)	0,192	Estadio ISS (Figura XXVIII)	<0,0001
Comorbilidades (CIRS $\leq 4$ / $> 4$ )	0,072	Respuesta 1ª línea (RC/MBRP/RP/EE/EP)	<0,0001

**Tabla XXVII. Diferencias significativas en la SV según factores.(II/II)**

No	p	Sí (mejor SV/peor SV)	p
GMSI previa (sí/ no)	0,538	Nº líneas pre-TASPE(1/2/3/4)	<0,0001
Tipo de QT de 1ªL	0,102	TASPE (sí/ no)	<0,0001
Tipo de acondic. en el TASPE	0,234	Bisfosfonatos (sí/ no)	<0,0001
Radioterapia (sí/ no)	0,564	Fumador (no/ sí-exfumador)	0,005
Isla de residencia (TF/LP)	0,593	Ensayo clínico (sí/ no)	0,018
Retraso en DX ( $\leq 60/ >60$ días)	0,228	MMQ por lustros (1/2-3/4)	0,036
2ªtaspe (alo/auto)	0,460		

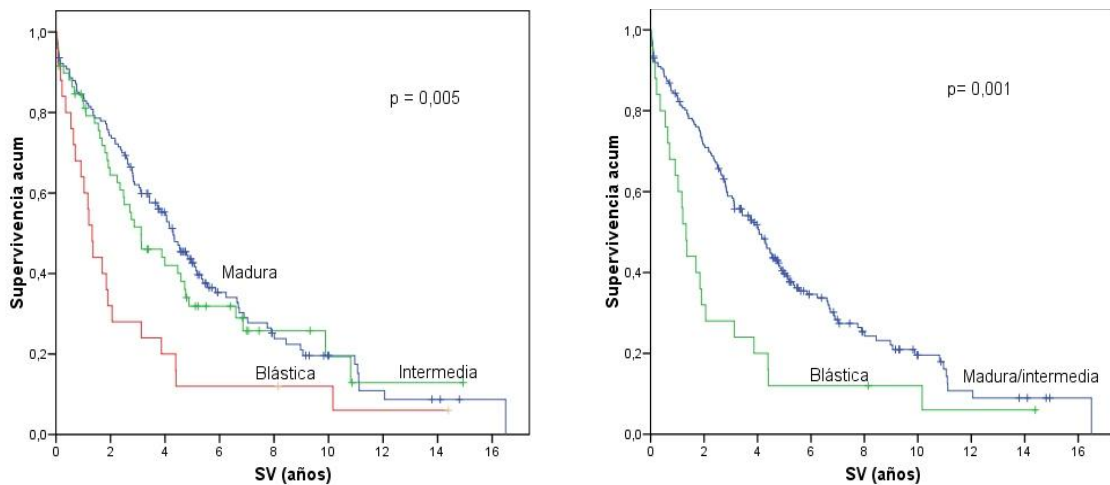
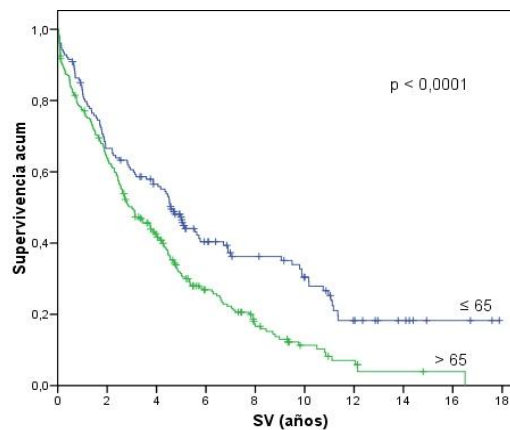
**Figura XXIV.SV según tipo de célula plasmática al diagnóstico****Figura XXV. SV según edad al diagnóstico**

Figura XXVI. SV según lesiones óseas al diagnóstico

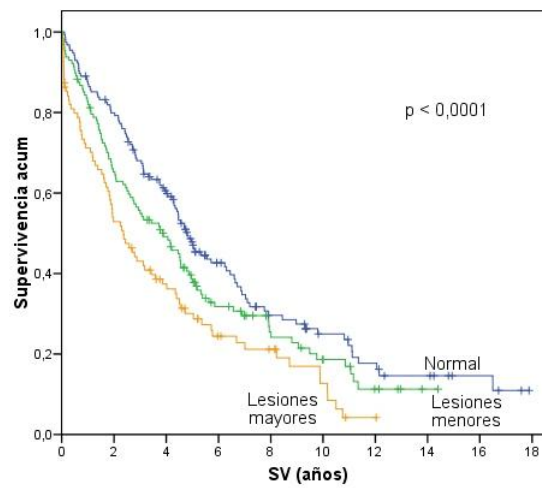


Figura XXVII. SV según estadio D-S al diagnóstico

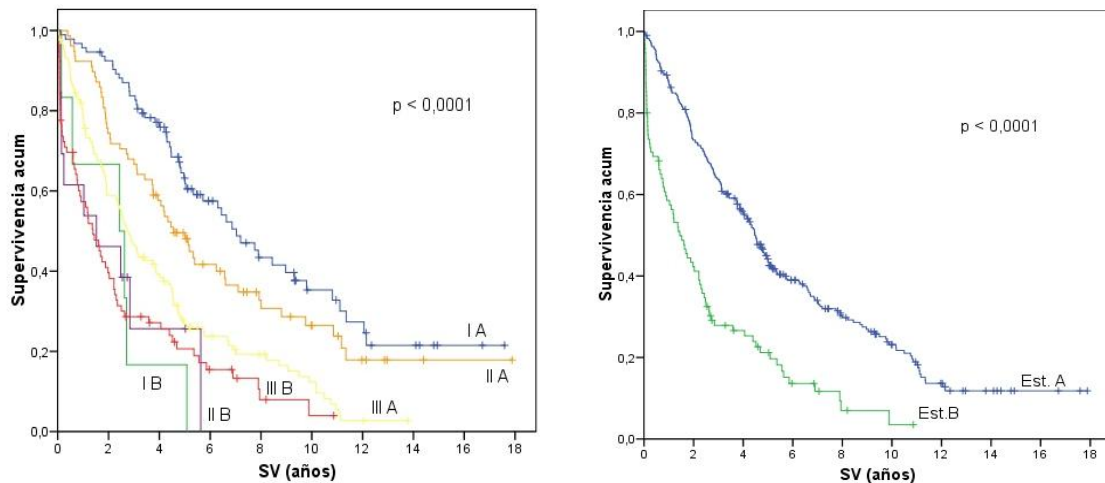
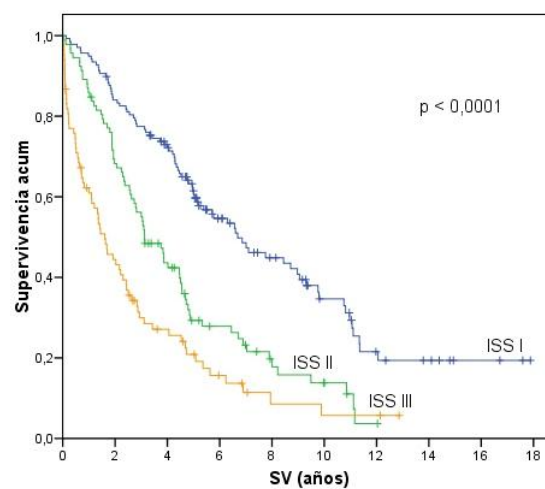


Figura XXVIII. SV según estadio ISS al diagnóstico



## 11.2.- Análisis univariante en relación a la SV desde tratamiento

Los diferentes factores que afectan a la SV\_T pueden verse en la tabla XXVIII.

**Tabla XVIII. Diferencias significativas en la SV\_T según factores.**

No	p	Sí (mejor SV_T/peor SV_T)	p
Bence-Jones ( no/ sí)	0,137	Citogenética (normal/ anormal)	0,04
Fish (normal/ anormal)	0,921	Expresión SP (no/ sí)	0,002
Lustro de Dx (1/ 2/ 3/ 4)	0,555	Mantenimiento (sí/ no)	<0,0001
Lustro de Dx (1-2-3/ 4)	0,796	MMQ / MMS	0,015
Lustro de Dx (1-2/ 3-4)	0,316	CP (Mad/Intermedia/Blástica )	0,033
Lustro de Dx (2-3/ 4)	0,982	Comorbilidades (CIRS $\leq$ 4/ >4)	0,016
Quiescente según riesgo (AR/ BR)	0,618	Edad ( $\leq$ 65/ <65 años)	<0,0001
Sexo (mujer/ hombre)	0,105	CM ( $\leq$ 3/ > 3 g/dl)	0,027
Hospital de Dx	0,746	Estadio DS (A/B)	<0,0001
Tipo de MM (IgG/ IgA/ BJ/ NS)	0,967	Estadio ISS (I/II/III)	<0,0001
Subtipo de MM (Kappa/ Lambda)	0,058	Respuesta 1ª L (Figura XXIX)	<0,0001
Cociente CLL (alto/ bajo/ normal)	0,8	Nº líneas pre-TASPE (1/2/3/4)	0,001
Mapa óseo (normal/L.men/Lmay.)	0,329	TASPE (sí/ no)	<0,0001
GMSI previa (sí/ no)	0,096	Bisfosfonatos (sí/ no)	<0,0001
Tipo de QT de 1ªL	0,096	Fumador (no/ sí-exfumador)	0,035
Tipo de acondic. en el TASPE	0,26	Ensayo clínico (Figura XXX)	0,004
Radioterapia (sí/ no)	0,745		
Isla de residencia (TF/LP)	0,691		
Retraso en DX ( $\leq$ 60/ >60 días)	0,617		
ECOG (0/1/2/3/4)	0,195		
MMQ por lustros (1/2-3/4)	0,194		
MMQ AR / MMS	1,117		
MMQ según motivo progresión	0,125		
2ºTASPE (auto/alo)	0,394		

Figura XXIX. SV\_T según respuesta a 1ª línea

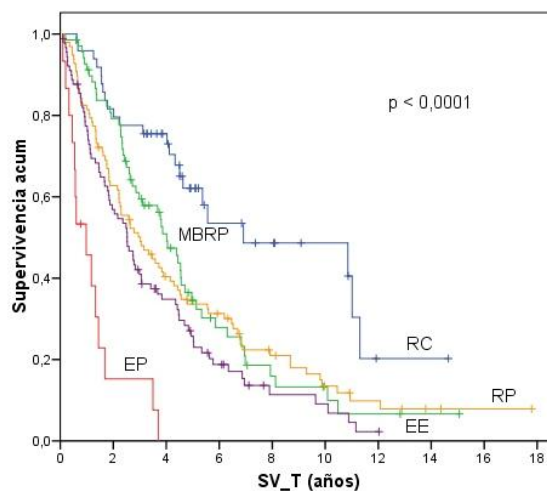
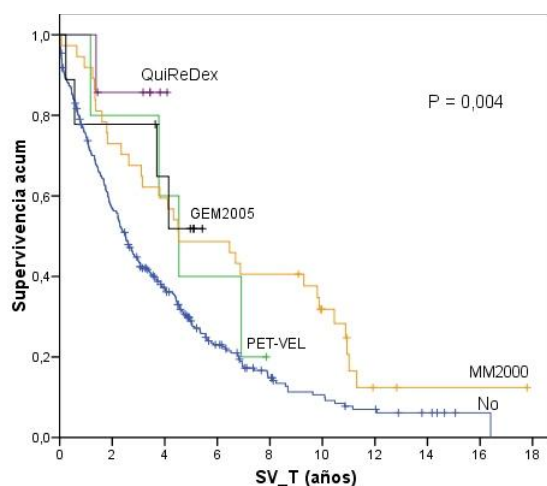


Figura XXX. SV\_T según participación o no en ensayo clínico



### 11.3.- Análisis univariante en relación a la SLP desde tratamiento

Los diferentes factores que afectan a la SLP\_T pueden verse en la tabla XXIX.

**Tabla XXIX. Diferencias significativas en la SLP\_T según factores (I/II)**

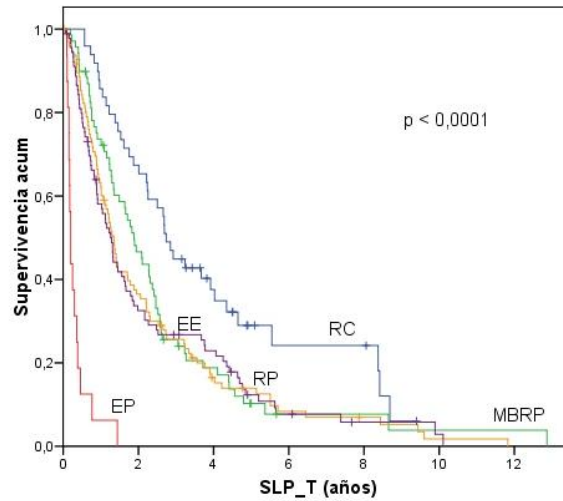
No	p	Sí (mejor /peor)	p
M. óseo (norm/L.men/Lmay.)	0,408	Bence-Jones ( no/ sí)	0,036
Fish (normal/ anormal)	0,611	Expresión SP (no/ sí)	0,01
Citogenética (normal/ anormal)	0,143	Comorbilidades (CIRS $\leq$ 4/ >4)	0,023
Lustro de Dx (1/ 2/ 3/ 4)	0,929	Mantenimiento (sí/ no)	<0,0001
Lustro de Dx (1-2-3/ 4)	0,638	MMQ / MMS	0,001



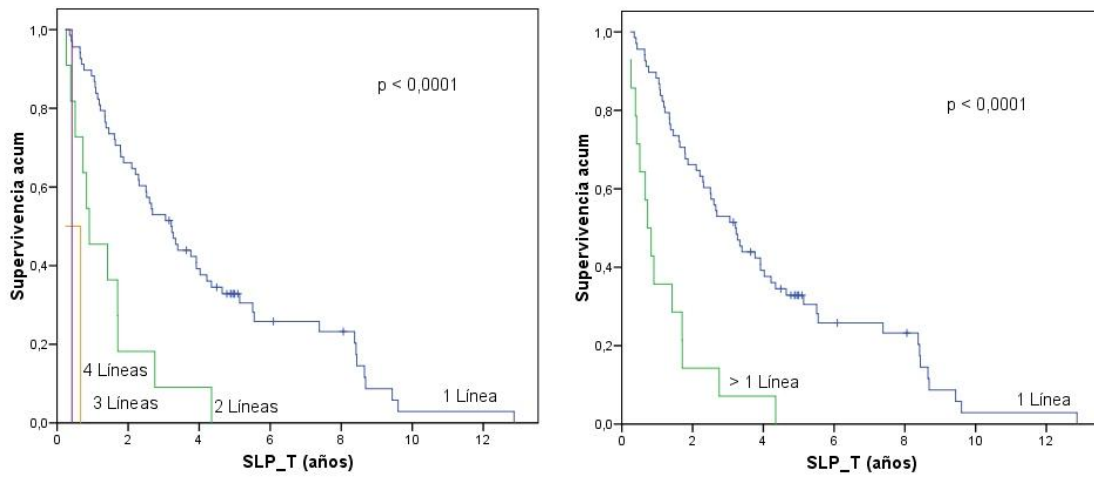
**Tabla XXIX. Diferencias significativas en la SLP\_T según factores (II/II)**

No	p	Sí (mejor SV/peor SV)	p
Lustro de Dx (1-2/ 3-4)	0,753	CP (Mad/Intermedia/Blástica )	0,011
Lustro de Dx (2-3/ 4)	0,534	MMQ AR/ MM S	0,019
Quiescente según riesgo (AR/ BR)	0,706	Estadio DS (A/B)	<0,0001
CM ( $\leq 3$ / $> 3$ g/dl)	0,074	Estadio ISS (I/II/III)	<0,0001
Hospital de Dx	0,528	Fumador (no/ sí-exfumador)	0,012
ECOG (0-1/2-3-4)	0,523	Edad ( $\leq 65$ / $< 65$ años)	<0,0001
Subtipo de MM (Kappa/ Lambda)	0,85	Respuesta 1ª línea (Fig.XXXI)	<0,0001
Cociente CLL (alto/ bajo/ normal)	0,584	Nº líneas pre-TASPE (Fig.XXXII)	<0,0001
GMSI previa (Sí/No)	0,882	TASPE (Figura XXXIII)	<0,0001
Bisfosfonatos (sí/ no)	0,05		
Ensayo clínico	0,137		
Tipo de acondic. en el TASPE	0,144		
Isla de residencia (TF/LP)	0,401		
Retraso en DX ( $\leq 60$ / $> 60$ días)	0,601		
MMQ por lustros (1/2/3/4)	0,936		
MMQ según motivo progresión	0,144		
Tipo de QT de 1ªL	0,116		
Radioterapia (sí/ no)	0,504		
Sexo (mujer/ hombre)	0,13		
Tipo de MM	0,7		
2º TASPE (auto/alo)	0,281		

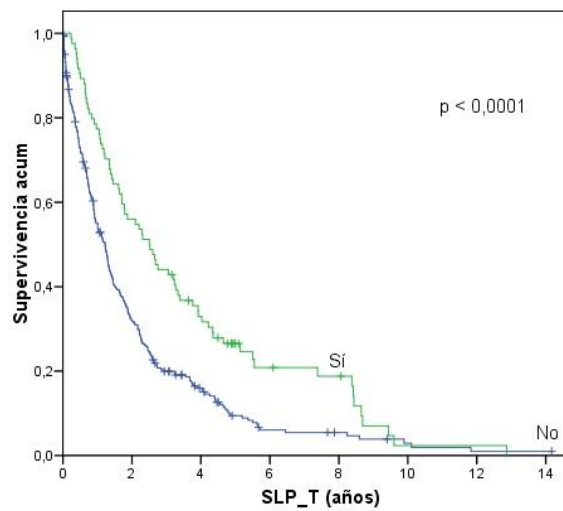
**Figura XXXI. SLP\_T según respuesta a 1ª línea.**



**Figura XXXII. SLP\_T según número de líneas previas pre-trasplante**



**Figura XXXIII. SLP\_T según trasplante**



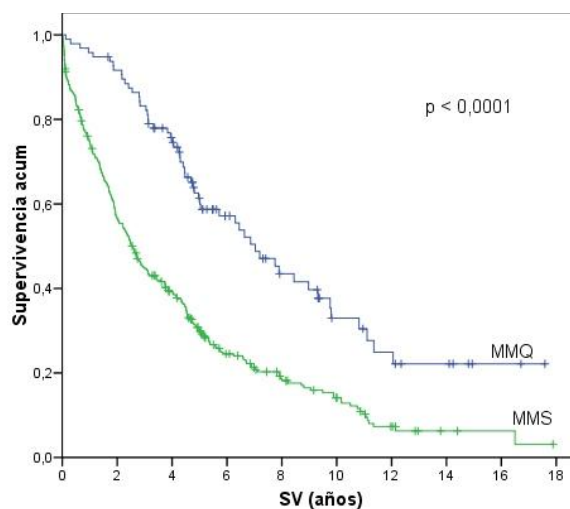
### 11.4.- Supervivencia de MM quiescentes y sintomáticos

Si hacemos el estudio de la supervivencia diferenciando entre MM quiescentes y sintomáticos obtenemos los resultados que muestra la tabla XXX.

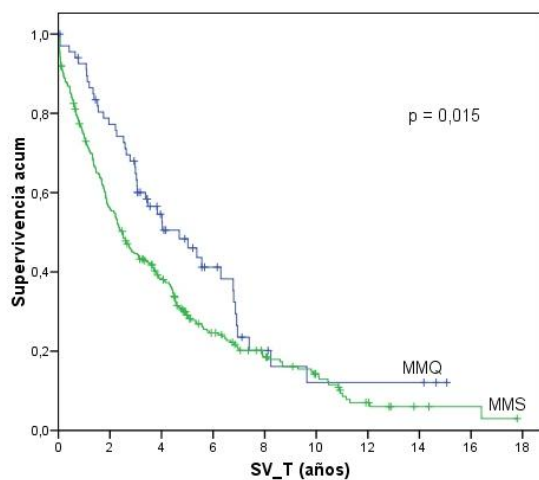
**Tabla XXX. SV, SV\_T y SLP\_T de MMQ y MMS**

Tipo de MM	SV (IC 95%)	SV_T (IC 95%)	SLP_T (IC 95%)
MM Sintomático	30,66 ± 2,98 (24,82 - 36,50)	29,80 ± 2,43 (25,04 - 34,57)	14,64 ± 1,26 (12,16 - 17,12)
MM Quiescente	84,44 ± 9,15 (66,5 - 102,38)	56,28 ± 11,57 (33,6 - 78,96)	26,64 ± 2,84 (21,09 - 32,20)

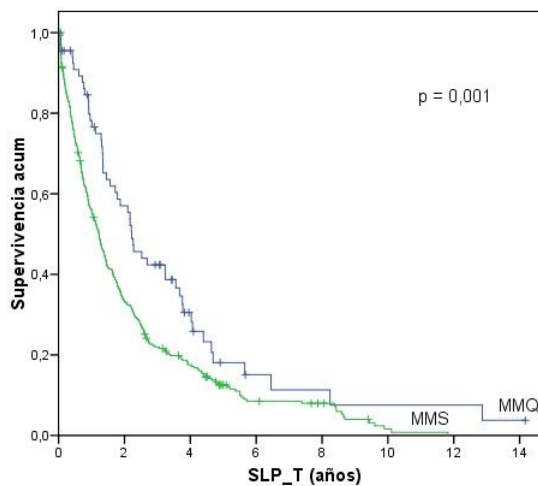
**Figura XXXIV. SV MMQ vs MMS**



**Figura XXXV. SV\_T MMQ vs MMS**



**Fig. XXXVI. SLP\_T MMQ vs MMS**



### 11.5.- Análisis multivariante en relación a la supervivencia global

En el análisis multivariante, efectuado mediante regresión de Cox, por pasos hacia adelante (razón de verosimilitud), mantuvieron la significación estadística las siguientes variables:

- a) Al diagnóstico: el estadio Durie-Salmon, el ISS, la LDH, las comorbilidades y el porcentaje de células plasmáticas en el AMO.
- b) Relacionadas con el tratamiento: la respuesta a 1ª línea, el recibir un trasplante y el mantenimiento.

En la tabla XXXI puede verse el riesgo relativo y la significación de estas variables.

**Tabla XXXI. Variables independientes en la regresión de Cox**

Variables	B	ET	Wald	gl	p	RR	IC 95% de RR	
							Inferior	Superior
EST_DS	0,222	0,062	12,94	1	<0,0001	1,248	1,106	1,409
EST_ISS	0,32	0,125	6,522	1	0,011	1,377	1,077	1,759
LDH	0,001	0	20,575	1	<0,0001	1,001	1,001	1,002
MANT	-0,571	0,224	6,515	1	0,011	0,565	0,364	0,876
COMORB	1,09	0,338	10,368	1	0,001	2,973	1,532	5,771
CP_AMO	0,0090	0,003	6,177	1	0,013	1,009	1,002	1,016
TASPE	-0,565	0,234	5,850	1	0,016	0,568	0,36	0,898
RESP_1ªLA	-0,603	0,186	10,548	1	0,001	0,547	0,38	0,787

Otras variables estudiadas pero que no resultaron significativas fueron el sexo, la creatinina, la albúmina y la B2 microglobulina al diagnóstico y la edad al diagnóstico.

En la tabla XXXII se detallan la puntuación y significación de estas variables.

**Tabla XXXII. Variables incluídas NS**

Variable	Punt.	gl	Sig.
SEXO	3,376	1	0,066
CRE	0,574	1	0,449
ALB	1,168	1	0,280
B2M	1,250	1	0,264
EDAD	0,881	1	0,348

### 11.5.1.- Análisis multivariante en relación a la supervivencia global para el subgrupo de pacientes trasplantados

En el análisis multivariante realizado en el subgrupo de pacientes trasplantados (N=84), mantuvieron la significación estadística las siguientes variables: el estadio ISS, la LDH inicial, la B2M inicial y el recibir un segundo trasplante.

En la tabla XXXIII puede verse el riesgo relativo y la significación de estas variables.

**Tabla XXXIII. Variables independientes en el subgrupo de pacientes trasplantados**

Variables	B	ET	Wald	gl	p	RR	IC 95% de RR	
							Inferior	Superior
EST_ISS	0,963	0,249	14,954	1	<0,0001	2,619	1,608	4,267
LDH	0,005	0,001	12,088	1	0,001	1,005	1,002	1,008
RESP_1ªL	-1,213	0,583	4,338	1	0,037	0,297	0,095	0,931
TASPE2	-0,960	0,416	5,335	1	0,021	0,383	0,17	0,865

Otras variables estudiadas pero que no resultaron significativas se detallan en la tabla XXXIV.

**Tabla XXXIV. Variables incluidas NS en el subgrupo de pacientes trasplantados**

<b>Variable</b>	<b>Punt.</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>
SEXO	1,007	1	0,316
EST_DS	1,900	1	0,168
CRE	1,051	1	0,305
ALB	0,067	1	0,795
RESP_1ªL (RCe)	5,525	4	0,238
RESP_1ªL(RC)	0,141	1	0,707
RESP_1ªL(MBRP)	0,057	1	0,811
RESP_1ªL(RP)	1,687	1	0,194
RESP_1ªL(EE)	0,174	1	0,677
EDAD_TASP	1,427	1	0,232
MANT	1,962	1	0,161
ALO_TPH	0,112	1	0,738
COMORB	0,282	1	0,595
CP_AMO	0,060	1	0,806

## ***VII. Discusión***

---

## 1.- Características de los pacientes

Las principales características de nuestros enfermos son una relación hombre/mujer de 0,98 (frente a 1,5 referida en otros estudios)<sup>68</sup> y una edad media del diagnóstico del MM de 68,01 para hombres (69 según la SEER) y 68,8 en mujeres (71 según la SEER) aunque en general la edad media es de 68,4 años similar a otros estudios (69 años según la SEER en EE.UU.). Existe un tabaquismo (actual o pasado) en el 48,5% de los pacientes y las comorbilidades más frecuentes son la hipertensión (40,34%), y las cardiopatías (24,94%). En cuanto a los síntomas iniciales el 53,06% presenta dolores óseos (60-70% en la bibliografía)<sup>84</sup>, un 22% pérdida de peso (20% en otras series)<sup>84</sup> y un 21% astenia (32% en un estudio realizado por Kyle)<sup>84</sup>. Además un 44,75% presentaba anemia y un 24% del total de pacientes tenía una creatinina > 2 mg/dl en el momento del diagnóstico (20-25% según Kyle)<sup>84</sup>. Teníamos la impresión de que nuestros pacientes tenían menos frecuencia de lesiones óseas en el mapa óseo, como así lo confirman nuestros resultados, pues encontramos que en la serie ósea un 58,84% de los pacientes presentaba algún tipo de lesión ósea al diagnóstico, mientras que en la literatura se encuentra entre el 70-80%<sup>138</sup>.

Si nos fijamos en la profesión, la distribución de pacientes con MM muestra los porcentajes más altos en agricultura (17%), construcción (7%), comercio (7%) y transporte (6%). El porcentaje que ocupan estas profesiones en la población total de nuestra área de estudio son de un 3.12%, 6%, 13.7% y 4.3% respectivamente. El dato que pudiera sugerir una relación directa con el MM es la agricultura, aunque hay que tomarlo con reservas debido al alto número de personas dedicadas a la misma pero no censadas en las islas y a aquellas que, aun no siendo su principal empleo y por tanto no reflejarse en las historias clínicas, tienen una importante relación con la agricultura.



Otras profesiones con alta incidencia son las relacionadas con la petroquímica y con la confección textil.

## 2.- Características de la enfermedad

En nuestro estudio tenemos un 23,5 % de MMQ (49 de alto riesgo y 29 de bajo riesgo) frente a un 76,5% de MMS. En la bibliografía se describe que el MMQ representa entre un 8% y un 15% de todos los MM<sup>6</sup> aunque en los diferentes estudios llevados a cabo los criterios definitorios de MMQ han ido cambiando por lo que no es muy valorable compararlo con la bibliografía. Si nos fijamos en los MMQ, el motivo de progresión más frecuente fue la anemia (54,8%) seguido de la aparición de lesiones óseas (25,8%) y de insuficiencia renal (9,7%). Esto tiene interés práctico, pues la evolución del MMQ nos es tan favorable como podríamos suponer ya que cabría pensar que la práctica totalidad de los casos de MMQ pasarían a sintomático debido a la anemia. Sin embargo, vemos que un 35% de pacientes presentaron eventos esqueléticos y/o insuficiencia renal, las cuales afectan a la calidad de vida y a la supervivencia. Esto es especialmente cierto en el grupo de alto riesgo, como pudo demostrarse en el ensayo de tratamiento precoz QuiReDex<sup>150</sup>.

No existen especiales diferencias entre la distribución de los tipos de MM de nuestro estudio con respecto a otras series, así tenemos que el tipo de MM predominante es Ig G (58,5% de nuestra serie frente al 52% de la bibliografía<sup>139</sup>), seguido del Ig A (22,6% frente al 21%<sup>139</sup>), Bence-Jones (16,7% frente al 16%<sup>139</sup>) y por último el MM no secretor (2,2% frente al 7%<sup>139</sup>). En nuestro estudio el subtipo de MM kappa es del 61,4% frente al 36,4% del subtipo Lambda (relación 2 a 1 en la bibliografía<sup>139</sup>).

Según el estadio Durie-Salmon, el porcentaje más alto de pacientes presentan un estadio III (52%) seguido de los estadios I, (25%) y II con un 23% (en la bibliografía presentan un 52%, 17% y 31% respectivamente<sup>152</sup>). Un 75,8% de los pacientes son A (frente al

92,3% referido en el artículo de estadificación de Durie-Salmon<sup>152</sup>). La distribución por estadio ISS revela que casi la mitad de los pacientes son ISS I (44,1%) mientras que los estadios II y III tienen un 29,4% y 26,5% de los pacientes respectivamente.

En cuanto a las células plasmáticas, en la mayoría de los casos eran maduras (63,11%), seguidas de intermedias y blásticas. La mayor parte de los pacientes (86%) presentaban una citogenética normal (en la bibliografía se habla de una frecuencia de alteraciones entre el 30 y el 50%)<sup>139</sup>.

### **3.- Tratamiento de 1ª línea**

Los tratamientos recibidos en primera línea para pacientes no candidatos a trasplante más utilizados fueron MP (57,7%), VBMCP/VBAD (14,1%) y esquemas basados en bortezomib (11,9%). Esto es congruente con la práctica habitual en España en todos estos años<sup>97, 99, 110</sup>.

Para pacientes  $\leq 65$  años el esquema más utilizado en todo el periodo de estudio fue el alternante (45,4%), seguido de MP (12,1%) y los esquemas con bortezomib (10,6%). Hay que recordar que hasta los años 90 el tratamiento estándar era MP y que posteriormente se empezaron a utilizar pautas de poliquimioterapia que, aunque aumentaban el índice de respuestas, no mejoraron la supervivencia global<sup>140</sup>

Si comparamos esto con nuestro estudio vemos que en ambos grupos el esquema MP, que fue el más utilizado en el primer lustro (75% de los casos), fue poco a poco desplazado por una mayor utilización de otros esquemas. En el segundo lustro estudiado se usó en un 50% de los casos mientras que el otro 50% prácticamente lo ocupó el esquema alternante junto con el VAD. En el tercer lustro el uso de MP pasó a un 40% y en el último lustro el esquema MP ya no fue el más utilizado (25,4%) y dio paso a aquellos basados en bortezomib (27,7%) sin olvidarnos del alternante (22,3%) y del VAD (10%). A medida que se ampliaron las terapias utilizadas, las respuestas también

han ido mejorando y actualmente las tasas de respuestas completas más altas las consiguen los esquemas basados en bortezomib y el VBMCP/VBAD. Al igual que en otros estudios<sup>153</sup>, también podemos ver en nuestra serie que los pacientes  $\leq 65$  años consiguen una mayor tasa de RC, MBRP y RP que los pacientes  $> 65$  años.

De los 140 pacientes  $\leq 65$  años al diagnóstico que han recibido tratamiento, se trasplantaron un total de 78 (55,7%). La edad media del trasplante fue de 56,6 años y en 13 casos el paciente era  $\geq 66$  años en el momento del trasplante. El efecto beneficioso sobre la supervivencia a largo plazo que tienen las nuevas drogas seguidas de trasplante<sup>141</sup> hace que estos esquemas sean los más utilizados en la actualidad para pacientes jóvenes.

#### **4.- Tratamiento de 2ª línea**

En el tratamiento de segunda línea se han utilizado numerosos esquemas como bortezomib (21,7%), ciclofosfamida (16,7%), dexametasona (14,3%), MP (13,3%), revlimid (10,8%), talidomida (8,4%), VAD (6,4%) y VBMCP/VBAD (5,4%). En el grupo de  $\leq 65$  años predominan los esquemas basados en bortezomib y en MP mientras que para el grupo de  $> 65$  años predominan la ciclofosfamida y el tratamiento con corticoides. Si miramos la evolución por lustros comprobamos el cambio que se produjo pasando de dexametasona y MP (usado en más del 50% de los pacientes en recaída o refractario en el primer lustro) a dexametasona (26%) y ciclofosfamida (24%) en el segundo lustro. En el tercer lustro aumenta considerablemente la diversidad de esquemas utilizados: ciclofosfamida (21,7%), talidomida (13%) y varios esquemas con un % entre 7 y 11% como bortezomib, VBMCP/VBAD, MP, revlimid y dexametasona. En el último lustro estudiado (2005-2009) ya se utilizaban esquemas basados en bortezomib en un 44,8% de los pacientes y en revlimid en el 23,9%. También en esta segunda línea los pacientes  $\leq 65$  años tienen mejores respuestas que los  $> 65$  años pero

disminuyen las tasas de RC, MBRP y RP respecto a la primera línea como podemos ver en la tabla XXXIV.

**Tabla XXXIV. Comparación de respuestas obtenidas tras 1ª y 2ª línea**

Tipo de Respuesta	% Obtenido tras 1ª Línea	% Obtenido tras 2ª Línea
RC	15,26	9,3
MBRP	21,5	15,2
RP	30,22	19,0

Un total de 24 pacientes recibieron un segundo trasplante (10 de ellos mini-alo). La edad media del segundo trasplante fue de 56,29 años. En 7 casos el paciente era  $\geq 66$  años (sólo en 2 casos el paciente ya era  $\geq 66$  años en el primer trasplante).

#### 5.- Otros tratamientos

En cuanto a otros tratamientos recibidos, un 21,27 % de los pacientes recibieron radioterapia y un 65,53% recibieron bifosfonatos (actualmente el 100% de pacientes que precisa tratamiento recibe bifosfonatos)

#### 6.- Estudio de la incidencia

Nuestro estudio epidemiológico de MM en el área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife, durante el periodo comprendido entre 1990 y 2009, demuestra un aumento progresivo de la incidencia global. Si nos fijamos en los últimos 15 años, la incidencia media anual ha aumentado en la isla de Tenerife en un 34%, desde 4,41 por 100.000 habitantes en 1995-1999 a 5,89 por 100.000 habitantes en 2005-2009. En la isla de La Palma el incremento ha sido similar (33 %) pasando de 6,25 por 100.000 habitantes en 1995-1999 a 8,29 por 100.000 habitantes en 2005-2009.

Si tomamos la incidencia del último lustro en todo el área de estudio como la actual, obtenemos un valor de 6,36 similar al obtenido en el resto de España (tasa cruda de

incidencia de 6,5 en España según fuentes de GLOBOCAN 2008<sup>141.1</sup>. Sin embargo, podemos ver que mientras en Tenerife es de 5,89 en la isla de La Palma ese valor asciende a 8,39. Los motivos de esta incidencia tan elevada en la isla de La Palma han de estudiarse con más detalle, sin embargo existen algunas teorías para explicar este suceso como las genéticas (contribución de poblaciones negras anteriores al acervo genético actual<sup>142,143</sup>) o las relacionadas con la agricultura.

En cuanto a la incidencia en el grupo de  $\leq 65$  años la incidencia pasó en Tenerife de 2,03 (1995-1999) a 2,60 (2005-2009) que supone un incremento del 28% mientras que en La Palma pasó de 2,28 (1995-1999) a 3,89 (2005-2009), incremento del 70,6%. En el grupo de  $>65$  años, la incidencia en Tenerife ascendió de 23,32 a 26,77 (incremento del 15%) mientras que en La Palma la incidencia disminuyó de 29,48 a 28,54 (-3%). Por tanto el incremento en la incidencia es más llamativo en el grupo llamado de enfermos “jóvenes”, como también se refleja aunque en menor cuantía en EE. UU. (Tabla XXXV)

**Tabla XXXV. Evolución de la incidencia por lustros y rango de edad**

Tenerife		La Palma		EE. UU.		Edad
1995-99	2005-09	1995-99	2005-09	1.995-99	2005-09	
2,03	2,6	2,28	3,89	1,89	1,97	$\leq 65$
23,32	26,77	29,48	28,54	29,58	30,67	$>65$

Comparándolo con la población blanca de EE.UU, podemos ver por tanto que aunque la incidencia global en nuestro área de estudio es superior a la referida en la bibliografía, es sólo el grupo de  $\leq 65$  años el que aumenta esta incidencia y el grupo de  $>65$  años está incluso por debajo de la incidencia referida en EE. UU. En cuanto al incremento de la incidencia en el tiempo, tiene más peso también la población de  $\leq 65$  años ya que, al

menos en la isla de La Palma, la incidencia en el grupo de > 65 años parece haberse estabilizado.

En el estudio de la incidencia por sexo, observamos que tanto en Tenerife como en la Palma, la incidencia es similar entre hombre y mujeres en el lustro 2000-2004. En Tenerife 5,6 vs 5,28 y en La Palma 8,54 vs 8,04. Sin embargo, en el último lustro hay mayor incidencia de hombres que de mujeres en Tenerife (7,18 vs 6,01), y una gran diferencia de incidencia en La Palma de mujeres sobre hombres (6,05 vs 11,12). Por tanto, en Tenerife se observa un incremento de la incidencia en el tiempo tanto en hombres como en mujeres, aunque es mayor en los varones (incremento del 42% frente al 14% entre el tercer y cuarto lustro), mientras que en la isla de La Palma, el incremento sólo se da en las mujeres (38% entre tercer y cuarto lustro), ya que en los hombres la incidencia descendió pasando de 8,54 en 2000-2004 a 6,05 en el lustro 2005-2009.(Tabla XXXVI)

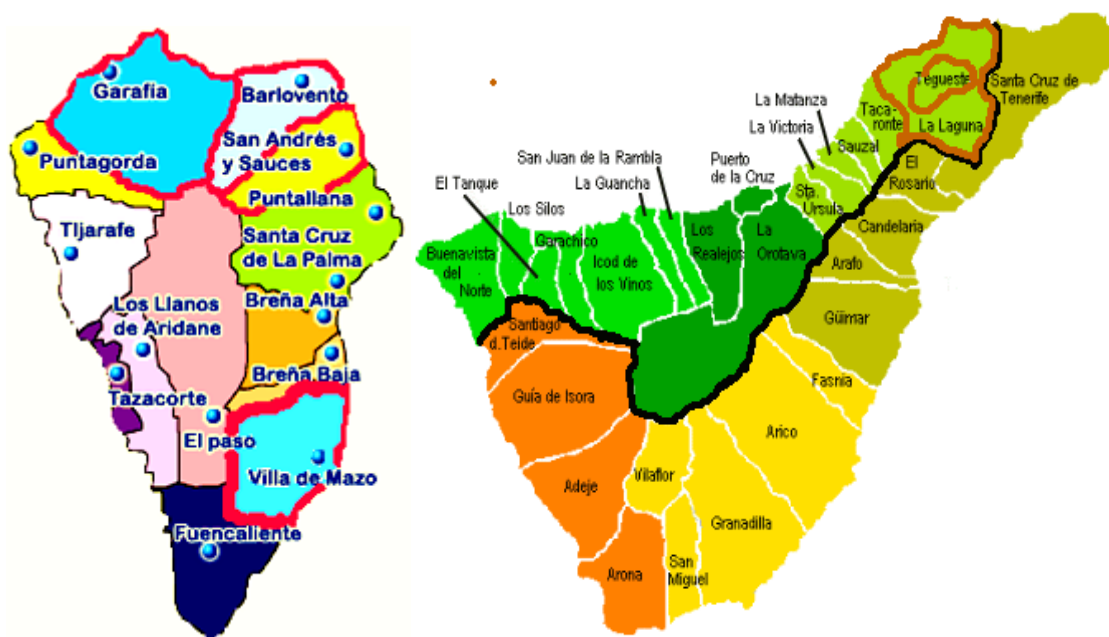
**Tabla XXXVI. Evolución de la incidencia por lustros y sexo**

Tenerife		La Palma		EE. UU.		Sexo
2000-04	2005-09	2000-04	2005-09	2000-04	2005-09	
5,06	7,18	8,54	6,05	7,07	7,24	Hombres
5,28	6,01	8,04	11,12	4,36	4,37	Mujeres

Podemos por tanto concluir que el aumento de la incidencia en nuestro área de estudio se debe principalmente al diagnóstico de MM en pacientes  $\leq 65$  años, varones en Tenerife y mujeres en la isla de La Palma, aunque el peso de la incidencia global, al igual que en el resto de estudios realizados, lo tenga la población >65 años.

En cuanto a la incidencia por poblaciones, en Tenerife las mayores incidencias en todo el periodo de estudio se encuentran en Tegueste y La Laguna mientras que en La Palma

se sitúan en las poblaciones de Barlovento, Garafía, Villa de Mazo y San Andrés y Sauces.



*La Palma*

*Tenerife (■ Zona norte)*

Si miramos la evolución de la incidencia por municipios a lo largo de los 20 años, no se puede establecer una tendencia en ninguno de ellos ya que es muy variable.

Por el momento, no hemos podido encontrar una causa segura para justificar que la incidencia sea mayor en unas zonas que en otras, aunque parece que la alta incidencia pudiera inclinarse hacia zonas más agrícolas.

## 7.- Supervivencia

Del total de pacientes, 95 siguen vivos mientras que 314 ya han fallecido. Las causas de fallecimiento principales fueron las infecciones (42%) y la progresión de la enfermedad (37,6%).

### 7.1.- Supervivencia global y factores pronósticos

En el estudio de la supervivencia global (SV) la mediana desde el diagnóstico fue de 44,97 meses  $\pm$  4,43 meses (IC 95% 36,28-53,65 meses). Los factores que más

influyeron en la SV en el análisis univariante fueron los estadios, tanto el DS como el ISS, los factores asociados a los mismos como la serie ósea y el componente M y también la proteinuria de BJ. Respecto al estadio DS, la mejor SV la presenta el estadio IA (84,44 meses) seguida del IIA y IIIA. La peor SV la presentan los estadios B: IB, IIB y por último el IIIB con una SV de 16,61 meses. Por tanto vemos que la insuficiencia renal es un factor pronóstico importante al igual que en la mayoría de las grandes series<sup>84, 144, 145</sup>. En cuanto al ISS la SV más alta la presenta el ISS I (80,30 meses) seguida del ISS II y por último el ISS III con una SV de 19,34 meses. El valor pronóstico de la B2M y de la albúmina, las dos variables tenidas en cuenta en el ISS, ha sido estudiado en numerosas series<sup>146</sup>, e incluso en varios estudios la B2M se ha considerado como el factor individual de fácil acceso con mayor valor pronóstico<sup>92, 147</sup>. Si nos fijamos en la serie ósea, la SV de los pacientes sin lesiones al diagnóstico es de 57,73 meses mientras que la de aquellos pacientes con lesiones óseas mayores es de 28,39 meses. El hecho de que al estudiar la supervivencia global según las lesiones óseas aparezcan tres grupos bien diferenciados, apoya de alguna manera que deban seguir teniéndose en cuenta en la estadificación. Al estudiar el componente M diferenciamos entre  $\leq 3$  g/dl con una SV de 54,77 meses y  $> 3$  g/dl con una SV de 30,66 g/dl. Los resultados sobre la plasmocitosis medular han sido poco consistentes, sin embargo, en el estudio de la IMWG mantiene su valor independiente en los enfermos no trasplantados<sup>144</sup>. Hay una gran diferencia entre los pacientes con BJ positivo (SV de 36,02 meses) y BJ negativo (SV de 93,06 meses).

Otros factores que influyen en la SV y que coinciden con la mayor parte de las series estudiadas fueron el tipo de MM (MMQ vs MMS), la edad<sup>84</sup>, el trasplante<sup>133</sup>, la respuesta a 1ª línea y el número de líneas pretrasplante. El resto de factores que influyen el SV son el ECOG<sup>84</sup> (la Clínica Mayo encontró que un ECOG de 3-4 tiene un riesgo relativo de 1,9, superior a cualquier otra variable aunque en el análisis



multivariante perdió su significación), el uso de bifosfonatos (aunque el uso está probado para el control y prevención de la hipercalcemia y las lesiones óseas, su papel contra el MM es controvertido y sólo hay unos pocos estudios que hablan de una influencia positiva del zolendronato sobre la supervivencia global ( $p=0,058$ )<sup>148</sup>), el sexo, el tabaco, la expresión en sangre periférica, la participación en ensayos clínicos y la morfología plasmocitaria (el tipo plasmoblástico se asocia a hipoalbuminemia y anemia y cifras altas de B2M y calcio por lo que no sorprende que al igual que en el resto de series la morfología plasmoblástica tenga peor SV incluso en enfermos trasplantados<sup>149</sup>).

En cuanto a la evolución de la SV a lo largo del tiempo sólo se ven diferencias significativas si comparamos 1990-1994 frente a 1995-2009 ( $p=0,01$ ). La mediana de la SV en el periodo 1990-1994 es de  $14,05 \pm 8,79$  meses (IC 95% 0-31,28 meses) frente a  $46,41 \pm 4,20$  meses (IC 95% 38,19-54,64 meses) para el periodo 1995-2009. En el MMQ se observan entre el periodo 1990-1999 y el 2000-2009; lo que puede deberse a la aportación del ensayo QuiReDex<sup>150</sup> donde en una de las ramas se trataba a los pacientes con MMQ de alto riesgo.

## 7.2.- Supervivencia global desde tratamiento

Si lo comparamos con la SV mantienen la significación estadística en el análisis univariante los estadios DS e ISS, el componente M, el tipo de MM (MMQ vs MMS), el tipo de CP, la edad, la expresión en SP, la respuesta a 1ª línea, el número de líneas pretrasplante, el trasplante, el uso de bifosfonatos, el tabaco y el participar en un ensayo clínico. La citogenética que en la SV bordeaba la significación ( $p=0,05$ ) la alcanza en la SV\_T ( $p=0,04$ ) y además aparece como nueva variable las comorbilidades previas donde se compara el CIRS  $\leq 3$  frente al  $>3$ . Desaparecen las variables proteinuria Bence-Jones, sexo, mapa óseo, ECOG y MMQ por lustros.

Como hemos visto los MMQ tienen una mejor SV y SV\_T que los MMS. Sin embargo si comparamos la SV\_T de los MMQ de alto riesgo de progresión con los MMS no vemos diferencias significativas ( $p=0,117$ ).

### **7.3.- Supervivencia libre de progresión desde tratamiento (SLP\_T)**

En cuanto a la SLP\_T no hay muchas diferencias en las variables significativas respecto a los apartados anteriores. Los factores que mejoran la SLP\_T son la ausencia de proteinuria Bence-Jones, expresión en SP y comorbilidades importantes. Estadio Durie-Salmon e ISS bajos, sin insuficiencia renal y con CP maduras. Ser joven y no fumador. Responder bien a la primera línea, ir a trasplante tras esta primera línea y haber recibido mantenimiento.

### **7.4.-Análisis multivariante en relación a la supervivencia global**

En el análisis multivariante sólo mantuvieron la significación estadística las siguientes variables:

a.- Al diagnóstico: el estadio Durie-Salmon, el ISS, la LDH, las comorbilidades y el porcentaje de células plasmáticas en el AMO.

b.- Relacionadas con el tratamiento: la respuesta a 1ª línea, el recibir un trasplante y el mantenimiento.

En el análisis multivariante realizado en el subgrupo de pacientes trasplantados (N=84), mantienen la significación estadística el estadio ISS, la LDH inicial, la respuesta a 1ª línea y el recibir un segundo trasplante. A efectos prácticos, apoya la realización de un 2º trasplante lo cual se había cuestionado con los nuevos fármacos<sup>151</sup>.

## ***VIII.- Conclusiones***

---

## Conclusiones

1.- La incidencia del área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife en los 15 últimos años es de 5,6 casos por 100.000 habitantes/año, similar a la de los EE. UU. La incidencia de la isla de La Palma (7,53) fue significativamente superior a la del norte de Tenerife (5,14) y superior a la referenciada en el mundo occidental.

2.- La evolución de la incidencia en ambas islas por lustros es siempre ascendente, lo que se debe principalmente al diagnóstico de la enfermedad en pacientes  $\leq 65$  años.

3.- La incidencia del mieloma quiescente también ha ido aumentando por lustros.

4.- La incidencia más alta por profesiones se da en la petroquímica, confección textil y agricultura.

5.- En cuanto a los mielomas quiescentes, hay un 62,8% de alto riesgo frente al 37,2% de bajo riesgo.

6.- Se objetivó un aumento de las tasa de RC con la introducción de bortezomib e IMiDs

7.- La supervivencia global de los mielomas quiescentes fue casi tres veces superior a la de los sintomáticos.

8.- En el análisis multivariante de la supervivencia global, mantuvieron la significación estadística las siguientes variables:

c) Al diagnóstico: el estadio Durie-Salmon, el ISS, la LDH, las comorbilidades y el porcentaje de células plasmáticas en el aspirado.

d) Relacionadas con el tratamiento: la respuesta a la 1ª línea, el recibir un trasplante y tratamiento de mantenimiento.

9.- En el análisis multivariante realizado en el subgrupo de pacientes trasplantados, mantuvieron su valor independiente el estadio ISS, la LDH inicial, la respuesta a 1ª línea y el recibir un segundo trasplante.

10.- La respuesta a la 1ª línea marca el pronóstico tanto en el análisis univariante como en el multivariante, incluso en el subgrupo de pacientes trasplantados.

11.- El pronóstico del mieloma quiescente de alto riesgo, una vez inicia el tratamiento, no difiere del mieloma sintomático *de novo*.

## ***IX.-Bibliografía***

---

## Bibliografía

- 1.- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101:2667-2674.
- 2.- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006;134:573-589.
- 3.- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006 Mar 30 ;354 (13):1362 -9. 2006;354:1362-1369.
- 3.1.- INE. Defunciones según la causa de muerte 2007[Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Enero 2008, [citado enero 2014]. Disponible en <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>
- 3.2.- European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.4, ICD-[Internet]. IARC, Lyon, France 2001. [cited 2013 Dec 16]. Available from: <http://www.enrc.com.fr/>
4. -Greenlee RT, Murray T, Bolden S , Wingo PA. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
- 4.1.- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Fast Stats. Compare Statistics by Cancer Site. [Internet]. EE. UU. [cited 2012 Nov 16]. Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>
- 5.-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;121:749-757.
- 6.- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:2582-2590.
- 7.- Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program )*.2005;340-345.
- 8.- Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *J Clin Oncol* 2006.
- 9.-Kyles y cols. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010.
- 10.-Rajkumar, S. V., R. A. Kyle, T. M. Therneau, L. J. Melton, 3rd, A. R. Bradwell, R. J. Clark, D. R. Larson, M. F. Plevak, A. Dispenzieri and J. A. Katzmann (2005). "Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance." *Blood* 106(3): 812-817.
- 11.- Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E et al. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I. A randomized study. Myeloma Group of Wertern Sweden. *Eur J Haematol*. 1993;50:95-102.
- 12.- Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*. 2003;17:775-779.
- 13.- MV Mateos, L López-Corral, MT Hernández, J de la Rubia, JJ Lahuerta, P Giraldo, J Bargay, L Rosiñol, A.Oriol, J García-Laraña, I Palomera, F de Arriba, F Prósper, ML Martino, AI Teruel, J Hernández, G.Estevez, M Mariz, A Alegre, JL Guzman, N Quintana, JL García, JF San Miguel.ASH2011.

- 13.1.- ClinicalTrials.gov. A service of the U.D. National Institutes of Health. Find Studies. Multiple Myeloma smoldering. [Internet]. EE. UU. [cited 2012 Nov 16]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=multiple+myeloma+smoldering&pg=2>
- 14.- Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol.* 1982;35:63-68.
- 15.- Axelsson U. A 20-year follow-up study of 64 subjects with M-components. *Acta Med Scand.*1986;219:519-522.
- 16.- Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *Br J Haematol.*2003;121:405-410.
- 17.- Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med.* 1998;104:439-444.
- 18.- Landgren O, Gridley G, Turesson I et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood.* 2006;107:904-906.
- 19.- Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1474-1479.
- 20.- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood.* 2008;111:2962-2972.
- 21.- Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma.2005. *Br J Haematol.* 2006;132:410-451.
- 22.- Anonymous. Cancer Facts and Figures 2008. American Cancer Society. 2008.
- 23.- Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood.* 2000;96:2037-2044.
- 24.- Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR, *et al.* Anthropometric characteristic and risk of multiple myeloma. *Epidemiology* 2005; 16:691-4.
- 25.- Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, *et al.* Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004; 159:259- 268.
- 26.- Brown LM, Gridley G, Pottem LM, *et al.* Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control* 2001; 12:117-125.
- 27.- Friedman GD, Herrinton LJ. Obesity and multiple myeloma. *Cancer Causes Control* 1994; 5:479-83.
- 28.- Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4742-4764.
- 29.- Vlainjac HD, Pekmezovic TD, Adanja BJ, *et al.* Case-control study of multiple myeloma with special reference to diet as risk factor. *Neoplasma* 2003;50:79-83.
- 30.- Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, *et al.* Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer* 2000;86:425-428.
- 31.- Tavani A, Pregnolato A, Negri E, *et al.* Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Nutr Cancer* 1997;27:256-60.
- 32.- Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer* 1989;43:554-559.



- 33.- Svensson BG, Nilsson A, Jonsson E, et al. Fish consumption and exposure to persistent organochlorine compounds, mercury, selenium and methylamines among Swedish fishermen. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:96-105.
- 34.-Acquavella J, Olsen g, Cole P, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8:64-74.
- 35.- Blair A, Zahm SH, Pearce NE, et al. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:209-215.
- 36.- Wiklund K, Dich J. Cancer risk among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:81-90.
- 37.- Ronco G, Costa G, Lynge E. Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992;49:220-225.
- 38.- Blair A, Zahm SH. Agricultural exposures and cancer. *Environ Health Perspect* 1995;103 (Suppl 8):205-208.
- 39.- Omar RZ, Barber JA, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer*. 1999;79:1288-1301.
- 40.-Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S et al. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med*. 2007;64:694-700.
- 41.-Wing S, Richardson D, Wolf S et al. A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. *Ann Epidemiol*. 2000;10:144-153.
- 42.-Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res*. 2007;167:396-416.
- 43.-Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood*. 2009;113:1639-1650.
- 44.-Boice JD, Jr., Engholm G, Kleinerman RA et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*. 1988;116:3-55.
- 45.- Altekruse SF, Henley SJ, Thun MJ. Deaths from hematopoietic and other cancers in relation to permanent hair dye use in a large prospective study (United States). *Cancer Causes Control* 1999;10:617-625.
- 46.-Bergsagel DE, Wong o, Bergsagel PL, et al. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence. *Blood* 1999;94:1174-1182.
- 47.- Heineman EF, Olsen JH, Pottern LM, et al. Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer Causes Control* 1992;3:555-568.
- 48.- Tsai SP, Chen VW, Fox EE, et al. Cancer incidence among refinery and petrochemical employees in Louisiana, 1983-1999. *Ann Epidemiol* 2004;14:722-730.
- 49.-Rafnsson V. Incidence of cancer among bookbinders, printers, photoengravers and typesetters. *Occup Environ Med* 2001;58:523-527.
- 50.- Delzell E, Grufferman S. Cancer and other causes of death among female textile workers, 1976-78. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:735-740.
- 51.- Hayes RB, Blair A, Stewart PA, et al. Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am J Ind Med* 1990;18:641-652.

- 52.- Travier N, Gridley G, Blair A, et al. Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control* 2003;14:587-593.
- 53.- Hansen ES. A mortality study of Danish stokers. *Br J Ind Med* 1992;49:48-52.
- 54.- Howe GR, Burch JD. Fire fighters and risk of cancer: an assessment and overview of the epidemiologic evidence. *Am J Epidemiol* 1990;132:1039-1050.
- 55.- Boffeta P, Stellman SD, Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer* 1989;43:554-559.
- 56.-Cuzick J, De Stavola B. Multiple mieloma-a case-control study. *Br J Cancer* 1988;57:516-520.
- 57.- Lewis DR, Pottern LM, Brown LM, et al. Multiple myeloma among black and whites in the United States: the role of chronic antigenic stimulation. *Cancer Causes Control* 1994;5:529-539.
- 58.- Koepsell TD, Dailing JR, Weiss NS, et al. Antigenic stimulation and the occurrence of multiple myeloma. *Am J Epidemiol* 1987;126:1051-1062.
- 59.- Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. Risk of cancer in people with AIDS 1999; 13:839-843.
- 60.-Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351:1833-1839.
- 61.- Duberg AS, Nordstrom M, Torner A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;41:652-659.
- 62.- Ogmundsdottir HM, Haraldsdottir V, Johannesson GM, et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer registry study of multiple myeloma families. *Haematologica* 2005; 90:66-71.
- 63.- Landgren O, Linet MS, McMaster ML, et al. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorder in 8406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006;118:3095-3098.
- 64.- Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004;100:1902-1908.
- 65.- Grufferman S, Cohen HJ, Delzell ES, et al. Familial aggregation of multiple myeloma and central nervous system diseases. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:303-309.
- 66.- Eriksson M, Hallberg B. Familial occurrence of hematologic malignancies and other diseases in multiple myeloma: a case-control study. *Cancer Causes Control* 1992;3:63-67.
- 67.-Linet MS, McLaughlin JK, Harlow SD, et al. Family history of autoimmune disorders and cancer in multiple myeloma. *Int J Epidemiol* 1988;17:512-513.
- 68.- Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. Multiple Myeloma: A review of the epidemiologic literatura. *Int J Cancer* 2007; 120:40-61.
- 69.- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-5417.
- 70.- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113: 5418-5422.
- 71.- Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91:3-21.

- 72.- Mailankody S, Mena E, Yuan CM, Balakumaran A, Kuehl WM, Landgren O. Molecular and biologic markers of progression in gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 2159-2170.
- 73.- González D, Van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, Van Dongen JJ, San Miguel JF, Morgan GJ. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood* 2007; 110:3112-3121.
- 74.- San Miguel JF, García-Sanz R, González M, Orfao A. Immunophenotype and DNA content in multiple myeloma. *Baillière's Clinical Haematology* 1995; 8:735-759.
- 75.- Pérez-Andrés M, Almeida J, Martín-Ayuso M, Moro MJ, Martín-Núñez G, Galende J, Borrego D, Rodríguez MJ, Ortega F, Hernández J, Moreno I, Domínguez M, Mateo G, San Miguel JF, Orfao A. Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 2005; 19:449-455.
- 76.- Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Bladé J, González M, García-Sanz R, López-Berges C, Moro MJ, Hernández J, Escribano L, Caballero D, Rozman M, San Miguel JF. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998; 152:1655-1664.
- 77.- Bergsagel PL, Kuehl WM. The molecular biology of multiple myeloma. In: *Myeloma: Biology and Management*. 3<sup>rd</sup> ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, Eds. Saunders, Philadelphia 2004<sup>a</sup>:pp:35-38
- 78.- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23: 2210-2221.
- 79.- Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenetic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 296-303.
- 80.- Klein B, Zhang X-G, Rossi JF. Cytokine, cytokine receptors, signal transduction in human multiple myeloma. En: *Myeloma: Biology and Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC. Oxford University Press, Oxford, 1998; pp: 70-88.
- 81.- Bataille R, Barlogie B, Lu ZY, Rossi JK, Lavabre-Bertrand T, Beck T, Wijdenes J, Broichier J, Klein B. Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma. *Blood* 1995; 86:685-691.
- 82.- Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahman GJ, Lust JA. Comparison of interleukin-1-beta expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 1999;93:300-305.
- 83.- Børset MW, Brekke OL, Helseth E. TNF and IL-6 are potent growth factors for OH-2, a novel human Myeloma cell line. *Eur J Haematol* 1994; 33:31-37.
- 84.- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TC, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- 85.- Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:1231-1246.
- 86.- Bossuyt X. Separation of serum proteins by automated capillary zone electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2003; 416:762-772.
- 87.- Cawly LP, Minard BJ, Tourtellote WW, et al. Immunofixation electrophoretic techniques applied to identification of proteins in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1976;22:1262-1268.

- 88.- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Serum test for assessment of patients with Bence-Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489-491.
- 89.- Katzmán JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437-1444.
- 90.- Pratt G, Mead GP, GoodFrey KR, et al. The tumor Kinetics of multiple myeloma following autologous stem cell transplantation as assessed by measuring serum-free light chains. *Leuk Lymphoma* 2006;47:21-28.
- 91.- Durie BGM, Harousseau JL, San Miguel J, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
- 92.- Greipp PR, San Miguel J, Brian GM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
- 93.- Bladé J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996;93:345-351.
- 94.- San Miguel JF, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. En: Best Practice and Research Clinical Haematology. *Advances in the Biology and Management of Plasma Cell Dyscrasias* 2005;18:569-583.
- 95.- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992;80: 733-737.
- 96.- Bladé J, San Miguel JF, Alcalá A, et al. Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:1165-1171.
- 97.- Bladé J, San Miguel JF, Fontanillas M, et al. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematol J* 2001; 2:272-278.
- 98.- Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al: Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High dose therapy with haematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma: The MRC Myeloma VII randomized study. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883.
- 99.- Bladé J, Rosiñol L, Sureda A et al. Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification versus continued standard chemotherapy in multiple myeloma: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative Group PETHEMA. *Blood* 2005;106:3755-3759.
- 100.- Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared to melphalan-prednisone in elderly patients with multiple myeloma *Blood* prepublished online; Oct-27 2008.
- 101.- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral Melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-831.
- 102.- Palumbo A, Falco P, Corradini P et al. Oral Melphalan, prednisone and Lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma patients: A report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *JCO* 2007;25:4459-4465.
- 103.- Schey SA, Fields P, Bartlett JB et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog (CC-4047) in relapse/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22:3269-3276.
- 104.- Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patient with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006;108:2165-2172.

- 105.- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N et al. Updated Followup and results of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial: Bortezomib Plus Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:650a, abstrac.
- 106.- Palumbo A, Bringhen S, Bertola A, et al. Multiple Myeloma: comparison of two dose-intensity melphalan regimens (100 vs 200 mg/m<sup>2</sup>). *Leukemia* 2004; 18:133-138.
- 107.- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Onco* 2002;20:4319-4323.
- 108.- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-39.
- 109.- Jagannath S, Durie BG, Wolf J et al. Bortezomib therapy alone in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;109:776-783.
- 110.- Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 2007;25:4452-4458.
- 111.- Oakrvee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:755-762.
- 112.- Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression and survival with Lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1179-1184.
- 113.- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of Lenalidomide plus high-dose Dexamethasone (RD) versus Lenalidomide plus low-dose Dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110a, abstract.
- 114.- Mihelic R, Kaufman JL, Lonial S. Maintenance therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1150-1157.
- 115.- Shustik C, Belch A, Robinson S, et al. A randomized comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *Br J Haematol* 2007; 136:203-211.
- 116.- Alexanian R, Weber D, Giral S et al. Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann oncol* 2002; 13:1116-1119.
- 117.- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 3289-3294.
- 118.- Spencer A, Prince M, Roberts AW, et al. First analysis of the Australian Leukaemia and Lymphoma Group trial of thalidomide and alternate day prednisone following autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108:Abstract 58.
- 119.- Palumbo A, Falco P, Benevolo G et al. A multicenter, open label study of oral lenalidomide and prednisone (RP) followed by oral lenalidomide melphalan and prednisone (MRP) and oral lenalidomide maintenance in newly diagnosed elderly multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116:Abstract 1940.
- 120.- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, melphalan and prednisone versus bortezomib, thalidomide and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:934-941.

- 121.- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of response with myeloma frontline therapy does not predict outcome: importance of time to progression in southwest oncology group chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2004;22:1857-1863.
- 122.- Tricot G, Jagannath S, Vesole DH, et al. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation. Survival after salvage therapy. *Bone marrow transplant* 1995;16:7-11.
- 123.- Kumar S, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Clin May Proc* 2004;79:867-874.
- 124.- Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;132:584-593.
- 125.- García-Sanz R, González-Porras JR, Hernández JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856-863.
- 126.- Offidani M, Corvatta L, Marconi M, et al. Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 2006;91:133-136.
- 127.- Weber D, Knight R, Chen C, et al. Prolonged Overall survival with lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 2007; 110:412a, abstract.
- 128.- Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. The efficacy and toxicity of the RAD regimen (revlimid, adriamycin, dexamethasone) in relapsed and refractory multiple myeloma - A phase I/II trial of Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom. *Blood* 2007;118:2716a, abstract.
- 129.- Baz R, Walker E, Karam MA, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed and refractory multiple myeloma: safety and efficacy: *Ann Oncol* 2006;17:1766-1771.
- 130.- Kropff MH, Bisping G, Wenning D, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Leuk Res* 2005; 29:587-590.
- 131.- Orlowski RZ, Voorhees PM, García RA, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and unpegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105:3058-3065.
- 132.- Sonneveld P, Richardson PG, Schuster MW, et al. Bortezomib is more effective than high-dose dexamethasone at first relapse and provides better outcomes when used early rather than as later salvage therapy in relapsed multiple myeloma. 10<sup>th</sup> Congress of the European Hematologic association 2005: Abstract 400.
- 133.- Bladé J, Rosiñol L, Cibera MT, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010b; 115:3655-3663.
- 134.- Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, et al. Autotransplant in multiple myeloma: what have we learned?. *Blood* 1996;88:838-847.
- 135.- Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:100-106.
- 136.- Wang M, Delasalle K, Feng L, et al. CR represents an early index of potential long survival in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010;45: 498-504.
- 136.1.- SPSS for Windows [computer program]. Version 15.0.1. Chicago, IL: SPSSInc; 2006

- 137.- Rosiñol L, Pérez-Simón J.A, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma.
- 138.- Bladé J, San Miguel JF. Gammapatías monoclonales. En medicina interna, Farreras -Rozman (eds.). Ediciones Elsevier. Madrid, 2004: 1758-1764.
- 139.- Calvo-Villas JM, Martínez R, et al. Mieloma múltiple. Actualización. Momento Médico. Madrid, 2009: 37-47.
- 140.- Myeloma Trialist's Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: An overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16:3832-3842.
- 141.- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-2520.
- 141.1.- International Agency for Research on Cancer. [Internet]. IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France. World Health Organization. [Cited 2012 Nov 16]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>
- 142.- Maca Meyer, Nicole. "Composición genética de poblaciones históricas y prehistóricas humanas de las Islas Canarias". Tesis doctoral.
- 143.- Lobo Cabrera M, Torres Santana E. La Palma y los mercados del África Negra, 1600-1640. *Anuario de Estudios Atlánticos*, número 43 (1997), páginas 421-465.
- 144.- Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al. Myeloma in patients under age 50 presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2008 Feb 11; (Epub ahead of print).
- 145.- Cavo M, Galièni P, Zuffa E, et al. Prognosis variables and clinical staging in multiple myeloma. *Blood* 1989;74: 1774-1780.
- 146.- Peto R. Factors of prognostic significance in myelomatosis. *J Clin Pathol*;25:555.
- 147.- Mihou D, Katodritou E, Zeervas K. Multiple myeloma standing base don the combination of beta-2-microglobulin and albumin: The role of albumin in the model. *Hematology* 2007;12:527-531.
- 148.- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(3)CD003188.
- 149.- Rajkumar Sv, Fonseca R, Lacy MQ et al. Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1999;17:1551-1557.
- 150.- Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, Rosiñol L, Paiva B, Palomera L, Bargay J, Oriol A, Prosper F, López J, Olavarría E, Quintana N, García JL, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):438-447.
- 151.- Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, Bohlius J, Engert A, Schnell R. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10.
- 152.- Brian GM, Durie MD, Sydney E, Salmon MD. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 36:842-854.

153.- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica* 2009 Feb; 94(2);270-5



## ***X.- Anexos***

---

**ANEXO I. ESTADIO DURIE-SALMON****Mieloma múltiple en estadio I**

Si cumple **todos** los criterios siguientes:

1. Hemoglobina > 10 g/dl.
2. Calcio sérico normal o > 10.5 mg/dl.
3. Serie ósea normal.
4. Producción baja de proteína monoclonal o (proteína M) indicada por:
  1. IgG < 5,0 g/dl.
  2. IgA < 3,0 g/dl.
  3.  $\kappa$  o  $\lambda$  en orina < 4 g/24 horas.

**Mieloma múltiple en estadio II**

No cumple criterios del estadio I ni del estadio III.

**Mieloma múltiple en estadio III**

Si cumple **uno o más** de los criterios siguientes:

1. Hemoglobina < 8,5 g/dl.
2. Calcio sérico > 12,0 mg/dl.
3. Más de 3 lesiones osteolíticas.
4. Producción alta de proteína M indicada por:
  1. IgG > 7,0 g/dl.
  2. IgA > 5,0 g/dl.
  3.  $\kappa$  o  $\lambda$  en orina > 12,0 g/24 horas.

**Subclasificación de estadios:**

- |    |                              |
|----|------------------------------|
| A. | Creatinina < 2,0 mg/dl.      |
| B. | Creatinina $\geq$ 2,0 mg/dl. |

## **ANEXO II. ESTADIO ISS**

### **Mieloma múltiple en Estadio I:**

Beta-2 Microglobulina sérica  $< 3,5$  mg/l y Albúmina sérica  $\geq 3,5$  g/dl

### **Mieloma múltiple en estadio II:**

Beta-2 Microglobulina sérica  $< 3,5$  mg/l y Albúmina sérica  $< 3,5$  g/dl

Ó

Beta-2-Microglobulinemia sérica entre  $3,5$  y  $< 5,5$  mg/l, independientemente de la Albúmina sérica.

### **Mieloma múltiple en estadio III:**

Beta-2-Microglobulinemia  $\geq 5,5$  mg/l

### ANEXO III. ESCALA CIRS DE COMORBILIDADES

<b>Órgano o sistema</b>	<b>Puntuación</b>
-------------------------	-------------------

Corazón	
---------	--

Tensión arterial	
------------------	--

Vascular	
----------	--

Respiratorio	
--------------	--

Oído/nariz/garganta	
---------------------	--

Gastrointestinal superior	
---------------------------	--

Gastrointestinal inferior	
---------------------------	--

Hígado	
--------	--

Riñón	
-------	--

Genitourinario	
----------------	--

Musculo-esquelético	
---------------------	--

Endocrino/metabólico	
----------------------	--

Neurologico	
-------------	--

Psiquiátrico	
--------------	--

<b>Puntuación total:</b>	_ _ _
--------------------------	-------

<b>Puntuación :</b>	
<b>0 Sin problemas</b>	Órgano o sistema normal
<b>1 Leve</b>	Alguna patología pero actividad normal
<b>2 Moderado</b>	Requiere terapia, afecta a la actividad pero con buen pronóstico.
<b>3 Severo</b>	Requiere tratamiento urgente, marcada restricción de la enfermedad y pronóstico no claro.
<b>4 Muy grave</b>	Amenaza la vida, pronóstico adverso

**ANEXO IV. ESCALA DE ECOG PARA EL ESTADO GENERAL**

Karnofsky	Descripción	ECOG
<b>100</b>	Normal, no presenta dolencias, no se observa enfermedad alguna	<b>0</b>
<b>90</b>	Puede desarrollar una actividad normal	<b>0</b>
<b>80</b>	Desarrolla una actividad normal con esfuerzo; se aprecian signos o síntomas de enfermedad	<b>1</b>
<b>70</b>	No se puede valer solo para desarrollar una actividad normal o realizar un trabajo activo	<b>1</b>
<b>60</b>	Necesita ayuda esporádica, pero puede satisfacer por sí mismo la mayoría de sus necesidades	<b>2</b>
<b>50</b>	Necesita ayuda en una medida considerable y atención médica frecuente	<b>2</b>
<b>40</b>	Discapacitado; necesita asistencia y cuidados especiales	<b>3</b>
<b>30</b>	Gravemente discapacitado; se propone la hospitalización. El fallecimiento no es inminente	<b>3</b>
<b>20</b>	Muy enfermo; hospitalización necesaria; el tratamiento complementario activo es necesario	<b>4</b>
<b>10</b>	Moribundo; el proceso mortal avanza rápidamente	<b>4</b>
<b>0</b>	Defunción	<b>5</b>

**ANEXO V: CRITERIOS DE RESPUESTA A LA ENFERMEDAD**

<b>RESPUESTA</b>	<b>CRITERIOS PARA LA RESPUESTA<sup>1</sup></b>
Remisión Completa (RC)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desaparición de la proteína monoclonal original de la sangre y de la orina mediante estudios de inmunofijación.</li> <li>2. Desaparición de plasmacitomas del tejido blando.</li> <li>3. <math>\leq 5\%</math> células plasmáticas en la médula ósea<sup>2</sup>.</li> </ol>
Muy buena respuestaparcial (MBRP)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desaparición del Componente Monoclonal en suero o en orina por electroforesis aunque sea detectable por inmunofijación.</li> <li>2. Reducción <math>&gt; 50\%</math> en plasmocitomas y lesiones óseas</li> </ol>
Respuesta Parcial (RP)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reducción <math>\geq 50\%</math> del componente monoclonal en suero y reducción <math>\geq 90\%</math> del componente monoclonal en orina o <math>&lt; 200</math> mg de excreción en orina de 24 horas.</li> <li>2. Si no hubiera enfermedad medible en suero ni orina, se requerirá una reducción <math>\geq 50\%</math> en los niveles de cadenas ligeras libres en suero, en lugar del componente monoclonal</li> <li>3. Si no hubiera enfermedad medible en suero y tampoco determinación de cadenas ligeras libres en suero, se requerirá una reducción <math>\geq 50\%</math> en la infiltración de MO por CPs, siempre que la infiltración basal fuera superior al 30%</li> <li>4. Además de los criterios anteriores, se requiere una reducción de <math>\geq 50\%</math> en el tamaño de los plasmocitomas si éstos estuvieran presentes en el momento basal.</li> </ol>
Enfermedad Estable	Cuando no se cumplen los criterios para RC, MBRP, RP o progresión.
Recidiva después de una respuesta completa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reaparición de la paraproteína monoclonal en suero al realizar la inmunofijación o electroforesis rutinaria.</li> <li>2. <math>\geq 5\%</math> de células plasmáticas en la médula ósea.</li> <li>3. Aparición de cualquier dato de progresión, por ejemplo, desarrollo de lesiones óseas líticas nuevas o de plasmacitomas del tejido blando o aumento definitivo en el tamaño de lesiones óseas residuales (sin incluir las fracturas por compresión) o hipercalcemia.</li> </ol>

1 Todas las categorías de respuesta requieren dos determinaciones consecutivas realizadas en cualquier momento; todas las categorías requieren, además, la ausencia de progresión de la enfermedad o aparición de nuevas lesiones óseas. No es necesaria la radiología convencional para estos criterios de respuesta.

2 No es necesario repetir la biopsia ósea para confirmar la ausencia de infiltración en la MO.

3 Todas las categorías de recaída o progresión requieren dos determinaciones consecutivas antes de clasificarlo como recaída o progresión de la enfermedad.

## ***XI.-Apéndice***

---



**EL COMITÉ CIENTÍFICO del LV CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA Y EL XXIX CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA**

**CERTIFICA QUE:**

La comunicación científica PC - 222 titulada:

**MIELOMA Y MIELOMA QUIESCENTE. EPIDEMIOLOGÍA EN EL ÁREA NORTE DE LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE: 1990-2009**

de la que son autores:

*M. Fernández-González (Hospital Universitario de Canarias (Becaria) M. Tapia (Hospital General de La Palma) J. García-Talavera (Hospital Universitario Nº Sra. de La Candelaria) S. Lakhwani (Hospital Universitario de Canarias) J.M. Raya (Hospital Universitario de Canarias) S. Iraheta (Hospital Universitario de Canarias) L. Hernández-Nieto (Hospital Universitario de Canarias) L. González-Santa Cruz (D.G. Salud Pública. Servicio Canario de Salud) A. Alemán (D.G. Salud Pública. Servicio Canario de Salud) J.L. García (Departamento Médico de Celgene Spain) M.T. Hernández (Hospital Universitario de Canarias)*

Ha sido presentada como POSTER COMENTADO dentro del LV CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH-XXIX CONGRESO NACIONAL DE LA SETH, celebrados en Sevilla, los días 17 al 19 de octubre de 2013.

Dr. Marcos González  
Presidente Comité Científico

Dr. Javier Batlle  
Vicepresidente Comité Científico





# MIELOMA Y MIELOMA QUIESCENTE. EPIDEMIOLOGÍA EN EL ÁREA NORTE DE LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE: 1990-2009.

M. Fernández-González<sup>1</sup>, M. Tapia<sup>2</sup>, J. García-Talavera<sup>3</sup>, S. Lakhiani<sup>1</sup>, J.M. Raya<sup>1</sup>, S. Iraheta<sup>1</sup>, L. Hernández-Nieto<sup>1</sup>, L. González-Santa Cruz<sup>4</sup>, A.Aleman<sup>4</sup>, J.L. García<sup>5</sup>, M.T. Hernández<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>S. de Hematología. Hospital Universitario de Canarias. SIC de Tenerife  
<sup>2</sup>S. de Hematología. Hospital General de La Palma. SIC de Tenerife  
<sup>3</sup>S. de Hematología. Hospital Universitario N<sup>o</sup> Sra. de La Candelaria. SIC de Tenerife  
<sup>4</sup>S. de Epidemiología. D.G. Salud Pública. Servicio Canario de Salud  
<sup>5</sup>Departamento Médico de Cejuna Spain.



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** El mieloma múltiple (MM) es el segundo cáncer hematológico más frecuente tras los linfomas, representando aproximadamente el 10% de las neoplasias sanguíneas y el 1% de todas las neoplasias. La incidencia en EE. UU. se sitúa en 5,8 casos por 100.000 habitantes/año. La información sobre la epidemiología en España es escasa y hasta la fecha no se había analizado en nuestra provincia.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Realizamos un estudio de todos los pacientes diagnosticados de MM en nuestra área de referencia, que incluye el norte de la isla de Tenerife y la totalidad de la isla de La Palma, con una residencia de al menos 2 años en dicha zona, entre 1990 y 2009. Recogimos variables demográficas, analíticas, de tratamiento y respuesta, diferenciándolos por municipios, tipo de mieloma y año de diagnóstico. Utilizamos el padrón anual de cada municipio para el cálculo de la incidencia.

**RESULTADOS:** Del total de 409 pacientes (203 hombres y 206 mujeres), 313 fueron sintomáticos y 96 fueron quiescentes (MQ) (29 de bajo riesgo y 49 de alto riesgo con 18 casos sin clasificar). La edad media fue de 68,4 años (± 0,568), con un rango comprendido entre 32 y 92 años. Un 62% de los pacientes eran > 65 años.

La incidencia del área total en los 15 últimos años (datos más consistentes) es de 5,6 casos por 100.000 habitantes/año. La incidencia de la isla de La Palma es de 7,53 y la de Tenerife es de 5,14 (p = 0,0012). Teniendo los picos máximos en el año 2008 Tenerife (8,29) y en el año 2002 La Palma (15,99) aunque en ambas islas la tendencia de la incidencia agrupada por lustros es siempre ascendente (Figura I). Dentro de la isla de Tenerife, los municipios de Tegueste y La Laguna presentan las incidencias más altas (8,64 y 5,10 respectivamente) mientras que en la isla de La Palma lo son Barbovento (12,05), Villa de Mazo (10,37) y Garfía (10,21). La última incidencia disponible obtenida del último lustro analizado es de 6,36 (5,89 en Tenerife y 8,39 en La Palma). (p<sup>o</sup> = 0,0612)

La mediana de la supervivencia global desde el diagnóstico (SV) fue de 3,75 años ± 0,37 años y desde el inicio de tratamiento (SV\_T) de 2,78 años ± 0,29 años. La mediana de la supervivencia libre de progresión desde el tratamiento (SLP\_T) fue de 1,35 años ± 0,10 años.

La mediana del tiempo de progresión a MM sintomático para los quiescentes de bajo riesgo fue de 4,02 años ± 0,68 años, mientras que para los de alto riesgo fue de 1,21 años ± 0,25 años. La SV del MQ de alto riesgo a partir del tratamiento no fue diferente a la del MM de novo (p = 0,117).

En el análisis multivariante de la SV, efectuado mediante regresión de Cox, sólo mantuvieron la significación estadística, el estado Durie-Salmon (Figura II), el trasplante (Figura III), la respuesta a 1<sup>a</sup> línea, el sexo (Figura IV), el estado ISS y el uso de bifosfonatos (Figura V).

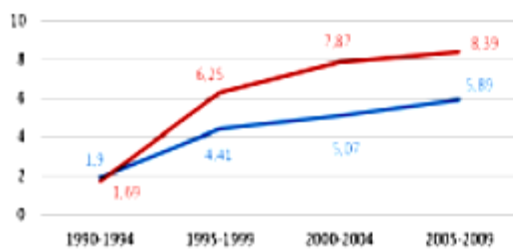


Figura I

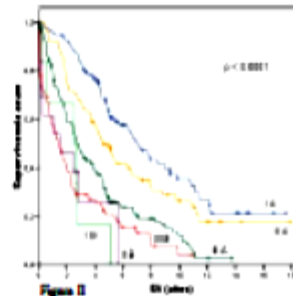


Figura II

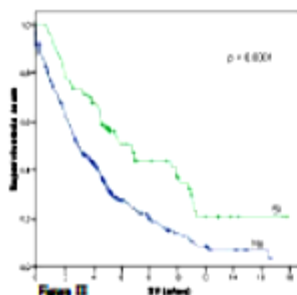


Figura III

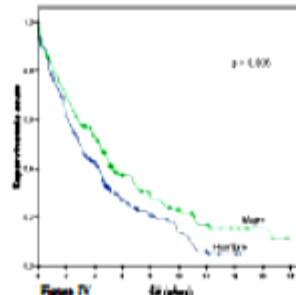


Figura IV

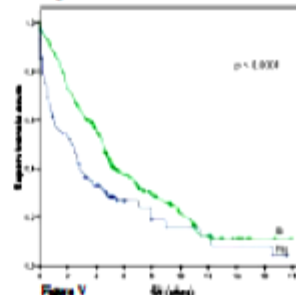


Figura V

**CONCLUSIONES:** La incidencia de MM en nuestra área es elevada, especialmente en la isla de La Palma. Los casos de esta incidencia tan elevada en algunos municipios de la provincia deberían ser estudiados con más detalle. El MQ de alto riesgo evoluciona mucho más rápido a sintomático y la supervivencia, una vez tratado, es similar al sintomático. Esto hallazgo sugiere que el mieloma quiescente de alto riesgo debería ser asimilado, en términos pronósticos, al mieloma sintomático.