



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Evolución en el Tratamiento del Mieloma Múltiple:
Análisis de su Eficacia, Complicaciones y
Factores de Riesgo Asociados**

D^a. Mariana Fernández Caballero

2019

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE MEDICINA

Evolución en el tratamiento del Mieloma Múltiple:
análisis de su eficacia, complicaciones y factores de
riesgo asociados

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por
la Universidad de Murcia.

Presentada por:

D^a. Mariana Fernández Caballero

Dirigida por:

Dr. Felipe de Arriba de la Fuente

Dra. Irene Martínez Martínez

Agradecimientos:

Quisiera aprovechar estas líneas para agradecer a todas las personas que han colaborado de una forma u otra a la elaboración de esta tesis doctoral.

En primer lugar, al Dr. Vicente por ofrecerme la posibilidad de realizar la especialidad de Hematología y Hemoterapia, incentivar en mí la labor investigadora y permitirme realizar el trabajo aquí presente.

A mi director, Felipe, por haberme guiado en este largo, pero gratificante camino. Gracias por tu excelente trabajo al servicio de los pacientes, el cual ha sido la base para realizar con éxito esta tesis doctoral. Gracias por tu disposición, tus consejos y tu comprensión.

A mi directora, Irene, por ayudarme a unir dos partes fundamentales de la hematología, la clínica y el laboratorio. Gracias por tu trabajo y esfuerzo.

A mi tutora, Vanessa, por animarme a embarcarme en este proyecto y por compartir conmigo tus conocimientos.

Además, me gustaría agradecer a Andrés, el apoyo moral y científico recibido, eres un gran ejemplo. A Diego Salmerón, por aportar tus conocimientos epidemiológicos y estadísticos. A Javi Corral por ayudarme en las fases iniciales y orientarme en los pasos a seguir en el mundo experimental. A Toñi por su amabilidad y por su buen hacer. A Salva por acompañarme en el mundo de las purificaciones. A Fernando y a Lola por conseguirme todas las historias clínicas. A Elena, Jose Javier y Lola por colaborar de forma desinteresada. A Tzu y a Ana Hurtado por ayudarme a terminar el trabajo cuando la distancia no me lo ponía fácil. A Mariajo por su ayuda inestimable.

A todo el personal del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales, y del Centro Regional de Hemodonación.

A mis padres, por ser el pilar fundamental de mi vida.

Y especialmente, gracias a los pacientes y a sus familiares.

Mariana Fernández Caballero

A mi abuelo Paco

- ÍNDICE-

INDICE

ABREVIATURAS.....	13
RESUMEN.....	19
ABSTRACT.....	23
INTRODUCCIÓN.....	27
1. Concepto	29
2. Epidemiología.....	29
3. Aspectos fisiopatogénicos del mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas.....	31
4. Clínica y datos de laboratorio.....	32
5. Diagnóstico.....	35
6. Factores pronósticos y sistema de estadiaje.....	40
7. Criterios de respuesta y progresión.....	45
8. Tratamiento.....	51
8.1. Candidatos a trasplante.....	53
8.2. No candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	57
8.3. Tratamiento de la recaída.....	58
9. Pronóstico. Estudios poblacionales.....	59
10. Complicaciones	60
10.1. Segundas neoplasias malignas primarias	61
10.2. Mieloma múltiple y riesgo infeccioso.....	62
10.3. Desarrollo de neuropatía.....	64
10.4. Alteraciones del sistema hemostático.....	64
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	69
OBJETIVOS.....	73
MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
1. Metodología para los objetivos 1y 2.....	79
1.1. Población y periodo de estudio.....	79
1.2. Variables de estudio.....	80
1.3. Definiciones.....	83
1.4. Análisis estadístico.....	88
2. Metodología para el objetivo 3.....	91

2.1. Pacientes.....	91
2.2. Métodos.....	92
RESULTADOS.....	95
- Descripción general de la serie.....	97
- Primer Objetivo: Análisis de la eficacia de la terapia antimieloma implementada a lo largo del tiempo.....	119
- Segundo Objetivo: Complicaciones relacionadas con el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.....	133
- Tercer Objetivo: Complicaciones hemorrágicas en pacientes con gammapatías monoclonales malignas. Análisis del efecto activador de antitrombina del componente monoclonal.....	153
DISCUSIÓN.....	159
CONCLUSIONES.....	177
BIBLIOGRAFÍA.....	181
APÉNDICE.....	197
ANEXO	201

- ABREVIATURAS -

ACV: accidente cerebrovascular
AIT: accidente isquémico transitorio
AL: amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina
AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
BJ: Bence Jones
BVD: bendamustina, bortezomib y prednisona
CP: ciclofosfamida y prednisona
CFM: citometría de flujo multiparamétrica
CLLs: cadenas ligeras libres en suero
CM: componente monoclonal
CMs: componente monoclonal en suero
CMo: componente monoclonal en orina
CPc: células plasmáticas clonales
CVC: catéter venoso central
DLP: dislipemia
DM2: diabetes mellitus tipo 2
DS: sistema de estadificación de Durie y Salmon
EBMT: *European Group for Blood and Marrow Transplantation*
EE: enfermedad estable
EF: electroforesis
EMR: enfermedad mínima residual
ETV: enfermedad tromboembólica venosa
FISH: hibridación fluorescente in situ
G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos
GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HR: hazard ratio
HTA: hipertensión arterial
IF: inmunofenotipo
Igs: Inmunoglobulinas
IGH: cadena pesada de la inmunoglobulina
IMC: índice de masa corporalIMF: *International Myeloma Foundation*

IMiDs: agentes inmunomoduladores
IMWG: *International Myeloma Working Group*
IFN- α : interferón alfa
IR: infección respiratoria
IRVA: infección respiratoria de vías altas
IRVB: infección respiratoria de vías bajas
ISS: *International Staging System*
ITU: infección del tracto urinario
Ld: lenalidomida y dexametasona
LDH: lactato deshidrogenasa
LMA: Leucemia mieloide aguda
LMMC: leucemia mielomonocítica crónica
MM: mieloma múltiple
MMQ: mieloma múltiple quiescente
MO: médula ósea
MP: melfalán y prednisona
MPR: melfalán, prednisona y lenalidomida
MW: macroglobulinemia de Wäldestrom
ND: no disponible
NP: neuropatía periférica
NMRT: neoplasia mieloide relacionada con el tratamiento
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAD: bortezomib, adriamicina y dexametasona
PET: tomografía de emisión de positrones
PET-TAC: tomografía de emisión de positrones- tomografía computerizada
PH: progenitores hematopoyéticos
PQV: poliquimioterapia asociada a bortezomib
RC: respuesta completa
RCe: respuesta completa estricta
RG: respuesta global
R-ISS: ISS revisado
RMN: resonancia magnética nuclear

RP: respuesta parcial
SG: supervivencia global
SLP: supervivencia libre de progresión
SLP2: supervivencia libre de progresión 2
SMD: síndrome mielodisplásico
SNMP: segundas neoplasias malignas primarias
SNP: sistema nervioso periférico
SWOG: *Southwest Oncology Group*
TAC: tomografía axial computerizada
TEP: tromboembolismo pulmonar
TCD: talidomida, ciclofosfamida y dexametasona
TD: talidomida y dexametasona
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
V: bortezomib
VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona
VCD: bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona
VD: bortezomib y dexametasona
VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular
VMCMP: vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona
VBMCP/VBAD: vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona/
vincristina, carmustina, doxorubicina, dexametasona
VMCMP/VBAD/V: vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona/
vincristina, carmustina, doxorubicina, dexametasona/bortezomib
VMP: bortezomib, melfalán, prednisona
VP: bortezomib, prednisona
VTD: bortezomib, talidomida y dexametasona
VRD: bortezomib, lenalidomida y dexametasona
VVZ: virus varicela zoster
WHO: *World Health Organization*
5-Aza: 5-Azacitidina

- RESUMEN-

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica frecuente que, aunque sigue considerándose incurable, ha mejorado su pronóstico de forma muy relevante en los últimos 15 años.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la evolución de los pacientes con MM diagnosticados y/o tratados en el Hospital Universitario Morales Meseguer en los últimos 28 años. Para ello se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas de 403 enfermos con MM. La serie se ha dividido en tres grupos, atendiendo a la fecha del diagnóstico: grupo A (1991-1999), grupo B (2000-2009) y grupo C (2010-2015).

Hemos observado que, en los periodos más recientes, el diagnóstico de la hemopatía se realiza de forma más precoz, y que, el número de casos diagnosticados ha aumentado respecto a épocas previas. Además, los pacientes con MM diagnosticados en los últimos años, presentan un mayor número de comorbilidades. También se ha evidenciado un cambio en los esquemas de tratamiento utilizados, especialmente con la incorporación de los considerados “nuevos fármacos”, como son los inhibidores del proteosoma y los agentes inmunomoduladores (IMiDs). Con estos esquemas se consiguen mejores tasas de respuesta, y una supervivencia más prolongada, beneficio equiparable a los datos ya publicados. Nuestro estudio también apoya el empleo del trasplante autólogo en el momento actual, a pesar de disponer de terapias de inducción mucho más eficaces que en épocas pasadas.

Por otra parte, hemos evaluado los efectos adversos relacionados con el tratamiento. En las épocas más recientes se aprecia un incremento de la incidencia de neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento (NMRT), riesgo que se incrementa con la administración de tratamiento con lenalidomida durante un periodo superior a 18 meses; estas NMRT tienen muy mal pronóstico y sus características citogenéticas son similares a las observadas en las neoplasias mieloides secundarias al uso de agentes alquilantes. Las infecciones han disminuido en severidad con la incorporación de los nuevos fármacos, sin embargo, no se ha modificado su impacto en la mortalidad precoz (antes de los 6 meses del diagnóstico), que continúa siendo relevante. El 36% de los pacientes que recibieron bortezomib desarrollaron neuropatía periférica, y en el conjunto de la serie, el 15% de los casos presentaron un evento trombótico. Pudimos constatar que la trombotoprofilaxis tiene un efecto protector sólo a nivel venoso y en los enfermos tratados con IMiDs.

Los eventos hemorrágicos han sido infrecuentes y han acontecido, fundamentalmente, en situaciones de progresión de la enfermedad. Recientemente nuestro grupo ha descrito un mecanismo de diátesis hemorrágica en un paciente en el que la paraproteína ejercía un efecto *heparin-like*. Realizamos un estudio piloto sobre 15 casos, que nos permitió identificar un segundo enfermo con un comportamiento similar y constatar que este mecanismo es independiente del isotipo de inmunoglobulina implicado en el componente monoclonal.

- ABSTRACT-

Multiple myeloma (MM) is a frequent haematological neoplasm. It is still considered incurable, but the prognosis has significantly improved in the last 15 years.

The aim of this study was to analyze the evolution of MM patients, diagnosed or treated at Morales Meseguer University Hospital, in the last 28 years. We retrospectively reviewed the medical records of 403 MM patients with MM. This series of patients has been divided into three groups according to the date of MM diagnosis: group A (1991-1999), group B (2000-2009)) and group C (2010-2015).

We observed that the diagnosis of MM has been made earlier in the last few years, and the number of cases has increased. Moreover, the patients diagnosed recently have a higher number of comorbidities. There also has been a change in the treatment schemes used, especially with the incorporation of those considered "new drugs", such as proteasome inhibitors and immunomodulatory agents (IMiDs).

With these schemes, better response rate and a longer survival is obtained, benefit that is comparable to the published data. Our study also supports the use of autologous stem cell transplant, despite the more effective induction therapies that are currently available.

On the other hand, treatment-related side effects have been evaluated. In more recent times, there has been an increase in the incidence of treatment-related myeloid neoplasia (NMRT), a risk that is superior with the administration of lenalidomide for more than 18 months; these NMRT have very poor prognosis and the cytogenetic characteristics are similar to those observed in myeloid neoplasms secondary to the use of alkylating agents. The severity of infections has decreased with the incorporation of new drugs; however, their impact on early mortality (before 6 months of diagnosis) has not changed, which continues to be relevant. Thirty-six percent of patients who received bortezomib, developed peripheral neuropathy. In addition, 15% of the global series presented a thrombotic event. We confirm that thromboprophylaxis has a protective effect only at the venous level and in patients treated with IMiDs.

Hemorrhagic events have been infrequent and have occurred, mainly, during progression of the disease. Recently our group has described a hemorrhagic diathesis mechanism in a patient, in which, the paraprotein exerted a heparin-like effect. We conducted a pilot study of 15 cases, which allowed us to identify a second patient with

similar behavior and verify that this mechanism is independent of the immunoglobulin isotype involved in the monoclonal component.

- INTRODUCCIÓN -

1. Concepto

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno hematológico que en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encuadra dentro de las neoplasias linfoides de célula B madura [1]. En la mayoría de los casos, se caracteriza por la infiltración en médula ósea (MO) de células plasmáticas clonales (CPC) que secretan una proteína monoclonal que puede identificarse en sangre y/u orina y por unas manifestaciones clínicas y analíticas características que reflejan el daño orgánico ocasionado por la enfermedad [2].

2. Epidemiología

La incidencia de MM se estima aproximadamente en 6.3 por 100.000 personas, lo que representa el 1% del conjunto de las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas [3,4]. Afecta a personas mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 73 años, siendo excepcional en menores de 40 años; la frecuencia es similar en ambos sexos o sólo ligeramente mayor en varones [3,5].

Se ha constatado una mayor incidencia de MM en zonas industrializadas como Europa, Norte América o Australia, pero además se conoce que es dos veces más frecuente en población de raza negra. Estas diferencias raciales y geográficas sugieren que existen factores ambientales y genéticos predisponentes para el desarrollo de esta neoplasia [4,6–8]. En este sentido, las nuevas técnicas de análisis genómico y de secuenciación, además de contribuir a la comprensión de la patogénesis de la enfermedad, permitirán definir mejor el peso de la genética en la incidencia del MM y el pronóstico individual [9]. Otros factores de riesgo que se han relacionado con el MM son, la obesidad, la exposición ocupacional a pesticidas u otros agentes químicos, y determinadas enfermedades autoinmunes o procesos infecciosos [10–14].

Hoy sabemos que la práctica totalidad de los pacientes que padecen MM han estado precedidos en su evolución por una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), entidad que se caracteriza por la presencia de una paraproteína monoclonal en sangre y/u orina, un porcentaje pequeño de CPC en MO y ausencia de daño orgánico que pueda relacionarse con la presencia de las CPC [15,16]. La GMSI es un hallazgo frecuente

en la población general y su incidencia aumenta con la edad, así, se estima que el 4% de las personas mayores de 50 años presentan una GMSI. Aunque el riesgo de progresión de GMSI a MM es de 1% al año aproximadamente, se han identificado diversos factores que incrementan este riesgo, como son la cuantía del componente monoclonal (CM) superior a 1,5 gr/dL, el isotipo de inmunoglobulina afectada no IgG, la ratio anormal de cadenas ligeras libres en suero (CLLs) y la presencia de >95% de células plasmáticas con fenotipo aberrante en MO [17–20].

Entre la GMSI y el MM sintomático, se ha definido una situación intermedia conocida como MM quiescente (MMQ), que se caracteriza por que el paciente cumple con los criterios biológicos para el diagnóstico de MM, pero sin que se pueda constatar ninguna disfunción orgánica en relación con la discrasia de células plasmáticas. El riesgo de progresión de MMQ a MM sintomático es muy superior al de la GMSI y se estima en un 10% por año los primeros 5 años desde el diagnóstico, en un 3% por año los siguientes 5 años y, finalmente, una vez que han pasado 10 años desde el diagnóstico, el riesgo de transformación a MM se reduce a un 1% por año [21].

A pesar de que existen criterios estrictos para definir cada una de estas entidades (GMSI, MMQ y MM), el mejor conocimiento de la historia natural de las discrasias de células plasmáticas y de los factores que condicionan la progresión hacia cuadros más agresivos, así como la disponibilidad en la rutina de técnicas de laboratorio más sensibles y específicas ha puesto de manifiesto que no existe un límite nítido entre estas entidades, y ha permitido subdividirlas en categorías con un comportamiento clínico y pronóstico diferente. La consecuencia más relevante de todos estos hechos es que dentro del MMQ se han podido definir dos categorías con un mayor riesgo de progresar a MM, el MMQ de alto riesgo y MMQ de ultra-alto riesgo, y que esta última, con los nuevos criterios diagnósticos, se considera a día de hoy MM (a pesar de no haber daño orgánico evidente en relación con la proliferación de CPC) y debe manejarse como tal desde un punto de vista terapéutico [22].

3. Aspectos fisiopatogénicos del Mieloma Múltiple y otras discrasias de células plasmáticas

La tumorigénesis del MM se interpreta como un proceso en el que están implicados tanto la célula plasmática, que de forma secuencial acumula cambios genéticos, el microambiente medular, que experimenta modificaciones que favorecen el crecimiento tumoral, y el fracaso del sistema inmune para eliminar las células que sufren la transformación neoplásica [23].

Los estudios citogenéticos realizados sobre las células plasmáticas patológicas no han identificado anomalías cromosómicas específicas para el MM, sin embargo, sí que se han descrito algunas alteraciones cromosómicas recurrentes de origen clonal, como traslocaciones que afectan al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGH*) o ganancias y pérdidas de determinados cromosomas o parte de ellos. En este sentido, atendiendo a la cantidad de material genético que presentan las células plasmáticas tumorales, se han podido discriminar dos grupos con un comportamiento clínico y un pronóstico diferenciado: MM hiperdiploide y no hiperdiploide. Estos últimos (MM no hiperdiploides), se caracterizan por una elevada prevalencia de traslocaciones recurrentes del gen *IGH* y monosomía del cromosoma 13, presentando un pronóstico más adverso [23].

Uno de los primeros eventos implicados en la tumorigénesis de la célula plasmática ocurriría en el centro germinal y afectaría al gen *IGH* situado en el cromosoma 14 (q32.33) que es traslocado a otras regiones. Una de las traslocaciones más frecuentes es la t(11;14) (q13;q32), que implica el gen *CCND1* y que condiciona un aumento de expresión de Ciclina D1. Otras traslocaciones menos frecuentes son la t(4;14) (p16;q32) que va a producir la desregulación de 2 genes *FGFR3* y *MMSET*, y la t(14;16) (q32; q23) que aumenta la expresión del oncogén *C-MAF*. El hecho de que estas alteraciones genéticas ya están presentes en la mayoría de las GMSI sugiere que se trata de eventos precoces en la patogenia del MM [24].

En cuanto a la ganancia y pérdida de material genético, se ha descrito la ganancia de 1q como una de las alteraciones más recurrente. La monosomía/delección del cromosoma 13 es la pérdida de material genético más frecuente en el MM (40-50%) e implica al gen del retinoblastoma (*RBI*). En la mayor parte de los casos, la pérdida de este material es

el reflejo de una monosomía ya que las deleciones intersticiales son más infrecuentes [25].

Las nuevas técnicas de análisis molecular han permitido constatar que, aunque por diferentes mecanismos, en la práctica totalidad de los pacientes existe un aumento en la expresión de los genes *CCND1*, *CCND2* y *CCND3* que sugiere un evento común en su patogénesis. Estas modificaciones iniciales condicionan un estado de inestabilidad del genoma en la CPc que facilita la adición de nuevas alteraciones que se han relacionado con la evolución progresiva desde las fases asintomáticas (GMSI y MMQ) a MM sintomático y a las fases avanzadas más agresivas. En este sentido se ha descrito que mutaciones y aumento en la expresión del gen *C-MYC* o la pérdida de *P53*, un importante supresor tumoral, se encuentran presentes en mayor proporción en fases avanzadas de la enfermedad [24–26].

En la última década se ha puesto en evidencia la importancia de la interacción de las células plasmáticas con el microambiente medular tanto por mecanismos humorales, como citoquinas o factores de crecimiento, como por contacto con receptores presentes en la superficie celular, lo que genera señales intracelulares que modulan el ciclo celular y los mecanismos de apoptosis. Las alteraciones genéticas presentes en las CPc influyen de forma determinante en el impacto de estos estímulos (por ejemplo, modificando la expresión de las moléculas implicadas) y, en conjunto, confieren ventaja a la célula tumoral, que favorece su proliferación y migración, o generan mecanismos de resistencia a fármacos [27].

La intensa investigación básica desarrollada en las últimas décadas sobre la biología de la CPc ha permitido desentrañar alguno de los mecanismos y vías metabólicas implicadas en la patogenia del MM y el diseño de nuevos abordajes terapéuticos [28].

4. Clínica y datos de laboratorio

El acrónimo CRAB en inglés define las manifestaciones clínicas más características al diagnóstico de los pacientes con MM (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y afectación ósea). El dolor mecánico es el síntoma inicial más frecuente, presente en el 70% de los pacientes, y es expresión de la afectación ósea por la enfermedad. La intensidad del dolor es muy variable, a veces precede varios meses al diagnóstico de la

hemopatía, especialmente si no se ha sospechado este cuadro, pero también puede aparecer de forma brusca en el contexto de una fractura patológica en un enfermo previamente asintomático [29,30]. El síndrome anémico es un síntoma de debut habitual (60% de los casos), y en la analítica se observa generalmente una anemia normocítica normocrómica de intensidad variable [31]. La disfunción renal es un hallazgo frecuente (20-30% de los enfermos), es un elemento crítico en la evaluación del paciente en tanto que tiene un impacto pronóstico claro en la supervivencia del enfermo, condiciona el manejo inicial y la urgencia con la que este se debe aplicar, y debe tenerse en cuenta a la hora de evitar el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos y/o exploraciones radiológicas con contraste que puedan agravarla [32]. Las alteraciones metabólicas como la hipercalcemia o las derivadas de la insuficiencia renal, y la sintomatología clínica relacionada con ellas se encuentra en un 10-15% de los casos [30].

La amiloidosis o la presencia de plasmocitomas son manifestaciones menos frecuentes que deben ser evaluadas en todos los pacientes puesto que, en ocasiones, son responsables de algunos signos o síntomas de la enfermedad potencialmente graves o que requieren estrategias de tratamiento específicas. Los plasmocitomas son tumores de CPC que pueden situarse sin solución de continuidad con una lesión ósea del MM (plasmocitomas paraesqueléticos) o independientes del esqueleto (plasmocitomas extramedulares); la expresión clínica depende de su localización y se relaciona con la compresión de órganos o estructuras adyacentes, circunstancia que, en ocasiones, obliga a implementar medidas urgentes, como en el caso de la compresión medular [33]. El 5-7% de los pacientes con MM cursan al diagnóstico con depósito de amiloide debido a la acumulación extracelular de las cadenas ligeras de la paraproteína. Dependiendo del órgano donde se depositen puede dar lugar a disfunción renal que con frecuencia cursa con síndrome nefrótico, a cardiopatía con clínica de insuficiencia cardiaca congestiva, a neuropatía compresiva, como ocurre en el síndrome del túnel del carpo, o polineuropatía, que cursa con disestesia si afecta a nervios sensitivos o hipotensión ortostática en el caso de afectar al sistema nervioso autónomo [29]. La amiloidosis de cadenas ligeras de la inmunoglobulina o amiloidosis primaria (AL) también puede ser una manifestación inicial de una discrasia de células plasmáticas, sin que el paciente llegue a cumplir los criterios establecidos para el diagnóstico de MM [34].

Además de las alteraciones analíticas relacionadas con el daño orgánico que ocasiona el MM (insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia, etc...), el hallazgo más característico es la presencia de una banda monoclonal evidente en la electroforesis (EF) del suero y/o la orina. Cuando se constata la presencia de un CM, el estudio debe completarse con la identificación del isotipo de la inmunoglobulina afectada; para ello se utilizan técnicas como la inmunofijación (IF) o inmunosubstracción. En relación al CM en el MM merece la pena destacar lo siguiente:

- No todos los isotipos de inmunoglobulinas (Igs) tienen la misma frecuencia de presentación en los pacientes con MM (IgG: 50-60%, IgA: 20-30%, IgD: 2%, IgM: 0.5%).
- Aproximadamente en un 15% de los pacientes el CM no incluye la cadena pesada de la inmunoglobulina y únicamente es evidente la cadena ligera en el estudio de la orina. Son los MM Bence Jones (BJ) [30].
- En un 10% de los pacientes, en el momento del diagnóstico, la banda monoclonal es de muy escasa cuantía (CM en suero (CMs) < 1 gr/dL y CM en orina (CMo) < 200 mg/24 horas) y en un 2% no se constata la paraproteína con las técnicas convencionales de EF o IF; son los MM oligosecretores o no secretores respectivamente.
- En la evolución de los pacientes con MM no es posible el cambio de isotipo de la inmunoglobulina afecta, sin embargo, si pueden darse modificaciones en la expresión del CM. En este sentido conocemos como “escape de cadenas ligeras” la situación por la que un MM que en el momento inicial presenta un CM con inmunoglobulina completa progresa como un MM BJ.
- La magnitud de la banda monoclonal tiene impacto pronóstico como ya se puso en evidencia con la estadificación de Durie y Salmon (DS) [35]. Además, los cambios en el CM es el parámetro que habitualmente se utiliza como criterio para definir la respuesta, y permite, en la mayoría de los casos, realizar un seguimiento de la eficacia del tratamiento y constatar el momento de la progresión de la enfermedad. No obstante, es interesante reconocer que la incidencia de MM oligosecretores o no secretores aumenta con las sucesivas recaídas, lo que indica la pérdida de la capacidad de liberar el CM por las CPc, y que puede justificar que

un paciente se encuentre en progresión de su hemopatía sin que se aprecie un aumento relevante de la banda monoclonal [36].

El estudio de la afectación ósea debe completar la valoración inicial de un paciente con MM. Clásicamente se ha utilizado la serie ósea con esta finalidad, a pesar de ser una exploración poco sensible y sujeta a errores de interpretación. Esta circunstancia ha propiciado que se hayan incorporado otras técnicas, como la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía axial computerizada (TAC) de baja dosis o la tomografía de emisión de positrones (PET), que permiten una valoración de la afectación del esqueleto más precisa e identifican la presencia de masas de partes blandas adyacentes a las lesiones óseas (plasmocitomas paraesqueléticos) o plasmocitomas extramedulares [37].

5. Diagnóstico

Con el término de discrasias de células plasmáticas se engloba a un conjunto de entidades relacionadas con la proliferación de CPc que, como muestra la Tabla 1 han sido definidas por criterios clínicos estrictos. Esta clasificación se fundamenta en el mejor conocimiento de la biología de las CPc, y la disponibilidad de pruebas más sensibles, específicas y accesibles. No obstante, hay algunos aspectos que deben ser tenidos en cuenta:

- Las definiciones de las diferentes gammapatías monoclonales han cambiado a lo largo del tiempo y esto ha condicionado que algunas situaciones clínicas hayan tenido que ser reclasificadas. Sirva como ejemplo el hecho de pacientes que previamente se consideraban como MMQ, hoy, si cuentan con determinados factores de riesgo, pasan a ser considerados MM, candidatos a recibir un tratamiento específico [21].
- Con frecuencia observamos como la evolución natural de los diferentes cuadros que integran el grupo de las discrasias de células plasmáticas es a sufrir una transformación a cuadros clínicos de mayor carga tumoral y comportamiento más agresivo y, en estos casos, se hace evidente que existen límites difusos entre las diferentes entidades. El ejemplo más claro de esta circunstancia es la evolución

de GMSI a MMQ, MM sintomático y, finalmente, a Leucemia de Células Plasmáticas (LCP).

- Se describen nuevas entidades o situaciones clínicas no consideradas como tal en épocas pasadas. Un ejemplo de este hecho es el diagnóstico de GMSI de cadenas ligeras, precursor en su evolución del MMQ de cadenas ligeras y el MM BJ puro, y que fue descrita en 2010 [38].

En la mayoría de los casos se puede establecer un diagnóstico preciso del paciente con una discrasia de células plasmáticas, aplicando criterios que han permanecido estables a lo largo del tiempo. En este sentido, la evaluación de un enfermo con una paraproteína monoclonal en suero u orina asociado a manifestaciones típicas como lesiones óseas líticas, anemia e infiltración importante de CPc en MO no ofrece ninguna duda para establecer el diagnóstico de MM. Sin embargo, en ocasiones, hay cuadros menos típicos que han tenido una consideración diferente dependiendo de la época en la que han sido valorados. En el siglo XX existía escasa uniformidad en los criterios diagnósticos utilizados para definir los cuadros menos frecuentes o típicos de las discrasias de células plasmáticas (Durie-Salmon, Kyle, *Southwest Oncology Group (SWOG)*, entre otros).

La publicación en el año 2003 de dos guías de consenso ("*International Myeloma Working Group*" – IMWG - e "*International Myeloma Foundation*" – IMF), intenta paliar esta circunstancia [39,40]. En ambos casos, los puntos confluyentes a resaltar son:

- Se distinguen claramente el MM sintomático, el MMQ y la GMSI; en este sentido se introduce el concepto de disfunción orgánica asociada al MM, y clarifica que manifestaciones deben ser consideradas como relacionadas con la discrasia de CPc.
- No se requiere un nivel mínimo de CM en suero u orina para establecer el diagnóstico de MM sintomático, pero sí que haya un determinado porcentaje de células plasmáticas en médula ósea y clínica relacionada con la hemopatía.
- La identificación de los pacientes con MM indolente o MMQ es un aspecto fundamental puesto que, en ese momento (año 2003), ningún estudio clínico era capaz de demostrar que una intervención terapéutica precoz sobre estos enfermos se acompañara de mejores resultados clínicos y, por el contrario, podía tener un efecto deletéreo para el paciente.

Posteriormente, en el año 2014, los criterios diagnósticos de consenso de las discrasias de células plasmáticas fueron actualizados por parte del IMWG (Tabla 2) [41]. Es interesante destacar alguno de los aspectos o conceptos que se incorporan con esta nueva clasificación en relación a los que se utilizaban previamente:

- Se excluyen de la categoría de MMQ y pasan a ser diagnosticados como MM sintomático, aquellos pacientes que, a pesar de no tener signos CRAB, presentan determinados marcadores biológicos considerados de alto riesgo. Cuando cualquiera de estos marcadores está presente, se estima que más del 80% de los casos tendrán manifestaciones clínicas propias de la discrasia de células plasmáticas antes de los 2 años.
- GMSI no IgM: aproximadamente el 80% de los MM se originan a partir de esta entidad
- GMSI IgM: entidad poco frecuente descrita en 1987 [42]. Cuando progresa lo suele hacer derivando en macroglobulinemia de Waldenström (MW), sin embargo, en muy raros casos puede hacerlo hacia MM.
- GMSI de cadenas ligeras: descrita en 2010; clásicamente se conocía como proteinuria idiopática.
- Plasmocitoma solitario: el pronóstico depende de la presencia de células plasmáticas en MO, por lo que diferencia dos entidades: aquellos sin infiltración y aquellos con <10% de CPc (plasmocitoma solitario con mínima infiltración). La presencia de $\geq 10\%$ de CPc en MO supone la clasificación como MM.
- También se abordan los criterios diagnósticos de otras discrasias de células plasmáticas. En el caso de la AL, se introducen pocos cambios respecto a las definiciones previas. Esta patología se caracteriza por el depósito extracelular de la región variable de la cadena ligera de las Igs producidas por las células plasmáticas monoclonales. En relación al síndrome de POEMS se modifican los criterios diagnósticos mayores y menores que deben aplicarse para establecer el diagnóstico de la entidad y, específicamente, se confiere un mayor peso a la determinación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de gammapatías monoclonales según el *International Myeloma Working Group* de 2003.

Entidad	Definiciones
Mieloma Múltiple Sintomático	<p>Se requieren los 3 siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal presente en suero y/o orina*. • Células Plasmáticas monoclonales en la médula ósea y/o presencia de plasmocitoma probado por biopsia**. • Daño orgánico relacionado con el mieloma (1 o más): <ul style="list-style-type: none"> - Calcio sérico elevado (>11,5 mg/dl o 1 mg/dl por encima del límite normal) - Insuficiencia renal (Creatinina sérica > 2 mg/dl). - Anemia (Hemoglobina < 10 mg/dl o 2 g/dl por debajo del límite bajo de la normalidad). - Lesiones óseas líticas u osteoporosis**. <p>Se admite también cualquier otro tipo de daño de “órgano final”, siempre que requiera terapia y se demuestre relacionado con mieloma (hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (>2 episodios en 1 año).</p>
Gammapatía monoclonal de significado incierto	<p>Se requieren los 3 siguientes ítems</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína monoclonal sérico (< 3 g/dl). - Células plasmáticas medulares <10%. - No evidencia de daño orgánico relacionado con el mieloma.
Mieloma Indolente (asintomático o quiescente)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal presente en suero (>3 g/dl) y/o orina. y/o • Células plasmáticas medulares ≥ 10%. • No evidencia de daño orgánico relacionado con el mieloma.

*Según los criterios del *International Myeloma Foundation*, si no hubiera proteína monoclonal, (mieloma no secretor), se requerirían ≥ 30% de células plasmáticas monoclonales en médula ósea y/o plasmocitoma probado por biopsia [40].

** Según los criterios del *International Myeloma Foundation*, si solo hay plasmocitoma solitario óseo u osteoporosis (sin fracturas), se requerirán ≥ 30% de células plasmáticas monoclonales en médula ósea [40].

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de gammopatías monoclonales y otras discrasias de células plasmáticas, según el *International Myeloma Working Group* de 2014.

CPs: células plasmáticas; GMSI: gammopatía monoclonal de significado incierto; TC: tomografía Computerizada; PET-TC: tomografía de emisión de positrones- tomografía computerizada; CLLs: cadenas ligeras libres en suero; RMN: resonancia magnética nuclear; CM: componente monoclonal; BJ: Bence Jones; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; PAAF: punción aspiración con aguja fina.

Entidad	Definiciones
Mieloma Sintomático Múltiple	Se requiere una infiltración de CPc en médula ósea $\geq 10\%$ o un plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia y cualquiera de los siguientes eventos definitorios de mieloma activo: <ul style="list-style-type: none"> • Calcio > 1 mg/dL por encima del límite alto de lo normal o > 11 mg/dL • Creatinina > 2 mg/dL o aclaramiento < 40 mL/min • Anemia: hemoglobina < 10 gr/dl o 2 gr/dl por debajo del límite inferior de lo normal • Una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC o PET-TC O uno o más de lo siguientes biomarcadores: <ul style="list-style-type: none"> • Médula ósea con $> 60\%$ plasmáticas clonales • Ratio CLLs anormal $>$ o igual 100 (en kappa) o $< 0,01$ (en lambda) • Más de 1 lesión por RMN mayor de 5 mm.
Mieloma Quiescente Múltiple	CM IgG o IgA > 30 gr/L en suero o proteinuria BJ > 500 mg/24 h Células plasmáticas clonales en médula ósea $10-60\%$ Ausencia de signos CRAB
GMSI no IgM	CM < 30 gr/L Células plasmáticas clonales en médula ósea $< 10\%$ Ausencia de signos CRAB
GMSI IgM	CM IgM < 30 gr/L Infiltración linfoplasmocítica en médula ósea $< 10\%$ Ausencia de signos CRAB
GMSI de cadenas ligeras	Ratio CLLs anormal (< 0.26 o > 1.65) con aumento anormal de k o λ y ausencia de expresión de cadena pesada por IF Células plasmáticas en médula ósea $< 10\%$ Proteinuria BJ < 500 mg/24 h Ausencia de signos CRAB
Plasmocitoma solitario	Presencia de células plasmáticas clonales por biopsia de única lesión ósea o extramedular Ausencia de otras lesiones por imagen Ausencia de infiltración por células plasmáticas clonales en médula ósea Ausencia de signos CRAB

Plasmocitoma solitario con mínima infiltración ósea	<p>Presencia de células plasmáticas clonales por biopsia de única lesión ósea o extramedular</p> <p>Ausencia de otras lesiones por imagen</p> <p>Células plasmáticas clonales en médula ósea < 10%</p> <p>Ausencia de signos CRAB</p>
Síndrome POEMS	<p>Polineuropatía</p> <p>Discrasia de células plasmáticas (casi siempre λ)</p> <p>Al menos un criterio mayor: lesiones óseas escleróticas, síndrome Castleman, aumento de VEGF.</p> <p>Al menos un criterio menor: organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatías); sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis); endocrinopatía (adrenal, tiroidea, pituitaria, pancreática); cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, uñas blancas); papiledema y trombocitosis/policitemia.</p>
Amiloidosis de cadenas ligeras o primaria	<p>Afectación renal, hepática, cardíaca, gastrointestinal o neuropatía</p> <p>Rojo congo positivo en biopsia, PAAF grasa abdominal, médula ósea</p> <p>Evidencia de depósito de cadena ligera y evidencia de discrasia de células plasmáticas.</p>

6. Factores pronósticos y sistema de estadiaje

En cualquier enfermedad neoplásica es fundamental conocer la evolución natural del tumor, su pronóstico y el impacto esperable sobre la calidad de vida del paciente, como paso previo a decidir la terapia más adecuada. Esta estrategia permite evitar tratamientos excesivamente tóxicos en enfermedades de bajo riesgo o descartar terapias conservadoras en situaciones de mal pronóstico. Este criterio también es aplicable a los pacientes diagnosticados de MM donde el rápido desarrollo de nuevas terapias permite, en algunos casos, individualizar la estrategia terapéutica.

Los factores pronósticos implicados en el MM podemos clasificarlos según su relación con el paciente, con la carga tumoral, con la biología de la CPc y con la respuesta al tratamiento.

a) Factores pronósticos relacionados con el paciente. Escalas de fragilidad

Las características individuales como la edad y el estado general son factores muy importantes ya que van a determinar el tipo y la intensidad de tratamiento que se puede aplicar según la tolerancia estimada. Así, en la actualidad, la administración de un tratamiento de inducción seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (PH) es el esquema terapéutico estándar inicial en pacientes jóvenes sin comorbilidades relevantes, mientras que en enfermos de mayor edad se opta por combinaciones menos intensas o mejor toleradas, y se omite la realización del trasplante [43].

El notable incremento del arsenal terapéutico frente al MM, observado en los últimos años, permite una mejor adaptación del tratamiento a las características de cada paciente [44,45]. Con este objetivo, el IMWG ha propuesto un score de fragilidad basado en la edad, comorbilidades y estado general que permite predecir el riesgo de toxicidad y la mortalidad asociada en el grupo de pacientes de edad avanzada [46,47].

Por otra parte, se ha demostrado que la edad es un factor pronóstico independiente del tratamiento recibido. Los pacientes mayores de 50 años tienen una supervivencia menor respecto a pacientes más jóvenes, aunque en estos últimos el número de años de vida perdidos es mayor [44,45].

b) Factores pronósticos relacionados con la carga tumoral

En el MM, de forma similar a lo que ocurre con otras neoplasias, la carga tumoral constituye un factor pronóstico relevante. Sin embargo, mientras que en otros tumores una técnica de imagen permite estimar el tamaño y la extensión del tumor, esto no es válido en el caso del MM debido a que, ya desde el diagnóstico, existe una afectación diseminada. Además, es conocido que el valor de la paraproteína o la infiltración de la MO por las células tumorales, que en el MM se distribuyen de forma parcheada, no son parámetros suficientemente precisos para evaluar el tamaño de la enfermedad neoplásica. Estas peculiaridades han condicionado el interés por desarrollar escalas que, además de ser aplicables en la actividad asistencial, permitan estimar la carga tumoral y estratificar de esta forma a los pacientes.

El sistema de estadificación DS fue la primera aproximación que permitió establecer una relación entre la magnitud del tumor y diferentes parámetros que habitualmente están disponibles en la valoración inicial de los pacientes con MM, lo que permitía clasificar a los enfermos en 6 grupos de riesgo (Tabla 3) [35]. Esta escala fue ampliamente difundida y, aunque todavía se sigue aplicando de forma rutinaria, su valor pronóstico no ha quedado demostrado de forma clara. Más recientemente, tras analizar la evolución de una amplia serie de pacientes procedentes de grupos cooperativos e instituciones de América, Asia y Europa, se ha publicado el *International Staging System* (ISS) que de una manera muy sencilla divide a los pacientes con MM al diagnóstico en tres grupos con supervivencias claramente diferentes (Tabla 4) [48]. La rápida implantación del ISS en la práctica asistencial se justifica por su simplicidad (utiliza dos parámetros disponibles en la mayoría de los laboratorios) y la solidez de la publicación inicial que, posteriormente, ha sido validada en estudios prospectivos.

Tabla 3. Clasificación pronóstica de Durie y Salmon.

CM: componente monoclonal; BJ: Bence Jones.

Estadio	Criterios	Masa tumoral (Células x 10 ¹² /m ²)
Estadio I (A o B)*	Todos los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Valor de hemoglobina > 10 g/dL. • Valor de calcio sérico normal o < 12 mg/dL. • Radiología: estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario. • Baja producción de CM con valor de IgG < 5 g/dL y de IgA < 3 g/dL. • Proteinuria de BJ < 4 g/24h. 	< 0,6
Estadio II (A o B)*	Sin criterios de Estadio I ni de Estadio III	0,6 – 1,2
Estadio III (A o B)*	Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Valor de hemoglobina < 8,5 g/dL. • Valor de calcio sérico > 12 mg/dL. • Lesiones óseas líticas avanzadas. • Elevada producción de CM con valor de IgG > 7 g/dL y de IgA > 5 g/dL. • Proteinuria de BJ > 12 g/24h. 	>1,2

* Clasificación A o B: según valor de creatinina sérica (< o > 2.0 mg/dl).

Tabla 4. Estadificación según el *International Staging System*.

β 2M: beta 2-microglobulina.

Estadio	Criterios	Mediana de supervivencia (meses)
I	β 2M < 3.5 mg/L y albúmina \geq 3.5 g/dL	62
II	β 2M < 3.5 mg/L y albúmina < 3.5 g/dL o β 2M 3.5 – 5.5 mg/L	44
III	β 2M > 5.5 mg/L	29

c) Factores pronósticos relacionados con la biología de la CPc. Riesgo citogenético

Estudios ya clásicos de citometría de flujo para cuantificar la cantidad de DNA de las CPc permitieron diferenciar dos grupos de MM: hiperdiploides y no hiperdiploides, estos últimos con supervivencia más recortada. Estos datos iniciales evidencian el impacto que las alteraciones citogenéticas podrían tener en el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la implantación de los estudios citogenéticos se ha visto dificultada por los problemas metodológicos que tiene la realización del cariotipo convencional en el estudio de las CPc. En la actualidad, el IMWG define los criterios de consenso sobre los diferentes aspectos relacionados con los estudios citogenéticos en la evaluación de los pacientes con MM [49] y, en este sentido, se establece que es la hibridación fluorescente in situ (FISH) la técnica apropiada para esta finalidad debido a que:

- Resuelve parte de los errores de interpretación de la citogenética convencional.
- Discrimina dos grupos de enfermos: pacientes con citogenética de riesgo estándar y de alto riesgo, estos últimos con peor pronóstico.
- Se ha estandarizado el procedimiento para la realización del estudio y ha sido aceptado por la comunidad científica.

No obstante la realización de la FISH en la evaluación de los pacientes con MM presenta también algunos problemas: a) no está disponible en todos los laboratorios; b) hay alteraciones cuyo valor pronóstico no está bien establecido, e incluso con resultados discordantes entre los diferentes estudios; c) salvo en determinadas situaciones muy concretas, los hallazgos de FISH no condicionan modificaciones en la estrategia de tratamiento; d) es posible que pierda valor a medida que se puedan ir incorporando al

tratamiento convencional aquellos fármacos en investigación que consigan demostrar la capacidad de superar el mal pronóstico de las características citogenéticas de las CPc.

Recientemente se ha establecido un nuevo sistema de estadificación conocido como ISS revisado (R-ISS) que incorpora los hallazgos del estudio citogenético y las determinaciones analíticas del ISS al que se añade los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) que también ha demostrado tener peso en la estimación de la supervivencia de los enfermos con MM. Con esta información se han identificado 3 grupos pronósticos con diferencias en la tasa de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) (Tabla 5) [50–52].

El auge de los estudios moleculares y de las técnicas de estudio de perfiles de expresión génica (PEG) permite discriminar grupos de pacientes de alto riesgo. Sin embargo, dada la complejidad de estas técnicas y su escasa disponibilidad en la atención rutinaria de los enfermos, su uso se reserva para los enfermos incluidos en ensayos clínicos o estudios de investigación. No obstante parece evidente que este abordaje permitirá en el futuro disponer de información adicional clave para individualizar el pronóstico y definir la terapia más conveniente para cada enfermo [53–57].

Tabla 5. Estratificación del riesgo por estadios según el *International Staging System* (ISS) revisado.

LDH: lactato deshidrogenasa; NA: no alcanzada.

Estadio	Criterios	Mediana de supervivencia (meses)
I	ISS I, no alteraciones citogenéticas de alto riesgo y LDH normal	NA
II	No cumple I ni III	83
III	ISS III y alteraciones citogenéticas de alto riesgo* o LDH elevada	43

*Alteraciones citogenéticas de alto riesgo: t(14;16), t(14;20) o del17p13.

d) Factores pronósticos relacionados con la respuesta al tratamiento

La eficacia de un tratamiento aplicado al manejo de los pacientes con MM se evalúa tanto por la calidad de la respuesta, como por el tiempo en el que se consigue un control satisfactorio sin que se constate progresión. La profundidad de la respuesta influye en el control de la enfermedad [58–61]; en este sentido numerosos trabajos, entre los que destacan el desarrollado por el Grupo Español de Mieloma, demuestran que el alcanzar

una respuesta completa (RC) medida por citometría de flujo multiparamétrica CFM o por biología molecular consigue mejores resultados a largo plazo [62,63].

La SLP y el tiempo hasta la progresión (TTP) son las variables de tiempo con las que se define el periodo en el que una terapia aplicada al paciente mantiene la enfermedad controlada, sin progresar. Con frecuencia estos parámetros (SLP o TTP) constituyen los objetivos primarios de los ensayos clínicos, con la certeza de que la duración de la respuesta supone un beneficio indiscutible para el paciente.

7. Criterios de respuesta y progresión

La disponibilidad de criterios que permitan evaluar la respuesta de las enfermedades a los tratamientos empleados, así como las situaciones de progresión o refractariedad es un aspecto fundamental en el manejo de las neoplasias. Por otro lado, el disponer de criterios precisos, aceptados por la comunidad científica y de uso rutinario en la asistencia, facilita la comparación de los resultados de las diferentes estrategias terapéuticas y cuidados implementados.

En el caso del MM, merece la pena resaltar que los criterios y técnicas para monitorizar la respuesta han ido cambiando a lo largo de los años condicionado por varios motivos. En primer lugar, antes de los años 90, existía poco interés por precisar la situación del escaso porcentaje de pacientes que, con los tratamientos disponibles, conseguían la desaparición del CM en suero u orina. En ese momento los criterios de respuesta más utilizados fueron los propuestos por el *Chronic Leukemia-Myeloma Task Force* y los del SWOG basados en la cuantificación de la paraproteína mediante técnicas de EF o de IF (Tabla 6 y 7) [64–66]. Aclarar que la técnica de IF tiene una sensibilidad superior a la EF, y por este motivo se considera que la negativización de la IF indica una respuesta de mejor calidad, con una carga tumoral inferior [67].

A partir de los años 90 en los pacientes sometidos a trasplante autólogo de PH y, especialmente, con el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento mucho más eficaces durante el nuevo siglo, se ha incrementado el porcentaje de casos que, con los criterios clásicos, alcanzaban la situación de RC. Esta población de pacientes en los que la terapia aplicada consigue hacer desaparecer la paraproteína monoclonal ha despertado un especial interés por diferentes motivos. En primer lugar, se acepta que, de forma genérica

la curación de cualquier enfermedad neoplásica pasa por alcanzar la situación de RC y, por consiguiente, sería esta población de pacientes los que a priori estarían más cerca de conseguir este objetivo. Por otro lado, se ha visto que en la desaparición del CM en el MM medido por EF se selecciona un grupo de pacientes que tiene un comportamiento muy heterogéneo. La utilización de técnicas de mayor sensibilidad como la IF, las CLLs o las técnicas para estudio de enfermedad mínima residual (EMR) (CFM de nueva generación o biología molecular) permiten discriminar poblaciones de pacientes con comportamiento clínico y pronóstico diferente.

En 1998 la publicación del EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), del IMWG y del *International Bone Marrow Registry* unifica los criterios de respuesta y progresión mediante un documento de consenso (Tabla 8) [68]. Estos fueron ampliamente difundidos en la comunidad científica y pasaron a ser los estándares de medida de respuesta tanto en ensayos clínicos como en la práctica asistencial. Desde entonces los criterios de respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) o progresión apenas han sufrido modificaciones de relevancia. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la necesidad de discriminar con mayor precisión los pacientes que alcanzaban la categoría de RC y que tenían un comportamiento clínico diferente, hizo que en el año 2006 el IMWG actualizara los antiguos criterios del EBMT [69]. En esta nueva clasificación se mantienen los criterios de RC, pero incorpora el término de RC estricta (RCe) para definir la población de pacientes que, además, presentan una ratio de CLLs normal y ausencia de células plasmáticas con fenotipo patológico en MO (Tabla 9).

Recientemente la disponibilidad de la CFM o biología molecular ha permitido detectar porcentajes de CPc en un nivel muy inferior respecto a las técnicas convencionales. Esto ha llevado a que en el año 2011 se publicara una revisión por parte del IMWG que incorpora los criterios de RC inmunofenotípica o molecular (Tabla 10) y en 2016 otra nueva revisión por parte del IMWG que incluye los criterios de EMR negativa mediante CFM y técnicas de secuenciación (Tabla 11) [70,71]. Como novedad en esta actualización de 2016 se incluye el uso de técnicas de imagen para evaluar el grado de enfermedad residual, mediante tomografía de emisión de positrones- tomografía computerizada (PET-TAC) [72–74].

Tabla 6. Criterios de respuesta en mieloma múltiple según el *Chronic Leukemia and Myeloma Task Force*.

CM: componente monoclonal.

ManIFESTACIONES directas: 1 o más de las siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> • CM sérico: reducción del 50% o más del valor inicial • CM orina: reducción del 50% o más del valor inicial (si este era mayor a 1 gr/24h). En casos con valorar inicial entre 0.5 – 1 gr/24h se debe conseguir una disminución a < 0.1 gr/24h. Si al inicio el valor era < 0.5 gr/24h no es un indicador fiable de respuesta. • Reducción del 50% o más en el tamaño de los plasmocitomas (a la exploración física o con pruebas radiológicas) • Evidencia de resolución de las lesiones líticas
ManIFESTACIONES indirectas, pueden ser de utilidad:
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la cifra de hemoglobina (al menos 2 gr/dl) • Ganancia de peso (al menos 4 kg) sin evidencia de edema • Corrección de la hipercalcemia • Normalización de la función renal • Recuperación del nivel de inmunoglobulinas normal • Normalización de los niveles de albúmina • Reducción del porcentaje de células plasmáticas a menos de 5% si los niveles iniciales eran 20% o mayor.

Tabla 7. Criterios de respuesta en mieloma múltiple según el *Southwest Oncology Group*.

CM: componente monoclonal, MM: mieloma múltiple.

Respuesta objetiva (todos los siguientes criterios mantenidos al menos 2 meses):
<ul style="list-style-type: none"> • CM sérico: disminución al 25% o menos del valor inicial con valor absoluto menor de 25 gr/L. • CM orina: disminución al 10% o menos del valor inicial, con valor absoluto menor de 0.2 gr/24h. • Mejoría del estado general y control del dolor óseo. • Corrección de los niveles de Calcio y estabilización de las lesiones líticas. • Corrección de los niveles de Hb >9 gr/dl, y de albúmina >30 gr/L si se consideran secundarios al MM
Mejoría:
<ul style="list-style-type: none"> • CM en suero u orina: menor del 50% pero mayor del 25% del valor inicial.

Tabla 8. Criterios de respuesta en mieloma múltiple según el *European Group for Blood and Marrow Transplantation* de 1998.

Respuesta Completa
<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de Proteína Monoclonal (M) en suero y orina, comprobada por inmunofijación por un mínimo de 6 semanas • Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea
Respuesta Parcial
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución mayor o igual de 50% de la Proteína M en suero y/o mayor o igual del 90% de las cadenas ligeras libres urinarias • Para pacientes con Mieloma no-secretor será preciso reducción de células plasmáticas en M.O. mayor de 50%
Respuesta Mínima
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución mayor del 25% y menor del 50% de la proteína M en suero y/o mayor del 50% y menor del 90% de las cadenas ligeras libres urinarias • Para pacientes con Mieloma no-secretor será preciso reducción de células plasmáticas en médula ósea del 25 al 49%
Enfermedad Estable
<ul style="list-style-type: none"> • No cumple criterios de Respuesta mínima ni de enfermedad progresiva, mantenido durante al menos 3 meses. • No hay evidencia de daño orgánico o tisular relacionado con Mieloma.
Recaída
<ul style="list-style-type: none"> • Reparición de signos de enfermedad en paciente previamente en Respuesta Completa, incluyendo detección de Proteína M por inmunofijación sérica y/o urinaria
Progresión
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de daño orgánico o tisular relacionado con Mieloma, a pesar de terapia, o reaparición en fase de “plateau”. • Aumento mayor del 25% de la Proteína M sérica (>5g/l) y/o • Aumento mayor del 25% de la Proteína M urinaria (>200mg/24h.) y/o • Aumento mayor del 25% de las células plasmáticas medulares (al menos 10% en valores absolutos)

Tabla 9. Criterios de respuesta en mieloma múltiple según el *International Myeloma Working Group* de 2006.

CM: componente monoclonal; MO: médula ósea; CFM: citometría de flujo multiparamétrica; IH: inmunohistoquímica.

Criterios
Remisión Completa (RC)
<ul style="list-style-type: none"> • Desaparición del CM por electroforesis e inmunofijación negativa en suero y orina • Presencia de $\leq 5\%$ de células plasmáticas en MO
Remisión Completa Estricta
Los mismos criterios que para RC, más: <ul style="list-style-type: none"> • Ratio de cadenas ligeras libres en suero normal • Ausencia de células plasmáticas con fenotipo patológico en MO (por CFM o IH)
Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP)
<ul style="list-style-type: none"> • CM en suero u orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis o reducción mayor o igual del 90% en CM sérico, más CM en orina $< 100\text{mg}/24\text{h}$.
Respuesta Parcial (RP)
<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del CM en suero $\geq 50\%$ y $> 90\%$ en la orina de 24 h (o $< 200\text{ mg/orina } 24\text{ h}$) • Descenso de $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres afectada y no afectada en suero (si no hay componente medible) • Reducción de $\geq 50\%$ en la infiltración por células plasmáticas en MO (si no hay componente medible y la infiltración basal es $> 30\%$) • Descenso $> 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas, si los hubiera
Enfermedad Estable
<ul style="list-style-type: none"> • No cumple criterios para RC, MBRP, RP o progresión
Progresión
Existe un incremento $\geq 25\%$ de los valores basales de uno o más de los siguientes criterios repetidos dos veces de forma consecutiva: <ul style="list-style-type: none"> • CM sérico (con incremento absoluto $\geq 0.5\text{ g/dl}$) • CM urinario (con incremento absoluto $\geq 200\text{ mg}/24\text{ h}$). • En la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres (FLC) afectadas y no afectadas (en pacientes sin enfermedad medible en suero u orina, y con incremento absoluto $> 10\text{ mg/dl}$). • Incremento en el porcentaje de células plasmáticas medulares (con incremento absoluto $> 10\%$), en aquellos pacientes con enfermedad no medible.
Recaída clínica

<p>Existe, además de datos de progresión de la enfermedad, daño orgánico (síntomas CRAB)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas. • Incremento de lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas preexistentes (un incremento claro se define como del 50% –al menos 1 cm– medido de forma seriada por la suma de los productos de los diámetros cruzados de las lesiones medibles). • Hipercalcemia (Calcio sérico corregido > 11 mg/dl o 2.65 mmol/L) atribuible exclusivamente a la proliferación de células plasmáticas. • Anemia: disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl (1.25 mmol/L) por debajo de lo normal o a una concentración < 10 g/dl (12.5 mmol/L) atribuible exclusivamente a la proliferación de células plasmáticas. • Descenso > 35% en el filtrado glomerular estimado en 1 año o descenso < 50 ml/min atribuible a la proliferación de células plasmáticas.
Recaída desde la remisión completa
<ul style="list-style-type: none"> • Reparación del CM en suero u orina por inmunofijación o electroforesis • La aparición de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea • Aparición de signos clínicos de progresión (nuevos plasmocitomas, lesiones líticas, hipercalcemia, etc).

Tabla 10. Criterios de respuesta en mieloma múltiple adicionales según el *International Myeloma Working Group* de 2011.

MM: mieloma múltiple; EBMT: *European Group for Blood and Marrow Transplantation*; CM: componente monoclonal; RCe: respuesta completa estricta; CPs: células plasmáticas clonales; PCR-ASO: reacción en cadena de la polimerasa, hibridación con oligonucleótidos alelo-específicos.

Respuesta mínima en pacientes con MM en recaída o refractarios (criterios EBMT)
<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del CM en suero > 25% pero < 49% y reducción del CM en orina entre 50-89% • En casos con plasmocitomas en partes blandas, se requiere la reducción entre 25-49% • Estabilidad en las lesiones líticas óseas (el desarrollo de una fractura compresiva no lo excluye)
Respuesta completa por Inmunofenotipo
<ul style="list-style-type: none"> • RCe asociado a la ausencia de CPs clonales en médula ósea (analizando 1×10^6 por citometría > 4 colores)
Respuesta completa molecular
<ul style="list-style-type: none"> • RCe asociado a PCR-ASO negativa con una sensibilidad de 10^{-5}

Tabla 11. Actualización de los criterios de respuesta en mieloma múltiple según el *International Myeloma Working Group* de 2016.

EMR: enfermedad mínima residual; MO: médula ósea; PET-TAC: tomografía de emisión de positrones- tomografía computerizada; SUV: *Standardized Uptake Value*; CM: componente monoclonal.

Crterios
EMR negativa
<ul style="list-style-type: none"> • EMR negativa sostenida: EMR negativa en MO (mediante next-generation flow cytometry (NGFC) o next-generation sequencing (NGS) y por imagen, confirmada durante un año. • EMR negativa por citometría: ausencia de células plasmáticas clonales con fenotipo aberrante en médula ósea mediante EuroFlow o método equivalente validado, y una sensibilidad mínima de 1 en 10⁵ células nucleadas o más. • EMR negativa por técnicas de secuenciación: ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea mediante NGS. La presencia de un clon se define como menos de 2 secuencias idénticas después de secuenciar el ADN obtenido de médula ósea mediante Lymphosight u otro método validado equivalente, con una sensibilidad mínima de 1 entre 10⁵ células nucleadas o más. • Imagen y EMR negativa: EMR negativa mediante NGFC y/o NGS más la desaparición de toda área con incremento en la captación al diagnóstico o en un PET-TAC previo o disminución del SUV < de la captación en mediastino o por debajo de la captación de los tejidos normales de alrededor.
Recaída desde EMR negativa
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales mediante NGFC o NGS, o estudio de imagen positivo para recurrencia de mieloma múltiple). • Reparación del CM en suero u orina por inmunofijación o electroforesis • La aparición de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea • Aparición de signos clínicos de progresión (nuevos plasmocitomas, lesiones líticas, hipercalcemia, etc).

8. Tratamiento

Antes de 1960 no existía un tratamiento específico para los pacientes diagnosticados de MM, y el manejo clínico se basaba en el uso de corticoides con los que se obtenía una escasa respuesta [75,76]. En 1969 se publicaron los primeros datos que mostraron como la combinación de melfalán y prednisona (MP) mejoraba la supervivencia de los enfermos con MM y, a partir de ese momento y durante las siguientes 3 décadas, se consideró este como el esquema estándar de tratamiento [77]. Los intentos por mejorar el pronóstico del MM, especialmente en los enfermos más jóvenes, se basaron en la combinación de agentes citostáticos con los que se conseguía un control de

la enfermedad más rápido y una respuesta más profunda, pero siempre a costa de una mayor toxicidad; además, estos esquemas más intensos no consiguieron demostrar que tuvieran impacto en la supervivencia [78–80].

En los años 90 se produjo un importante avance en el tratamiento del MM en los pacientes jóvenes cuando varios grupos demostraron el beneficio del tratamiento intensivo con rescate de PH autólogos [81–85]. Desde entonces, el diseño inicial del tratamiento de primera línea en los pacientes con MM, se diferencia claramente entre aquel dirigido a los enfermos que se consideran candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) frente a los que se piensa que no son subsidiarios de este procedimiento. En relación al TPH merece la pena resaltar los siguientes aspectos:

- El beneficio conseguido con esta estrategia solo va a afectar a los pacientes más jóvenes y con mejor estado general, mientras que el tratamiento en aquellos casos no subsidiarios de esta terapia la base del tratamiento específico continuará siendo el esquema clásico de MP.
- La eficacia del trasplante autólogo de PH en el control de la enfermedad y la progresiva reducción de la mortalidad relacionada con el procedimiento permitió plantear estrategias más intensivas, como el doble trasplante autólogo o la combinación de trasplante autólogo seguido de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) con acondicionamiento de intensidad reducida.
- El AloTPH convencional ablativo, aunque también se ha ensayado, presenta una elevada mortalidad relacionada con el procedimiento y en la práctica se ha abandonado su uso en estos pacientes [86].
- El AloTPH con acondicionamiento de intensidad reducida se considera un procedimiento experimental pues no existe una ventaja clara en el balance entre eficacia y toxicidad [86].

En el año 1999 se publicó por primera vez el beneficio del uso de talidomida en el tratamiento de los enfermos con MM refractario y que, en esa época, únicamente eran subsidiarios de tratamientos sintomáticos o paliativos [87]. Talidomida primero y posteriormente bortezomib y lenalidomida, se incorporaron de forma progresiva al tratamiento de los enfermos con MM. Durante la primera década del siglo XXI la comunidad científica se refería a estos agentes como los “nuevos fármacos” que

presentaban dos características comunes. En primer lugar, son eficaces en monoterapia en fases avanzadas de la enfermedad, pero de forma muy relevante, tienen efecto sinérgico con otros agentes antimieloma como los corticoides, citostáticos clásicos (por ejemplo, agentes alquilantes) o combinaciones entre ellos (bortezomib más talidomida o lenalidomida). Por otra parte, aunque no son fármacos inocuos, los efectos adversos frecuentes que presentan son diferentes entre ellos y muy distintos a los citostáticos convencionales, lo que facilita su uso en combinación. Inicialmente se ensayaron en fases avanzadas de la enfermedad o con MM refractario y, una vez que consiguieron demostrar beneficio respecto a las alternativas terapéuticas disponibles para el paciente, su uso se canalizó hacia fases más precoces. En este sentido se ha constatado que, como era previsible, todos ellos demostraron mejores resultados cuando se utilizaban en fases precoces respecto a su utilización en fases avanzadas de la enfermedad. Además, los estudios iniciales evidenciaban como el control de la enfermedad era más prolongado con el uso de estos nuevos fármacos respecto a la línea de tratamiento previa recibida [88–90].

La talidomida se clasifica como agente inmunomodulador y, dentro de este grupo de fármacos, posteriormente se han desarrollado nuevos agentes, alguno de ellos ya disponibles en la práctica asistencial (lenalidomida y pomalidomida) y otros que están en fase de desarrollo clínico (avadoimide (CC-122), CC-220, CC-90009). Una situación similar ha ocurrido con el bortezomib que fue el primero de los agentes inhibidores del proteosoma, grupo al que posteriormente se han incorporado otros fármacos ya aprobados o disponibles en situaciones especiales como uso compasivo (carfilzomib, ixazomib), junto con otros en fase de investigación [91–93].

La incorporación de fármacos al arsenal terapéutico ha permitido generar un número de esquemas progresivamente crecientes en un intento de conjugar eficacia y tolerabilidad, dando además la posibilidad de individualizar el tratamiento atendiendo a las características de la enfermedad, la situación clínica del enfermo o sus preferencias.

8.1. Candidatos a TPH

Como se indica previamente el enfoque actual del tratamiento de primera línea consiste, en un primer paso, en identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento de

altas dosis de quimioterapia y rescate con PH. En estos casos, ya desde los años 90, el diseño básico del tratamiento consiste en una terapia de inducción seguido de trasplante autólogo de PH, que en ocasiones se completa con un tratamiento postrasplante en un intento de prolongar el control de la enfermedad.

Tratamiento de inducción

Los fármacos y combinaciones utilizadas en los esquemas de inducción han variado dependiendo de los tratamientos disponibles en cada momento; mientras que en los años 90 el estándar eran los esquemas de poliquimioterapia (por ejemplo, vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona/ vincristina, carmustina, doxorubicina, dexametasona (VBMCP/VBAD) o vincristina, adriamicina, dexametasona (VAD)), en la primera década del siglo actual se incorporaron combinaciones con los nuevos fármacos (talidomida, bortezomib o lenalidomida) que, en general, han demostrado ser más eficientes, mejor tolerados y menos mielotóxicos, con beneficios para los pacientes a diferentes niveles. En primer lugar, el paciente tiene la posibilidad de afrontar el procedimiento del TPH con la enfermedad mejor controlada, pero también, y esto es importante, sin presentar los efectos adversos propios de la quimioterapia antineoplásica. Además, estos nuevos esquemas terapéuticos, al ser menos mielotóxicos, facilitan la colecta eficaz de PH, así como la recuperación de la hematopoyesis en el procedimiento de trasplante hematopoyético autólogo [94].

En definitiva, el esquema de inducción ideal será aquel que:

1. Consiga una mayor tasa de respuestas y más profundas.
2. Sea bien tolerado por el paciente.
3. Sea permisivo con la colecta de PH.
4. Sea poco tóxico para el microambiente de la MO, de manera que el injerto postrasplante autólogo sea rápido.

En la última década se han ensayado múltiples esquemas de tratamiento con diferentes combinaciones de fármacos, pero las opciones más utilizadas y aceptadas por la comunidad científica se basan en tripletes de fármacos conocidos como VTD, VRD o VCD, que incluyen un inhibidor del proteosoma, esteroides y un agente inmunomodulador (talidomida o lenalidomida) o un alquilante (ciclofosfamida)

respectivamente [95–99]. A pesar de las evidencias de los estudios clínicos sobre la utilización de los triplete como parte fundamental del tratamiento de inducción, siempre ha habido una demora en la aprobación de estos esquemas por las agencias reguladoras y, en consecuencia, un retraso en la incorporación de estas combinaciones como parte del manejo rutinario de los enfermos.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

El MM es una de las indicaciones de trasplante autólogo de PH más frecuentes. Aunque ha habido diversos estudios dirigidos a mejorar el tratamiento de acondicionamiento para el trasplante, el esquema conocido como Melfalán 200 (melfalán 100 mg/m² por 2 dosis) que se utilizó inicialmente en los años 90, continúa siendo el esquema estándar para estos pacientes [83].

A pesar de que no ha habido cambios sustanciales en el esquema del trasplante, sí que se ha observado un progreso en los resultados que se alcanzan con el procedimiento, atribuible a diferentes circunstancias:

1. Mejoras en las medidas de soporte durante el trasplante precoz, entre las que destacan la profilaxis antiinfecciosa, el uso de factores estimulantes de colonias, o la preferencia de un inóculo a partir de sangre periférica frente a los obtenidos de MO [100].
2. Un inóculo de mejor calidad debido a dos hechos fundamentales. En primer lugar, se limita el uso de fármacos mielotóxicos durante el tratamiento de inducción y, en segundo lugar, se incorpora el recuento de células CD34+ en el material a infundir, y se establece un umbral mínimo para garantizar el injerto hematopoyético en un periodo de tiempo adecuado [101].
3. Los pacientes son incluidos en el programa de trasplante en mejor situación puesto que, como ya se ha indicado, los esquemas más recientes consiguen un mejor control de la enfermedad y generan menos efectos secundarios que pueden ser críticos para el éxito del trasplante, como es el caso de la cardiotoxicidad.
4. Constatación de circunstancias individuales del paciente o su enfermedad que justifican introducir modificaciones en el procedimiento. Es el caso del ajuste de la dosis de melfalán cuando hay un deterioro de la función renal, la identificación

de pacientes con MM de alto riesgo en los que se justifica la realización de un segundo trasplante (autólogo o alogénico de intensidad reducida) o la exclusión para el procedimiento de enfermos con determinadas comorbilidades.

Terapias postrasplante

A diferencia de otras neoplasias hematológicas, el trasplante autólogo de PH en el MM no tiene una intención curativa de manera que, en las series con mayor seguimiento, sólo un 10-15% de los pacientes consiguen SLP prolongadas (superior a los 10 años) [102]. Como la recaída o progresión es la norma, se ha investigado la posibilidad de administrar tratamiento postrasplante en un intento de evitar la reaparición de la enfermedad o, si esto no es posible, incrementar la SLP al retrasar el momento de la recaída.

Inicialmente, en los años 90, algunos grupos probaron el uso de interferón alfa (IFN- α) como tratamiento de mantenimiento postrasplante y, aunque algunos pacientes conseguían un control de la enfermedad muy prolongado, en la mayoría de los casos, el tratamiento debía suspenderse por efectos secundarios inaceptables para el paciente. Los agentes inmunomoduladores (IMiDs), talidomida y lenalidomida, han demostrado beneficio al mejorar la SLP y, en algunos estudios, la SG [103,104]. Sin embargo, su incorporación como estrategia terapéutica estándar se ha retrasado de forma notable, condicionado por diferentes factores: alertas sobre los efectos secundarios a corto o largo plazo (neuropatía o posibilidad de neoplasia secundarias), impacto económico muy relevante sobre el gasto farmacéutico para una enfermedad tan prevalente, y el retraso en la aprobación de esta indicación por las agencias reguladoras.

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es retrasar la recaída mediante una terapia de baja intensidad, bien tolerada por el paciente que se va a prolongar en el tiempo (un año o dos, o de forma indefinida según las diferentes estrategias). Más recientemente se ha probado como tratamiento postrasplante lo que se conoce como terapia de consolidación que, en contraposición al mantenimiento, consiste en una terapia más intensa (similar a los esquemas terapéuticos utilizados durante la inducción), durante un periodo más corto de tiempo (uno o dos ciclos) y con la finalidad de mejorar la calidad de la respuesta alcanzada con el trasplante.

8.2. No candidatos a TPH

Aunque inicialmente (años 60 del siglo pasado) el esquema MP era el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con MM, a partir de los años 90 este tratamiento quedó como el estándar para los pacientes no candidatos a TPH [105].

Con el nuevo siglo, se han diseñado ensayos clínicos en los que se ha comparado el estándar MP con combinaciones que incorporan los “nuevos fármacos”. El Grupo Español de Mieloma fue el primero en asociar bortezomib al esquema MP en un ensayo clínico fase I/II, con resultados muy satisfactorios que, posteriormente fueron validados en el estudio VISTA [106]. El esquema resultante (bortezomib-MP o VMP) ha sido uno de los esquemas estándar más utilizado para esta población de pacientes no candidatos a trasplante. De igual forma se han ensayado combinaciones de MP con talidomida (MPT) o lenalidomida (MPR) y, en el caso de la lenalidomida, su combinación con esteroides sin agentes alquilantes, lenalidomida-dexametasona (Ld). Las conclusiones a las que llegamos sobre el uso de estos nuevos esquemas a partir de la década pasada son:

- Todos ellos (VMP, MPT, MPR, Ld) han demostrado que cuando se compara con MP consiguen una mejor calidad de la respuesta (evidenciada por el aumento de la tasa de respuesta global (RG) y de RC), un beneficio en SLP y, en general, también una mejor SG. En este sentido, aunque algunos ensayos con MPT no constatan una mejor supervivencia, la realización de un metaanálisis demostró que la adicción de talidomida al esquema MP conseguía un incremento de 6.6 meses en la SG [107,108].
- Debido a que estos esquemas se utilizan en una población frágil, condicionada por la edad y las frecuentes comorbilidades que le acompañan, es necesario implementar una serie de precauciones y ajuste de dosis que permitan garantizar el balance entre eficacia y toxicidad. Algunos ejemplos son, evitar dar dosis de talidomida superior a 100 mg/día en pacientes mayores de 75 años, matizar las dosis de esteroides, en concreto, evitar dosis elevadas de dexametasona (>160 mg/mensuales), utilizar pautas de bortezomib semanales o la administración subcutánea de este fármaco, que reduce la incidencia y severidad de la neuropatía periférica (NP). Aunque no se ha implantado de forma rutinaria en la clínica, se han realizado diferentes intentos para medir, de la forma más objetiva posible, el

grado de fragilidad de los pacientes de edad avanzada sobre los que aplicar algoritmos para un ajuste terapéutico.

Con la incorporación de estos esquemas, el tratamiento con MP ha quedado relegado para situaciones en las que se considera que la fragilidad del paciente no permite terapias de mayor intensidad.

También se han diseñado estudios para evaluar la eficacia del tratamiento de mantenimiento en pacientes que no han sido sometidos a trasplante autólogo de PH. Con esta finalidad se utiliza la lenalidomida ya que no genera toxicidad acumulativa y ha demostrado ser una terapia eficaz cuando se utiliza de forma prolongada o indefinida, tras haber completado el tratamiento de inducción [109]. Por otro lado, su posología oral facilita su prescripción y la adherencia al tratamiento por parte del enfermo. Sin embargo, por razones similares a las expuestas para los pacientes candidatos a trasplante, su uso no se ha generalizado. En esta población de pacientes se han ensayado otros esquemas de mantenimiento (por ejemplo bortezomib o talidomida con corticoides en el estudio GEM2005MAYORES65), pero claramente con una utilización más restringida y resultados menos robustos que los disponibles con lenalidomida [110].

8.3. Tratamiento de la recaída

Como se ha mencionado previamente, no tenemos estrategias terapéuticas que nos garanticen la curación del MM y, por ese motivo, la recaída es la norma. El tratamiento de los pacientes en recaída ha ido cambiando a lo largo del tiempo a medida que, con la incorporación de nuevos fármacos, aumentan las opciones de tratamiento disponibles. En general, si la recaída se produce después de un periodo prolongado tras el tratamiento de primera línea, especialmente si el paciente no ha recibido ningún tratamiento de mantenimiento, es razonable repetir el mismo esquema inicial. Incluso en los pacientes candidatos a trasplante la realización de un segundo trasplante autólogo de PH en el momento de la recaída es una opción válida si se consiguió una SLP larga con la primera línea. La falta de alternativas terapéuticas condicionó que, inicialmente, se considerara suficiente una SLP no excesivamente larga para optar por repetir el tratamiento inicial, sin embargo, en la actualidad, salvo situaciones en las que la recaída se produce años después de la primera línea, se prefiere, generalmente, cambiar a un esquema de

tratamiento diferente al utilizado previamente. Cuando se opta por cambiar la línea de tratamiento, la elección del esquema terapéutico de la recaída quedará condicionada por las alternativas disponibles, ciertamente numerosas en la actualidad, pero que en épocas pasadas eran muy escasas.

9. Pronóstico. Estudios poblacionales

Los ensayos clínicos permiten conocer el resultado de una intervención en una población seleccionada conforme a unos criterios de elegibilidad y que, al menos en teoría, podría no ser representativa de la población general. Por otro lado, hay determinados grupos de enfermos que, por sus características, habitualmente no están representados en los ensayos clínicos. Esto último es lo que en el campo de las discrasias de células plasmáticas habitualmente ocurre con los casos diagnosticados de MM no secretor u oligosecretor, LCP o que presentan insuficiencia renal que requiere diálisis. Finalmente, el manejo asistencial de los pacientes que participan en ensayos clínicos difiere del que se dispensa al resto de enfermos pues, por norma, precisan un control más estrecho que, con frecuencia, incluye exploraciones complementarias adicionales y que, en definitiva, puede facilitar un resultado más favorable frente a los casos que reciben los cuidados convencionales. Para solventar estos problemas se hace necesario recurrir a estudios poblacionales que permitan obtener datos de vida real, sin los sesgos de selección de muestra propios de los ensayos clínicos.

Los registros poblacionales del cáncer son entidades oficiales que dependen de las diferentes comunidades autónomas y que permiten disponer de información epidemiológica, como el número de casos nuevos de las diferentes neoplasias diagnosticadas en un periodo de tiempo determinado en el área que abarca cada registro. Los registros que existen en España se encuentran en: Albacete, Asturias, Canarias, Comunidad Valenciana, Cuenca, Ciudad Real, Gerona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona. Todos ellos forman parte de un órgano cooperativo conocido como REDECAN que es una de las herramientas más importantes sobre epidemiología del cáncer en nuestro país. Sin embargo, la dinámica de estos registros oficiales condiciona que en ellos la información clínica disponible para cada caso sea escasa, aunque suficiente para cumplir con la finalidad para la que han sido

diseñados. Un complemento a la información obtenida de los registros poblacionales son los registros de base hospitalaria en los que está disponible una información clínica amplia de todos los enfermos atendidos en el centro para una determinada patología. Su estudio sirve para analizar a nivel local si se están produciendo desviaciones en los resultados esperados.

En lo que se refiere al MM existen muchas publicaciones, basadas tanto en registros poblacionales como en registros hospitalarios, en las que se constata una mejora nítida de la SG de los pacientes con MM en los últimos 20 años, especialmente en los pacientes menores de 65 años y, dentro de este grupo, aquellos pacientes más jóvenes. Los pacientes mayores de 65 años también han mejorado su expectativa de vida, pero de una forma menos evidente y no todos los estudios consiguen demostrar que este cambio en el pronóstico tenga significación estadística [111–113].

10. Complicaciones

La evolución de las neoplasias con frecuencia se ve afectado por incidencias relacionadas con el daño orgánico que ocasiona el tumor y/o por efectos adversos debidos a la terapia antineoplásica. Estas complicaciones impactan negativamente en el pronóstico del paciente, tanto si acontecen cuando se está administrando un tratamiento activo, puesto que la consecuencia habitual es que se modifica la pauta inicialmente prevista, como si surgen a largo plazo y se incrementa la comorbilidad que basalmente presenta el enfermo. Este planteamiento no difiere en el caso de los pacientes con MM, que pueden presentar efectos secundarios característicos relacionados con los fármacos administrados (por ejemplo, neuropatía por bortezomib o mielotoxicidad por la quimioterapia, entre otros), o debidos a la propia neoplasia. Estos últimos, entre los que incluimos la insuficiencia renal, la anemia o los eventos óseos (fracturas patológicas o persistencia del dolor), en general presentan una evolución más favorable con la incorporación de los nuevos fármacos antimieloma y medidas de soporte más eficaces. También se ha sugerido una relación entre alguna de las terapias más novedosas y el desarrollo de ciertas complicaciones; este es el caso de los fenómenos tromboembólicos y las segundas neoplasias relacionadas con el uso de IMiDs, o la aparición de herpes zoster en pacientes en tratamiento con inhibidores del proteosoma.

10.1. Segundas neoplasias malignas primarias

Se considera que los pacientes con MM tienen una predisposición para el desarrollo de tumores malignos a partir de una estirpe celular diferente a la implicada en las discrasias de CP, y se estima que la incidencia de estas segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) es del 2-10% [114–116].

Un aspecto relevante que se debe tener en cuenta es que la supervivencia de estos enfermos ha aumentado de forma significativa y, en consecuencia, se ha incrementado el periodo de tiempo en el que están a riesgo de sufrir una SNMP; el análisis de la incidencia de SNMP en la actualidad debe tener presente esta circunstancia.

El desarrollo de esta complicación se ha relacionado, entre otros factores, con la propia biología del tumor. Los pacientes con GMSI presentan una mayor incidencia de SNMP, lo que viene a indicar que los mecanismos implicados en la presentación y evolución de las discrasias de células plasmáticas favorecen también la génesis de nuevas alteraciones tumorogénicas [117].

Algunos de los tratamientos antineoplásicos administrados también se consideran como posibles factores causales de esta complicación. El uso prolongado de melfalán se relaciona con el origen de síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA), probablemente por mecanismos asociados a daños en el ADN [118]. Sin embargo, no está clara la relación del desarrollo de SNMP con el trasplante autólogo, en el que el tratamiento de acondicionamiento en la mayoría de los casos se basa en la administración de dosis altas de melfalán, pues parece que en estos casos, el origen de los nuevos tumores se relaciona más con el tratamiento con agentes alquilantes previo al trasplante [117,119]. Más recientemente se ha asociado el tratamiento mantenido con lenalidomida y la aparición de SNMP, circunstancia que ha generado una alerta para el uso de este fármaco. En 2012 se realizaron 3 estudios fase III randomizados que analizaron el uso de lenalidomida en mantenimiento *versus* placebo, tanto después del trasplante autólogo de PH como después del tratamiento de inducción con MP o MPR [103,120,121]. La terapia de mantenimiento con lenalidomida, se asoció con más toxicidad y SNMP, pero con un tiempo significativamente más largo para la progresión de la enfermedad y con una mejoría significativa en la SG. Por otra parte, el uso limitado en el tiempo de lenalidomida en esquemas de inducción o en recaída no ha demostrado

tener un aumento en la incidencia de SNMP [109,122]. A día de hoy su uso está aprobado tanto en inducción, recaída como en mantenimiento ya que se considera que el beneficio es superior al riesgo de toxicidad, aunque se recomienda evitar su uso en combinación con agentes alquilantes como melfalán [123].

Otras terapias como bortezomib no han demostrado tener relación con el desarrollo de segundas neoplasias [124].

10.2. Mieloma múltiple y riesgo infeccioso

Es bien conocido que los pacientes con MM presentan una mayor incidencia de infecciones. Se estima que estos enfermos, respecto a la población general, tienen un riesgo 7 y 10 veces superior para el desarrollo de infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. La mayor incidencia de complicaciones infecciosas acontece en los primeros meses tras el diagnóstico de la hemopatía y, en algunas series, se señalan estas como responsables del 45% de los fallecimientos que ocurren precozmente [125,126]. La respuesta al tratamiento antitumoral disminuye las infecciones mientras que, estas se incrementan en las situaciones de progresión, cuando existe un control deficiente del MM [127–129].

La predisposición de los pacientes con MM a padecer cuadros infecciosos está condicionada por diferentes factores, entre los que destacamos:

- Inmunodeficiencia condicionada por la célula neoplásica que, en primer lugar, afecta la inmunidad humoral debido a la incapacidad de la paraproteína anómala de realizar de forma adecuada su función, al que se añade la disminución en la producción de las Igs no implicadas, circunstancia que se conoce como inmunoparesia. Además, se ha descrito una alteración de la inmunidad celular que ocasiona una disfunción de linfocitos T, de células dendríticas y de células NK [130].
- Los tratamientos antineoplásicos son elementos predisponentes claves en el desarrollo de los cuadros infecciosos. Especialmente relevante es la disfunción de la inmunidad celular condicionada por el uso prolongado de corticoides o la neutropenia inducida por fármacos mielotóxicos, como la quimioterapia clásica o, dentro de los nuevos agentes, la lenalidomida o pomalidomida. El TPH es la

máxima expresión de la relación entre la terapia antineoplásica en el MM y la predisposición a padecer complicaciones infecciosas, puesto que además de la inmunodeficiencia humoral y celular que se mantiene de forma prolongada tras el procedimiento, se genera un daño sobre las barreras defensivas del organismo como ocurre con la mucositis postquimioterapia [131].

- Factores relacionados con comorbilidades prevalentes en población de edad avanzada en las que el diagnóstico de MM es más frecuente y que, por si mismas, predisponen al desarrollo de infecciones, como es el caso de la patología respiratoria crónica o la diabetes [45,132].

La frecuencia de las complicaciones infecciosas que se presentan en los pacientes con MM ha condicionado la implementación de medidas profilácticas para reducir su incidencia y severidad. Sin embargo, no existe un consenso sobre las medidas a adoptar. En cuanto a la profilaxis antibacteriana se han realizado varios estudios randomizados que comparan el uso de antibióticos como cotrimoxazol frente a placebo, o ciprofloxacino frente a cotrimoxazol o frente a placebo. En ambos se realiza el análisis de la incidencia de infecciones bacterianas graves durante los dos primeros meses tras iniciar tratamiento quimioterápico con agentes alquilantes. Los resultados arrojan la falta de evidencia para el uso generalizado de profilaxis antibiótica en pacientes con MM [133,134]. Respecto a los nuevos tratamientos como lenalidomida y talidomida, aunque se han descrito series con datos discordantes, tampoco hay evidencia clara de que aumenten el riesgo de infección, por lo que no se recomienda el uso de profilaxis antibiótica [135–137]. En cuanto a las infecciones micóticas, el tratamiento prolongado con corticoides a altas dosis predispone a infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, y en estos casos el uso de cotrimoxazol o Septrim® si ha demostrado ser eficaz y su uso está recomendado [138]. Finalmente, está demostrado que las reactivaciones del virus varicela zoster (VZV) aumentan con el tratamiento con bortezomib y su uso requiere tratamiento profiláctico con aciclovir o valaciclovir [139–141].

La vacunación contra la gripe, neumococo y *H. influenzae* produce habitualmente respuestas inmunológicas pobres en pacientes con MM [142]. Sin embargo, su uso se recomienda actualmente en estos pacientes debido a sus escasos efectos secundarios y a su posible beneficio [137]. En este sentido hay publicado un estudio que demuestra que

los pacientes con MM vacunados contra la gripe presentan menos episodios febriles y menos hospitalizaciones [143].

Otra opción que se ha intentado como prevención de infecciones es la administración de Igs intravenosas a altas dosis. Existe un estudio randomizado en el que se compara este tratamiento frente a placebo con buenos resultados [144]. Sin embargo, el seguimiento fue corto y el número total de infecciones escaso por lo que se considera que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso generalizado. No obstante, su uso podría considerarse en pacientes con hipogammaglobulinemia e historia de infecciones severas recurrentes [145].

10.3. Desarrollo de neuropatía periférica

El desarrollo de NP en los pacientes con MM se ha relacionado clásicamente con la biología tumoral, y concretamente con el daño que produce la paraproteína al depositarse a nivel del sistema nervioso periférico (SNP). El tratamiento con alcaloides de la vinca, como vincristina, o más recientemente con bortezomib o talidomida puede aumentar el desarrollo de NP por un mecanismo que no se conoce exactamente, pero que se relaciona con alteraciones en el SNP y la reorganización de vías nociceptivas [146–148]. Además, comorbilidades previas, como la diabetes o la insuficiencia renal pueden predisponer al desarrollo de esta complicación. En cuanto a la clínica, da lugar a parestesias, dolor, quemazón e incluso alteraciones motoras o disautonomía. Sabemos que esta complicación puede ser reversible y mejorar con la reducción de dosis del tratamiento neurotóxico o con su suspensión temporal, aunque esto puede dar lugar a una pérdida de la calidad de la respuesta. Por otra parte, una vez establecido el daño, este es irreversible; el tratamiento es básicamente sintomático y no siempre va a aliviar completamente los síntomas [149].

10.4. Alteración del sistema hemostático

Las discrasias de células plasmáticas por sí mismas, sin otros factores intercurrentes, pueden presentar alteraciones del sistema hemostático y, aunque en ocasiones son hallazgos exclusivamente de laboratorio, sin ninguna manifestación

clínica, en otros casos se acompaña de manifestaciones hemorrágicas o trombóticas [150,151].

A pesar de que no siempre se conoce la patogenia, algunos datos clínicos y de laboratorio implican a la paraproteína que, por diferentes mecanismos, tendría la capacidad de interferir en el sistema hemostático:

- Los pacientes con MM, pero también los diagnosticados de GMSI, presentan una incidencia de fenómenos tromboembólicos que se estima entre el 3-10%, muy superior al 0.1% calculado para la población general [152–154].
- Los hematomas periorbitarios, muy característicos de la AL, se relacionan principalmente con el daño de la pared del vaso producido por la deposición de amiloide que conduce a la fragilidad vascular [155].
- Los pacientes con MM presentan alteraciones en las pruebas de laboratorio por diferentes mecanismos. Por ejemplo, el alargamiento del tiempo de trombina (TT) se produce por interferencia de la paraproteína con la polimerización de los monómeros de fibrina [156]. También se ha reportado que la paraproteína puede actuar como autoanticuerpo frente a factores de la coagulación entre los que se encuentra la trombina, el FVIII o el FvW o, finalmente, actuar mediante un mecanismo *heparin-like* [157–162].

Además del mecanismo relacionado con la paraproteína, de forma similar a lo que acontece en otras neoplasias, los pacientes con MM pueden presentar un estado proinflamatorio que genera un daño endotelial, la activación de la cascada de la coagulación y, en consecuencia, un estado protrombótico [163,164].

También hay características individuales que inciden sobre el riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas y hemorrágicas. En el caso del tromboembolismo, algunos de los factores implicados como la obesidad, la edad avanzada o la presencia de ciertas comorbilidades, son comunes a la población general pero, en el caso del MM, pueden verse reforzados por la limitación en la movilidad debido al dolor que con frecuencia presentan estos enfermos [165,166].

La relevancia de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con MM se ha acrecentado al constatar cómo el tratamiento con IMiDs (talidomida y lenalidomida), especialmente si se asocian a dosis altas de corticoides o poliquimioterapia, incrementan la incidencia de trombosis hasta un 20-30% [167–169].

Estos datos justifican que, en el momento actual, cuando se prescriben IMiDs, se recomiende una profilaxis antitrombótica y, en este sentido, se ha demostrado que son eficaces tanto la heparina de bajo peso molecular (HBPM), la aspirina a dosis bajas o los fármacos antivitaminas K [170,171]. La Tabla 12 muestra las recomendaciones sobre profilaxis antitrombótica con el uso de IMiDs [172].

Las complicaciones hemorrágicas no se consideran un síntoma relevante, aunque se ha descrito que en el momento del diagnóstico podría afectar hasta el 7% de los pacientes y su incidencia aumentaría con la evolución de la enfermedad condicionado, fundamentalmente, por trombopenia secundaria a infiltración de la MO por las CPc o mielotoxicidad por los tratamientos antineoplásicos [30,173].

En cuanto a la relación entre la biología del MM con el sistema hemostático, en particular con la antitrombina (AT), el principal inhibidor de la cascada de la coagulación, se han descrito mecanismos que pueden modificar su función.

Las principales dianas de la AT son el FXa y la trombina, aunque también es capaz de inhibir a otras proteasas de la cascada de la coagulación [174]. La importancia de la AT en el control de la hemostasia es crucial, de ahí que su deficiencia incremente de forma significativa el riesgo de trombosis [175].

La AT se caracteriza por tener una conformación estructural que en condiciones fisiológicas no es la más activa. Presenta un dominio con una alta densidad de cargas positivas debido a la presencia de argininas y lisinas al que se une mediante interacciones electrostáticas la heparina, provocando un cambio conformacional activador en la AT, que acelera la inhibición de las proteasas diana en más de 1000 veces [176]. Esta región de la AT ha mostrado su permisividad al interactuar con otras moléculas, sin embargo, no todas las interacciones causan su activación.

Nuestro grupo comprobó que la heparanasa (una endoglicosidasa implicada en metástasis) es capaz de unirse a la AT y activarla [177]. De la misma forma demostró como el CM IgG de una paciente con MM era capaz de activar la AT, lo cual explicaba los episodios hemorrágicos que había sufrido en varias ocasiones [178].

Tabla 12. Recomendaciones sobre la profilaxis antitrombótica con el uso de IMiDs.

IMC: índice masa corporal; HBPM: heparina bajo peso molecular.

Factores de Riesgo	Recomendaciones
<p>Individuales</p> <p>Obesidad (IMC > 30 kg/m²)</p> <p>Enfermedad tromboembólica venosa previa</p> <p>Catéter venoso central o marcapasos</p>	<p>En pacientes con 1 o ningún factor de riesgo se recomienda: Aspirina a dosis bajas (81-325 mg) diaria</p> <p>En pacientes con 2 o más factores se recomienda: HBPM profiláctica Antivitamina K para conseguir un INR entre 2-3</p>
<p>Patologías asociadas</p> <p>Cardiopatía</p> <p>Insuficiencia renal crónica</p> <p>Diabetes</p> <p>Infección aguda</p> <p>Inmovilización</p>	
<p>Cirugía</p> <p>General</p> <p>Con algún tipo de anestesia</p> <p>Traumatológica</p>	
<p>Fármacos</p> <p>Eritropoyetina</p>	
<p>Relacionados con el mieloma múltiple</p> <p>Diagnóstico reciente</p> <p>Hiperviscosidad</p>	
<p>Relacionados con tratamiento</p> <p>Altas dosis de dexametasona (\geq 480 mg al mes)</p> <p>Doxorrubicina</p> <p>Poliquimioterapia</p>	<p>HBPM profiláctica</p> <p>Antivitamina K para INR 2-3</p>

- HIPÓTESIS DE TRABAJO-

Los cambios introducidos en el manejo de los pacientes con MM desde los inicios del siglo XXI han impactado muy positivamente en el pronóstico de la enfermedad. Los avances implementados en la investigación básica, con el descubrimiento de nuevas dianas donde la CPc podría resultar vulnerable, el desarrollo de técnicas de laboratorio y exploraciones complementarias más sensibles y la puesta en marcha de ensayos clínicos, donde poder demostrar el beneficio que aportaban las nuevas drogas, han sido elementos clave en este progreso.

Sin embargo, la mayor parte de la información clínica disponible se obtiene a partir de poblaciones seleccionadas, que cumplen con los criterios de elegibilidad planteados en estos estudios, y que, por norma, restringen la comorbilidad que acompaña a los enfermos. En este sentido, los estudios de base poblacional son un complemento idóneo, que permite contrastar con datos de vida real los hallazgos obtenidos con la investigación clínica.

La serie que presentamos en este trabajo abarca 28 años de seguimiento de todos los pacientes diagnosticados y/o tratados de MM en nuestro centro. Esta población no seleccionada nos parece apropiada para evaluar el impacto que han tenido en nuestro medio los avances terapéuticos en el manejo de esta enfermedad y comparar la información con los datos publicados. Además, el diseño planteado nos permitirá valorar la presencia de determinados efectos adversos graves que, por haberse relacionado con alguno de los nuevos esquemas terapéuticos, podrían haber incrementado su incidencia.

Finalmente, en el estudio de una paciente con discrasia de células plasmáticas y diátesis marcada descubrimos que la alteración de la hemostasia se debía a un efecto *heparin-like* de la paraproteína monoclonal, por lo que quisimos analizar la relevancia de este hallazgo en un estudio piloto con pacientes diagnosticados de MM y MW.

- OBJETIVOS-

Objetivo 1: Analizar el impacto que, en nuestro medio, han tenido los avances en el manejo de los pacientes con mieloma múltiple, y valorar si los resultados alcanzados, en cuanto a tasas de respuesta y supervivencia, son similares a lo observado en los estudios publicados.

Objetivo 2: Evaluar a lo largo del tiempo, la incidencia y factores de riesgo asociados al desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias, infecciones, neuropatía periférica y fenómenos tromboembólicos, en nuestra serie de pacientes con mieloma múltiple.

Objetivo 3: Diseñar un estudio piloto con la finalidad de explorar si el componente monoclonal de los pacientes con discrasia de células plasmáticas (mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldeström) tiene un efecto *heparin-like* sobre la antitrombina y si este se relaciona con el isotipo del componente monoclonal.

- MATERIAL Y
MÉTODOS-

- Metodología para objetivos 1 y 2

1.1 Población y periodo de estudio

La población de estudio incluye los pacientes diagnosticados de MM entre enero de 1991 y diciembre de 2015, que han sido atendidos en el Hospital Universitario Morales Meseguer. Con este criterio general, además de los enfermos en los que el diagnóstico inicial se estableció en el Hospital Universitario Morales Meseguer, también se incluyen los enfermos que, diagnosticados en otro centro, fueron remitidos a este hospital, ya sea para una intervención terapéutica puntual (por ejemplo, realización de un TPH o inclusión en un ensayo clínico) o para continuar de forma indefinida su atención sanitaria. El seguimiento se ha prolongado hasta mayo de 2018.

La definición de MM que se ha utilizado en este trabajo se ha ido adaptando a lo largo de tiempo según los criterios utilizados en cada momento. Hasta el año 2003 no se dispone de unos criterios diagnósticos de MM estrictamente establecidos, por lo que con anterioridad a esa fecha la definición de MM se basó en recomendaciones de expertos [179–181]. A partir de 2003, en todos los casos el diagnóstico de MM se estableció conforme a los criterios del IMWG de 2003 [39]. En 2014 se publicaron los nuevos criterios revisados del IMWG y a partir de entonces el diagnóstico de MM se estableció de acuerdo a ellos [41]. Se han incluido los pacientes etiquetados de MMQ, aquellos con diagnóstico clínico o histológico de amiloidosis si, además, cumplen con los criterios de MM y los pacientes diagnosticados de LCP.

Los pacientes que se han considerado candidatos a la realización de TPH han sido aquellos que, en el momento del diagnóstico, tenían una edad igual o inferior a 65 años. Con este criterio se han establecido dos grupos de enfermos, candidatos y no candidatos a TPH. En un segundo paso, se ha evaluado si los pacientes candidatos a TPH fueron finalmente sometidos a este procedimiento y, en caso contrario, las causas por las que no se llevó a cabo.

1.2 Variables de estudio

Para los objetivos 1 y 2 se han recogido las siguientes variables:

1.2.1 Antecedentes personales:

- Edad al diagnóstico, (en años).
- Sexo.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Comorbilidad basal: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipemia (DLP), hábito tabáquico (fumador o exfumador), enfermedad tromboembólica previa (trombosis venosa o arterial), cardiopatía isquémica, arritmia, anticoagulación o antiagregación previa, insuficiencia cardíaca congestiva, presencia de marcapasos o dispositivo intravascular y enfermedad pulmonar previa (asma, enfermedad obstructiva crónica o neumopatía intersticial).
- Neoplasia previa o sincrónica (excluyendo tumores benignos y de piel localizados no melanoma).

1.2.2 Datos al diagnóstico

- Existencia de discrasia de células plasmáticas previa de curso indolente.
- Fecha de diagnóstico de MM sintomático.
- Subtipo de MM.
- Estadio DS.
- Estadio ISS: Beta-2-microglobulina y albúmina.
- Presencia de signos CRAB: niveles de calcio en suero, creatinina en suero (mg/dL) y aclaramiento renal, hemoglobina (Hb) y afectación ósea. Además, se ha valorado la presencia de plasmocitomas y su localización.
- Presencia de proteinuria de BJ en orina de 24 horas y cuantificación.
- Presencia de amiloidosis.

1.2.3 Tratamiento, respuesta alcanzada y toxicidades

- Candidato a TPH: se consideraron aquellos pacientes con edad \leq a 65 años.
- Fecha de inicio del tratamiento de inducción.
- Tipo de esquema de inducción administrado.

- Corticoides a altas dosis: considerado como tal cuando el paciente recibía una dosis de dexametasona de 480 mg al mes o superior.
- Tipo de respuesta alcanzada: RC, RP, EE o progresión.
- Necesidad de administración de tratamiento de soporte y el tipo: hemoderivados, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), eritropoyetina, radioterapia, o colocación de catéter venoso central (CVC).
- Administración de profilaxis infecciosa: trimetoprim/sulfametoxazol o aciclovir.
- Administración de profilaxis antitrombótica: HBPM, anticoagulación oral o AAS.
- Desarrollo de toxicidad hematológica y el grado.
- Aparición de complicaciones infecciosas: se ha estudiado el foco, la severidad de la infección y el tipo de aislamiento si lo hubiera.
- Desarrollo de eventos tromboticos y su localización.
- Desarrollo de eventos hemorrágicos, su grado y localización.
- Desarrollo de segundas neoplasias primarias y el tipo de neoplasia presentada.
- Aparición de clínica compatible con NP y necesidad de ajuste de dosis del fármaco antineoplásico que se consideró implicado.
- Necesidad de hospitalización.
- Estudio de la movilización y colecta de PH en los pacientes que hayan sido considerados aptos para la realización de un trasplante autólogo de PH: esquema de movilización utilizado, número de células CD34+ recogidas y éxito del procedimiento.
- En los pacientes en los que se realizó un TPH se ha estudiado si este ha sido autólogo o alogénico, el tipo de acondicionamiento recibido, el número de células CD34+ infundidas, los días que tardaron desde la infusión de PH hasta la recuperación de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 20 \times 10^9/L$, y la respuesta obtenida postrasplante.

1.2.4 Primera y siguientes recaídas

- Fecha de la recaída.
- Tipo de recaída: biológica o sintomática.
- Presencia de signos CRAB: niveles de calcio en suero, creatinina en suero (mg/dL) y aclaramiento renal, hemoglobina (Hb) y afectación ósea. Además, se ha valorado la presencia de plasmocitomas y su localización.
- Presencia de proteinuria de BJ en orina de 24 horas y cuantificación.
- Presencia de amiloidosis.
- Fecha de inicio de tratamiento de rescate.
- Tipo de esquema recibido en la recaída.
- Corticoides a altas dosis: considerando como tal cuando el paciente recibía una dosis de dexametasona de 480 mg al mes o superior.
- Tipo de respuesta alcanzada: RC, RP, EE o progresión.
- Necesidad de administración de tratamiento de soporte y el tipo: hemoderivados, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), eritropoyetina, radioterapia, o colocación de catéter venoso central (CVC).
- Administración de profilaxis infecciosa: trimetoprim/sulfametoxazol o aciclovir.
- Administración de profilaxis antitrombótica: HBPM, anticoagulación oral o AAS.
- Desarrollo de toxicidad hematológica y el grado.
- Aparición de complicaciones infecciosas: se ha estudiado el foco y la severidad de la infección y el tipo de aislamiento si lo hubiera.
- Desarrollo de eventos tromboticos y su localización.
- Desarrollo de eventos hemorrágicos, su grado y localización.
- Desarrollo de segundas neoplasias primarias y el tipo de neoplasia presentada.
- Aparición de clínica compatible con NP y necesidad de ajuste de dosis del fármaco antineoplásico que se consideró implicado.
- Necesidad de hospitalización.
- Realización de TPH en recaída y la respuesta obtenida postrasplante.

1.3 Definiciones

1.3.1 Criterios de respuesta y progresión. Variables de tiempo relacionadas con la evolución del MM

El prolongado seguimiento de la serie no permite aplicar los criterios de respuesta actuales al conjunto de los pacientes incluidos en el estudio por diferentes motivos que exponemos a continuación. Por un lado, determinados parámetros analíticos requeridos en los criterios de respuesta actuales no están disponibles en los pacientes diagnosticados hace más tiempo. Además, en la actualidad, el seguimiento rutinario de los enfermos es mucho más exhaustivo, y las técnicas de laboratorio utilizadas son más precisas. Finalmente, también se han modificado los criterios de consenso para definir la respuesta debido a la necesidad de tener en consideración las nuevas situaciones derivadas de disponer de tratamientos más eficaces. En este trabajo, para intentar soslayar estos problemas hemos optado por utilizar las siguientes definiciones:

- Respuesta Parcial (RP): se ha considerado que un paciente había alcanzado RP si concurrían todas las siguientes circunstancias respecto a la situación de diagnóstico basal del enfermo: disminución del CMs mayor del 50% y disminución del CMO mayor del 90%. Disminución de tamaño de plasmocitomas mayor 50%.
- Respuesta Completa (RC): en las reevaluaciones realizadas antes de enero de 2004, se consideró que el paciente había alcanzado RC cuando se constataba la desaparición del CMs y CMO por EF, mientras que, a partir de esa fecha, se exige que con técnicas de IF no se identifique en suero ni en orina la paraproteína que define la discrasia de células plasmáticas que presenta el enfermo.
- Respuesta Global (RG): engloba tanto la RP como la RC.
- La progresión del MM ha quedado definida tanto por criterios clínicos (aumento del daño tisular ocasionado por la enfermedad) como por criterios biológicos (incremento rápido de la paraproteína), cuando se daban las siguientes circunstancias:
 - o Progresión clínica:
 - Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o claro incremento de lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas preexistentes (un incremento claro se define como del 50% -al menos 1

cm - medido seriadamente por la suma de los productos de los diámetros cruzados de las lesiones medibles).

- Hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11 mg/dL o 2.65 mmol/L) atribuible exclusivamente a la proliferación de células plasmáticas.
 - Anemia: disminución de la Hb ≥ 2 g/dL (1.25 mmol/L) por debajo del límite normal o a una concentración < 10 g/dL (12.5 mmol/L), atribuible exclusivamente a la proliferación de células plasmáticas.
 - Descenso $>35\%$ en el filtrado glomerular estimado en 1 año o descenso <50 ml/min atribuible a la proliferación de células plasmáticas.
 - Progresión biológica significativa: cuando el enfermo no presenta una recaída clínica, pero en dos determinaciones analíticas sucesivas, obtenidas en un periodo inferior a dos meses, se observa que el valor de la paraproteína monoclonal en suero se ha duplicado (siempre que el incremento sea superior a 0.5 g/dL) o el CMO aumenta más de 0.5 g/24 h).
- Enfermedad Estable (EE): se establece cuando el paciente no cumple ninguno de los criterios anteriores.

En relación a las variables dependientes de tiempo, los resultados se han presentado en meses (mediana y desviación estándar), y las definiciones que se han aplicado en el estudio han sido las siguientes:

- Supervivencia global (SG): periodo que va desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de fallecimiento del enfermo, pérdida de seguimiento o, si no concurren ninguna de las situaciones anteriores, mayo de 2017, que se ha considerado la fecha final de seguimiento para esta variable.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): periodo que va desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión clínica o biológica significativa o, si no concurren ninguna de las situaciones anteriores, mayo de 2017, que se ha considerado la fecha final de seguimiento para esta variable.
- Supervivencia libre de progresión 2 (SLP2): periodo que va desde la fecha inicio del tratamiento hasta la fecha en la que se produce la segunda progresión clínica o biológica significativa o, si no concurren ninguna de las situaciones anteriores, mayo de 2017, que se ha considerado la fecha final de seguimiento para esta variable.

1.3.2 Movilización e injerto postrasplante autólogo

En este objetivo hemos analizado los pacientes que recibieron trasplante autólogo en primera línea desde 1991 hasta 2015.

- Para la movilización se han analizado los pacientes que recibieron G-CSF a dosis altas (15-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) o bajas (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). Si el recuento de células CD34+ en sangre periférica al quinto día era $>15/\mu\text{L}$, se realizaron aféresis de PH de forma consecutiva hasta obtener un mínimo de 2×10^6 células CD34+/kg en material de aféresis.
- Se consideró fallo de movilización si el recuento de células CD34+ en sangre periférica al quinto día era $<15/\mu\text{L}$, y fallo de recolección si durante el procedimiento de aféresis destinado a la obtención de PH no se obtenía un número de células CD34+ suficiente, a criterio del médico responsable. En ambos casos se realizó una segunda movilización.
- Para evaluar el impacto del esquema de inducción en la recuperación del injerto postrasplante se han analizado los pacientes que recibieron acondicionamiento con Melfalán 200 y un inóculo $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/Kg. De esta forma se han analizado los días que han tardado, desde la infusión de PH, hasta recuperar un número de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ y plaquetas $> 20 \times 10^9/\text{L}$.

1.3.3 Desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias

En la identificación de los casos que han presentado en su evolución (desde el diagnóstico de MM hasta mayo de 2018) una SNMP, se han tenido en cuenta los siguientes criterios:

- Se han excluido los tumores benignos y los tumores cutáneos no melanoma.
- Sólo se han considerado los casos de SNMP en los que se ha establecido este diagnóstico con posterioridad al diagnóstico de MM y no se ha podido relacionar con una neoplasia o situación clínica previa del paciente.
- Los enfermos diagnosticados de un tumor sólido, este fue caracterizado por el informe anatomopatológico de la pieza histológica diagnóstica y el sistema de estadiaje TNM según los procedimientos habituales de la especialidad de oncología médica. En el caso de las neoplasias hematológicas, se tipificaron conforme a los procedimientos de

hematología según la clasificación de la *World Health Organization* (WHO) de 2016 [182].

1.3.4 Complicaciones infecciosas

En los pacientes que recibieron tratamiento para la hemopatía, identificamos de forma individual aquellas complicaciones infecciosas que presentaron en el periodo de tiempo que va desde el diagnóstico del MM hasta el momento en que aconteciera alguna de las siguientes circunstancias: segunda recaída, fallecimiento o última consulta que, en los pacientes sin eventos previos, se consideró diciembre de 2015. Decidimos acotar el periodo de seguimiento desde el diagnóstico hasta la segunda recaída o progresión para intentar conocer con mayor exactitud el impacto de los tratamientos recibidos en primera línea y poder valorar los cambios producidos desde la introducción de nuevas terapias. Consideramos que, un paciente presentaba una infección clínicamente probada si concurrían signos y síntomas que permitieran establecer el diagnóstico de infección y, estos casos, se clasificaron en alguno de los siguientes focos: tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior, tracto urinario, a nivel de dispositivo intravascular (CVC o marcapasos), tracto digestivo y episodios de reactivación de VVZ. Se identificó el agente patógeno cuando el estudio microbiológico permitió asociar un germen al cuadro clínico que presentaba el enfermo, y se consideró como bacteriemia cuando el aislamiento del microorganismo se realizó en un hemocultivo. Se estableció el diagnóstico de fiebre de origen desconocido para los pacientes que presentaban un episodio de fiebre sin foco clínico evidente y sin ningún aislamiento microbiológico. La infección fúngica invasiva se definió de acuerdo con los criterios del *European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) [183].

1.3.5. Desarrollo de neuropatía periférica.

La presencia de NP se ha evaluado según los datos clínicos recogidos en la historia clínica del paciente, desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de fallecimiento o

último seguimiento, que en los pacientes sin eventos previos se prolongó hasta marzo de 2017.

Debido al diseño retrospectivo del estudio y a la posible subjetividad a la hora de valorar la gravedad de la clínica, no hemos considerado el grado de la neuropatía, solo la presencia o ausencia de esta. Se ha tenido en cuenta el tratamiento recibido en el momento de su desarrollo, así como los antecedentes previos del paciente, tanto a nivel personal (DM2, insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) como el hecho de haber recibido tratamiento neurotóxico en líneas previas. Finalmente hemos considerado si debido al desarrollo de NP se había reducido la dosis del fármaco y/o se había suspendido, de forma temporal o definitiva.

1.3.6. Enfermedad tromboembólica

Identificamos en cada paciente los eventos trombóticos venosos o arteriales que pudiera haber presentado desde el momento del diagnóstico del MM hasta la fecha de fallecimiento o último seguimiento que, en los enfermos sin eventos previos se prolongó hasta marzo de 2017.

Como el diseño del estudio es retrospectivo y durante un periodo prolongado, la identificación y los procedimientos diagnósticos aplicados para tipificar los diferentes eventos tromboembólicos se han ajustado a la práctica clínica estándar vigente en cada momento. Se etiquetó como tromboembolismo venoso cuando el paciente desarrolló una trombosis venosa profunda de extremidades o venas abdominales (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) u oclusión de la vena retiniana; en estos casos el diagnóstico del evento adverso quedó establecido por una ecografía doppler o angiografía por TAC. Los cuadros clínicos que han quedado englobados dentro de las trombosis arteriales han sido los accidentes cerebrovasculares (ACV) o accidentes isquémicos transitorios (AIT) y la cardiopatía isquémica. En el primer caso, el cuadro neurológico quedó tipificado cuando la clínica y técnicas de imagen eran compatibles, mientras que, para la cardiopatía isquémica, el cuadro quedó establecido por un especialista en cardiología, cuando la clínica, la analítica u otras pruebas complementarias permitían sustentar este diagnóstico.

En el estudio de los fenómenos tromboembólicos se ha analizado el impacto del tratamiento antineoplásico administrado en el momento del evento adverso o en el mes previo a su presentación. Se han evaluado específicamente los fármacos relacionados con su desarrollo, como son el tratamiento con IMiDs (talidomida o lenalidomida), las antraciclinas, o las dosis altas de dexametasona (igual o superior a 480 mg al mes).

1.3.7. Gradación de los eventos adversos

Con la finalidad de establecer una gradación de las diferentes complicaciones que han presentado los pacientes en su evolución y que han sido objeto de análisis en este trabajo (infecciones, segundas neoplasias primarias) se ha utilizado la guía *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 3.0.

1.4. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las características de la serie, así como de los objetivos 1 y 2 del estudio se utilizó el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* versión 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Las variables cuantitativas se han expresado como mediana, media e intervalo. Las variables cualitativas se han expresado como frecuencia y porcentaje. Para la comparación entre variables categóricas se ha usado la prueba de la ji cuadrado (χ^2). La media de días que tardaron los pacientes para injertar según el tratamiento recibido se comparó utilizando la prueba T para muestras independientes. Tanto la SG, como la SLP y SLP2, y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron estimados en meses por el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en las curvas de supervivencia fueron valoradas mediante el Test de Log-Rank. Para estudiar la SG y la SLP2, los pacientes se han estratificado según su edad (\leq o $>$ 65 años). Sin embargo, en el caso de la SLP se han agrupado según hayan recibido o no trasplante de PH en 1º línea.

Para valorar el impacto simultáneo de diversas variables en la SG se estimó su hazard ratio (HR) mediante el modelo de regresión de Cox. En primer lugar, se realizó el análisis univariante, y aquellas variables con un valor de $p \leq 0.150$ fueron introducidas en el

análisis multivariante, considerando estadísticamente significativas aquellas con un valor de $p < 0.05$.

Por otra parte, para evaluar si la incidencia de SNMP en nuestra cohorte de pacientes con MM difiere de la referida en la población general de la misma área, hemos utilizado los datos del registro poblacional del cáncer de la Región de Murcia, disponible dentro del registro CI5 I-X: *Cancer Incidence in Five Continents Volumes I to X* perteneciente a la *International Agency for Research on Cancer (World Health Organization)*. La información referente al registro CI5 I-X se encuentra en la siguiente página web: http://ci5.iarc.fr/CI5I-X/Pages/table4_sel.aspx. En ella encontramos la media anual de incidencia de cada neoplasia por 100.000 habitantes, según la localización geográfica, agrupada por sexo y edad. Para nuestro estudio, hemos seleccionado la información procedente de la población de Murcia entre 2003 y 2007. Ya que en esta página no estaban los datos relacionados con la incidencia de SMD y SMP en la Región de Murcia, esta información se ha obtenido a partir de los datos aportados por parte del Servicio de Epidemiología de la Universidad de Murcia y de CIBERESP Epidemiología y Salud Pública de España.

La comparación entre los pacientes incluidos en nuestro estudio y los datos del registro se ha establecido atendiendo al sexo y al estrato de edad que tiene el paciente con MM en el momento del diagnóstico de la SNMP (cada estrato incluye 5 años: 40-44, 45-49, 50-54 y, así, sucesivamente hasta el grupo de pacientes mayores de 85 años). Para calcular la incidencia esperada de cada tipo de SNMP en nuestra serie, se multiplicó, en cada estrato de edad, la incidencia de la neoplasia en la población general, por los pacientes-año a riesgo acumulados de la población de MM, y posteriormente se calculó la media en cada grupo (hombres y mujeres). Se calculó la razón de incidencia estandarizada (RIE) según el sexo, dividiendo el número de casos de SNMP observados en nuestra serie respecto a los esperados. Los intervalos de confianza del 95% fueron calculados mediante la aplicación de la siguiente página web: <http://www.eurocat-network.eu/calculator.html>.

Los modelos de regresión Fine y Gray se usaron para identificar los factores de riesgo para el desarrollo de SNMP. Se calcularon los cocientes de riesgos de subdistribución (SHR), los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% y los valores de p . El SHR se evaluó teniendo en cuenta el desarrollo de neoplasias

hematológicas o sólidas como la variable dependiente. Utilizamos un modelo de riesgo competitivo para considerar el riesgo de muerte por otros motivos diferentes al desarrollo de SNMP y los siguientes factores como covariables: sexo, edad al diagnóstico de MM (\leq o $>$ 65 años), hábito tabáquico, obesidad, antecedentes o neoplasia sincrónica, tratamiento con lenalidomida menos de 6 meses, durante 6-18 meses o más de 18 meses, talidomida, antraciclinas, melfalán, bortezomib, radioterapia, trasplante de médula ósea y toxicidades hematológicas grado 3 o 4 como anemia, neutropenia y trombocitopenia durante el tratamiento [184]. Finalmente, creamos un modelo multivariante con todos los factores considerados clínicamente relevantes y los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS de Windows (*Statistical Package for the Social Sciences* versión 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) y Stata 14.2 para Windows (*Stata Corporation, College Station, TX*).

Para valorar el impacto simultáneo de diversas variables en el riesgo de desarrollar una infección se estimó su HR mediante el modelo de regresión de Cox. Con el objetivo de evitar factores de confusión, se ha analizado solo el riesgo de presentar una primera infección. Inicialmente, se realizó el análisis univariante; las variables incluidas fueron: el sexo, la edad, el antecedente de DM2, hábito tabáquico, neumopatía, insuficiencia cardíaca, presencia de dispositivos intravasculares (marcapasos o CVC), insuficiencia renal al diagnóstico, estadio DS, el tipo de inducción (quimioterapia o nuevos esquemas), los corticoides a dosis altas y la neutropenia grado 3-4. Aquellas variables con un valor de $p \leq 0.150$ fueron introducidas en el análisis multivariante, y en este caso fueron consideradas estadísticamente significativas aquellas con un valor de $p < 0.05$.

Igualmente, para valorar tanto el riesgo de desarrollar eventos tromboticos venosos como arteriales se estimó el HR de diversas variables mediante el modelo de regresión de Cox. En el análisis univariante se incluyeron las siguientes variables: sexo, edad, antecedentes de HTA, DM2, DLP, fumador activo, obesidad, cardiopatía isquémica, ictus o AIT previo, enfermedad tromboembólica venosa (ETV) previa, presencia de dispositivos intravasculares (marcapasos o CVC), insuficiencia renal, antecedente de neoplasia previa o sincrónica, cirugía relacionada con enfermedad ósea, infección documentada microbiológicamente, tratamiento con IMiDs en asociación con otras drogas, antraciclinas, altas dosis de corticoides, eritropoyetina, o el uso de

tromboprolifaxis. Aquellas variables con un valor de $p \leq 0.150$ fueron introducidas en el análisis multivariante, y en este caso fueron consideradas estadísticamente significativas aquellas con un valor de $p < 0.05$.

De forma separada, se han estudiado los posibles factores de riesgo, para eventos tromboticos venosos y arteriales, solo en los pacientes que recibieron IMiDs. En el análisis univariante se han incluido las siguientes variables: sexo, edad, antecedentes de HTA, DM2, DLP, fumador activo, obesidad, cardiopatía isquémica, ictus o AIT previo, ETV previa, presencia de dispositivos intravasculares (marcapasos o CVC), insuficiencia renal, antecedente de neoplasia previa o sincrónica, cirugía relacionada con enfermedad ósea, infección documentada microbiológicamente, tratamiento con eritropoyetina, o el uso de tromboprolifaxis. Aquellas variables con un valor de $p \leq 0.150$ fueron introducidas en el análisis multivariante, considerando estadísticamente significativas aquellas con un valor de $p < 0.05$.

2. Metodología para el objetivo 3

2.1 Pacientes

De forma global, hemos analizado el desarrollo de complicaciones hemorrágicas a lo largo de la historia natural de nuestros pacientes, desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o la fecha de la última consulta, que en pacientes sin eventos previos se ha prolongado hasta mayo de 2017. Se ha tenido en cuenta la localización anatómica del sangrado y se ha realizado la valoración de la diátesis hemorrágica según la escala *ISTH Bleeding Assessment Tool* [185]. Hemos tenido en cuenta factores de riesgo asociados, considerando la presencia de insuficiencia renal cuando el aclaramiento de creatinina era < 30 ml/min en el momento del sangrado, la presencia de trombopenia, la alteración en los valores de la ratio del tiempo de protrombina (TPr) y/o de la ratio del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPAr), así como la administración previa de fármacos que alteren la coagulación (como antivitamina K o antiagregantes).

Posteriormente, para realizar la parte experimental, se analizaron muestras de plasma de 15 pacientes, 11 de ellos diagnosticados de MM y 4 diagnosticados de MW. Las muestras se obtuvieron al diagnóstico o en la recaída, con presencia de la paraproteína

en sangre u orina. Además, en 4 casos se tomaron muestras cuando se encontraban en situación de RC. Se tuvieron en cuenta las variables relacionadas con los antecedentes personales, datos al diagnóstico de la hemopatía de base, tratamiento recibido y complicaciones relacionadas con eventos trombóticos o hemorrágicos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para realizar el estudio.

2.2 Métodos

Purificamos los componentes plasmáticos capaces de interactuar con la AT mediante cromatografía líquida empleando un sistema FPLC. Puesto que nuestro objetivo era aislar aquellos componentes presentes en el plasma con capacidad para unirse a la AT, debíamos emplear una técnica que nos permitiera tener a esta molécula fijada en una columna. Para ello, mediante ingeniería genética, adicionamos una cola de 6 histidinas en posición C-terminal de la AT. Transfectamos el plásmido en células HEK-EBNA y expresamos esta AT recombinante a la que llamamos AT-His. Esta AT-His fue purificada empleando columnas de Ni²⁺, componente que presenta una alta afinidad por las histidinas. Posteriormente, para la elución de la AT-His, utilizamos concentraciones elevadas (500 mM) de imidazol, que actúa como competidor de las histidinas para su unión al Ni²⁺. Tras la diálisis de la proteína eluida, comprobamos el grado de pureza mediante geles de poliacrilamida en condiciones reducidas y posterior tinción con plata. La AT-His purificada fue de nuevo unida a una columna de Ni²⁺, que pasaba así a ser una columna de afinidad por la AT. Puesto que esta AT tiene la cola de histidinas en la región C-terminal, era esperable que la región N-terminal, que es donde se encuentra el dominio de unión a la heparina, quedará más accesible para poder interactuar con los componentes del plasma (Figura 1) [186].

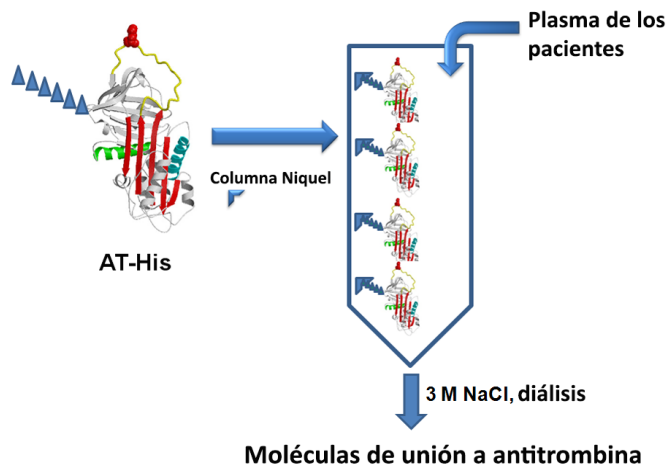


Figura 1. Estrategia de purificación de la IgG de unión a antitrombina del plasma los pacientes con MM y MW. La estructura de la AT (código PDB 2GD4) se muestra con un diagrama Richardson (Ribbon). En C-terminal se representan las histidinas con triángulos azules. El níquel fijado a la columna se representa con una punta de flecha azul.

Cada uno de los plasmas de los pacientes seleccionados fue cargado en esta columna. Debido a que la unión entre la AT y la heparina está mediada por interacciones electrostáticas, para aislar los componentes del plasma con capacidad de interactuar con la AT mediante un mecanismo *heparin-like*, la elución se llevó a cabo con NaCl a una concentración de 3M, capaz de romper dichas interacciones electrostáticas. Dializamos los eluidos en un tampón Tris-HCl 50 mM pH 7.4 con el fin del eliminar el NaCl. Posteriormente realizamos medidas de actividad anti-FXa y anti-FIIa de la AT mediante sustratos cromogénicos (Figura 2) y la detección de complejos covalentes mediante EF en geles de acrilamida en condiciones desnaturalizantes.

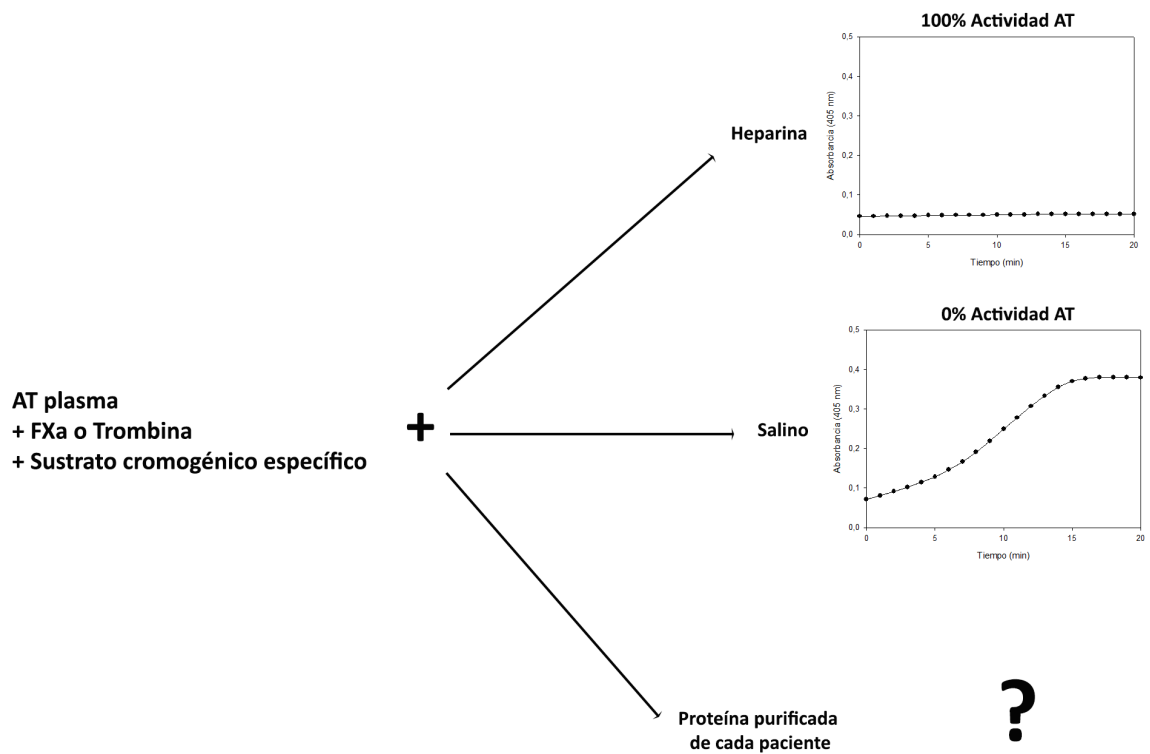


Figura 2. Determinación del efecto de las proteínas purificadas del plasma de los pacientes sobre la funcionalidad de la antitrombina. Como control de la función inhibitoria de la antitrombina, se añadió heparina o salino en cada medida. AT plasma: antitrombina plasmática.

- RESULTADOS-

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE

La Tabla 13 muestra las características epidemiológicas generales de los 403 pacientes incluidos en nuestro estudio, así como la información relativa a los tres grupos en que se ha dividido la serie atendiendo al periodo en el que se estableció el diagnóstico del MM: Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009 y Grupo C: 2010-2015.

Llama la atención como, en épocas más recientes, hay un mayor número de pacientes diagnosticados de MM en número absoluto.

En un primer análisis, se observa un mayor porcentaje de pacientes mayores de 75 años en el periodo más reciente, con diferencias que alcanzan la significación estadística (6%, 22% y 27%, grupo A, B y C, respectivamente; $p = 0.006$). También se observa mayor porcentaje de pacientes con factores de riesgo cardiovascular en el periodo más reciente, concretamente se aprecia para la incidencia de HTA (27%, 52%, 55% para el grupo A, B y C, respectivamente; $p = 0.002$), DM2 (6 %, 18% y 25%, grupo A, B y C, respectivamente; $p = 0.005$), DLP (6%, 22% y 31%, grupo A, B y C, respectivamente; $p = 0.001$), y hábito tabáquico (19%, 25% y 34%, grupo A, B y C, respectivamente; $p = 0.042$).

Tabla 13. Características basales de los pacientes en el conjunto de la serie y por periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se ha incluido información del conjunto de pacientes de la serie y según el momento en el que se realizó el diagnóstico (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

HTA: hipertensión, DM2: diabetes mellitus tipo 2, DLP: dislipemia, ETV: enfermedad tromboembólica venosa, AIT: accidente isquémico transitorio.

Características	Grupo A: 1991-1999 (n = 52)	Grupo B: 2000-2009 (n = 170)	Grupo C: 2010-2015 (n = 181)	<i>P</i>	Total (n = 403)
Edad > 65 años	19 (37%)	85 (50%)	98 (54%)	0.082	202 (50%)
Mediana edad (intervalo)	60 (24-79)	65 (29-90)	66 (35-90)		64 (24-90)
Edad > 75 años	3 (6%)	37 (22%)	48 (27%)	0.006	88 (22%)
Edad 80-84 años	0	14 (8%)	19 (10%)		33 (8%)
Edad 85-89 años	0	5 (3%)	11 (6%)		16 (4%)
Edad ≥90 años	0	2 (1%)	1 (1%)		3 (1%)
Sexo varón	25 (48%)	74 (44%)	90 (50%)	0.501	189 (47%)
HTA	14 (27%)	88 (52%)	99 (55%)	0.002	201 (50%)
DM2	3 (6%)	30 (18%)	46 (25%)	0.005	79 (20%)
DLP	3 (6%)	38 (22%)	56 (31%)	0.001	97 (24%)
Hiperuricemia	1 (2%)	8 (5%)	13 (7%)	0.288	22 (5%)
Hábito tabáquico	10 (19%)	42 (25%)	62 (34%)	0.042	114 (28%)
Obesidad	17 (33%)	53 (31%)	59 (33%)	0.946	129 (32%)
ETV previa	1 (2%)	4 (2%)	5 (3%)	0.933	10 (2%)
AIT o Ictus previo	1 (2%)	17 (10%)	11 (6%)	0.105	29 (7%)
Anticoagulación	2 (4%)	14 (8%)	19 (10%)	0.312	35 (9%)
Cardiopatía isquémica	7 (13%)	15 (9%)	11 (6%)	0.218	33 (8%)
Antiagregación	6 (12%)	23 (14%)	30 (17%)	0.569	59 (15%)
Insuficiencia cardíaca	4 (8%)	11 (6%)	11 (6%)	0.920	26 (6%)
Insuficiencia renal	3 (6%)	27 (16%)	17 (9%)	0.060	47 (12%)
Neoplasia previa o sincrónica	1 (2%)	12 (7%)	20 (11%)	0.083	33 (8%)

En la Tabla 14 y Tabla 15 se presentan, de forma resumida, alguna de las características clínicas basales del conjunto de la serie y de los grupos A, B y C, en los que la serie se ha dividido atendiendo al periodo en el que se estableció el diagnóstico de MM. Se observa como el diagnóstico de GMSI previo al MM, y el número de pacientes diagnosticados de MMQ que no progresa en su evolución, fue más frecuente en las épocas más recientes, con diferencias estadísticamente significativas.

El CM más frecuente fue del tipo IgG y afectaba a la mitad de los pacientes, frente al tipo IgA (28%) o el MM de cadenas ligeras (16%). Esta proporción se mantiene en los diferentes periodos en los que se ha dividido la serie (grupos A, B y C). La serie incluye otros tipos de discrasias de células plasmáticas más infrecuentes: MM IgD (1 caso), MM IgM (1 caso), MM no secretor (5 casos), LCP primaria (6 casos) y plasmocitomas óseos múltiples (3 casos). Todos los pacientes con MM no secretor corresponden al grupo C (diagnóstico en el periodo 2010-2015).

Las lesiones óseas líticas fueron el signo CRAB más frecuente en el momento del diagnóstico del MM (presente en el 62% de los enfermos), aunque la proporción de pacientes con este hallazgo se reduce de forma estadísticamente significativa en las épocas más recientes (69%, 65%, 56%, grupos A, B y C, respectivamente; $p = 0.017$). El 57% de los enfermos tenían anemia al diagnóstico y este porcentaje se mantiene sin cambios relevantes en los diferentes períodos de estudio. La insuficiencia renal, presente en el 22% de los casos, y la hipercalcemia, que afectó al 13% de los enfermos, también mantiene una proporción similar como signo CRAB en los tres grupos en los que se dividió la serie.

La presencia de plasmocitomas óseos al diagnóstico se evidencia en el 22% de los pacientes y el porcentaje de pacientes con este hallazgo se reduce de forma significativa en los periodos más recientes (33%, 23%, 18%, grupo A, B y C, respectivamente; $p = 0.041$), mientras que los plasmocitomas extraóseos, que afectaron a un 5% de los enfermos, se mantienen en una proporción estable en los tres grupos. En el 3% de los casos se pudo evidenciar depósito de amiloide como expresión de la discrasia de células plasmáticas, siendo un hallazgo significativamente más frecuente en el grupo C. Finalmente, el 32% de los enfermos presentaron proteinuria superior a 500 mg/24h, porcentaje que se mantiene estable en los tres grupos en los que se ha dividido la serie.

Tabla 14. Características del mieloma múltiple en el momento del diagnóstico del conjunto de la serie y por periodos, según la fecha del diagnóstico. Se ha incluido información del conjunto de pacientes de la serie y según el momento en el que se realizó el diagnóstico (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; MMQ: mieloma múltiple quiescente; BJ: Bence Jones; DS: Durie y Salmon; ISS: *International Staging System*; ND: no disponible.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 52)	Grupo B: 2000-2009 (n = 170)	Grupo C: 2010-2015 (n = 181)	<i>P</i>	Total (n = 403)
GMSI previa	1 (2%)	10 (6%)	21(12%)	0.032	32 (8%)
MMQ previo	5 (10%)	22 (13%)	22 (12%)	0.814	49 (12%)
Plasmocitoma previo	0	2 (1%)	2 (1%)		4 (1%)
MMQ sin progresión	1 (2%)	6 (4%)	17 (9%)	0.029	24 (6%)
Tipo de paraproteína					
IgG	26 (50%)	92 (54%)	92 (51%)	0.784	210 (52%)
IgA	13 (25%)	42 (25%)	56 (31%)	0.387	111 (28%)
BJ	9 (17%)	32 (19%)	25 (14%)	0.439	66 (16%)
IgD	0	0	1 (0.5%)		1 (0.2%)
IgM	0	0	1 (0.5%)		1 (0.2%)
No secretor	0	0	5 (3%)		5 (1%)
Plasmocitomas	2 (4%)	0	1 (0.5%)		3 (0.7%)
Múltiples					
LCP	2 (4%)	4 (2%)	0		6 (1%)
Estadio DS					
I	6 (12%)	19 (11%)	36 (20%)	0.066	61(15%)
II	14 (27%)	48 (28%)	58 (32%)	0.742	120 (30%)
III	28 (54%)	100 (59%)	85 (47%)	0.057	213 (53%)
ND	4 (8%)	3 (2%)	2 (1%)		9 (2%)
Estadio ISS					
1	5 (10%)	39 (23%)	50 (28%)	0.631	94 (23%)
2	11 (21%)	34 (20%)	53 (29%)	0.065	98 (24%)
3	6 (12%)	54 (32%)	50 (28%)	0.136	110 (27%)
ND	30 (58%)	43 (25%)	28 (15%)		101(25%)

Tabla 15. Manifestaciones clínicas al diagnóstico del conjunto de la serie y por periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se ha incluido información del conjunto de los pacientes de la serie y según el momento en el que se realizó el diagnóstico (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

MM: mieloma múltiple; ND: no disponible.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 52)	Grupo B: 2000-2009 (n = 170)	Grupo C: 2010-2015 (n = 181)	<i>P</i>	Total (n = 403)
Eventos definitorios de MM					
Hipercalcemia	4 (8%)	27 (16%)	22 (12%)	0.271	53 (13%)
Fallo renal	7 (13%)	43 (25%)	39 (22%)	0.209	89 (22%)
Anemia	22 (42%)	99 (58%)	107 (59%)	0.163	228 (57%)
Lesiones óseas líticas	36 (69%)	111 (65%)	101 (56%)	0.017	248 (62%)
Plasmocitomas					
Óseos	17 (33%)	39 (23%)	33 (18%)	0.041	89 (22%)
Extraóseos	5 (10%)	7 (4%)	10 (6%)	0.272	22 (5%)
Amiloidosis					
Presente	1 (2%)	2 (1%)	11 (6%)	0.042	14 (3%)
ND	4 (8%)	6 (4%)	2 (1%)		12 (3%)
Proteinuria					
≥ 500 mg/24 h	10 (19%)	60 (35%)	58 (32%)	0.083	128 (32%)
ND	16 (31%)	42 (25%)	30 (17%)		88 (22%)

En la Figura 3 se presentan de forma abreviada los tratamientos de 1ª línea administrados, al igual que en la Tabla 16, donde vemos el tratamiento recibido tanto para el conjunto de pacientes como en los 3 grupos en los que se ha dividido la serie según la fecha del diagnóstico de MM. En este análisis han quedado excluidos 22 casos debido a que fueron diagnosticados de MMQ y, en la fecha de finalización del estudio, no habían iniciado ningún tratamiento específico ni habían progresado a MM sintomático. Adicionalmente, otros 5 enfermos quedaron excluidos para esta valoración puesto que fallecieron de forma precoz, antes de iniciar ningún tratamiento frente al MM.

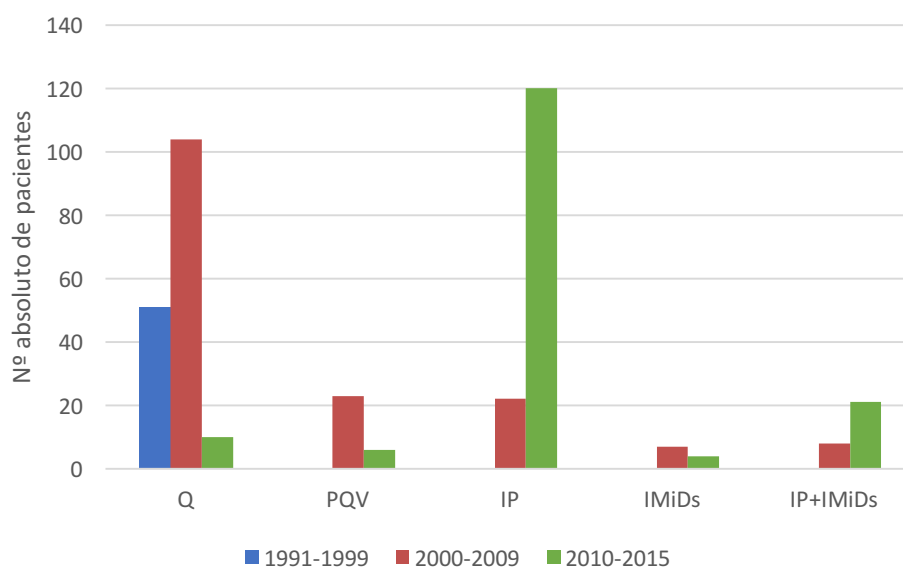


Figura 3. Esquemas de tratamiento utilizado en la primera línea en los diferentes periodos en los que se ha dividido la serie (1991-1999; 2000-2009, 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes. Q: basado en quimioterapia, PQV: quimioterapia asociado a bortezomib, IP: basado en inhibidores del proteosoma, IMiDs: basado en agentes inmunomoduladores, IP + IMiDs: basado en la asociación de un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador.

Tabla 16. Proporción de pacientes que recibe tratamiento de primera línea con esquemas clásicos (quimioterapia convencional) o nuevos fármacos (inhibidores del proteosoma y/o agentes inmunomodulares). Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 51)	Grupo B: 2000-2009 (n = 164)	Grupo C: 2010-2015 (n = 161)	<i>P</i>	Total (n = 376)
Esquemas clásicos	51 (100%)	104 (63%)	10 (6%)	<0.005	165 (44%)
Nuevos Tratamientos**	0	60 (37%)	151 (94%)	<0.005	211 (56%)

**En este caso se han comparado los grupos B y C.

De los 376 enfermos en los que se ha podido evaluar el tratamiento recibido, en una primera aproximación se han diferenciado aquellos pacientes que, desde el momento del diagnóstico, se consideraron candidatos a recibir un tratamiento de intensificación con trasplante autólogo de PH. Quedaron así identificados los pacientes candidatos (n= 199) y no candidatos a trasplante (n= 177).

En relación a los pacientes candidatos a trasplante es evidente como han ido cambiando los esquemas de inducción previos al trasplante dependiendo del momento en el que se estableció el diagnóstico del MM. Mientras que en el grupo A, la gran mayoría de los enfermos recibieron poliquimioterapia (VMCMP/VBAD, VMCMP o VAD), y en menor número MP, los pacientes tratados más recientemente (grupo C) han recibido, en su práctica totalidad, esquemas basados en nuevos fármacos, principalmente bortezomib. El tratamiento administrado en el periodo 2000-2009 (grupo B) es más heterogéneo y, aunque una proporción relevante recibió poliquimioterapia, en un porcentaje de estos enfermos se asoció al tratamiento bortezomib, e incluso hay un número de enfermos que recibieron esquemas libres de agentes alquilantes (Tabla 17).

A pesar de que 199 pacientes fueron considerados candidatos a trasplante por su edad, finalmente solo en 147 se completó este tratamiento, pues 52 pacientes se excluyeron debido a las siguientes causas: presencia de comorbilidad que contraindicaba el trasplante (20 pacientes, 38%); falta de respuesta al tratamiento de inducción (21 pacientes, 40%); movilización de progenitores hematopoyéticos deficiente (3 pacientes, 6%), rechazo por parte del paciente (2 pacientes, 4%), inclusión en ensayo clínico que no contemplaba este tratamiento como parte de la primera línea (5 pacientes, 10%) y, por último, un caso (2%) con diagnóstico de plasmocitomas múltiples y que, tras alcanzar RC con poliquimioterapia, se desestimó para la realización de un TPH.

En las épocas más recientes, se observa una disminución estadísticamente significativa de la proporción de pacientes que, aunque inicialmente fueron considerados candidatos a TPH, no se sometieron a este procedimiento (Grupo A: 48%; Grupo B: 22%; Grupo C: 22%; $p=0.006$). La información sobre la causa de no recibir TPH y sobre el tipo de TPH, en los que se llevó a cabo, se encuentra resumida en la Tabla 19 y Tabla 20.

Los pacientes no candidatos a trasplante del grupo A (diagnosticados en el periodo 1991-1999) recibieron en su totalidad esquemas de tratamiento clásico, frente a los que fueron diagnosticados en la época más reciente (Grupo C), en los que el abordaje terapéutico se basó en combinaciones que incorporan nuevos fármacos, fundamentalmente bortezomib como parte del esquema VMP.

De forma similar a lo que ocurre en los pacientes candidatos a trasplante, los esquemas de tratamiento del grupo B también fueron más heterogéneos (Tabla 18).

Sólo 11 de los 177 pacientes mayores de 65 años recibieron un trasplante autólogo de PH como parte del tratamiento de primera línea, todos pertenecientes al grupo B (5 pacientes) y C (6 pacientes). La mediana de edad de este grupo de pacientes que se llevó a TPH fue de 67 años (intervalo 66-70 años).

Tabla 17. Esquemas terapéuticos de inducción administrados a los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes y en porcentaje.

MP: melfalán, prednisona; VD: bortezomib, dexametasona; TD: talidomida, dexametasona; Ld: lenalidomida, dexametasona; PAD: bortezomib, adriamicina, dexametasona; BVP: bendamustina, bortezomib, prednisona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona; VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 33)	Grupo B: 2000-2009 (n = 87)	Grupo C: 2010-2015 (n = 79)	Total (n = 199)
Poliquimioterapia	26 (79%)	47 (54%)	0	73 (37%)
Poliquimioterapia + Bortezomib	0	22 (25%)	4 (5%)	26 (13%)
MP	7 (21%)	4 (5%)	1 (1%)	12 (6%)
VD	0	3 (3%)	3 (4%)	6 (3%)
TD	0	3 (3%)	0	3 (2%)
Ld	0	2 (2%)	0	2 (1%)
PAD	0	2 (2%)	16 (20%)	18 (9%)
BVP	0	0	6 (8%)	6 (3%)
VCD	0	0	32 (41%)	32 (16%)
VRD	0	0	14 (18%)	14 (7%)
VTD	0	4 (5%)	3 (4%)	7 (4%)

Tabla 18. Esquemas de primera línea administrado a los pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes y en porcentaje.

MP: melfalán, prednisona; VD: bortezomib, dexametasona; Ld: lenalidomida, dexametasona; PAD: bortezomib, adriamicina, dexametasona; MTP: melfalán, talidomida, prednisona; BVP: bendamustina, bortezomib, prednisona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VTP: bortezomib, talidomida, prednisona; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona, VMP + Ld: bortezomib, melfalán, prednisona y lenalidomida, dexametasona, VMP + Da: bortezomib, melfalán, prednisona y daratumumab.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 18)	Grupo B: 2000-2009 (n = 77)	Grupo C: 2010-2015 (n = 82)	Total (n = 177)
Poliquimioterapia	5 (28%)	13 (17%)	1 (1%)	19 (11%)
Poliquimioterapia + Bortezomib	0	1 (1%)	2 (2%)	3 (2%)
MP	13 (72%)	37 (48%)	8 (10%)	58 (33%)
Ciclofosfamida/Esteroides	0	3 (4%)	0	3 (2%)
VD	0	0	8 (10%)	8 (5%)
Ld	0	1 (1%)	3 (4%)	4 (2%)
PAD	0	0	2 (2%)	2 (1%)
MTP	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
BVP	0	0	1 (1%)	1 (1%)
VCD	0	0	6 (7%)	6 (3%)
VTP	0	4 (5%)	0	4 (2%)
VMP	0	17 (22%)	41 (50%)	58 (33%)
VMP + Ld	0	0	4 (5%)	4 (2%)
VMP + Da	0	0	5 (6%)	5 (3%)

Tabla 19. Causas por las que no se llegó a realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte de la 1ª línea en pacientes candidatos a la realización de este procedimiento. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

PH: progenitores hematopoyéticos; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Pacientes candidatos a TPH	Grupo A: 1991-1999 (n = 33)	Grupo B: 2000-2009 (n = 87)	Grupo C: 2010-2015 (n = 79)	<i>P</i>	Total (n = 199)
Pacientes candidatos que finalmente no reciben TPH	16 (48%)	19 (22%)	17 (22%)	0.006	52 (26%)
Comorbilidad	4 (25%)	6 (32%)	10 (59%)		20 (38%)
Falta de respuesta al tratamiento en inducción	10 (63%)	6 (32%)	5 (29%)		21 (40%)
Movilización de PH deficiente	0	3 (16%)	0		3 (6%)
Rechazo por el paciente	0	0	2 (12%)		2 (4%)
No contemplado en ensayo clínico	1 (6%)	4 (20%)	0		5 (10%)
Plasmocitomas múltiples	1 (6%)	0	0		1 (2%)

Tabla 20. Pacientes que son sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte del tratamiento de la 1ª línea y sus diferentes modalidades. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes y en porcentaje.

PH: progenitores hematopoyéticos; AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 17)	Grupo B: 2000-2009 (n = 73)	Grupo C: 2010-2015 (n = 68)	Total (n = 158)
Trasplante autólogo de PH	12 (70%)	65 (89%)	65 (95%)	142 (90%)
Doble trasplante autólogo de PH	1 (6%)	6 (8%)	3 (5%)	10 (6%)
AloTPH	3 (18%)	0	0	3 (2%)
Trasplante autólogo de PH + AloTPH	1 (6%)	2 (3%)	0	3 (2%)

Sesenta y ocho pacientes recibieron mantenimiento (18%), 44 después del TPH y 24 después del tratamiento de inducción sin incluir trasplante. La proporción de pacientes que recibe mantenimiento, según los grupos en los que se dividió la serie, fue: grupo A: 25%, grupo B: 19%, y grupo C: 14%. El empleo de IFN- α , asociado o no a corticoides, fue la estrategia más frecuente empleada para esta indicación en los grupos A (100%) y B (62%), aunque en estos últimos también se utilizaron nuevas terapias como VP, VT e incluso Ld. En el grupo C, el esquema Ld fue el más frecuentemente utilizado como mantenimiento (39%), además, debido a la inclusión de enfermos en ensayos clínicos, también se han utilizado fármacos de incorporación más reciente como el ixazomib o el daratumumab. El uso de las terapias de consolidación se ha limitado a 12 pacientes del grupo C, que participan en ensayo clínico que incorpora 2 ciclos de consolidación con VRD como parte del tratamiento de primera línea.

Doscientos treinta y cuatro pacientes de la serie recibieron tratamiento de segunda línea; la Figura 4 y la Tabla 21 muestran los esquemas de tratamiento utilizados en nuestra población para esta indicación, en la que también se han diferenciado tres grupos dependiendo de la fecha en la que se estableció el diagnóstico de la hemopatía (grupo A, B o C para los periodos 1991-1999, 2000-2009 y 2010-2015, respectivamente). De forma similar a lo observado para el tratamiento de primera línea, los pacientes del grupo A recibieron, en su mayoría, esquemas basados en poliquimioterapia, MP, IFN- α -dexametasona o ciclofosfamida, mientras que los pacientes diagnosticados después de 1999 recibieron tratamientos de segunda línea basados en los nuevos fármacos (Grupo B, fundamentalmente con VD, VCD o Ld y grupo C casi exclusivamente Ld). Hay que destacar que 44 pacientes recibieron un TPH como parte de la segunda línea de tratamiento (autólogo: 34 pacientes, alogénico: 9 pacientes y doble trasplante, autólogo más alogénico: 1 paciente) El porcentaje de pacientes que recibieron un TPH en segunda línea fue mayor en el grupo A (36%), respecto al grupo B (19%) o grupo C (11%); $p = 0.006$.

Ciento cuarenta y dos pacientes no reciben tratamiento de 2ª línea. En 81 casos (57%) esto fue motivado por que los enfermos permanecieron en respuesta de su MM, mientras que 41 casos (29%) sufrieron una progresión y/o fallecieron antes de poder recibir la nueva línea de tratamiento. En 20 pacientes (14%) se pierde el seguimiento por lo que no podemos saber la causa por la que no recibieron tratamiento de 2ª línea. El

grupo C es el que cuenta con una mayor proporción de enfermos que no reciben tratamiento de 2ª línea porque permanecen en respuesta (64 casos; 39%). Catorce pacientes del grupo B (8%) mantienen la respuesta de su MM al completar el periodo de seguimiento de nuestro estudio. Estos enfermos habían recibido un trasplante autólogo de PH como terapia de consolidación (en 12 casos se les había administrado terapia de inducción con poliquimioterapia y en los 2 restantes VTD), y la SG que han alcanzado oscila entre 6 y 15 años. Doce de estos enfermos habían alcanzado RC en la reevaluación postrasplante autólogo, mientras que los otros dos pacientes, con un seguimiento superior a 8 años, mantienen la situación de RP que consiguieron con el trasplante. En el grupo A encontramos 3 enfermos (6%), que mantienen una situación de RC de su MM al finalizar el seguimiento del estudio; dos de ellos habían alcanzado RC con el tratamiento de primera línea que había incluido respectivamente la realización de un trasplante autólogo de PH y un AloTPH de donante emparentado. El tercer paciente fue diagnosticado de plasmocitomas múltiples que precisó tratamiento con poliquimioterapia y que tras entrar en RC se ha mantenido en remisión.

De los pacientes que recaen o progresan de su MM o fallecen sin llegar a recibir tratamiento de 2º línea, 7 pacientes pertenecen al grupo A, lo que representa el 14% de los pacientes de este grupo. Dos casos que habían sido sometidos a un trasplante alogénico como parte del tratamiento de 1ª línea, fallecieron por complicaciones relacionadas con este procedimiento (enfermedad injerto contra receptor aguda, a la que en uno de los caso se asoció una reactivación por CMV). Un paciente desarrollo SMD de alto riesgo tras la inducción con poliquimioterapia y fue llevado a trasplante alogénico, falleciendo en el día +55 del procedimiento por TEP agudo. Por otra parte, 4 pacientes presentaron progresión tras iniciar tratamiento con MP y fallecieron sin recibir tratamiento de rescate. En el resto, 5 pacientes, hubo discontinuación en el seguimiento por lo que no podemos saber exactamente cuál fue la razón por la que no recibieron 2º línea.

Veinte pacientes del grupo B (12%) presentan una recaída o progresión de su MM, pero fallecieron antes de iniciar un tratamiento de rescate. Doce pacientes fallecieron a los pocos meses en progresión, tras haber recibido previamente MP, aunque en un caso la recaída ocurrió postrasplante; en ellos, la presencia de comorbilidades impidió cambiar a un tratamiento más intensivo. Un paciente murió en el día +34 del

trasplante autólogo de PH, debido a shock séptico secundario a reactivación de CMV. Siete pacientes fallecen tras conseguir respuesta en 1º línea, por causas no relacionadas con el MM: descompensación hidrópica por cirrosis, adenocarcinoma de origen desconocido, insuficiencia cardíaca, hemorragia intracraneal secundaria a traumatismo craneoencefálico, fractura de cadera, sepsis y síndrome neuroléptico maligno. En 14 pacientes del grupo B se pierde el seguimiento por lo que no tenemos información suficiente para determinar su estado o la causa de su fallecimiento.

En el grupo C, el 9% de los enfermos (14 pacientes) fallecen antes de iniciar el tratamiento de rescate. La situación clínica de 9 pacientes que progresaron en este grupo les impidió recibir un tratamiento de 2ª línea: recaída asociada a shock séptico (1 caso), amiloidosis e insuficiencia cardíaca (2 casos), alteración metabólica con hipercalcemia e insuficiencia renal en la recaída (1 caso), shock séptico en el trasplante precoz (día +10, 1 caso) y causas no relacionadas con la hemopatía (2 enfermos con neoplasias sólidas, 1 enfermo con bronconeumonía y 1 caso en tratamiento anticoagulante que presenta una hemorragia en SNC). Por último, en un enfermo con pérdida de seguimiento no disponemos de información sobre la situación de la enfermedad y la causa del fallecimiento.

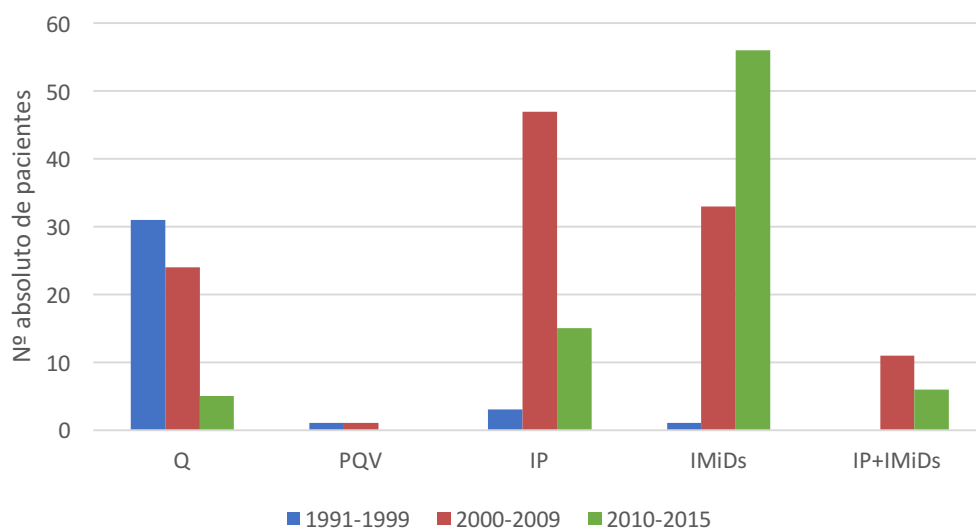


Figura 4. Tratamiento de 2º línea. Esquemas de tratamiento utilizado en la segunda línea en los diferentes periodos en los que se ha dividido la serie (1991-1999; 2000-2009, 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes. Q: basado en quimioterapia, PQV: quimioterapia asociado a bortezomib, IP: basado en inhibidores del proteosoma, IMiDs: basado en agentes inmunomoduladores, IP + IMiDs: basado en la asociación de un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador.

Tabla 21. Esquemas de segunda línea administrados en el conjunto de la serie y por periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes y en porcentaje.

MP: melfalán, prednisona; TCD: talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VAMP-TCD: bortezomib, adriamicina, melfalán, prednisona y talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VD: bortezomib, dexametasona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; IFN- α : interferón alfa; TD: talidomida, dexametasona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona; Ld: lenalidomida, dexametasona; VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona; BP: bendamustina, prednisona; VTD-PACE: bortezomib, talidomida, dexametasona y cisplatina, adriamicina, ciclofosfamida, etopósido; KRD: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 36)	Grupo B: 2000-2009 (n = 116)	Grupo C: 2010-2015 (n = 82)	Total (n = 234)
Poliquimioterapia	13 (36%)	5 (4%)	0	18 (8%)
Poliquimioterapia + bortezomib	1 (3%)	1 (1%)	0	2 (1%)
MP	7 (19%)	15 (13%)	1 (1%)	23 (9%)
TCD	1 (3%)	10 (9%)	0	11 (5%)
VAMP-TCD	0	8 (7%)	0	8 (3%)
VD	3 (8%)	22 (19%)	5 (6%)	30 (13%)
VCD	0	19 (16%)	7 (9%)	26 (11%)
IFN- α + dexametasona	6 (17%)	1 (1%)	0	7 (3%)
TD	0	2 (2%)	0	2 (1%)
VRD	0	1 (1%)	2 (2%)	3 (1.3%)
VMP	0	6 (5%)	3 (4%)	9 (4%)
Ld	0	21 (18%)	56 (68%)	77 (33%)
VTD	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
BP	0	0	2 (2%)	2 (1%)
Ciclofosfamida + Prednisona	5 (14%)	3 (3%)	2 (2%)	10 (4%)
VTD-PACE	0	0	1 (1%)	1 (0.4%)
KRD	0	1 (1%)	2 (2%)	3 (1.3%)
Esquemas clásicos	32 (88%)	24 (21%)	5 (6%)	61 (26%)
Nuevos Tratamientos	4 (12%)	92 (79%)	77 (94%)	173 (74%)

Ciento cuarenta pacientes reciben tratamiento de tercera línea (Figura 5) que, en el 66% de los casos se basa en esquemas que incluyen nuevos fármacos; el esquema Ld es el más frecuentemente prescrito para esta indicación (28% de los casos) (Tabla 22). El tratamiento de tercera línea incluyó la realización de un trasplante en 11 enfermos (autólogo: 6 pacientes, alogénico: 4 pacientes y doble trasplante, autólogo más alogénico: 1 paciente). Las razones por las que el resto de pacientes no reciben tratamiento de 3º línea (236 pacientes) se debe a que se mantienen en remisión (111 pacientes, 47%) o han progresado y/o fallecido sin llegar a recibir tratamiento de 3º línea (105 pacientes, 44%). En 20 pacientes no podemos determinar la causa debido a la ausencia de seguimiento.

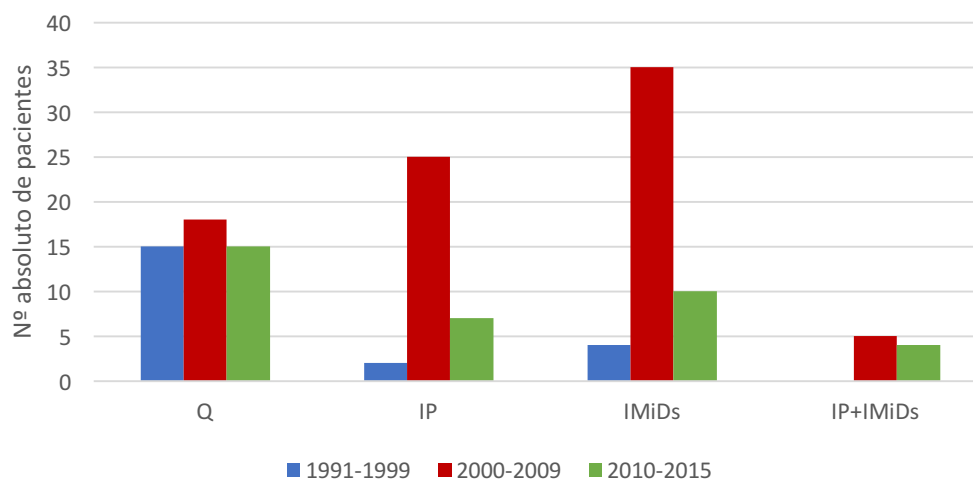


Figura 5. Tratamiento de 3º línea. Esquemas de tratamiento utilizado en la tercera línea en los diferentes periodos en los que se ha dividido la serie (1991-1999; 2000-2009, 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes. Q: basado en quimioterapia, PQV: quimioterapia asociado a bortezomib, IP: basado en inhibidores del proteosoma, IMiDs: basado en agentes inmunomoduladores, IP + IMiDs: basado en la asociación de un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador.

Tabla 22. Esquemas de tercera línea administrados en el conjunto de la serie y por periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes y en porcentaje.

MP: melfalán, prednisona; IFN- α : interferón alfa; VD: bortezomib, dexametasona; Ld: lenalidomida, dexametasona; Ld-CHOP: lenalidomida, dexametasona y ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; BP: bendamustina, prednisona; TCD: talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VAMP-TCD: bortezomib, adriamicina, melfalán, prednisona y talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona; PoD: pomalidomida, dexametasona, PoVD: pomalidomida, bortezomib, dexametasona; KRD: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 21)	Grupo B: 2000-2009 (n = 83)	Grupo C: 2010-2015 (n = 36)	Total (n = 140)
Poliquimioterapia	3 (14%)	8 (10%)	3 (8%)	14 (10%)
MP	3 (14%)	3 (4%)	4 (11%)	10 (7%)
IFN- α -dexametasona	2 (10%)	0	0	2 (1%)
Ciclofosfamida-prednisona	7 (32%)	6 (7%)	3 (8%)	16 (11%)
Talidomida	1 (5%)	2 (2%)	0	3 (2%)
VD	0	15 (18%)	2 (6%)	17 (13%)
Ld	1 (5%)	29 (36%)	8 (21%)	38 (28%)
Ld-CHOP	0	1 (1%)	0	1 (1%)
BP	0	1 (1%)	5 (14%)	6 (4%)
TCD	2 (10%)	1 (1%)	1 (3%)	4 (3%)
VAMP-TCD	0	3 (4%)	0	3 (2%)
VCD	2 (10%)	7 (8%)	3 (8%)	12 (9%)
VRD	0	0	2 (6%)	2 (1%)
VMP	0	3 (4%)	2 (6%)	5 (4%)
PoD	0	2 (2%)	1 (3%)	3 (2%)
PoVD	0	1 (1%)	1 (3%)	2 (1%)
KRD	0	1 (1%)	1 (3%)	2 (1%)
Total				
Poliquimioterapia	15 (71%)	18 (22%)	15 (42%)	48 (34%)
Nuevos Tratamientos	6 (29%)	65 (78%)	21 (58%)	92 (66%)

El tratamiento de cuarta línea se ha administrado a 78 enfermos (Figura 6). En el 72% de los casos se ha basado en nuevos fármacos (Tabla 23) y, en algún caso, en esquemas que incluyen fármacos de nueva generación (ixazomib, carfilzomib, pomalidomida) o que actúan sobre dianas terapéuticas descritas más recientemente (filanesib o anticuerpos monoclonales como daratumumab). Tres pacientes fueron sometidos a TPH (2 autólogos y 1 alogénico) como parte del tratamiento de 4ª línea. El resto de pacientes que no reciben tratamiento de 4º línea (298 pacientes) se debe a que se mantienen en remisión (136 pacientes, 46%) o han progresado y/o fallecido sin llegar a recibir tratamiento de 4º línea (142 pacientes, 48%). No tenemos información de 20 pacientes ya que se perdió su seguimiento.

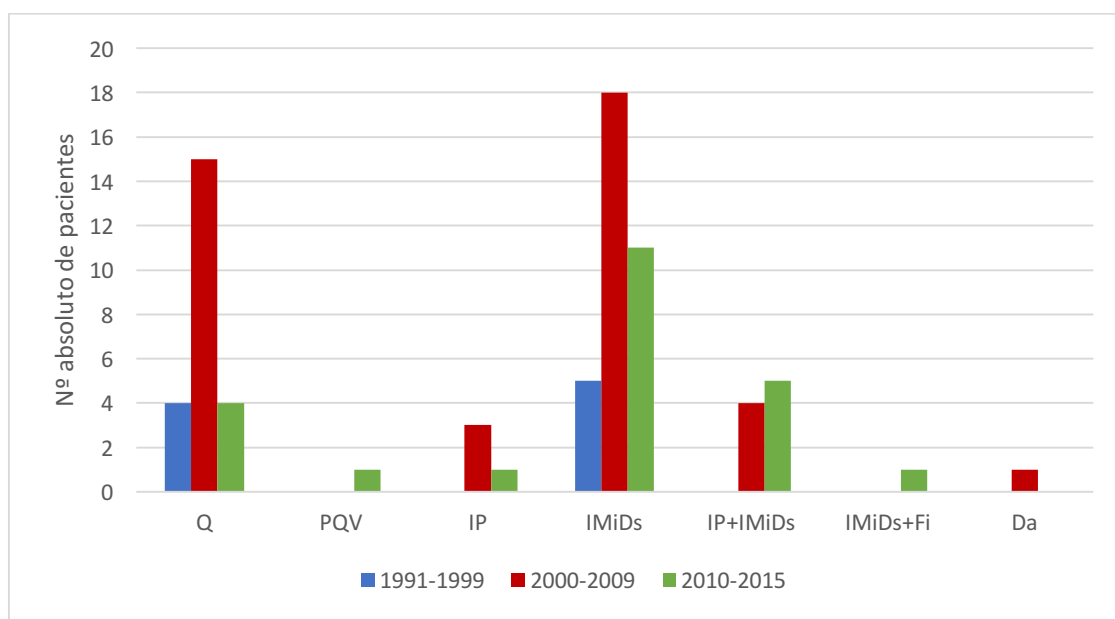


Figura 6. Tratamiento de 4º línea: Esquemas de tratamiento utilizado en la cuarta línea en los diferentes periodos en los que se ha dividido la serie (1991-1999; 2000-2009, 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes. Q: basado en quimioterapia, PQV: quimioterapia asociado a bortezomib, IP: basado en inhibidores del proteosoma, IMiDs: basado en agentes inmunomoduladores, IP + IMiDs: basado en la asociación de un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador, IMiDs + Fi: basado en la asociación de un agente inmunomodulador y filanesib, Da: daratumumab.

Tabla 23. Esquemas de cuarta línea administrados en el conjunto de la serie y por periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes y en porcentaje.

MP: melfalán, prednisona; VD: bortezomib, dexametasona; Ld: lenalidomida, dexametasona; BP: bendamustina, prednisona; VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona; TCD: talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VAMP-TCD: bortezomib, adriamicina, melfalán, prednisona y talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona; PoD: pomalidomida, dexametasona, BVD: bendamustina, bortezomib, dexametasona; KRD: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona; IRD: ixazomib, lenalidomida, dexametasona.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 10)	Grupo B: 2000-2009 (n = 45)	Grupo C: 2010-2015 (n = 23)	Total (n = 78)
Poliquimioterapia	1 (10%)	2 (4%)	0	3 (4%)
MP	1 (10%)	1 (2%)	1 (4%)	3 (4%)
Ciclofosfamida/Prednisona	2 (20%)	3 (7%)	1 (4%)	6 (8%)
Talidomida	2 (20%)	2 (4%)	1 (4%)	5 (6%)
VD	0	2 (4%)	0	2 (3%)
Ld	2 (20%)	14 (31%)	1 (4%)	17 (22%)
BP	0	9 (20%)	2 (9%)	11 (14%)
VTD	0	0	2 (9%)	2 (3%)
TCD	1 (10%)	1 (2%)	0	2 (3%)
VAMP-TCD	0	2 (4%)	1 (4%)	3 (4%)
VCD+ poliquimioterapia	0	0	1 (4%)	1 (1%)
VCD	1 (10%)	3 (7%)	0	4 (5%)
VMP	0	0	1 (4%)	1 (1%)
PoD	0	2 (4%)	9 (39%)	11 (14%)
PoD-Filanesib	0	0	1 (4%)	1 (1%)
BVD	0	1 (2%)	0	1 (1%)
KRD	0	1 (2%)	2 (9%)	3 (4%)
Daratumumab	0	1 (2%)	0	1 (1%)
IRD	0	1 (2%)	0	1 (1%)
Total				
Poliquimioterapia	4 (40%)	14 (31%)	4 (17%)	22 (28%)
Nuevos Tratamientos	6 (60%)	31 (69%)	19 (83%)	56 (72%)

La Figura 7 y la Tabla 24 muestran de forma esquemática los tratamientos administrados a los 39 pacientes que reciben tratamiento de quinta línea y que, en su mayor parte, incluyen esquemas basados en nuevos fármacos (86%), aunque también hay una proporción relevante (11%) que recibieron tratamiento con intención paliativa o de control sintomático con ciclofosfamida asociada a esteroides. Los pacientes que no reciben tratamiento de 5º línea (337 pacientes) se debe a que se mantienen en remisión (144 pacientes, 43%) o han progresado y/o fallecido sin llegar a recibir tratamiento de 4º línea (173 pacientes, 51%). En 20 pacientes desconocemos su evolución por falta de seguimiento.

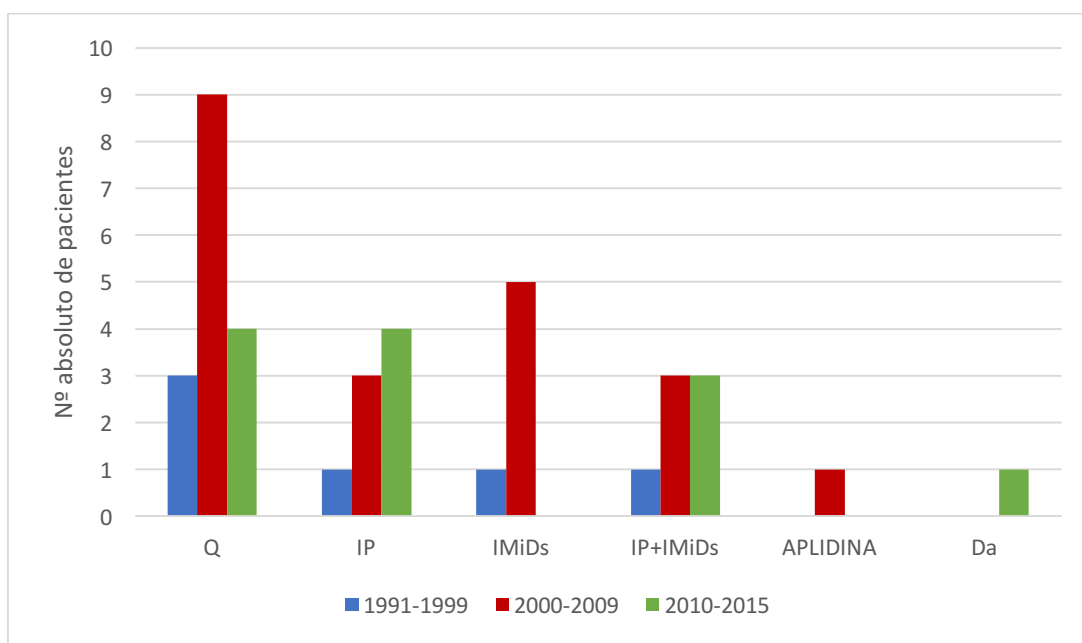


Figura 7. Tratamiento de 5º línea: Esquemas de tratamiento utilizado en la quinta línea en los diferentes periodos en los que se ha dividido la serie (1991-1999; 2000-2009, 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes. Q: basado en quimioterapia, PQV: quimioterapia asociado a bortezomib, IP: basado en inhibidores del proteosoma, IMiDs: basado en agentes inmunomoduladores, IP + IMiDs: basado en la asociación de un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador, Da: daratumumab.

Tabla 24. Esquemas de quinta línea administrados en el conjunto de la serie y por periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes y en porcentaje.

MP: melfalán, prednisona; VD: bortezomib, dexametasona; Ld: lenalidomida, dexametasona; BP: bendamustina, prednisona; VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona; TCD: talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona; KD: carfilzomib, dexametasona; KRD: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona; PoD: pomalidomida, dexametasona.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 6)	Grupo B: 2000-2009 (n = 21)	Grupo C: 2010-2015 (n = 12)	Total (n = 39)
Poliquimioterapia	0	1 (5%)	1(8%)	2 (5%)
MP	1 (17%)	0	0	1 (3%)
Ciclofosfamida/Prednisona	2 (33%)	5 (24%)	3 (25%)	10 (26%)
Talidomida	0	1 (5%)	0	1 (3%)
VD	0	2 (10%)	1 (8%)	3 (8%)
Ld	1 (17%)	2 (10%)	0	3 (8%)
BP	0	3 (14%)	0	3 (8%)
VTD	1 (17%)	2 (10%)	1 (8%)	4 (10%)
TCD	0	1 (5%)	0	1 (3%)
VCD	0	1 (5%)	0	1 (3%)
VMP	0	0	1 (8%)	1 (3%)
Aplidina-dexametasona	0	1 (5%)	0	1 (3%)
KD	1 (17%)	0	2 (17%)	3 (8%)
KRD	0	1 (5%)	2 (17%)	3 (8%)
Daratumumab	0	0	1 (8%)	1 (3%)
PoD	0	1 (5%)	0	1 (3%)
Total				
Poliquimioterapia	3 (50%)	9 (43%)	4 (33%)	16 (41%)
Nuevos Tratamientos	3 (50%)	12 (57%)	8 (67%)	23 (59%)

Los esquemas de tratamiento como parte de la sexta, séptima y octava línea, se administraron solo a 16, 10 y 4 pacientes respectivamente. En estas fases avanzadas de la enfermedad, la mayoría de los tratamientos se basan en combinaciones que incluyen nuevos fármacos.

Finalmente, la Figura 8 nos muestra un resumen del porcentaje de pacientes que recibe cada línea de tratamiento, diferenciando la época del diagnóstico y en la Figura 9 quedan reflejadas las causas por las que los pacientes no reciben la siguiente línea de tratamiento según el grupo diagnóstico.

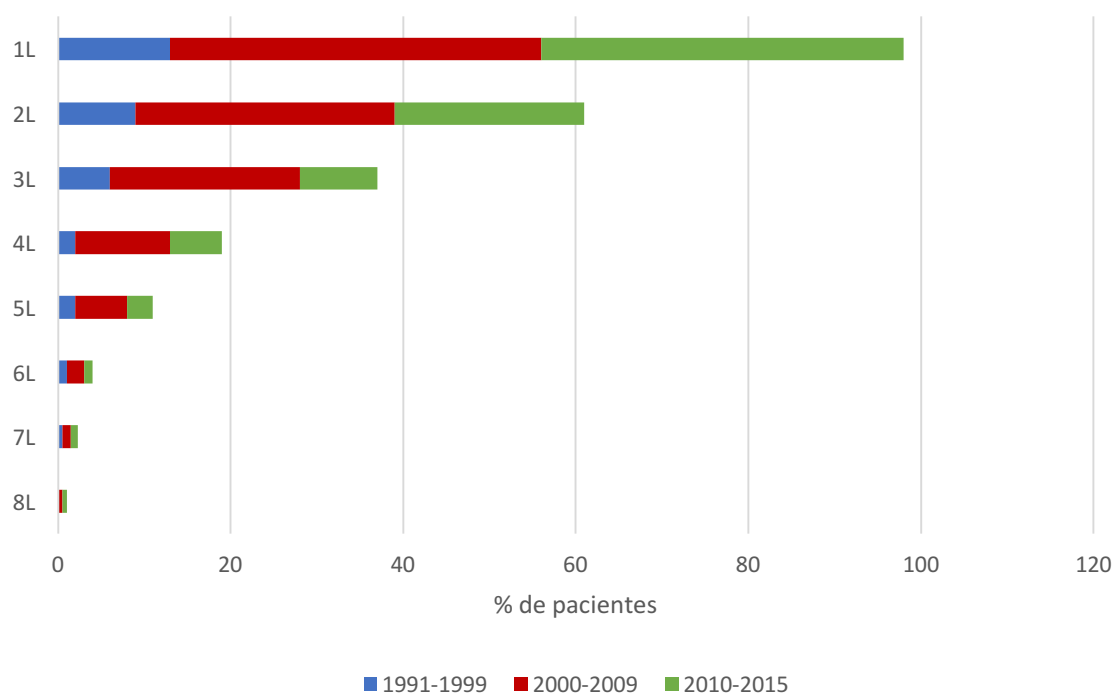
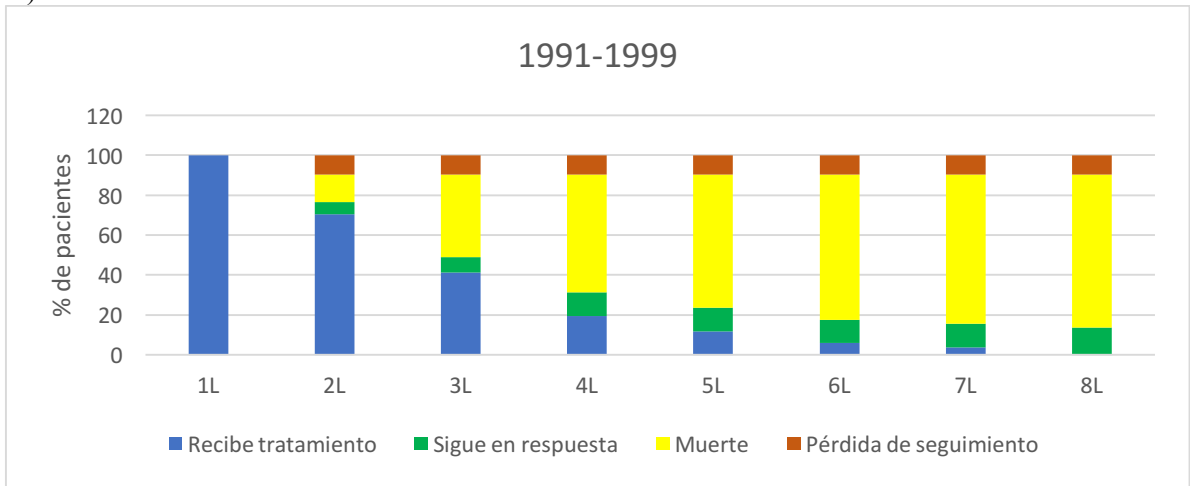
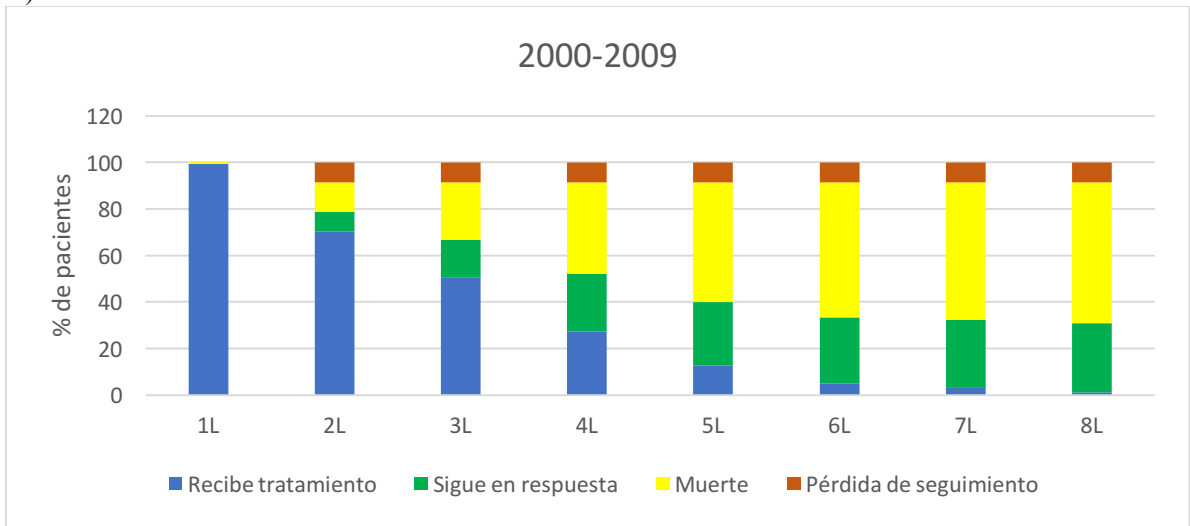


Figura 8. Porcentaje total de pacientes que recibe cada línea de tratamiento. Porcentaje de los pacientes que recibe cada línea de tratamiento; el conjunto de la serie se ha separado por los diferentes periodos atendiendo a la fecha en la que se estableció el diagnóstico del MM (1991-1999; 2000-2009, 2010-2015).

A)



B)



C)

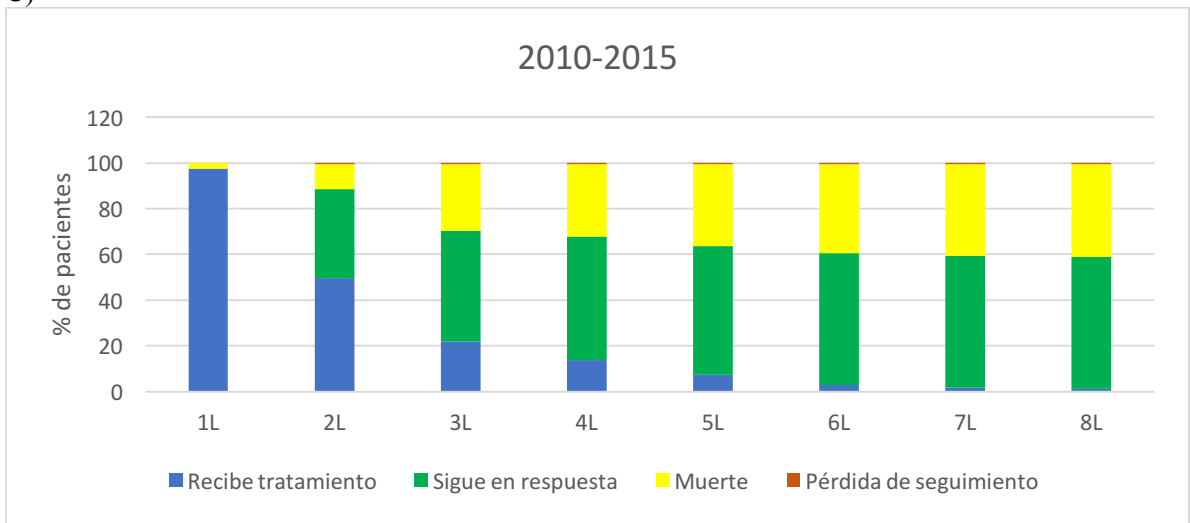


Figura 9. Causas que condicionan que no se administre la siguiente línea de tratamiento, según la fecha en la que se estableció el diagnóstico del MM: A) 1991-1999; B) 2000-2009; C) 2010-2015.

Primer Objetivo: ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMIELOMA IMPLEMENTADA A LO LARGO DEL TIEMPO

El análisis de los resultados en cuanto a respuesta y supervivencia se ha realizado sobre los 376 pacientes que reciben tratamiento de primera línea y que, de forma similar a lo expuesto en la descripción general de la serie, hemos dividido en tres grupos atendiendo a la fecha en la que se estableció el diagnóstico de MM (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009 y Grupo C: 2010-2015). El seguimiento de los pacientes se ha prolongado hasta mayo de 2017.

Pacientes trasplantados en 1º línea

Durante todo el periodo de estudio el trasplante autólogo de PH ha formado parte del tratamiento de primera línea de los pacientes más jóvenes y sin comorbilidades. En la Tabla 25 se muestran los datos de respuesta en relación con el trasplante dependiendo del periodo de tiempo en el que el enfermo fue diagnosticado. Los aspectos más relevantes a destacar son:

- En la valoración pretrasplante, la proporción de pacientes que alcanzan al menos una situación de RP (RG) es similar en los tres grupos, sin embargo, en las épocas más recientes, se produce un incremento estadísticamente significativo de la proporción de enfermos que alcanzan RC (12%, 21%, 42% en los grupos A, B y C, respectivamente; $p=0.011$).
- Tanto los pacientes que no se trasplantan por la progresión o se trasplantan a pesar de esta situación disminuyen a lo largo del tiempo. Encontramos solo 1 paciente en el grupo A que se trasplanta en progresión (ninguno en el grupo B y C). Los pacientes que fueron considerados candidatos a trasplante, pero este no se realiza por encontrarse en progresión son: 10 pacientes en el grupo A (30%), 6 pacientes en el grupo B (7%) y 5 pacientes en el grupo C (6%).
- El TPH realizado al completar el tratamiento de inducción consigue un incremento de la tasa de RC independientemente del periodo de tiempo en el que se realizó el trasplante. De forma global vemos como la tasa de RC mejora de un 28% pretrasplante a un 51% postrasplante. Aunque se aprecia una mejora en la tasa de RC

postrasplante entre los diferentes periodos de tiempo, estas diferencias no llegan a alcanzar la significación estadística (29%, 48%, 60% en los grupos A, B y C respectivamente).

- Cinco pacientes fallecen precozmente (antes del día +100) por toxicidad relacionada con el trasplante, sin que se aprecien diferencias en la mortalidad relacionada con el procedimiento entre los distintos periodos analizados.

Tabla 25. Impacto del trasplante de progenitores en la evolución de la calidad de la respuesta en el tratamiento de primera línea; se compara la tasa de respuesta previa a la realización del trasplante de progenitores hematopoyéticos (preTPH) con la valoración a los 3 meses del procedimiento (posTPH) para el conjunto de la serie y por periodos, según la fecha de diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

PG: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; RC: remisión completa; RG: respuesta global.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 17)	Grupo B: 2000-2009 (n = 73)	Grupo C: 2010-2017 (n = 68)	<i>P</i>	Total (n = 158)
PG preTPH/posTPH	1 (6%) / 1 (6%)	0 / 3 (4%)	0 / 2 (3%)	-/ 0.816	1(0.6%)/6(4%)
EE preTPH/posTPH	1(6%) / 0	6 (8%) / 0	7 (10%) / 1 (1%)	0.820/ -	14(9%)/1(0.6%)
RP preTPH/posTPH	13 (76%) / 10 (59%)	51 (69%) / 32 (45%)	33 (48%) / 23 (33%)	0.014/ 0.102	97(62%)/65(41%)
RC preTPH/posTPH	2 (12%) / 5 (29%)	16 (21%) / 36 (48%)	28 (42%) / 40 (60%)	0.011/ 0.107	46(28%)/81(51%)
RG preTPH/posTPH	15 (88%) / 15 (88%)	67 (92%) / 68 (93%)	61 (90%) / 63 (93%)	0.844/ 0.991	143(90%)/146(92%)
Éxito precoz (+100)	1 (5.8%)	2 (2.7%)	2 (2.9%)	0.793	5(3.1%)

Para valorar el impacto del tratamiento de inducción en primera línea, en cuanto a movilización de PH e injerto postrasplante, disponemos de información detallada de 125 pacientes que recibieron al menos un trasplante autólogo de PH como tratamiento de primera línea. Según el tratamiento recibido en inducción se clasificaron en 2 grupos: Grupo A (n= 42; 34%), aquellos que recibieron MP (n=4) o poliquimioterapia (n= 38), y Grupo B (n= 83; 66%), en los que se incluyeron los pacientes que recibieron inducción con PQV (n= 22), VD (n= 5), VCD (n= 22), BVD (n= 5), PAD (n= 12), TD (n=1), VTD (n=4), VRD (n=12). La mediana de edad global fue de 60 años (intervalo: 29-69) y no observamos diferencias significativas en las características demográficas (edad, sexo, tipo de MM, estadio D-S) entre los grupos A y B. Sin embargo, un mayor porcentaje de

pacientes consiguieron RC con el tratamiento de inducción basado en nuevas terapias frente a poliquimioterapia (41% vs 14%; $p = 0.002$).

El primer intento de movilización se realizó con G-CSF en 109 pacientes (87%), de los cuales 21 pacientes recibieron dosis bajas (G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) y 88 pacientes dosis altas (G-CSF 15-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). Además de G-CSF, se utilizaron otros abordajes de movilización como la asociación de G-CSF con quimioterapia en 12 pacientes (10%): 4 con ciclofosfamida, 5 con taxol y 3 con ciclofosfamida y taxol. Dos pacientes se movilizaron con taxol exclusivamente (1.5%) y otros 2 pacientes con G-CSF asociado a plerixafor (1.5%). De los 125 pacientes, en 22 casos se precisó un segundo intento debido a que, en la primera ocasión, presentaron un fracaso en la movilización (16 enfermos) o una colecta de células CD34+ mediante aféresis insuficiente (6 casos). En los pacientes que precisaron de una 2º movilización tenemos información del esquema utilizado en 21 de ellos, que fue principalmente mediante G-CSF asociado a taxol ($n = 11$; 52%), G-CSF asociado a taxol y ciclofosfamida ($n = 9$; 43%) y solo en un caso G-CSF asociado a plerixafor (5%).

Con el objetivo de evitar factores de confusión, analizamos si hubo diferencias en los resultados de la movilización según el tratamiento de inducción recibido, seleccionando los pacientes que recibieron exclusivamente G-CSF ($n = 109$). Como vemos en la Tabla 26, no hubo diferencias significativas en cuanto a la dosis de G-CSF recibida, ni en el número de células CD34+ recogidas entre los grupos de tratamiento diferenciados. Sin embargo, en esta población de pacientes, la necesidad de un segundo intento de movilización fue significativamente más frecuente en los pacientes que habían recibido inducción con poliquimioterapia. Finalmente, si analizamos solo los pacientes que recibieron dosis altas de G-CSF (15-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) (Grupo A: $n = 23$, Grupo B: $n = 65$), no hubo diferencias significativas en el número de células CD34+ recolectadas (grupo A 3.65 ± 1.62 y grupo B 3.43 ± 1.55 ; $p = 0.399$). Sin embargo, los pacientes del grupo A precisaron un segundo intento de movilización con mayor frecuencia (39% vs 9%, $p = 0.001$).

Tabla 26. Características de la movilización de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica y su colecta mediante aféresis. Se presenta el conjunto de la serie y los subgrupos según el esquema de inducción de primera línea administrado (Grupo A: poliquimioterapia, Grupo B: nuevos tratamientos). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

	Grupo A: Poliquimioterapia (n = 32)	Grupo B: Nuevos tratamientos (n = 77)	<i>P</i>	Total (n = 109)
Dosis G-CSF (10 µg/kg/día)	9 (28%)	12 (15%)	0.131	21 (19%)
Dosis G-CSF (15-25 µg/kg/día)	23 (71%)	65 (84%)	0.131	88 (81%)
Media de células CD34+	3.17 ± 1.60	3.32 ± 1.49	0.289	3.28 ± 1.51
Segunda movilización	11 (34%)	10 (13%)	0.010	21 (19%)

El impacto del esquema de inducción en la recuperación del injerto postrasplante se ha evaluado mediante los pacientes que recibieron movilización en primera línea con G-CSF, acondicionamiento con Melfalán 200 y un inóculo $> 2 \times 10^6$ células CD34+/Kg (Grupo A: 19 casos; Grupo B: 68 casos). Con una media de células CD34+ infundidas similar en ambos grupos (A: 3.18 ± 2.12 y B: 3.22 ± 1.37 ; $p=0.612$), no observamos diferencias significativas en el día de injerto de neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/L$ (media 10.57 ± 3.45 días vs 11.09 ± 1.87 días, en grupo A y grupo B, respectivamente; $p = 0.220$) y, aunque con escasa trascendencia clínica, si constatamos diferencias significativas en el injerto de plaquetas $> 20 \times 10^9/L$ (media 12.42 ± 7.05 días vs 11.78 ± 3.04 días, grupo A y grupo B, respectivamente; $p = 0.037$).

Pacientes no trasplantados en 1º línea

En relación a los pacientes que no fueron sometidos a trasplante como parte del tratamiento de la primera línea se observa que en las épocas más recientes consiguen una mejor calidad de la respuesta de su MM, con diferencias estadísticamente significativas, como se constata por la tasa de RG y de RC alcanzadas (RG: 44%, 57%, 69%, $p = 0.021$; RC: 3%, 11%, 24%, $p = 0.005$, grupos A, B y C, respectivamente) (Tabla 27).

Tabla 27. Tasa de respuesta del tratamiento de primera línea en los pacientes no sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de *P*.

PG: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; RC: remisión completa; RG: respuesta global.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 34)	Grupo B: 2000-2009 (n = 91)	Grupo C: 2010-2017 (n = 93)	<i>P</i>	Total (n = 218)
PG	6 (18%)	5 (5%)	7 (7%)	0.085	18(8%)
EE	13 (38%)	34 (37%)	21 (22%)	0.060	68(31%)
RP	14 (41%)	42 (46%)	43 (45%)	0.864	99(45%)
RC	1 (3%)	10 (11%)	22 (24%)	0.005	33(15%)
RG	15 (44%)	52 (57%)	65 (69%)	0.021	132(60%)

Para valorar la tasa de respuestas alcanzada con la segunda línea de tratamiento, se han analizado los 234 pacientes que recibieron tratamiento tras la primera recaída o progresión (Tabla 28 y Tabla 29). En lo que se refiere a la segunda línea de tratamiento, observamos en épocas recientes un incremento estadísticamente significativo de la tasa de RG en aquellos enfermos que no reciben un TPH como parte del tratamiento de rescate (RG: grupo A: 26%, grupo B 50% y grupo C: 58%, $p= 0.016$). Por otro lado, se constata que se incrementa la tasa de RC cuando el tratamiento de segunda línea incluye la realización de un trasplante de PH autólogo.

Tabla 28. Impacto del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la evolución de la calidad de la respuesta en el tratamiento de la segunda línea. Se compara la tasa de respuesta previa a la realización del trasplante de progenitores hematopoyéticos (preTPH) con la valoración a los 3 meses del procedimiento (posTPH) para el conjunto de la serie y por periodos, según la fecha de diagnóstico de mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de P. PG: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; RC: remisión completa; RG: respuesta global.

	Grupo A: 1991-1999 (n = 13)	Grupo B: 2000-2009 (n = 22)	Grupo C: 2010-2017 (n = 9)	P	Total (n = 44)
PG preTPH/posTPH	1 (7%) / 0	0 / 0	0 / 0		1(2%) / 0
EE preTPH/posTPH	2 (15%) / 3 (23%)	2 (9%) / 0	3 (33%) / 0	0.245/-	7 (16%) / 3 (7%)
RP preTPH/posTPH	9 (69%) / 6 (46%)	14 (63%) / 6 (27%)	5 (55%) / 5 (55%)	0.807/0.273	28 (6%) / 17 (38%)
RC preTPH/posTPH	1 (7%) / 3 (23%)	6 (27%) / 13 (59%)	1 (11%) / 2 (22%)	0.288/0.049	8 (18%) / 18 (41%)
RG preTPH/posTPH	10 (77%) / 9 (69%)	20 (90%) / 19 (86%)	6 (66%) / 7 (77%)	0.244/0.524	36 (82%) / 35 (80%)
Exitus +100	1 (7%)	3 (13%)	1 (11%)	0.883	5 (11%)
ND	0 / 0	0 / 0	0 / 1 (11%)		0 / 1(2%)

Tabla 29. Tasa de respuesta del tratamiento de segunda línea sin trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados en número absoluto de pacientes, porcentaje y valor de P.

PG: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; RC: remisión completa; RG: respuesta global

	Grupo A: 1991-1999 (n = 23)	Grupo B: 2000-2009 (n = 94)	Grupo C: 2010-2017 (n = 73)	P	Total (n = 190)
PG	4 (17%)	14 (15%)	15 (21%)	0.600	33 (17%)
EE	13 (56%)	32 (34%)	13 (18%)	0.002	58 (31%)
RP	5 (22%)	34 (35%)	31 (42%)	0.163	70 (36%)
RC	1 (4%)	13 (14%)	12 (17%)	0.319	26 (14%)
RG	6 (26%)	47 (50%)	43 (58%)	0.016	96 (50%)
ND	0	1 (1%)	2 (3%)		3 (1%)

A partir de la 3^o línea la tasa de respuestas disminuye considerablemente. Sólo 11 pacientes reciben trasplante autólogo de PH como parte del tratamiento de rescate en estas fases más avanzadas de la enfermedad (3^a línea o superior), por lo que no se ha realizado un análisis específico de esta circunstancia. De forma genérica se observa como las tasas de RG oscilan entre el 20-38%, y la proporción de pacientes que alcanzan RC es inferior al 10% (Tabla 30).

Tabla 30. Tasa de respuestas del conjunto de la serie tras la segunda recaída.

PG: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; RC: remisión completa; RG: respuesta global; ND: no disponible.

	3° línea (n = 140)	4° línea (n = 78)	5° línea (n = 39)	6° línea (n = 16)	7° línea (n = 10)	8° línea (n = 4)
PG	36 (26%)	28 (36%)	14 (36%)	6 (37%)	3 (30%)	2 (50%)
EE	50 (36%)	20 (26%)	15 (38%)	6 (37%)	5 (50%)	1 (25%)
RP	41 (29%)	24 (30%)	7 (18%)	4 (25%)	1 (10%)	1 (25%)
RC	11 (8%)	6 (8%)	3 (8%)	0	1 (10%)	0
RG	52 (37%)	30 (38%)	10 (26%)	4 (25%)	2 (20%)	1 (25%)
ND	2 (1%)	0	0	0	0	0

Por otra parte, se evaluaron las variables dependientes de tiempo (SG, SLP y SLP2) en los diferentes grupos de enfermos en los que hemos dividido la serie atendiendo a la fecha del diagnóstico (grupo A: 1991-1999; grupo B: 2000-2009 y grupo C: 2010-2015). Los hallazgos más relevantes han sido:

- Los pacientes menores de 66 años del grupo C todavía no han tenido tiempo de seguimiento suficiente para alcanzar la mediana de SG y SLP2.
- Aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística, se aprecia un incremento en los parámetros de SG y SLP2 entre los pacientes menores de 66 años del grupo B respecto al A.
- En relación a los pacientes mayores de 65 años, se aprecia un incremento de las tasas de SG, SLP y SLP2, en las épocas más recientes, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística.
- En pacientes sometidos a TPH, la SLP a los 5 años es del 17.7% y a los 10 años del 6.6%. Mientras, en el grupo de pacientes que no recibe TPH, la SLP a los 5 años es del 2.3% y solo de un 0.4% a los 10 años.
- La mediana de SLP se reduce progresivamente con cada línea de tratamiento recibida, siendo tras la 2° línea de 11 meses, tras la 3° línea de 7 meses, tras la 4° línea de 5 meses, tras la 5° y 6° línea de 2 meses y tras la 7° línea de 4 meses.

En la Tabla 31 y Figura 10 y 11 se encuentran resumidos y representados los datos de SG según la edad de los pacientes al diagnóstico.

Tabla 31. Supervivencia global (SG) en meses, del conjunto de la serie y por los diferentes periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados como mediana (IC 95%), y valor de *P*.
NA: no alcanzada.

	Grupo A: 1991-1999	Grupo B: 2000-2009	Grupo C: 2010-2017	<i>P</i>	Total
Pacientes \leq 65 años	n = 33	n = 87	n = 79		n = 199
SG	53 (39-66)	97 (74-119)	NA	0.629	93 (65-120)
Pacientes > 65 años	n = 18	n = 77	n = 82		n = 177
SG	23 (0-45)	39 (33-45)	48 (35-61)	0.197	41 (36-46)

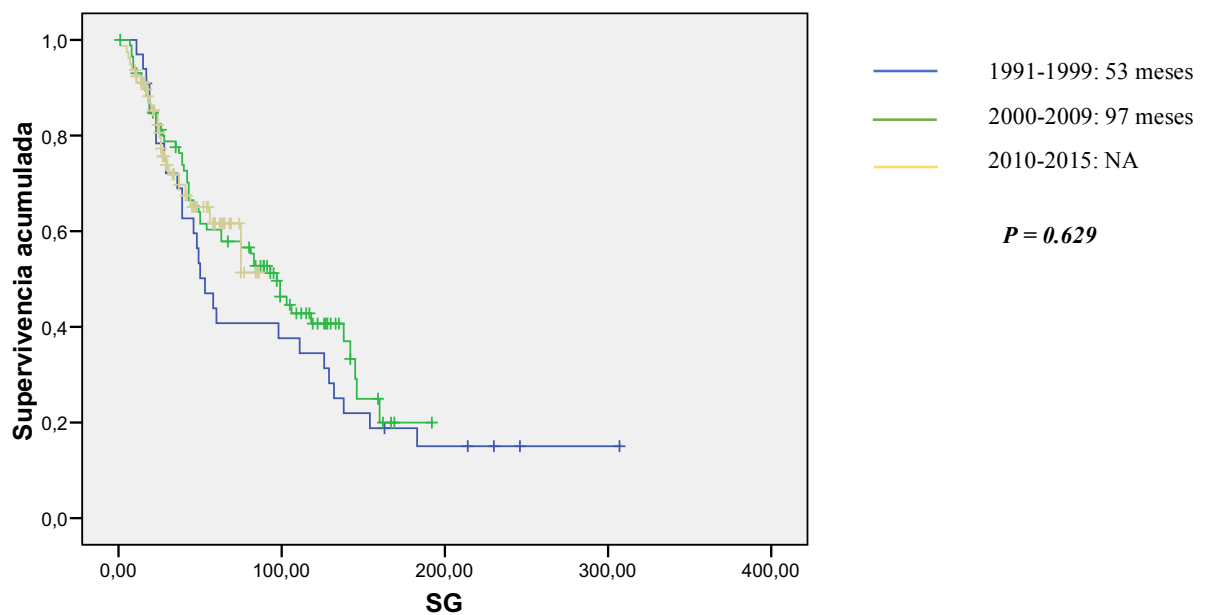


Figura 10. Supervivencia global para los pacientes con edad \leq 65, según los diferentes periodos en los que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. 1991-1999 (n=33), 2000-2009 (n=87), 2010-2015 (n=79).

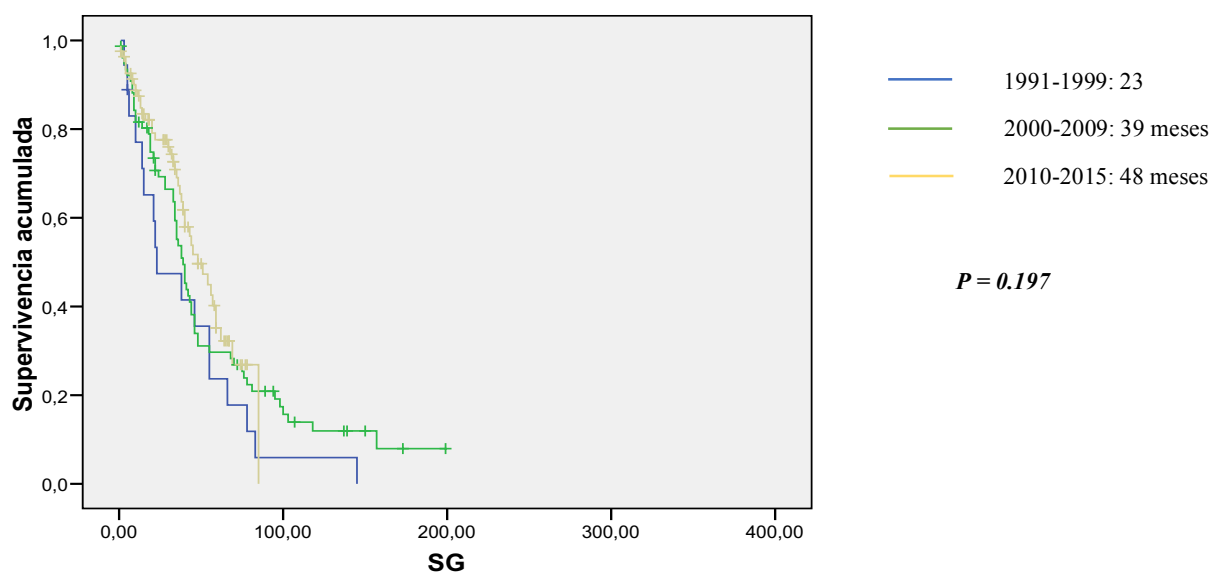


Figura 11. Supervivencia global para los pacientes con edad > 65 años, según los diferentes periodos en los que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. 1991-1999 (n=18), 2000-2009 (n=77), 2010-2015 (n=82).

En la Tabla 32 y Figura 12 y 13 se encuentran resumidos y representados los datos de SLP según hayan recibido o no TPH en 1º línea.

Tabla 32. Supervivencia libre de progresión (SLP) en meses, del conjunto de la serie y por los diferentes periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados como mediana (IC 95%).y valor de *P*. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

	Grupo A: 1991-1999	Grupo B: 2000-2009	Grupo C: 2010-2017	<i>P</i>	Total
Pacientes que reciben TPH 1º línea	n = 17	n = 73	n = 68		n = 158
SLP	31 (8-54)	43 (28-58)	47 (33-61)	0.473	43 (33-53)
Pacientes que no reciben TPH 1º línea	n = 34	n = 91	n = 93		n = 218
SLP	15 (10-19)	15 (11-19)	19 (16-21)	0.218	17 (15-19)

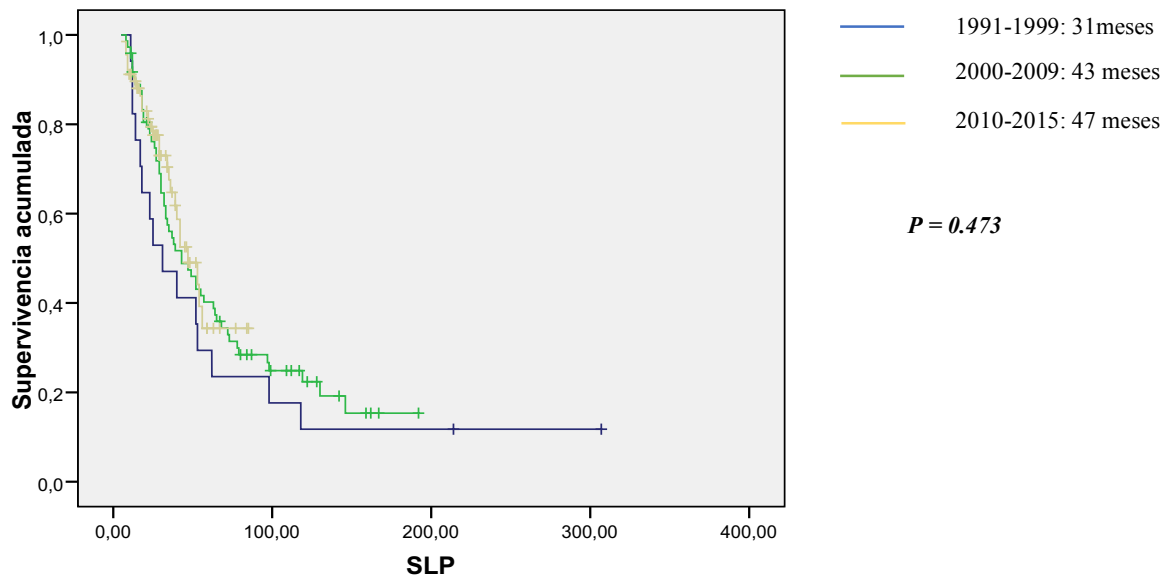


Figura 12. Supervivencia libre de progresión para los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte del tratamiento de la primera línea, según los diferentes periodos en los que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. 1991-1999 (n=17), 2000-2009 (n=73), 2010-2015 (n=68).

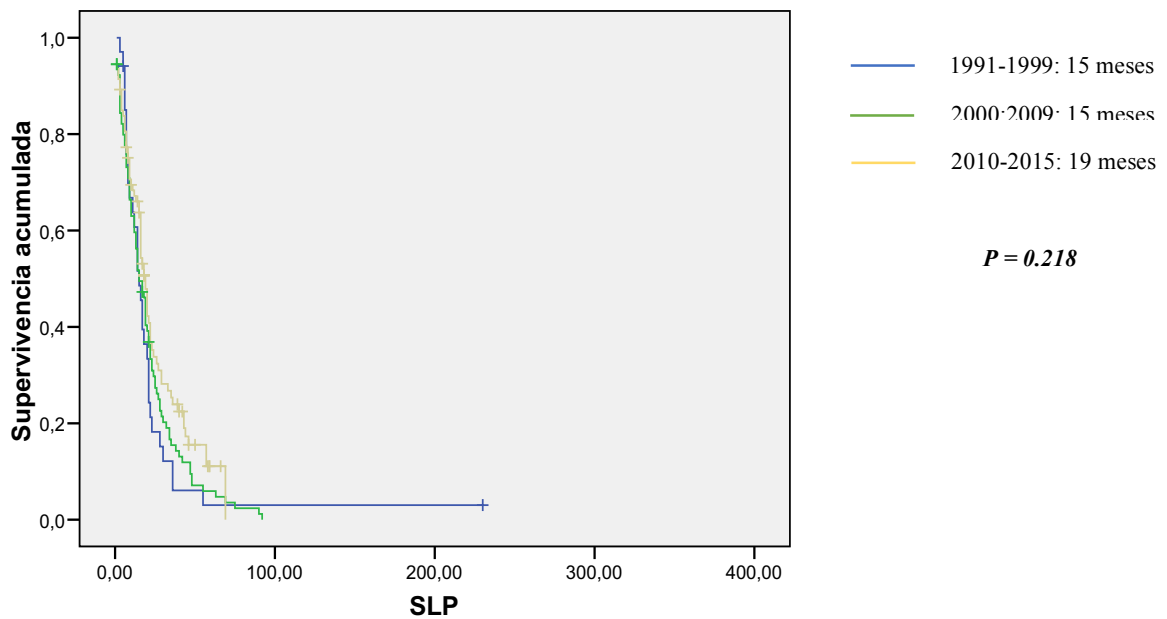


Figura 13. Supervivencia libre de progresión para los pacientes que no reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte del tratamiento de la primera línea, según los diferentes periodos en los que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. 1991-1999 (n=34), 2000-2009 (n=91), 2010-2015 (n=93).

En la Tabla 33 y Figura 14 y 15 se encuentran resumidos y representados los datos de SLP2 según la edad de los pacientes al diagnóstico.

Tabla 33. Supervivencia libre de progresión 2 (SLP2) en meses, del conjunto de la serie y por los diferentes periodos, según la fecha del diagnóstico de mieloma múltiple. Se incluye información del conjunto de la serie y de los diferentes periodos, según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015). Resultados expresados como mediana (IC 95%).y valor de *P*.
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

	Grupo A: 1991-1999	Grupo B: 2000-2009	Grupo C: 2010-2017	<i>P</i>	Total
Pacientes \leq 65 años	n = 33	n = 87	n = 79		n = 199
SLP2	48 (36-60)	70 (55-85)	NA	0.906	66 (49 – 83)
Pacientes > 65 años	n = 18	n = 77	n = 82		n = 177
SLP2	23 (16-30)	32 (26-38)	44 (31-57)	0.052	35 (30-40)

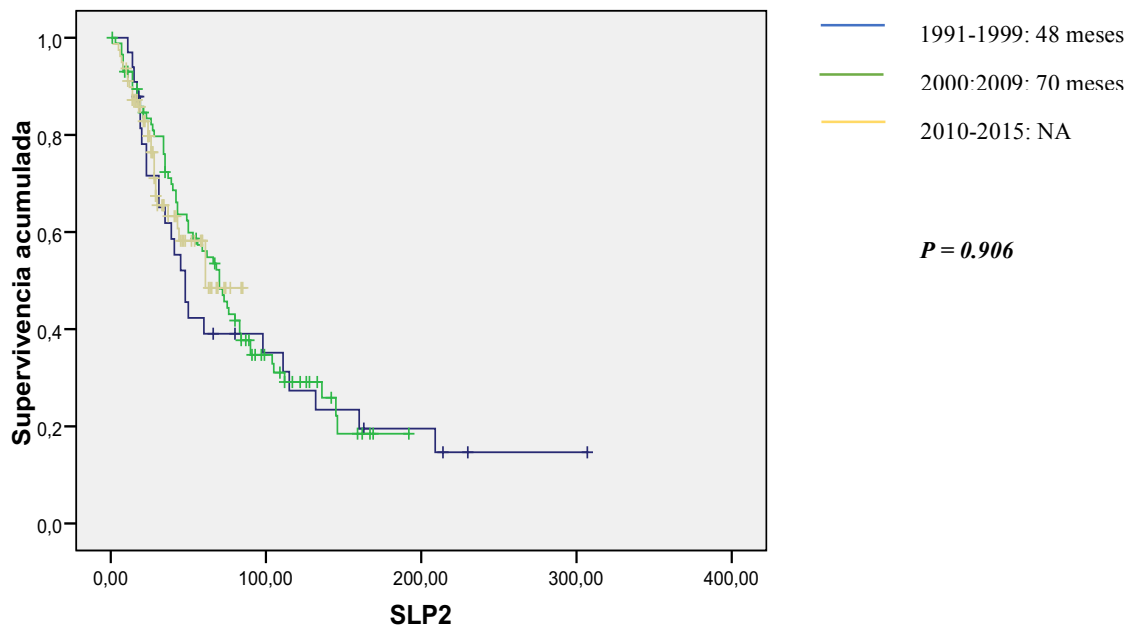


Figura 14. Supervivencia libre de progresión 2 para los pacientes con edad \leq 65 años, según los diferentes periodos en los que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. 1991-1999 (n=33), 2000-2009 (n=87), 2010-2015 (n=79).

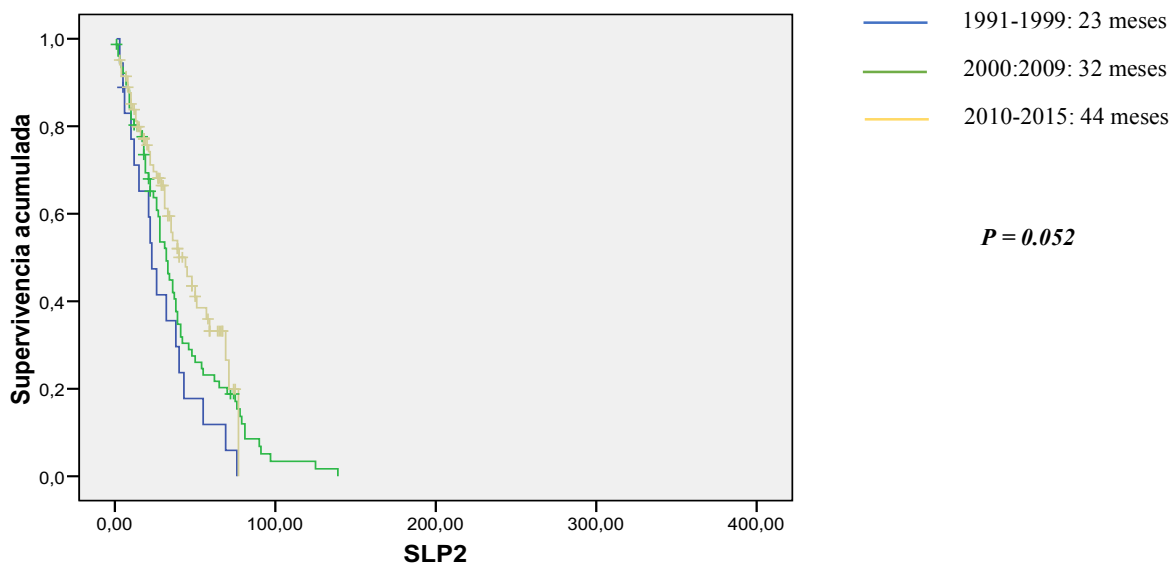


Figura 15. Supervivencia libre de progresión 2 para los pacientes para los pacientes con edad > 65 años, según los diferentes periodos en los que se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple. 1991-1999 (n=18), 2000-2009 (n=77), 2010-2015 (n=82).

Finalmente, hemos evaluado los factores presentes en el momento del diagnóstico de la hemopatía y que pudieran tener impacto en la SG (Tabla 34 y Tabla 35). Para los pacientes menores de 66 años, el diagnóstico de LCP primaria, la presencia de hipercalcemia o la constatación de amiloidosis influyeron negativamente en la SG. Este mismo análisis realizado para los pacientes mayores de 65 años mostró que el antecedente de AIT/Ictus previo o el debut con insuficiencia renal condicionaba una peor supervivencia.

Tabla 34. Factores de riesgo que influyen en la supervivencia global al diagnóstico en pacientes ≤ 65 años según el análisis uni- y multivariado. Grupos según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015).

HTA: hipertensión; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DLP: dislipemia; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; AIT: accidente isquémico transitorio; BJ: Bence Jones; LCP: leucemia de células plasmáticas; ISS: *International Staging System*; DS: estadio Durie y Salmon.

	Análisis univariante HR (95% CI); <i>P</i>	Análisis multivariante HR (95% CI); <i>P</i>
Grupo diagnóstico A, B o C	0.956 (0.458 – 1.994); 0.905	
Sexo femenino	0.458 (0.147 – 1.431); 0.179	
HTA	0.919 (0.369 – 2.293); 0.857	
DM2	1.563 (0.366 – 6.666); 0.546	
DLP	1.024 (0.330 – 3.177); 0.967	
Hábito tabáquico	0.955 (0.373 – 2.448); 0.924	
Obesidad	0.905 (0.342 – 2.397); 0.841	
ETV previa	6.303 (0.371 – 107.062); 0.203	
AIT/Ictus previo	6.664 (0.515 – 86.296); 0.147	1.375 (0.188 – 10.062); 0.754
Insuficiencia cardíaca	0.658 (0.024 – 18.104); 0.804	
Neoplasia previa	1.144 (0.213 – 6.136) 0.875	
Subtipo IgG	1.075 (0.037 – 30.834); 0.966	
Subtipo IgA	0.925 (0.025 – 33.636); 0.966	
Subtipo BJ	2.145 (0.065 – 71.118); 0.669	
LCP primaria	10.750 (0.936 – 123.442); 0.057	3.169 (1.248 – 8.050); 0.015
ISS 3	1.522 (0.455 – 5.093); 0.495	
DS III	2.398 (0.712 – 8.072); 0.158	
Proteinuria > 500 mg/24 h	0.570 (0.232 – 1.399); 0.220	
Hipercalcemia	3.123 (1.063 – 9.171); 0.038	2.544 (1.320 – 4.903); 0.005
Insuficiencia renal	0.212 (0.038 – 1.197); 0.079	0.941 (0.494 – 1.796); 0.855
Anemia	1.905 (0.658 – 5.512); 0.235	
Lesiones líticas	4.526 (0.857 – 23.902); 0.075	2.701 (1.316 – 5.544); 0.007
Plasmocitomas	1.959 (0.755 – 5.079); 0.167	
Depósito de amiloide	14.150 (1.200 – 166.831); 0.035	5.058 (1.464 – 17.478); 0.010

Tabla 35. Factores de riesgo que influyen en la supervivencia global al diagnóstico en pacientes > 65 años según el análisis uni- y multivariado. Grupos según la fecha de diagnóstico del mieloma múltiple: (Grupo A: 1991-1999; Grupo B: 2000-2009; Grupo C 2010-2015).

HTA: hipertensión; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DLP: dislipemia; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; AIT: accidente isquémico transitorio; BJ: Bence Jones; LCP: leucemia de células plasmáticas; ISS: *International Staging System*; DS: estadio Durie y Salmon.

	Análisis univariante HR (95% CI); P	Análisis multivariante HR (95% CI); P
Grupo diagnóstico A, B o C	0.966 (0.524 – 1.778); 0.911	
Sexo femenino	0.991 (0.361 – 2.724); 0.986	
HTA	1.546 (0.598 – 3.997); 0.368	
DM2	0.685 (0.294 – 1.596); 0.381	
DLP	0.550 (0.219 – 1.379); 0.202	
Hábito tabáquico	0.540 (0.155 – 1.881); 0.333	
Obesidad	0.572 (0.207 – 1.577); 0.280	
ETV previa	22.121 (1.308 – 374.054); 0.032	1.286 (0.309 – 5.350); 0.729
AIT/Ictus previo	3.881 (1.117 – 13.490); 0.033	1.799 (1.040 – 3.114); 0.036
Cardiopatía isquémica	1.869 (0.664 – 5.256); 0.236	
Insuficiencia cardíaca	0.329 (0.063 – 1.716); 0.187	
Neoplasia previa	3.948 (1.310 – 11.901) 0.015	1.778 (0.859 – 3.682); 0.121
Subtipo IgG	0.531 (0.077 – 3.673); 0.522	
Subtipo IgA	0.344 (0.046 – 2.545); 0.296	
Subtipo BJ	0.591 (0.087 – 4.027); 0.591	
ISS 3	0.669 (0.226 – 1.975); 0.466	
DS III	1.411 (0.616 – 3.235); 0.416	
Proteinuria > 500 mg/24 h	1.785 (0.723 – 4.404); 0.209	
Hipercalcemia	1.119 (0.322 – 3.884); 0.859	
Insuficiencia renal	2.722 (0.912 – 8.128); 0.073	1.759 (1.176 – 2.633); 0.006
Anemia	0.501 (0.212 – 1.180); 0.114	0.901 (0.570 – 1.426); 0.657
Lesiones líticas	0.680 (0.230 – 2.013); 0.486	
Plasmocitomas	1.243 (0.530 – 2.915); 0.616	
Depósito de amiloide	0.894 (0.060 – 13.249); 0.935	

Segundo objetivo: COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Segundas neoplasias malignas primarias (SNMP)

Se ha evaluado la incidencia de SNMP en el conjunto de los 403 pacientes incluidos en el estudio, el seguimiento se ha prolongado hasta mayo de 2018. Las características de la serie han sido resumidas previamente en el apartado de resultados referido a los datos generales, no obstante, destacamos que la mediana de edad al diagnóstico era de 66 años (intervalo 24-90 años), y un 47% eran varones. Treinta y un enfermos (7.7%) presentaron una neoplasia con anterioridad a su MM y en otros 2 casos (0.5%) de forma sincrónica. En este análisis no se han tenido en cuenta los tumores benignos ni el cáncer cutáneo localizado no melanoma. La Tabla 36 muestra las características de estas neoplasias.

Intentamos valorar el impacto de las terapias dirigidas al control del MM en el desarrollo de SNMP. La Tabla 37 presenta, de forma esquemática, las características de los tratamientos administrados a la población de estudio, con una mediana de 2 líneas (intervalo 1-7), destacamos que el 84% ha recibido tratamiento con melfalán en alguna ocasión, bortezomib en el 62% de los casos, IMiD en el 44% y antraciclina o corticoides a altas dosis en el 37%; solo el 5% de los enfermos han recibido lenalidomida de forma prolongada durante más de 18 meses. El 44% de los pacientes fue sometido a TPH y se administró radioterapia en el 23% de los casos.

Durante el tratamiento, un 48% de los pacientes desarrolló toxicidad hematológica grado 3-4 con anemia (36%), trombopenia (20%) y/o neutropenia (30%).

Tabla 36. Neoplasias previas y sincrónicas en el conjunto de pacientes diagnosticados de mieloma múltiple. Distribución por sexo.

SMD: síndrome mielodisplásico.

	Varón (n = 24)	Mujer (n = 9)	Total (n = 33)
Neoplasias hematológicas previas			
Linfoma No Hodgkin B Difuso de Célula Grande	0	1 (11%)	1 (3%)
Leucemia linfática crónica	1 (4%)	0	1 (3%)
SMD con displasia multilínea	1 (4%)	0	1 (3%)
Neoplasias sólidas previas			
Próstata	8 (33%)	0	8 (24%)
Mama	7 (29%)	0	7 (21%)
Vejiga	3 (13%)	0	3 (9%)
Tiroides	0	2 (22%)	2 (6%)
Cérvix	0	2 (22%)	2 (6%)
Vesícula y vía biliar	0	1 (11%)	1 (3%)
Melanoma	1 (4%)	0	1 (3%)
Ovario	0	1 (11%)	1 (3%)
Colon	0	1 (11%)	1 (3%)
Recto	1 (4%)	0	1 (3%)
Gástrico	1 (4%)	0	1 (3%)
Neoplasias hematológicas sincrónicas			
Leucemia linfática crónica	0	1 (11%)	1 (3%)
Neoplasias sólidas sincrónicas			
Colon	1 (4%)	0	1 (3%)

Tabla 37. Tratamientos antimieloma administrados durante la evolución del conjunto de pacientes diagnosticados de mieloma múltiple.

IMiDs: agentes inmunomoduladores; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

	Total (n = 403)
Mediana líneas de tratamiento (intervalo)	2 (0-7)
IMiDs	175 (44%)
Talidomida	64 (16%)
Lenalidomida < 6 meses	55 (14%)
Lenalidomida 6-18 meses	64 (16%)
Lenalidomida >18 meses	21 (5%)
Bortezomib	247 (62%)
Antraciclinas	150 (37%)
Melfalán	335 (84%)
Corticoides a altas dosis	149 (37%)
Radioterapia	92 (23%)
TPH	177 (44%)

La mediana de seguimiento para el conjunto de la serie ha sido de 40 meses (intervalo 1-293 meses), y se han identificado 23 pacientes (5.7%) que desarrollaron una SNMP, que corresponden a neoplasias hematológicas mieloides en 13 casos: SMD (n=10), síndrome mieloproliferativo (SMP) (n=1) y LMA (n=2). Un paciente desarrolló una leucemia aguda linfoide. En estos casos, la mediana de tiempo entre el diagnóstico de MM y la SNMP hematológica fue de 49 meses (intervalo 17-168). El origen de la neoplasia de los 9 enfermos que presentan un tumor sólido fue: recto (n=2), renal (n=2), gástrico (n=1), colon (n=1), colangiocarcinoma (n=1), pulmón (n=1) y metástasis de origen desconocido (n=1). La mediana de tiempo entre el diagnóstico de MM y la SNMP no hematológica fue de 23 meses (intervalo 6-129).

La Tabla 38 muestra la información relativa a las características de la neoplasia y su distribución de acuerdo al sexo de los enfermos.

En comparación con la población general, observamos un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de SMD, incluso cuando se ajusta por sexo: RIE = casos observados (10) / casos esperados (0.275); RIE = 36.29 (IC 95% 17.28 - 62.26). Por otro lado, no se han encontrado diferencias en otros tumores malignos. Los riesgos relativos se informan en la Tabla 39.

Tabla 38. Distribución por sexo de las segundas neoplasias malignas primarias diagnosticadas en el conjunto de pacientes con mieloma múltiple.

SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo.

	Varón (n = 14)	Mujer (n = 9)	Total (n = 23)
Neoplasias hematológicas			
SMD	5 (36%)	5 (56%)	10 (43%)
SMP	1 (7%)	0	1 (4%)
Leucemia aguda	2 (14%)	1 (11%)	3 (13%)
Neoplasias Sólidas			
Gástrico	1 (7%)	0	1 (4%)
Colon	1 (7%)	0	1 (4%)
Recto	0	2 (22%)	2 (9%)
Vesícula y vía biliar	0	1 (11%)	1 (4%)
Pulmón	1 (7%)	0	1 (4%)
Renal	2 (14%)	0	2 (9%)
Metástasis de origen desconocido	1 (7%)	0	1 (4%)

Tabla 39. Riesgo relativo para el desarrollo de los diferentes tipos de segundas neoplasias malignas primarias en el conjunto de pacientes diagnosticados de mieloma múltiple comparado con la población general de la Región de Murcia.

SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; LA: leucemia aguda.

	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>Ambos sexos</i>
Neoplasias Hematológicas			
SMD (n=10)	34.26 (IC 95% 10.81 - 70.87)	38.56 (IC 95% 12.17 - 79.77)	36.29 (IC 95% 17.28 - 62.26)
SMP (n=1)	15.93 (IC 95% 0.01 - 62.44)		
LA (n=3)	7.82 (IC 95% 0.74 - 22.41)	5.06 (IC 95% 0 - 19.83)	
Tumores Sólidos			
Gástrico (n=1)	2.73 (IC 95% 0 - 10.69)		
Colon (n=1)	0.99 (IC 95% 0 - 3.89)		
Recto (n=2)		5.53 (IC 95% 0.52 - 15.84)	
Vesícula y vía biliar (n=1)		9.65 (IC 95% 0 - 37.82)	
Pulmón (n=1)	0.55 (IC 95% 0 - 2.17)		
Renal (n=2)	8.01 (IC 95% 0.76 - 22.97)		

De los 13 enfermos que desarrollaron en su evolución una neoplasia mieloide relacionada con el tratamiento (NMRT), 10 pacientes (77%) presentaron, en el momento del diagnóstico de la SNMP hematológica, un cariotipo complejo, característica que indica un pronóstico adverso. En este sentido, la SG tras el diagnóstico de la NMRT fue de 4 meses (intervalo 1-34 meses) y, en estos pacientes, las dos causas principales de muerte fueron infección (64%) o progresión a LMA (27%). En el Anexo está disponible información adicional sobre estos pacientes.

Evaluamos el impacto que el tratamiento antimieloma administrado al paciente podría haber tenido en el desarrollo de NMRT. En primer lugar, constatamos que, 10 de los 280 enfermos (3.6%) que tuvieron acceso a los nuevos fármacos antimieloma (inhibidores del proteosoma y agentes inmunomoduladores) desarrollaron una NMRT y, en el otro sentido, 3 de 123 casos (2.4%) que no recibieron este tipo de fármacos presentaron esta grave complicación.

Investigamos los factores de riesgo asociados al desarrollo de NMRT y, mediante el análisis de regresión de Fine y Gray, constatamos que el tratamiento con lenalidomida >18 meses se asocia con un mayor riesgo de NMRT (Tabla 40).

Tabla 40. Análisis multivariable de Fine y Gray para factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento.

	Análisis Multivariable HR (IC 95%); <i>P</i>
Sexo (mujer)	2.856 (0.346 - 23.578); 0.330
Trasplante de PH	2.427 (0.261 - 22.529); 0.435
Antraciclinas	0.149 (0.109 - 2.028); 0.153
Radioterapia	2.677 (0.751 - 9.539); 0.129
Melfalán	0.310 (0.020 - 4.672); 0.398
Bortezomib	0.986 (0.949 - 10.253); 0.991
Lenalidomida > 18 meses	10.499 (1.503 - 73.318); 0.018
Trombocitopenia grado 3-4	0.857 (0.372 - 19.737); 0.923
Neutropenia grado 3-4	1.175 (0.037 - 36.471); 0.927
Anemia grado 3-4	8.223 (0.872 - 77.505); 0.066

Eventos infecciosos

En este apartado quisimos valorar si las modificaciones introducidas en la terapia para el MM a lo largo del seguimiento de nuestra población de estudio han tenido algún impacto en el patrón de las infecciones presentadas por los enfermos. El análisis se ha realizado sobre los 376 pacientes que recibieron tratamiento de primera línea, de los que en 211 casos (56%) esta terapia inicial se basaba en esquemas con nuevos fármacos, mientras que los 165 pacientes restantes (44%) recibieron terapias basadas en citostáticos clásicos. Como se ha descrito en la metodología del estudio, el seguimiento de cada caso se ha prolongado hasta que se presentase alguna de las siguientes circunstancias: segunda recaída, fallecimiento o última consulta que, en los pacientes sin eventos previos, se consideró diciembre de 2015. La mediana de seguimiento fue de 11 meses (intervalo 1-283), el 46% de los pacientes eran de sexo masculino y la mediana de edad del conjunto de pacientes fue de 65 años (intervalo 24-90).

Durante el periodo que va desde el momento del diagnóstico del MM hasta que el paciente presenta la primera progresión o, en los casos que aplica, el último seguimiento, se han identificado 155 episodios infecciosos que corresponden a 111 pacientes. De los pacientes que presentaron un proceso infeccioso, en 44 casos el evento ocurrió mientras recibían poliquimioterapia, que supone el 26% del total de los enfermos que recibieron estos esquemas. Cuando evaluamos lo ocurrido con la terapia de 1ª línea con nuevos fármacos, constatamos que 67 casos (31% de los tratados con estos esquemas) sufrieron una infección. En definitiva, el tipo de tratamiento antimieloma administrado (quimioterapia clásica *versus* nuevos fármacos) no condicionó la incidencia de infección (26% *vs* 31%, respectivamente; $p = 0.169$).

En cuanto a los episodios infecciosos, 12 ocurrieron en el momento del diagnóstico de MM. El tiempo medio para desarrollar la primera infección tras el inicio del tratamiento de inducción (143 episodios) fue de 3 meses. Sesenta y cinco episodios ocurrieron mientras recibían poliquimioterapia y 78 mientras recibían nuevos fármacos. La severidad de las infecciones (grado 3) fue superior cuando ocurrieron en los enfermos que recibieron esquemas con quimioterapia (60% *vs* 42%; $p=0.026$). Las infecciones respiratorias de vías altas (IRVA) fueron más frecuentes con los nuevos esquemas de tratamiento, y no se observaron diferencias respecto a otros focos infecciosos (Tabla 41).

Tabla 41. Episodios infecciosos ocurridos durante la 1ª línea de tratamiento: características clínicas y severidad. Se presenta el conjunto de la serie y los subgrupos según el esquema de primera línea administrado: Grupo A: poliquimioterapia y Grupo B: nuevos tratamientos. IRVA: Infección respiratoria de vías altas; IRVB: Infección respiratoria de vías bajas, ITU: Infección tracto urinario; IR: infección respiratoria.

	Grupo A: Poliquimioterapia (n = 65)	Grupo B: Nuevos tratamientos (n = 78)	P	Total (n = 143)
IRVA	12 (18%)	29 (37%)	0.011	41 (29%)
IRVB	13 (20%)	13 (17%)	0.382	26 (18%)
ITU	9 (14%)	8 (10%)	0.343	17 (12%)
Herpes	7 (11%)	9 (12%)	0.550	16 (11%)
Bacteriemia	3 (5%)	2 (3%)	0.414	5 (3%)
Catéter	2 (3%)	0		2 (1%)
Digestivo	3 (5%)	0		3 (2%)
Mucocutáneo	4 (6%)	4 (5%)	0.535	8 (6%)
IR + Bacteriemia	1 (2%)	0		1 (1%)
IR + ITU	2 (3%)	3 (4%)	0.586	5 (3%)
IR + Herpes	1 (2%)	0		1 (1%)
ITU + Bacteriemia	0	1 (1%)		1 (1%)
ITU + Herpes	1 (2%)	0		1 (1%)
ITU + Cutáneo	1 (2%)	0		1 (1%)
Sin foco	6 (9%)	9 (12%)		15 (10%)
Grado				
2	22 (34%)	38 (49%)	0.052	60 (42%)
3	39 (60%)	33 (42%)	0.026	72 (50%)
4	4 (6%)	7 (9%)	0.380	11 (8%)

Doscientos treinta y cuatro pacientes presentaron una recaída o progresión de su MM e iniciaron un tratamiento de segunda línea que, en la mayoría de los casos (173 enfermos; 74%) se basaron en esquemas con nuevos fármacos, frente a los 61 enfermos (26%) que recibieron poliquimioterapia. Evaluamos la aparición de cuadros infecciosos desde el momento en que se constata la progresión o recaída hasta el último seguimiento establecido para este objetivo y que se ha comentado previamente (2ª recaída/progresión, fallecimiento o, en los casos que aplica, diciembre de 2015). Se han identificado 102 cuadros infecciosos en 76 pacientes. El 30% de los enfermos que recibían esquemas de

poliquimioterapia (18 casos) y el 33% de aquellos tratados con los nuevos fármacos (58 casos) presentaron un proceso infeccioso diferencias que no alcanzaron la significación estadística ($p=0.379$). En cuanto a los episodios infecciosos, 5 ocurrieron en el momento del diagnóstico de la recaída/progresión y 97 una vez iniciado el tratamiento (18 con esquemas clásicos y 79 con nuevos esquemas). Cuando evaluamos la severidad de las infecciones (grado 3), esta fue superior en el grupo de enfermos tratados con quimioterapia clásica (83% vs 44%, $p=0.002$) (Tabla 42).

Diecinueve episodios infecciosos, que corresponden a 18 pacientes (5%), se diagnosticaron en situación de RC de su MM y sin que se estuviera administrando ningún tratamiento específico para su hemopatía.

Tabla 42. Episodios infecciosos ocurridos durante la segunda línea: características clínicas y severidad. Se presenta el conjunto de la serie y los subgrupos según el esquema de primera línea administrado: Grupo A: poliquimioterapia y Grupo B: nuevos tratamientos.
IRVA: Infección respiratoria de vías altas; IRVB: Infección respiratoria de vías bajas, ITU: Infección tracto urinario; IR: infección respiratoria.

	Grupo A: Poliquimioterapia (n = 18)	Grupo B: Nuevos tratamientos (n = 79)	P	Total (n = 97)
IRVA	7 (39%)	34 (43%)	0.481	41(42%)
IRVB	2 (11%)	13 (16%)	0.441	15 (15%)
ITU	2 (11%)	5 (6%)	0.385	7 (7%)
Herpes	3 (17%)	12 (15%)	0.559	15 (15%)
Bacteriemia	1 (6%)	1 (1%)	0.338	2 (2%)
Catéter	1 (6%)	0		1 (1%)
Digestivo	0	5 (6%)		5 (5%)
IR + Bacteriemia	1 (6%)	1 (1%)	0.338	2 (2%)
IR + ITU	1 (6%)	1 (1%)	0.338	2 (2%)
IR + Herpes	0	1 (1%)		1 (1%)
ITU + Bacteriemia	0	2 (3%)		2 (2%)
ITU + Herpes	0	1 (1%)		1 (1%)
Sin foco	0	3 (4%)		3 (3%)
Grado				
2	2 (11%)	39 (49%)	0.002	41 (42%)
3	15 (83%)	34 (44%)	0.002	49 (51%)
4	1 (6%)	6 (7%)	0.615	7 (7%)

En relación a los datos globales, podemos resumir que se registraron 276 episodios infecciosos en un total de 169 pacientes (45%) de la cohorte. La focalidad respiratoria de vías altas o bajas fue la más habitual (48%), aunque también se observó una incidencia relevante de infecciones del tracto urinario (ITU) (12%). Los eventos infecciosos fueron más frecuentes en aquellas fases de la evolución en la que el enfermo recibe tratamiento activo, ya sea de 1ª o 2ª línea, sin embargo, no observamos diferencias en cuando a su severidad (Tabla 43).

Tabla 43. Episodios infecciosos a lo largo de la evolución: características clínicas y severidad. El seguimiento se completa en el momento de la 2ª recaída, fallecimiento o diciembre de 2015. Se presenta el conjunto de la serie y los subgrupos según la fase en la que se encuentra el paciente: diagnóstico y/o 1º línea de tratamiento; progresión o recaída y/o 2º línea de tratamiento, remisión y sin tratamiento activo.

IRVA: Infección respiratoria de vías altas; IRVB: Infección respiratoria de vías bajas, ITU: Infección tracto urinario; IR: infección respiratoria.

	Diagnóstico y 1º línea (n = 155)	Progresión y 2º línea (n = 102)	Remisión y sin tratar (n =19)	P	Total (n = 276)
IRVA	42 (27%)	41 (40%)	4 (21%)	0.039	87 (31%)
IRVB	28 (18%)	16 (16%)	2 (11%)	0.635	46 (17%)
ITU	22 (14%)	9 (9%)	1 (5%)	0.275	32 (12%)
Herpes	16 (10%)	16 (16%)	7 (37%)	0.016	39 (14%)
Bacteriemia	8 (5%)	2 (2%)	2 (11%)	0.208	12 (4%)
Catéter	2 (1%)	1 (1%)	0	0.866	3 (1%)
Digestivo	4 (3%)	5 (5%)	0	0.403	9 (3%)
Mucocutáneo	8 (5%)	0	0		8 (3%)
IR + Bacteriemia	1 (1%)	3 (3%)	0	0.114	4 (1%)
IR + ITU	5 (3%)	2 (2%)	0	0.268	7 (3%)
IR + Herpes	1 (1%)	1 (1%)	1 (5%)	0.623	3 (1%)
ITU + Bacteriemia	1 (1%)	2 (2%)	0	0.208	3 (1%)
ITU + Herpes	1 (1%)	1 (1%)	0	0.535	2 (1%)
ITU + Cutáneo	1 (1%)	0	0		1 (0.5%)
Sin foco	15 (10%)	3 (3%)	2 (11%)	0.676	20 (%)
Grado					
Grado 2	60 (39%)	42 (41%)	10 (53%)	0.377	112 (40%)
Grado 3	83 (53%)	53 (52%)	9 (47%)	0.771	145 (52%)
Grado 4	12 (8%)	7 (7%)	0	0.437	19 (7%)

Llama la atención que, en las fases de estabilidad de la enfermedad, cuando el paciente no recibe ningún tratamiento, la reactivación de VVZ fue la infección más frecuente. De forma global ocurrieron 39 episodios de reactivación de VVZ que corresponden a 36 pacientes (9%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de MM hasta dicha infección fue de 15 meses (intervalo 1-112). En 7 pacientes esta complicación ocurrió en fase estable y sin tratamiento para la hemopatía. Los tratamientos que habían recibido previamente estos 7 pacientes y la relación temporal con la reactivación de VVZ se encuentran resumidos en la Tabla 44. Observamos que todos estos casos estaban precedidos de un trasplante autólogo de PH, y que de ellos, en 4 enfermos (57%) la reactivación del virus ocurrió a los pocos meses tras haber completado el año de seguimiento postrasplante.

Tabla 44. Reactivación de VVZ en la fase estable de su MM (sin tratamiento activo). Terapias previas y momento de presentación.

Dx: diagnóstico; PQ: Poli quimioterapia; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; VD: bortezomib, dexametasona; VVZ: Virus Varicela Zoster.

ID	Edad (años)	Tratamiento Inducción	Tratamiento 2º línea	Tiempo desde el dx de MM hasta la reactivación por VVZ (meses)	Tiempo desde el TASPE hasta la reactivación por VVZ (meses)	Tiempo desde el tratamiento de 2º línea hasta la reactivación por VVZ (meses)
1	59	PQ + TASPE	VD	89	72	2
2	63	PQ + TASPE	-	16	7	-
3	62	VTD + TASPE	-	21	14	-
4	67	PQ + TASPE	-	24	14	-
5	56	PQ + TASPE	-	22	14	-
6	64	PQ + TASPE	-	19	14	-
7	62	PQ + TASPE	-	9	9	-

En 90 procesos infecciosos (32%) se consiguió, al menos, un aislamiento microbiológico que se consideró responsable del episodio, mientras que en otros 16 procesos se reconocieron varios gérmenes. En definitiva, el número total de

microorganismos identificados y potencialmente responsables de la clínica infecciosa fueron 108 (Figura 16). Casi la mitad de los aislamientos fueron debidos a bacterias gram negativas (48%), principalmente *Escherichia coli* (52%) o *Pseudomona aeruginosa* (15%), seguidos de bacterias gram positivas (27%), en cuyo caso los más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (38%) y *Streptococcus pneumoniae* (27%). Los virus han representado el 14% de los aislamientos, siendo el más frecuente el virus influenza A (66%), seguido del virus sincitial respiratorio (20%), del virus parainfluenza (7%) y del rotavirus (7%). Finalmente, las infecciones micóticas representan el 11% de los casos, que fueron debidas a *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* (50%), posible aspergilosis invasiva (42%) o *Pneumocystis jiroveci* (8%).

No identificamos ninguna relación entre las bacterias o los hongos identificados, con los tratamientos administrados o las diferentes fases evolutivas por las que han pasado los pacientes (diagnóstico, primera línea, segunda línea o enfermedad controlada sin tratamiento). Sin embargo, los virus fueron aislados durante el tratamiento con nuevas terapias y en ningún caso con poliquimioterapia.

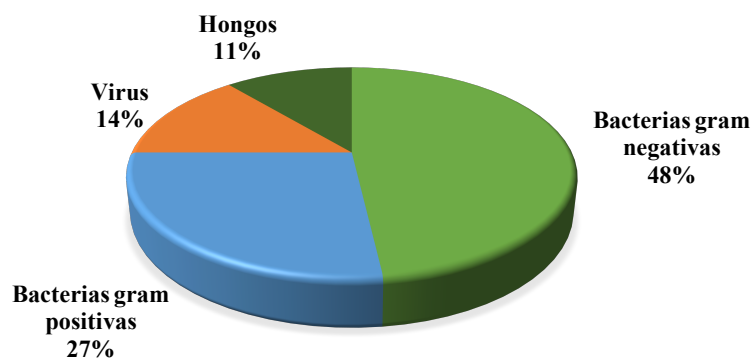


Figura 16. Aislamientos microbiológicos en el conjunto de la serie entre 1991 y 2015.

Con el objetivo de estudiar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de un proceso infeccioso realizamos un análisis de regresión de Cox. Encontramos que tanto la presencia de una mayor carga tumoral al diagnóstico (evidenciada por un estadio III de la clasificación DS) y el desarrollo de neutropenia mayor a grado 2 durante el

tratamiento se asociaban a una mayor probabilidad de presentar un proceso infeccioso. (Tabla 45).

Tabla 45. Predictores de riesgo de desarrollar una primera infección según el análisis uni- y multivariado.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; CVC: catéter venoso central; AclCr: aclaramiento de creatinina.

	Análisis univariante HR (95% CI); P	Análisis multivariante HR (95% CI); P
Sexo femenino	1.021 (0.720 – 1.448); 0.907	
Edad > 65 años	1.331 (0.920 – 1.925); 0.129	1.262 (0.926 – 1.719); 0.140
DM2	0.890 (0.577 – 1.373); 0.599	
Neumopatía	1.157 (0.629 – 2.128); 0.639	
Obesidad	0.948 (0.667 – 1.349); 0.768	
Hábito tabáquico	0.948 (0.628 – 1.431); 0.800	
Insuficiencia Cardíaca	1.200 (0.618 – 2.330); 0.590	
Marcapasos o CVC	1.550 (0.911 – 2.638); 0.106	1.376 (0.835 – 2.266); 0.211
Insuficiencia renal (AclCr <30 ml/min)	0.965 (0.650 – 1.433); 0.859	
Estadio Durie-Salmon III	1.424 (1.018 – 1.993); 0.039	1.383 (1.005 – 1.904); 0.046
Quimioterapia en inducción	0.774 (0.522 – 1.148); 0.203	
Corticoides altas dosis	1.105 (0.723 – 1.688); 0.644	
Neutropenia grado 3-4	1.469 (1.039 – 2.075); 0.029	1.498 (1.071 – 2.097); 0.018

Evaluamos la implicación de los cuadros infecciosos en la mortalidad precoz de los pacientes, y constatamos que, de los 19 enfermos que fallecieron en los 6 primeros meses desde que se diagnosticó el MM (4.7% del total de la serie), en el 42% de los casos, este evento se relacionó con un proceso infeccioso. No observamos diferencias significativas en la mortalidad precoz según el tipo de tratamiento administrado (6.7% de los que recibieron quimioterapia convencional vs el 3.8% de los que recibieron esquemas de nuevos fármacos; $p = 0.152$).

Desarrollo de neuropatía periférica

Con el objetivo de analizar el desarrollo de NP en nuestra serie, hemos evaluado los 376 enfermos con MM que recibieron tratamiento para su hemopatía. Ciento veinticinco pacientes desarrollaron NP (33%), con una mediana de tiempo de 5 meses desde el inicio del tratamiento (intervalo 0-156). Setenta y dos casos (58%) eran mayores de 65 años, 33 enfermos (26%) estaban diagnosticados de diabetes y 45 casos (12%) presentaban insuficiencia renal en el momento del diagnóstico de su hemopatía.

En el momento del inicio de los síntomas de NP, el 72% de los casos recibían bortezomib, y un 17% bortezomib asociado a otro fármaco con potencial efecto neurotóxico (talidomida, vincristina o lenalidomida). Un 9% de los pacientes que desarrollaron NP recibían talidomida. La mayoría de los pacientes que desarrollaron NP durante el tratamiento con lenalidomida o vincristina, también estaban recibiendo bortezomib y, solo 1 caso de lenalidomida y 2 de vincristina presentaron esta complicación en ausencia de terapia con inhibidor del proteosoma.

La mayoría de pacientes desarrolló NP durante la primera línea de tratamiento, (67%), mientras que, en fases más avanzadas este porcentaje disminuye a: un 23% en 2ª línea, un 3% en 3ª línea, y solo un 0.8% en 4º línea. En aquellos pacientes que desarrollaron NP en fases avanzadas no encontramos relación con los tratamientos administrados previamente.

Cuando se sospechó que la clínica de NP estaba en relación al tratamiento que se administraba al paciente, el manejo consistió en la reducción de la dosis del fármaco sospechoso (40%), la suspensión temporal (20%) o su retirada definitiva (29%). En un 11% de los casos no fue precisa ninguna modificación debido al carácter leve de los síntomas. De forma genérica, la estrategia de variación de dosis de bortezomib por neuropatía fue reducir un nivel de dosis (1 mg/m²) o, en aquellos que lo recibían en pauta bisemanal, modificar la cadencia para administrarlo una vez por semana. En los casos en que se suspendió de forma temporal el fármaco, este se reinició a dosis de 0.7 mg/m² una vez que la clínica de NP se redujo a grado 1 o inferior. En los dos casos en los que la NP se relacionó con el tratamiento con vincristina, se suspendió de forma definitiva la administración de este fármaco. Con respecto a los agentes inmunomoduladores, la reducción de dosis con talidomida fue muy variable pues estaba condicionada,

fundamentalmente, por la dosis que recibía el enfermo y que ha variado notablemente en las diferentes épocas incluidas en el estudio. En el caso de la lenalidomida, de forma general la dosis se redujo a 10 mg/día.

Incidencia de eventos tromboembólicos

En este apartado evaluamos la incidencia de enfermedad tromboembólica en los 403 pacientes incluidos en el estudio. El seguimiento se ha prolongado hasta mayo de 2017, y la mediana de seguimiento ha sido de 49 meses (intervalo 1-293 meses). La mitad de los pacientes (50,4%) recibieron profilaxis antitrombótica a lo largo de su evolución. En el momento del diagnóstico de su MM, 92 pacientes (23%) recibían profilaxis antitrombótica en relación a sus antecedentes médicos por patologías diferentes a la hemopatía, 33 casos recibían anticoagulación oral con fármacos antivitaminas K, mientras que 59 enfermos tenían prescrito tratamiento antiagregante.

Cincuenta y nueve pacientes (15%) presentaron un evento trombótico venoso o arterial, con una mediana de tiempo de aparición del cuadro vascular de 17 meses desde el diagnóstico de MM (intervalo 0-129).

Cuarenta y nueve enfermos presentaron una trombosis venosa (12%), en los que se establecieron los siguientes diagnósticos: TVP (38 casos), de los cuales se asoció la presencia de TEP en 7 pacientes, TEP sin trombosis a otros niveles (5 casos), trombosis de la vena central de la retina (2 casos) y trombosis venosa superficial (4 casos). El momento en el que se estableció el cuadro trombótico venoso fue durante el seguimiento, sin haber iniciado ninguna terapia específica de la hemopatía por presentar un MMQ (2 casos), coincidiendo con el diagnóstico de MM (4 enfermos) y, en 39 casos, coincidiendo con la administración de tratamiento antimieloma: 21 cuando recibían el tratamiento de primera línea (5 de ellos durante el TPH), 13 en la segunda línea y, en 5 pacientes, en fases más avanzadas (tercera línea o posterior). En los casos en los que el evento trombótico venoso coincidió con la administración del tratamiento antimieloma, la terapia que recibía el enfermo fue, con IMiDs en 19 casos, quimioterapia convencional en 14 pacientes (4 con el esquema MP y 10 con poliquimioterapia), trasplante autólogo de PH en 5 casos y, en un enfermo, mientras recibía el esquema VCD. Hay que destacar que, en todos los casos de trombosis venosa en pacientes en programa de trasplante, el evento

vascular se relacionó con que el enfermo era portador de un CVC. En 4 casos no se estaba administrando ningún tratamiento específico frente al MM y el evento trombótico aconteció coincidiendo con la recaída/progresión de la enfermedad (2 casos) o en situación de EE (2 casos). La mediana de tiempo para el desarrollo del evento trombótico venoso fue de 12 meses desde el diagnóstico.

Once pacientes desarrollaron una trombosis arterial (2.7%): 5 en forma de AIT, 4 en forma de ACV y 2 como síndrome coronario agudo. En 2 pacientes el evento ocurrió durante la 1º línea, en 2 pacientes en 2º línea y en solo 1 paciente durante la 4º línea. El tratamiento concurrente fue, en 3 casos con IMiDs, en 1 caso con poliquimioterapia y en otro caso con MP. Por otra parte, el evento trombótico tuvo lugar en fase de EE en 4 pacientes y en el momento de la recaída en 2 pacientes. La mediana de tiempo para el desarrollo del evento trombótico arterial fue de 48 meses desde el diagnóstico. Puntualizar que, un paciente de los referidos, se ha contabilizado también en el apartado de trombosis venosa, ya que presentó de forma concomitante, una trombosis venosa en retina y un AIT cuando estaba recibiendo el tratamiento de 1º línea con poliquimioterapia.

Mediante el análisis de Cox evaluamos los factores de riesgo que, en nuestra población de pacientes, pudieran haber influido en el desarrollo de eventos trombóticos arteriales y/o venosos. Con esta estrategia, constatamos que los factores de riesgo implicados en la aparición de un evento trombótico venoso fueron la obesidad, el antecedente de ETV previo y la presencia de un dispositivo intravascular (Tabla 46). En el caso de las trombosis arteriales, identificamos como factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación el antecedente de un AIT o ictus (Tabla 47).

Tabla 46. Predictores de riesgo de desarrollar un evento trombótico venoso según el análisis uni- y multivariado.

HTA: hipertensión, DM2: diabetes mellitus tipo 2, DLP: dislipemia, ETV: enfermedad tromboembólica venosa, AIT: accidente isquémico transitorio, IMiDs: agentes inmunomoduladores, CVC: catéter venoso central.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	HR (95% CI); P	HR (95% CI); P
Sexo femenino	0.811 (0.441 – 1.491); 0.501	
Edad > 65 años	1.499 (0.733 – 3.066); 0.267	
HTA	0.865 (0.430 – 1.738); 0.684	
DM2	1,182 (0.532 – 2.627); 0.681	
DLP	0.925 (0.429 – 1.997); 0.843	
Fumador	0.746 (0.295 – 1.892); 0.538	
Obesidad	2.252 (1.229 – 4.126); 0.009	2.054 (1.153 – 3.657); 0.014
ETV previa	4.328 (1.200 – 15.609); 0.025	3.469 (1.034 – 11.634); 0.044
AIT/Ictus previo	1.678 (0.508 – 5.545); 0.396	
Cardiopatía isquémica	1.356 (0.405 – 4.532); 0.621	
Neoplasia previa	2.540 (0.922 – 7.000) 0.072	1.977 (0.755 – 5.176); 0.165
Antraciclinas	3.128 (1.113 – 8.791); 0.030	1.546 (0.841 – 2.841); 0.161
Corticoides a altas dosis	0.497 (0.183 – 1.348); 0.170	
IMiDs	0.966 (0.417 – 2.236); 0.936	
Infección	1.124 (0.570 – 2.217); 0.736	
Eritropoyetina	0.558 (0.252 – 1.232); 0.149	0.555 (0.281 – 1.096); 0.090
Cirugía	0.512 (0.108 – 2.432); 0.400	
Dispositivo intravascular (Marcapasos o CVC)	2.054 (0.963 – 4.383); 0.063	2.360 (1.190 – 4.680); 0.014
Insuficiencia renal	1.358 (0.585 – 3.152); 0.476	
Profilaxis antitrombótica	0.665 (0.269 – 1.645); 0.377	

Tabla 47. Predictores de riesgo de desarrollar un evento trombótico arterial según el análisis uni- y multivariado.

HTA: hipertensión, DM2: diabetes mellitus tipo 2, DLP: dislipemia, ETV: enfermedad tromboembólica venosa, AIT: accidente isquémico transitorio, IMiDs: agentes inmunomoduladores, CVC: catéter venoso central.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	HR (95% CI); P	HR (95% CI); P
Sexo femenino	1.563 (0.396 – 6.173); 0.524	
Edad > 65 años	0.924 (0.160 – 5.319); 0.929	
HTA	0.719 (0.130 – 3.969); 0.705	
DM2	2.710 (0.518 – 14.183); 0.238	
DLP	0.320 (0.036 – 2.818); 0.305	
Fumador	2.195 (0.385 – 12.512); 0.376	
Obesidad	1.147 (0.275 – 4.782); 0.851	
ETV previa	0.000(0.000 –); 0.993	
AIT/Ictus previo	14.876 (1.879 – 117.758); 0.011	10.211 (2.590 – 40.261); 0.001
Cardiopatía isquémica	1.755 (0.162 – 19.027); 0.644	
Neoplasia previa	0.000(0.000 –); 0.989	
Antraciclina	0.461 (0.025 – 8.357); 0.600	
Corticoides a altas dosis	3.800 (0.201 – 71.724); 0.373	
IMiDs	3.113 (0.358 – 27.037); 0.303	
Infección	1.155 (0.234 – 5.706); 0.860	
Eritropoyetina	0.682 (0.132 – 3.528); 0.648	
Cirugía	0.000(0.000 –); 0.984	
Dispositivo intravascular (Marcapasos o CVC)	0.337 (0.029 – 3.889); 0.383	
Insuficiencia renal	2.021 (0.320 – 12.766); 0.454	
Profilaxis antitrombótica	0.657 (0.076 – 5.677); 0.703	

El tratamiento con IMiDs en el contexto del manejo de los pacientes con MM, se ha relacionado con un aumento de incidencia de fenómenos trombóticos y, en este sentido, se han elaborado guías en las que se describen las medidas de profilaxis antitrombótica a implementar cuando se prescriben este tipo de fármacos. Esta circunstancia creemos que justifica un análisis más profundo de la estrategia de profilaxis implementadas en nuestra población de enfermos, así como evaluar su eficacia para prevenir los eventos tromboembólicos.

Ciento cuarenta y seis de los 175 pacientes en tratamiento con IMiDs (83.4%), recibieron tromboprolifaxis. El tipo de profilaxis fue con HBPM (43%), inicialmente HBPM y, tras 4 meses de tratamiento, dosis bajas de ácido acetil salicílico (21%), ácido acetil salicílico (16%) y, finalmente, anticoagulación oral con antivitamina K para mantener INR entre 2-3 (4%). En 18 pacientes en tratamiento con IMiDs (10.3%) no se inició ninguna tromboprolifaxis. De ellos, 13 pacientes recibieron esquemas basados en talidomida entre 2002-2008 y, en ese momento, no existía una recomendación clara sobre las medidas preventivas a adoptar para esta población de enfermos. En 4 pacientes en tratamiento con Ld no se consideró apropiado iniciar profilaxis antitrombótica debido a la presencia de trombopenia severa (grado 4) y 1 paciente en tratamiento con Ld suspendió por decisión propia el tratamiento con ácido acetil salicílico. Finalmente, no disponemos de la información de 11 pacientes (6.3%) para valorar la profilaxis administrada.

Evaluamos la incidencia de fenómenos trombóticos entre los 175 enfermos que estaban recibiendo IMiDs. La mediana de seguimiento se prolongó durante 43 meses (intervalo 1 – 199) en los que se identificaron 25 eventos trombóticos, de los cuales 19 se produjeron en territorio venoso: 15 TVP (de los cuales 2 acompañadas de TEP), 1 TEP aislado, 1 trombosis en la vena de la retina y 2 trombosis a nivel superficial. De los 6 eventos a nivel arterial, 3 fueron ictus, 1 AIT y 2 en forma de cardiopatía isquémica. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento con IMiDs hasta el desarrollo del evento trombótico venoso fue de 6 meses y de 19.5 meses para el desarrollo del evento trombótico arterial.

Cinco pacientes en tratamiento con IMiD desarrollaron trombosis y no estaban recibiendo tromboprolifaxis; 3 casos recibían esquemas basados en talidomida (TCD), 1 paciente recibía tratamiento con lenalidomida, pero la presencia de trombopenia motivó que no se iniciara la profilaxis y 1 paciente con lenalidomida abandonó por decisión propia el tratamiento con ácido acetil salicílico. Veinte enfermos en tratamiento con IMiDs desarrollaron trombosis a pesar de estar recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico (3 casos), HBPM (13 enfermos) o ácido acetil salicílico después de haber recibido cuatro meses con HBPM (4 casos). Los enfermos en tratamiento con IMiDs que desarrollaron un fenómeno trombótico a pesar de la profilaxis antitrombótica tenían una mediana de IMC de 32 kg/m² (intervalo 22.7 – 36).

Evaluamos, mediante el análisis multivariante de Cox, los factores de riesgo implicados en el desarrollo de trombosis en los pacientes que recibieron tratamiento con IMiDs. Como se esperaba, el uso de profilaxis antitrombótica resultó ser un factor protector, mientras que la edad mayor de 65 años y la presencia de una neoplasia previa, se muestran como factores de riesgo para el desarrollo de un evento trombotico venoso (Tabla 48). En el caso de las trombosis arteriales, el único factor de riesgo fue la edad mayor de 65 años (Tabla 49).

Tabla 48. Predictores de riesgo de desarrollar un evento trombotico venoso en los pacientes que reciben IMiDs según el análisis uni- y multivariado.

HTA: hipertensión, DM2: diabetes mellitus tipo 2, DLP: dislipemia, ETV: enfermedad tromboembólica venosa, AIT: accidente isquémico transitorio, CVC: catéter venoso central.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	HR (95% CI); P	HR (95% CI); P
Sexo femenino	0.723 (0.240 – 2.177); 0.564	
Edad > 65 años	4.254 (1.224 – 14.786); 0.023	3.102 (1.138 – 8.456); 0.027
HTA	1.853 (0.492 – 6.976); 0.362	
DM2	1.849 (0.579 – 5.907); 0.300	
DLP	1.015 (0.301 – 3.421); 0.980	
Fumador	0.770 (0.151 – 3.938); 0.754	
Obesidad	2.480 (0.676 – 9.105); 0.171	
ETV previa	6.990 (0.490 – 99.811); 0.152	
AIT/Ictus previo	0.000(0.000 –); 0.987	
Cardiopatía isquémica	1.020 (0.174 – 5.970); 0.983	
Neoplasia previa	12.525 (2.427 – 64.630) 0.003	6.270 (1.829 – 21.489); 0.003
Infección	1.953 (0.647 – 5.896); 0.235	
Eritropoyetina	0.455 (0.116 – 1.791); 0.260	
Cirugía	2.259 (0.206 – 24.802); 0.505	
Dispositivo intravascular (Marcapasos o CVC)	0.768 (0.145 – 4.056); 0.756	
Insuficiencia renal	2.228 (0.571 – 8.700); 0.249	
Profilaxis antitrombótica	0.144 (0.031 – 0.659); 0.013	0.221 (0.078 – 0.627); 0.005

Tabla 49. Predictores de riesgo de desarrollar un evento trombótico arterial en los pacientes que reciben IMiDs según el análisis uni- y multivariado.

HTA: hipertensión, DM2: diabetes mellitus tipo 2, DLP: dislipemia, ETV: enfermedad tromboembólica venosa, AIT: accidente isquémico transitorio, CVC: catéter venoso central.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	HR (95% CI); P	HR (95% CI); P
Sexo femenino	1.352 (0.121 – 15.057); 0.806	
Edad > 65 años	596.426 (2.958 – 120254.7); 0.018	34.777 (2.289 – 528.433); 0.011
HTA	2.934 (0.126 – 68.227); 0.502	
DM2	0.388 (0.022 – 6.821); 0.518	
DLP	0.495 (0.034 – 7.171); 0.606	
Fumador	34.257 (0.511 – 2298.215); 0.100	5.361 (0.378 – 76.064); 0.215
Obesidad	0.300 (0.034 – 2.689); 0.282	
ETV previa	0.001 (0.000 –); 0.999	
AIT/Ictus previo	0.764 (0.020 – 29.741); 0.886	
Cardiopatía isquémica	0.058 (0.001 – 6.802); 0.242	
Neoplasia previa	0.000 (0.000 –) 0.959	
Infección	12.019 (0.249 – 580.424); 0.209	
Eritropoyetina	0.013 (0.000 – 1.268); 0.063	0.318 (0.053 – 1.916); 0.211
Cirugía	2.259 (0.206 – 24.802); 0.505	
Dispositivo intravascular (Marcapasos o CVC)	0.000 (0.000 –); 0.972	
Insuficiencia renal	5.540 (0.251 – 122.258); 0.278	
Profilaxis antitrombótica	130495654 (0.000 –); 0.959	

Tercer objetivo: COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN PACIENTES CON GAMMAPATÍAS MONOCLONALES MALIGNAS. ANÁLISIS DEL EFECTO ACTIVADOR DE ANTITROMBINA DEL COMPONENTE MONOCLONAL

La incidencia de eventos hemorrágicos, en los 403 pacientes diagnosticados de MM e incluidos en nuestra serie, fue del 7.7%. En el 45% de los casos el cuadro hemorrágico ocurrió en fase de progresión de la enfermedad, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 18 meses (intervalo 0-145). La localización más frecuente del sangrado fue a nivel mucocutáneo (67%), incluyendo a nivel digestivo y urológico. De forma llamativa el 29% de las hemorragias ocurrieron a nivel intracraneal. En cuanto a la gravedad registrada, el 71% de las hemorragias fueron de grado 4.

Analizamos los posibles factores de riesgo relacionados para el desarrollo del evento hemorrágico. Veintidós pacientes (70%) presentaban algún grado de trombopenia, 6 pacientes (19.5%) insuficiencia renal con aclaramiento < 30 ml/min y 6 pacientes (19.5%) se encontraban anticoagulados o antiagregados en el momento del sangrado. Un 45% presentaban una alteración de TPr o de TTPAr en el momento del sangrado, relacionadas o no con el tratamiento anticoagulante y sin relación con coagulopatía de base previa.

Nuestro grupo había demostrado que, en una paciente con MM IgG y clínica hemorrágica mucocutánea muy florida, el CM era capaz de unirse a la AT y activarla por un mecanismo *heparin-like*. A partir de este hallazgo se realizó un estudio piloto con muestras de diferentes pacientes con discrasias de células plasmáticas. Los datos clínicos y demográficos de los pacientes y las muestras estudiadas se encuentran resumidos en la Tabla 50. Como vemos, 3 pacientes presentaban diátesis mucocutánea y 2 pacientes trombosis venosa reciente. En cuanto al tratamiento concomitante, 4 recibían HBPM (uno de ellos por TEP previo), 2 antiagregación con AAS y 1 paciente se encontraba anticoagulado con acenocumarol para conseguir un INR 2-3.

Como se puede observar en la Figura 17, en todas las muestras purificamos proteínas de tipo inmunoglobulina con capacidad de unirse a la AT.

Tabla 50. Datos clínicos de los pacientes estudiados. Los pacientes vienen indicados con la nomenclatura P y un número. Aquellos pacientes de los que se disponía de dos muestras independientes están indicados como “a” y “b”.

MM: mieloma múltiple; BJ: Bence Jones; MW: macroglobulinemia de Waldeström; M: mujer; V: varón; RCe: respuesta completa estricta; RC: respuesta completa; MMQ: mieloma múltiple quiescente; RP: respuesta parcial; CM: componente monoclonal en suero; CLL-κ: cadenas ligeras kappa en suero; CLL-λ: cadenas ligeras lambda; TEP: tromboembolismo pulmonar; HDA: hemorragia digestiva alta; TVP: trombosis venosa profunda.

Tipo MM	ID	Edad	Sexo	Muestra	CM(gr/L)	CLL-κ (mg/L)	CLL-λ (mg/L)	Clínica	Terapia Antitrombótica
No secretor	P5	62	M	Progresión	0			TEP	Enoxaparina 80 mg c/12h
	P2	64	M	Diagnóstico	0			No	No
	P2-b			RCe	0				
IgG Kappa	P15	63	M	RCe	0			No	Hibor 10.000 UI c/24 h
	P10	83	M	Diagnóstico	2,3			HDA	AAS 100 mg/24 h
IgG lambda	P3	65	V	Diagnóstico	91			Epistaxis	No
	P3-b			RCe	0			No	
IgA Kappa	P4	70	V	Recaída	39,1 + 15,5			Epistaxis y gingival	Enoxaparina 80 mg c/24 h
	P4-b			RC	0		No	Enoxaparina 80 mg c/12 h	
	P1	74	M	Diagnóstico (MMQ)	12,3			TVP	Acenocumarol para INR 2-3
BJ kappa	P8	39	V	Diagnóstico	0	127	10	No	No
	P8-b			RCe	0	6	7		
	P9	82	M	Recaída	0	856	10	No	No
BJ lambda	P6	84	M	Diagnóstico	1,4	25	3413	No	Enoxaparina 40 mg c/24 h
	P6-b			RP	0	32	109		
	P7	79	V	Diagnóstico	6,1	8	3790	No	No
	P7-b			Progresión	4	21	1721		
MW	P11	88	V	Diagnóstico	11,2			No	No
	P12	76	V	Diagnóstico	14,6			No	AAS 100 mg c/24 h
	P13	70	M	Diagnóstico	7,5			No	No
	P14	57	V	Recaída	7,1			No	No

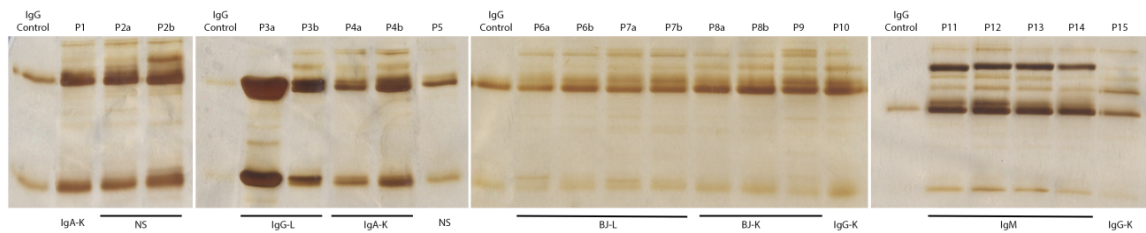


Figura 17. Identificación por electroforesis de las proteínas purificadas. SDS-PAGE al 8% en condiciones reductoras y tinción con plata. Como control se usó IgG comercial a una concentración de 0.25 μg . Se cargaron 24 μL de cada muestra purificada, independientemente de la concentración obtenida. Los pacientes vienen indicados con la nomenclatura P y un número. Aquellos pacientes de los que se disponía de dos muestras independientes están indicados como “a” y “b”. IgA-K: Inmunoglobulina A isotipo kappa. NS: No secretor. IgG-L: Inmunoglobulina G isotipo lambda. BJ-L: Bence Jones isotipo lambda. BJ-K: Bence Jones isotipo kappa. IgG-K: Inmunoglobulina G isotipo kappa. IgM: Inmunoglobulina M.

Tras la elución y posterior diálisis de aquellos componentes con capacidad de interactuar con la AT, evaluamos la capacidad para activar a la AT en la inhibición del FXa y de la trombina empleando sustratos cromogénicos. Los resultados se muestran en la Tabla 51.

Sólo la Ig del caso n° 4 aumentaba la actividad anti-FXa y especialmente anti-FIIa, siendo neutralizada con sulfato de protamina, lo que confirmaba el efecto *heparin-like* de la Ig purificada (Figura 18). Para evaluar si los componentes con capacidad de unirse a la heparina podían bloquear la activación mediada por heparina, repetimos este mismo experimento, pero adicionando heparina no fraccionada (HNF). En todos los casos observamos una mayor inhibición del FXa y de la trombina, lo que indica que en ningún caso bloquearían el efecto activador de la heparina.

Tabla 51. Capacidad del componente monoclonal de activar a la antitrombina en la inhibición de FXa y de FIIa. Los pacientes vienen indicados con la nomenclatura P y un número. Aquellos pacientes de los que se disponía de dos muestras independientes están indicados como “a” y “b”. Resultados expresados en porcentaje y desviación estándar.

Muestra	%Anti FXa (DE)	%Anti FIIa (DE)
P1	0.00 ± 0.00	10.15 ± 0.02
P2	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
P3a	4.16 ± 0.00	0.84 ± 0.02
P3b	0.00 ± 0.00	6.38 ± 0.02
P4a	36.14 ± 0.03	45.50 ± 0.25
P4b	0.00 ± 0.00	1.56 ± 0.06
P5	28.87 ± 0.02	29.29 ± 0.05
P6a	12.32 ± 0.00	2.17 ± 0.05
P6b	3.62 ± 0.04	0.00 ± 0.00
P7a	3.62 ± 0.00	3.55 ± 0.14
P7b	3.62 ± 0.00	0.00 ± 0.00
P8a	0.00 ± 0.00	5.61 ± 0.00
P8b	7.97 ± 0.04	0.00 ± 0.00
P9	5.80 ± 0.02	5.38 ± 0.09
P10	0.00 ± 0.00	1.09 ± 0.00
P11	7.97 ± 0.04	29.73 ± 0.13
P12	0.00 ± 0.00	5.23 ± 0.09
P13	0.00 ± 0.00	15.64 ± 0.19
P14	3.62 ± 0.04	5.76 ± 0.03
P15	12.32 ± 0.00	0.40 ± 0.04

A)

Muestra	% Anti-FIIa (DE)
HNF	100.00 ± 0.00
HNF + SP	2.62 ± 0.02
P4	103.90 ± 0.01
P4 + SP	30.38 ± 0.20
P4 + SP + HNF	87.08 ± 0.17

B)

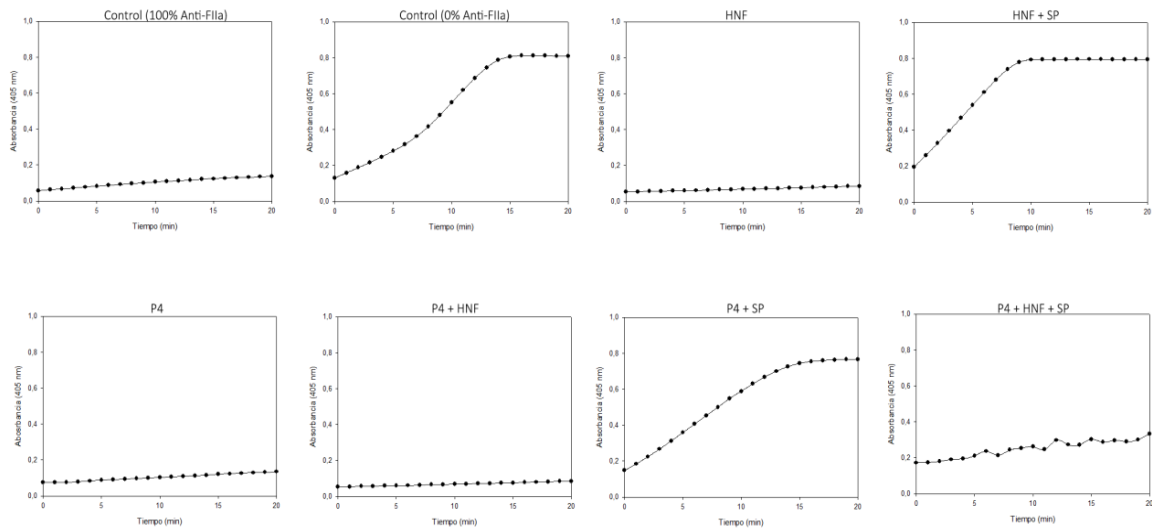


Figura 18. Actividad anti-FIIa revertida por sulfato de protamina (SP). A) Porcentajes de actividad anti-FIIa. B) Absorbancia a 405 nm registrada en el tiempo como consecuencia de la hidrólisis del sustrato cromogénico del FIIa. HNF: heparina no fraccionada. SP: Sulfato de protamina. P4: Paciente 4.

Evaluamos también la capacidad de la AT para formar complejos con FXa y trombina en presencia del componente aislado en el paciente P4. Como se observa en la Figura 19, había una capacidad similar a la heparina para formar complejo entre la AT y las proteasas diana en presencia del componente del paciente P4. Las características electroforéticas de la Ig purificada del plasma en este paciente no diferían de las del resto de pacientes. Se trataba de un paciente con MM en recaída, con presencia de doble CM IgA kappa en el proteinograma (39.1 + 15.5 gr/L). Además, el paciente presentaba clínica hemorrágica con epistaxis y gingivorragias. El tratamiento quimioterápico consiguió una remisión completa, en la que se perdió el efecto de activación anti-FIIa, tal y como se observa en la Figura 20.

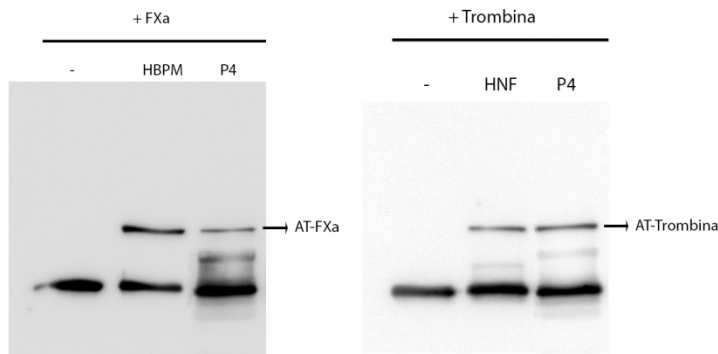


Figura 19. Detección de complejos covalentes entre la antitrombina y el FXa o la trombina en presencia del componente monoclonal aislado en el paciente 4. SDS-PAGE 8% en condiciones reductoras y western-blot usando como anticuerpo primario anti-antitrombina. P4: paciente 4. HBPM: heparina de bajo peso molecular. HNF: heparina no fraccionada. AT: antitrombina.

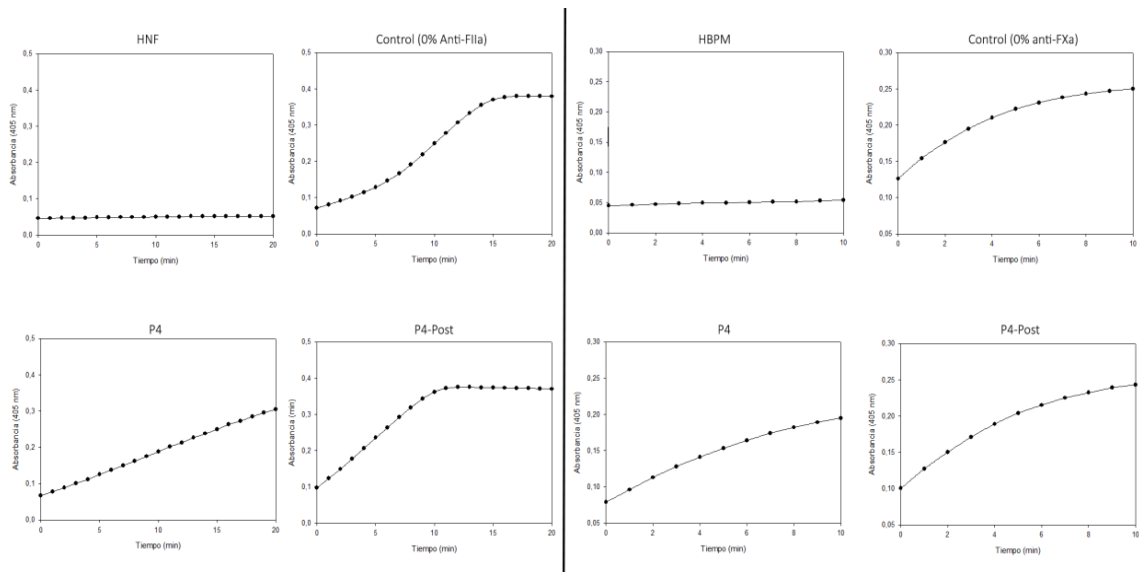


Figura 20. Actividad Anti-FXa y Anti-FIIa en el paciente 4 antes y después de recibir quimioterapia. HNF: Heparina no fraccionada. HBPM: heparina de bajo peso molecular. P4: paciente 4. P4-Post: paciente 4 tras quimioterapia.

- DISCUSIÓN-

Hay numerosas evidencias de que los cambios introducidos en el manejo del MM desde los inicios del siglo XXI han mejorado, de forma muy positiva, su pronóstico. Un aspecto clave en este avance ha sido la ampliación del arsenal terapéutico, con disponibilidad de fármacos más eficaces, que presentan mecanismos de acción diferentes a la quimioterapia clásica y, cuyos efectos adversos no se incrementan de forma notable cuando se usan en combinación. La posibilidad de obtener respuestas de mejor calidad ha hecho imprescindible disponer de exploraciones complementarias (técnicas de laboratorio o pruebas de imagen) más sensibles y específicas, que permitan definir mejor la situación en la que, en cada momento, se encuentra el enfermo. Sin duda estos avances, de forma general, han mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los enfermos con MM. Estábamos interesados en conocer si los pacientes tratados en nuestro centro se habían beneficiado de estos progresos en una magnitud similar a lo que se recoge en los datos publicados.

Nuestro estudio muestra la evolución de los pacientes con MM diagnosticados o tratados en nuestro centro a lo largo de 28 años. En esta población no seleccionada, hemos querido evaluar la eficacia de los tratamientos utilizados, así como la incidencia de efectos adversos relevantes que pueden condicionar su pronóstico.

Desde el punto de vista epidemiológico observamos que, para periodos de tiempo similares, en las épocas más recientes se ha producido un incremento en el número de pacientes diagnosticados de MM. Aunque no hemos analizado esta circunstancia en profundidad, creemos que, entre otros factores, la mejor accesibilidad de la población a exámenes de laboratorio rutinarios, la incorporación de técnicas más sensibles, el mejor conocimiento de la enfermedad y de las entidades afines (GMSI, MMQ), y la incorporación de algoritmos diagnósticos para descartar la presencia de discrasias de células plasmáticas en otras especialidades (por ejemplo nefrología o reumatología) son responsables del aumento en el número de casos diagnosticados. El hecho de que en los periodos más recientes sea mayor el número de pacientes con MM que tienen un antecedente de discrasia de células plasmáticas apoya esta interpretación.

Otro aspecto epidemiológico que nos ha llamado la atención es el notable aumento, en las épocas más recientes, de la edad de los enfermos diagnosticados de MM y de la proporción de pacientes que al diagnóstico presentan comorbilidades, tanto a nivel de factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM2, DLP, tabaquismo), como de

antecedentes de neoplasia maligna previa. Estos datos reflejan la mayor incidencia de estas patologías en la población general en los últimos años y que, como no podía ser menos, también se observa en la población de enfermos incluida en nuestro estudio [187,188]. Se aprecia, por tanto, una mayor complejidad de la población diagnosticada de MM. Además, la edad de los pacientes susceptibles de recibir terapias específicas para la hemopatía también se ha incrementado, y justifica la preocupación por adaptar el tratamiento a las características individuales de cada caso [189,190].

En relación a los signos y síntomas CRAB como forma de presentación del MM, constatamos que, fue con lesiones líticas en el 62%, insuficiencia renal en el 22%, anemia en el 57%, e hipercalcemia en el 13%. Estos datos, en general, coinciden con lo publicado [29,30], y únicamente encontramos discrepancias en relación a la anemia, que en algunas series se observa un porcentaje superior [30], mientras que es inferior en el registro americano [191]. Además, identificamos que en el momento del diagnóstico existían plasmocitomas paraesqueléticos en el 22% de los casos y plasmocitomas extramedulares en el 5%, similar a lo publicado por Bladé et al. [192]. No observamos diferencias en la proporción de pacientes en los estadios de DS e ISS entre los diferentes periodos. Sin embargo, el hecho de que las lesiones líticas y los plasmocitomas paraesqueléticos, como forma de presentación de la enfermedad, fueran más frecuentes en los periodos más antiguos sugiere que, en la actualidad, el diagnóstico de la hemopatía es más precoz, con enfermedad menos voluminosa.

Desde los años 90, el tratamiento de primera línea de los pacientes con MM diferencia entre aquellos que se consideran candidatos y no candidatos a trasplante autólogo de PH. Esta estrategia también se ha seguido en el conjunto de pacientes incluidos en nuestra serie, sin embargo, destaca que sólo el 52% de los enfermos del grupo A (diagnosticados entre 1991-1999) que se consideraron candidatos a trasplante, finalmente fueron sometidos a este procedimiento, mientras que en épocas más recientes esta proporción fue claramente superior (78% tanto en el grupo B como el grupo C). Creemos que hay diferentes motivos que justifican el bajo cumplimiento del plan terapéutico de la primera línea de los pacientes del grupo A candidatos a trasplante autólogo de PH:

- No fue hasta mitad de los años 90 en la que varios trabajos demostraron de forma clara que la realización de un trasplante de PH, como parte del tratamiento de 1ª línea, tenía un impacto favorable en la supervivencia de los enfermos jóvenes con MM [81,82,193]. Hasta ese momento, la escasa evidencia sobre su valor, pudo condicionar la indicación del trasplante en algunos pacientes.
- El programa de trasplante autólogo del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Morales Meseguer comienza en 1991, e inicialmente se realizaron un pequeño número de trasplantes al año. Es razonable pensar que algunos enfermos, que hoy serían considerados candidatos a trasplante, en aquella primera época fueran excluidos de este procedimiento.
- Aunque la tasa de RG del tratamiento de inducción, previo al trasplante, fue similar en los diferentes periodos de tiempo analizados, los pacientes del grupo A alcanzaron una menor tasa de RC, y una mayor proporción de enfermos de este grupo progresaron durante el tratamiento inicial y debieron ser excluidos del programa de trasplante. Estos datos subrayan la mayor eficacia de los esquemas terapéuticos utilizados en las épocas más recientes. En este sentido, también hay que tener presente que los esquemas de tratamiento actuales tienen un mejor perfil de seguridad y tolerancia y, aunque este aspecto no ha sido evaluado en nuestra serie, es posible que el tratamiento recibido por los pacientes del grupo A haya generado efectos adversos que contraindicaran la realización del trasplante (por ejemplo, cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclinas).

En las épocas más recientes (grupos B y C), una quinta parte de los pacientes considerados candidatos a trasplante no fueron sometidos a este procedimiento y, entre otros motivos, destacan las comorbilidades presentes en el momento del diagnóstico de la hemopatía como la causa de exclusión de este procedimiento (32% y 59% de los casos descartados para trasplante autólogo en los grupos B y C, respectivamente). Esta circunstancia subraya el hecho, ya comentado, de la mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular y otras patologías concomitantes en los pacientes diagnosticados más recientemente.

Los cambios introducidos en el tratamiento de primera línea, a lo largo del periodo estudiado, ha sido un elemento fundamental en la progresiva mejora de los resultados clínicos observados en nuestro estudio. Como se esperaba, en los enfermos del grupo A,

diagnosticados entre 1991 y 1999, la terapia inicial y de segunda línea se fundamenta en el uso de agentes alquilantes, y solo un pequeño porcentaje de enfermos (11%), tuvo acceso a nuevos fármacos como parte del tratamiento de rescate. El grupo B incluye los enfermos diagnosticados de MM entre los años 2000 y 2009. Este periodo coincide con la incorporación al arsenal terapéutico frente al MM de los “nuevos fármacos”: talidomida, bortezomib y lenalidomida. Estos agentes, que inicialmente se utilizaron en fases avanzadas de la enfermedad, una vez que demostraron su ventaja en cuanto a eficacia y seguridad frente a los tratamientos clásicos, se añadieron a los esquemas de primera línea. Esta circunstancia condiciona la heterogeneidad de los tratamientos recibidos por los pacientes del grupo B, en los que predomina la quimioterapia convencional como tratamiento de primera línea, pero incorpora a la terapia de rescate estos nuevos fármacos. Sin embargo, en el grupo C tanto el tratamiento de primera línea como el de rescate se basan en esquemas que incluyen nuevos fármacos.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que, al evaluar un periodo tan prolongado, no ha sido posible aplicar los criterios de respuesta actuales a toda la población, especialmente en lo que se refiere a la RC y las subcategorías que se han ido implementando como RCe o EMR negativa. Por este motivo, para poder comparar los diferentes grupos en los que hemos dividido nuestra población de estudio, el criterio de RC que hemos utilizado ha sido la ausencia de CMs y CMo en la EF y en la IF. En un trabajo recientemente publicado por Lahuerta et al. se pone en evidencia que el beneficio de alcanzar RC, en tanto que supone un aumento de la SLP y de la SG, sólo afecta a aquellos pacientes que consiguen además una EMR negativa, mientras que el comportamiento de los que presentan una EMR positiva es similar a aquellos que consiguen una RP [194]. En nuestra serie no hemos podido evaluar el impacto de la EMR, pero entendemos que si se incrementa la proporción de pacientes en RC (con los criterios definidos en nuestro estudio), es razonable pensar que también lo hará la proporción de pacientes con EMR negativa.

En el total de la serie se produce, durante las épocas más recientes, un incremento de la RG y de la proporción de pacientes que alcanza RC en primera línea. Como ya ha sido demostrado previamente, también en nuestra serie la mejor calidad de la respuesta se obtiene en los pacientes trasplantados (RC 51% vs 15%) [83].

En relación a los pacientes incluidos en el programa de trasplante, observamos que en la valoración pretrasplante se aprecia un incremento de la tasa de RG a lo largo del tiempo que se debe, casi exclusivamente, a que en cada periodo prácticamente se consigue duplicar los pacientes que alcanzan RC respecto al periodo precedente (12%, 21% y 42% en los grupos A, B y C, respectivamente). Además, la tasa de RC postrasplante alcanzada en el grupo que fue diagnosticado antes del año 2000, es inferior a la que se obtiene en el grupo más reciente sólo con el tratamiento de inducción (29% vs 42%). Sin embargo, se observa que la realización del trasplante aumenta la RC en un porcentaje similar (17-27%), independientemente del periodo en el que se llevó a cabo el procedimiento. Estos datos, que son similares a lo publicado en otros estudios, apoyan el papel del tratamiento de intensificación con trasplante autólogo en el momento actual, en el que disponemos de tratamientos de inducción de alta eficacia [83,195].

Cuando evaluamos la SLP como variable dependiente de tiempo, se aprecia como la realización de un trasplante supone un incremento de la SLP con respecto a aquellos que no reciben tratamiento de intensificación (43 meses vs 17 meses), con resultados coherentes con lo publicado [196]. En definitiva, nuestros datos muestran la importancia que tiene el tratamiento de inducción en el resultado final del trasplante y apoya la idea defendida en la última década de que el tratamiento del MM debe entenderse como una sucesión de fases (inducción, trasplante, consolidación, mantenimiento) en las que, para alcanzar los mejores resultados, deben implementarse en cada una de ellas la terapia más eficaz [197–199].

Es bien conocido que algunos pacientes que son sometidos a trasplante consiguen remisiones muy prolongadas y podrían estar potencialmente curados [60,102]. En nuestra serie constatamos que el 17.7% de los pacientes sometidos a trasplante permanecieron más de 5 años en remisión, mientras que el 6.6% mantienen esta situación más de 10 años, resultados que van en consonancia con lo publicado en otros estudios [200]. Por el contrario, en la población de pacientes no sometidos a trasplante, un 2.3% se encuentra en remisión tras 5 años y solo un paciente permanece en RC más de 10 años. Este caso en particular, es un paciente diagnosticado de plasmocitomas múltiples en el periodo A que recibió poliquimioterapia y que, a pesar de ser candidato a trasplante, se decidió no someterlo a un tratamiento de intensificación por considerarlo de buen pronóstico.

Un aspecto que llama la atención es la evolución de dos enfermos que alcanzaron RP tras el trasplante y que, a pesar de no haber recibido ninguna terapia postrasplante, mantienen esta respuesta después de 10 años de seguimiento. En el grupo de los pacientes no trasplantados encontramos 3 pacientes que se han mantenido en RP durante al menos 5 años tras recibir inducción. Se ha sugerido que este comportamiento podría estar en relación a que las CPc presentan un perfil inmunofenotípico *GMSI-like* en el momento del diagnóstico del MM y que, tras el tratamiento específico antimieloma, recuperan el comportamiento clínico benigno, tanto si alcanzan RC como si sólo consiguen RP, y muestran una SLP prolongada en el tiempo independiente de la profundidad de la respuesta alcanzada [201].

Por otra parte, el resultado del trasplante está condicionado por el éxito del injerto, que depende, entre otros factores, de la calidad de los PH infundidos. Aunque se pueden utilizar diferentes agentes movilizadores (G-CSF y quimioterapia asociados o no, o plerixafor), la movilización de PH con G-CSF asociado a quimioterapia es capaz de recolectar mayor número de células CD34+, pero a costa de una mayor toxicidad [202–204]. En cuanto al impacto del tratamiento de inducción en la movilización de PH, se han publicado diferentes revisiones que muestran como los agentes alquilantes y el tratamiento con lenalidomida pueden ejercer un efecto perjudicial. Por el contrario, ni talidomida ni bortezomib parecen mostrar un impacto negativo [205,206]. En nuestro trabajo hemos comprobado como los nuevos tratamientos, en comparación a los esquemas de quimioterapia clásicos, consiguen una mejor movilización de PH y, aunque con escasa trascendencia clínica, se aprecia en ellos que, para un número similar de células CD34+ infundidas, el injerto de plaquetas tras el trasplante fue significativamente más rápido.

Finalmente consideramos que, en el conjunto de nuestra serie, la mortalidad relacionada con el trasplante en primera línea fue la esperable (3.1%) y coherente con las publicaciones que evalúan esta circunstancia [207,208].

También valoramos la evolución seguida por los pacientes que no fueron sometidos a TPH en primera línea. En este sentido, la SLP no muestra un aumento relevante a lo largo del tiempo: por un lado, en el grupo A (1991-1999) y B (2000 - 2009) es similar a la conseguida por el esquema MP en el ensayo clínico VISTA (15 meses) y,

a pesar de incorporar el tratamiento con bortezomib en la práctica totalidad de los pacientes del grupo C (2010-2015), en este grupo solo llega a 19 meses.

Estos datos contrastan con el hecho de que el esquema VMP demostrara en varios ensayos clínicos un aumento de SLP y SG respecto al estándar MP en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TPH [209,210]. Vemos que los resultados que obtenemos con el esquema VMP en nuestro medio son ligeramente inferiores a lo observado en el esquema VISTA en cuanto a tasa de RC (24% vs 30%) y SLP (19 vs 21.7 meses), sin embargo, las diferencias en la tasa de SG son más pronunciadas (48 vs 56.4 meses) [106]. Creemos que los peores resultados de nuestra serie se deben a que se han incluido enfermos no seleccionados, con peor pronóstico que los evaluados en los ensayos clínicos. Estos últimos cuentan con criterios estrictos de selección en los que, por norma, quedan excluidos los enfermos más frágiles o con peor estado general. Hay varios hechos que apoyan esta interpretación. En primer lugar, la mayor edad de los pacientes analizados en nuestro estudio con respecto a los que fueron incluidos en el estudio VISTA; sirva como ejemplo el hecho de que el 10% de los enfermos del grupo C eran mayores de 85 años, mientras que el límite de edad de los enfermos incluidos en el ensayo llegaba a los 83 años. Por otro lado, constatamos que un porcentaje relevante de pacientes de los grupos B y C fallecieron con el MM en remisión por causas que se relacionaron con la comorbilidad basal del paciente.

De forma similar a lo que sucede en nuestro trabajo, en otros estudios retrospectivos los pacientes no candidatos a trasplante presentan peores resultados que los reportados en ensayos clínicos. Por ejemplo, en el registro multicéntrico finlandés, los pacientes con MM no candidatos a trasplante y tratados con nuevas terapias en primera línea alcanzan una mediana de SG de 46.2 meses, similar a los 48 meses obtenidos en nuestra serie. En otro estudio prospectivo observacional a nivel coreano, las tasas de RC con VMP fueron del 20.3%, y de SLP de 17 meses, datos inferiores respecto al ensayo VISTA y que concuerdan con los resultados presentados en nuestra serie [211,212]. Estos datos refuerzan la idea actual de extremar la precaución en el manejo de los pacientes no candidatos a trasplante para adaptar el tratamiento a la situación del enfermo y, con esta finalidad, se han desarrollado escalas para facilitar la valoración del estado general del paciente [46,47]. Además, aunque el esquema VMP se considera un estándar en el tratamiento de primera línea, a lo largo de los años se han implementado diferentes

estrategias para mejorar sus resultados, en un intento de reducir la toxicidad a la vez que se mantiene la intensidad de tratamiento. Entre las modificaciones más relevantes del esquema VMP están la administración de bortezomib en pauta semanal, la administración subcutánea del fármaco, o el empleo de bortezomib en esquemas de mantenimiento tras haber completado unos ciclos como inducción [110,213]. En nuestra serie no siempre se ha utilizado la misma combinación VMP, aunque en la mayoría de los casos el esquema administrado ha sido con bortezomib en pauta semanal tras un primer ciclo con pauta bisemanal del fármaco y sin terapia de mantenimiento.

Por otra parte, la SLP2 en la población no trasplantada mejora en los periodos más recientes, circunstancia que cabe atribuirse a la incorporación de nuevos fármacos al tratamiento de esta enfermedad, tanto en 1º línea como en la recaída. Pensamos que el impacto beneficioso de estos tratamientos se relaciona, en gran medida, con su mayor efecto antitumoral, al que se asocia un perfil de toxicidad más favorable. Este aspecto es un elemento crítico cuando se aborda el manejo de poblaciones que incluyen pacientes frágiles.

Las mejoras en el cuidado de los enfermos con MM y, especialmente, el acceso en el momento de la recaída a esquemas terapéuticos más eficaces que incluyen los nuevos fármacos, son elementos clave en el notable incremento de la SLP2 en las épocas más recientes. No obstante, publicaciones actuales han puesto el foco en la proporción de pacientes en recaída que no llegan a recibir un tratamiento de 2ª línea y estiman que hasta un 24% de los enfermos fallecen antes de iniciar el tratamiento de rescate [214]. En nuestra serie encontramos una proporción inferior de pacientes que fallecen sin iniciar la segunda línea de tratamiento, especialmente en las épocas más recientes (fallecidos sin tratamiento de segunda línea de los grupos A, B y C: 14%, 12%, 9%, respectivamente). Estos datos sugieren que el seguimiento rutinario de los pacientes en nuestro centro es el apropiado, ya que permite acceder a terapias de rescate en el momento preciso a la gran mayoría de los enfermos.

El comportamiento de los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad fue el esperado y, a partir de la 3ª línea, las respuestas son de peor calidad (RC no superior al 10%), con un acortamiento progresivo de la SLP con cada nueva línea de tratamiento (de 11 meses en la 3ª línea a solo 2 meses en 5ª o 6ª línea). Estos datos coinciden con lo publicado por Yong et al. en 2016 [214].

En nuestro trabajo estábamos interesados en evaluar las complicaciones que pudieran tener relación con el tratamiento antimieloma, valorar si se ha modificado su incidencia y, finalmente, conocer la repercusión que han podido ocasionar en la evolución de los enfermos.

En la última década se ha cuestionado la posible relación de las nuevas terapias antimieloma con el incremento de la incidencia de segundas neoplasias primarias. La primera alarma surgió al observar un aumento de incidencia de SNMP en pacientes en tratamiento de mantenimiento con lenalidomida [103,120,121]. Aunque este tema continúa siendo objeto de debate, en la actualidad se asume que, si bien se aprecia una mayor incidencia de SNMP en los pacientes que reciben IMiDs, este efecto adverso se compensa ampliamente con el beneficio que estos fármacos aportan para el control de la enfermedad y la mejor supervivencia de los enfermos. Por otro lado, diferentes estudios han puesto en evidencia el aumento de incidencia de SNMP, especialmente SMD/LMA, en pacientes con diagnóstico de MM [215,216]. Quisimos evaluar este problema en nuestra serie y, para ello, contamos con la información del registro de cáncer de la Región de Murcia, lo que nos dio la oportunidad de comparar la incidencia de tumores que observamos en nuestra serie de pacientes con MM, respecto a la de la población general correspondiente a la misma área geográfica.

En primer lugar, nos llamó la atención que, en el periodo de seguimiento de 28 años, el 69% de las neoplasias mieloides que relacionamos con la terapia antitumoral (NMRT) acontecieron en los últimos 4 años (desde 2014 hasta 2018), con una latencia de 4 años desde el diagnóstico del MM. Valoramos el impacto que el tratamiento con lenalidomida podía haber tenido en este hecho, y constatamos que los enfermos que recibieron tratamiento con lenalidomida durante más de 18 meses, incrementaban el riesgo de desarrollar NMRT de forma estadísticamente significativa e independiente dentro de un modelo multivariado de riesgo competitivo. De esta manera, mientras que 4 enfermos de los 119 que recibieron lenalidomida durante menos de 18 meses (3%) desarrollaron una NMRT, cuando este tratamiento se prolongó más de 18 meses, afectó a 4 de los 21 pacientes (19%). No obstante, una asociación significativa no implica causalidad, y todavía no se ha resuelto si el tratamiento prolongado con lenalidomida favorece la aparición de NMRT debido a que logra una mayor supervivencia y, por tanto,

mayor tiempo para el desarrollo de la complicación, o por un efecto carcinogénico directo del fármaco. En nuestro estudio hay tres circunstancias que apoyan esta segunda hipótesis. En primer lugar, encontramos que las NMRT observadas en nuestros pacientes tras el tratamiento con lenalidomida tenían un cariotipo complejo. Esta particularidad también ha sido puesta de manifiesto por otro estudio, en el que se identifica un cariotipo complejo en 5 de los 6 casos que desarrollan una NMRT durante el tratamiento con lenalidomida por presentar un MM en recaída o refractario [217], y es un hallazgo habitual en las neoplasias mieloides secundarias al uso de agentes alquilantes. En segundo lugar, y de forma similar a lo descrito por otros autores, no apreciamos un aumento de incidencia de estos tumores con el uso de esquemas basados en bortezomib [124]. Por último, cuando comparamos nuestros datos con los del registro de cáncer de la Región de Murcia, y teniendo en cuenta la edad de los pacientes, observamos una mayor incidencia de SMD en nuestra serie de MM. En definitiva, nuestros datos apoyan que los IMiDs, y en concreto la lenalidomida, es responsable del aumento de incidencia de NMRT, circunstancia que se debe tener presente al prescribir estos fármacos, a pesar de que hay pocas dudas de que el balance riesgo-beneficio obtiene un resultado favorable.

Los datos presentados hasta ahora plantean la posibilidad de que los pacientes con MM, por el hecho de tener una discrasia de células plasmáticas, podrían tener una predisposición a desarrollar una neoplasia mieloide. Para abordar esta cuestión nuestro estudio tiene una limitación importante puesto que carecemos de información citogenética del momento del diagnóstico del MM en 10 de los 13 pacientes que desarrollaron una NMRT. No obstante, el trabajo de Mitelman et al. profundiza sobre esta cuestión, y encuentra que la distribución del número de anomalías y los niveles de ploidía, así como la frecuencia de la mayoría de las aberraciones investigadas, difieren significativamente entre las que están presentes en las CPc de los enfermos con MM de aquellos que han desarrollado un SMD/LMA relacionado con el tratamiento antineoplásico [218,219]. Hay dos hechos que objetivamos en nuestra serie y que apoyan la interpretación de Mitelman. En primer lugar, observamos que 6 de los 10 casos con cariotipo complejo se encontraban en RC de su MM en el momento de presentación de la neoplasia mieloide y, en segundo lugar, en dos casos con SMD, cuando se produce la progresión a LMA, lo hacen con expansión de estas metafases alteradas.

En consonancia con los datos publicados, el pronóstico de los enfermos que desarrollaron una NMRT en nuestra serie fue muy adverso, con una mediana de supervivencia de 4 meses [220], lo que indica que esta situación, aunque ocurre en una proporción pequeña de enfermos, continúa siendo un reto para la medicina.

Otro aspecto a destacar dentro de las complicaciones en pacientes con MM es el hecho de que la afectación de la inmunidad humoral propia de esta patología, se suma a otros factores (edad, comorbilidades, tratamientos mielotóxicos o inmunosupresores) y condiciona una mayor incidencia de complicaciones infecciosas en estos enfermos. En nuestra serie, nos interesaba evaluar si a lo largo del seguimiento, con los cambios terapéuticos que ya hemos comentado, se modificaba el patrón de las infecciones. Un aspecto que resalta la relevancia del problema, es que casi la mitad de los fallecimientos ocurridos en los 6 primeros meses tras el diagnóstico de la hemopatía lo relacionamos con la presencia de un cuadro infeccioso. Este porcentaje elevado de complicaciones infecciosas graves ya ha sido descrito en otros trabajos con una incidencia similar a la observada en nuestro estudio, y es en lo que se fundamenta la estrategia propuesta por algunos autores de mantener una profilaxis antiinfecciosa durante los primeros meses de tratamiento [125,126]. No obstante, no existen datos concluyentes sobre la eficacia de estas medidas y, por este motivo, las guías de consenso dejan abierta su utilización a criterio del facultativo [221]. En lo que se refiere a nuestra población de pacientes con MM, la profilaxis antibiótica no se ha utilizado de forma rutinaria.

Para evaluar la incidencia de complicaciones infecciosas en nuestro estudio realizamos un seguimiento de los enfermos desde el diagnóstico de la hemopatía hasta el momento de la segunda progresión, fallecimiento o último seguimiento. Con esta estrategia observamos que el 45% de nuestros casos presentaron, al menos, un cuadro infeccioso. En otros estudios esta incidencia llega a afectar al 95% de los enfermos [129]; esta diferencia la relacionamos con el límite establecido en el seguimiento de los pacientes para analizar esta complicación en nuestra serie.

Comparamos la presentación de las complicaciones infecciosas de los enfermos que reciben en la primera línea quimioterapia clásica frente a los que esta terapia se basó en esquemas con nuevos fármacos. Aunque no apreciamos diferencias en la frecuencia de infección, sí que observamos una mayor severidad en los primeros, circunstancia que relacionamos con una menor toxicidad de los nuevos fármacos antimieloma, y con las

mejores medidas de soporte implementadas en las épocas más recientes. Observamos que con los nuevos fármacos se han diagnosticado más infecciones banales del tracto respiratorio superior. Estos enfermos se han sometido a un seguimiento más estrecho por diferentes factores, entre los que se encuentran la prescripción de esquemas con posología más compleja, que requiere acudir más veces al centro, la disponibilidad de técnicas de diagnóstico rápido para virus respiratorios con la posibilidad de recibir un tratamiento específico para determinados aislamientos, o una mayor facilidad de acceso a los cuidados de salud. Este mismo argumento es el que justifica que, con los nuevos tratamientos, se haya detectado una mayor incidencia de infecciones por virus influenza A, test que está disponible desde hace poco tiempo. Respecto a los gérmenes aislados en nuestros pacientes, comentar que fundamentalmente se corresponden con bacterias y que el espectro de gérmenes coincide con lo ya publicado en otros estudios: más frecuente *Escherichia coli*, seguida de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomona aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae* [129].

En las fases más avanzadas de la enfermedad, también observamos que no hay diferencias en la incidencia de infecciones entre los pacientes que reciben tratamiento con esquemas de quimioterapia respecto a los que son tratados con nuevos fármacos, pero la severidad de los cuadros es superior en los primeros.

Los factores de riesgo con significación estadística implicados en la presentación de cuadros infecciosos han sido la neutropenia grado 3-4 y la carga tumoral. Ambos factores son bien conocidos y avalados por la literatura [222,223]. En lo que se refiere a la carga tumoral merece la pena resaltar la relación que se ha observado en la GMSI entre la cuantía del CM y el desarrollo de un episodio infeccioso [224].

Finalmente, un 9% de los pacientes estudiados presentaron una reactivación de VVZ, incidencia similar a lo reportado en la literatura [225]. Esta infección representa el 14% del total de las infecciones ocurridas en nuestra serie y no observamos diferencias en su incidencia cuando comparamos los pacientes que han recibido quimioterapia frente a aquellos que recibieron nuevos fármacos. No obstante hay que tener presente que, conforme a las recomendaciones de las guías de consenso [226,227], los pacientes sometidos a trasplante autólogo de PH o en tratamiento con inhibidores del proteosoma, reciben profilaxis con aciclovir y, aunque esta medida no se ha aplicado de una manera uniforme a toda nuestra serie, es razonable pensar que debe haber tenido algún impacto

en reducir la incidencia de esta complicación en estos grupos de enfermos e igualarla a la de los pacientes que recibieron esquemas de quimioterapia clásica. Aunque afecta a un número pequeño de pacientes, nos llamó la atención que un 19% de las reactivaciones de VVZ ocurrieron en la fase de seguimiento de la enfermedad, una vez completado el tratamiento con quimioterapia clásica, o cuando ya no reciben la profilaxis con aciclovir por haber finalizado la terapia con inhibidores del proteosoma o por hacer más de un año del trasplante.

Desde el primer momento de la incorporación al arsenal terapéutico frente al MM de la talidomida y el bortezomib se puso de manifiesto que, con el uso de estos fármacos, los pacientes presentaban una elevada incidencia de NP, lo que motivó que se implementaran estrategias para detectar precozmente esta complicación, modificar la pauta de administración de los fármacos o, en el caso de la talidomida, limitar la duración del tratamiento. Constatamos que el 33% de los pacientes incluidos en nuestro estudio desarrollaron NP, concretamente el 36% de los pacientes que recibieron bortezomib, y el 17% de los que recibieron talidomida. Esta incidencia se asemeja a lo reportado en otros estudios en los que se observa esta complicación en el 44% de los enfermos que reciben bortezomib y en el 11% de los que son tratados con talidomida [209,228]. No obstante, consideramos que el diseño retrospectivo de nuestro estudio puede estar infravalorando los resultados.

En relación con la evolución de la NP, observamos que en la mayoría de los pacientes (40%), fue suficiente la reducción de dosis para revertir el cuadro, mientras que tuvo que suspenderse de forma definitiva en el 29% de los casos. Aunque en algunas series el desarrollo de neuropatía mayor o igual a grado 2 no afecta a las tasas de respuesta y supervivencia global, desconocemos el impacto que pudo tener esta circunstancia en nuestra serie [229]. No obstante, hay que tener en cuenta que el desarrollo de NP en las fases precoces de la enfermedad, va a limitar el acceso a fármacos de nueva generación potencialmente neurotóxicos en líneas posteriores de tratamiento.

Los pacientes con MM presentan un aumento de incidencia de fenómenos trombóticos por factores relacionados con la propia hemopatía, con circunstancias individuales del enfermo (obesidad, inmovilidad, comorbilidades, etc...) o con la terapia antitumoral utilizada. En este último caso, es bien conocido que el uso de corticoides a dosis altas o el empleo de IMiDs, supone un incremento en el riesgo de trombosis,

especialmente en aquellos momentos en los que el control del MM es más deficiente. Un 15% de los pacientes de nuestro estudio presentaron un evento trombótico, en la mayoría de los casos en territorio venoso (80%), y con una mediana de tiempo de aparición de 17 meses tras el diagnóstico de la hemopatía. A pesar de las diferencias metodológicas, fundamentalmente relacionadas con el mayor tiempo de seguimiento de nuestra serie, constatamos que la incidencia de trombosis es coherente con lo publicado, pero en nuestro caso el momento de su presentación fue más tardío [230,231]. Observamos un comportamiento diferente en la aparición de las complicaciones trombóticas venosas y arteriales. Las primeras tuvieron una presentación más precoz (mediana de 12 meses) y, la mayoría de los casos coincidieron con la administración de un tratamiento antimieloma específico, mientras que sólo el 4% de los casos ocurrieron en fase de remisión de la enfermedad y en ausencia de terapia antimieloma. Por el contrario, la aparición de las trombosis arteriales fue más tardía (mediana de 48 meses desde el diagnóstico) y, en más de un tercio de los casos surgió en fases de remisión, sin tratamiento específico frente a la hemopatía. Igual que en otros estudios, los datos epidemiológicos sugieren que, en el caso de las trombosis arteriales, existe un mayor peso de factores de riesgo relacionados con el paciente, que en nuestro caso fueron el antecedente de ictus o AIT o, en el subgrupo de enfermos tratados con IMiDs, la edad superior a 65 años [232].

Nos interesaba específicamente evaluar en nuestra población de enfermos la aparición de fenómenos tromboembólicos en el contexto del tratamiento con IMiDs. Hemos observado que, en estos casos, la complicación trombótica venosa es más precoz (mediana de 6 meses desde el diagnóstico) y, como se esperaba, la profilaxis antitrombótica resultó un factor protector para la trombosis venosa en los enfermos que reciben estos esquemas. Llama la atención que, a pesar de la profilaxis antitrombótica, el 14% de los enfermos en tratamiento con IMiDs desarrollaron un fenómeno trombótico. Un análisis más detallado de esta población de enfermos nos permitió constatar que la mayoría de los casos eran obesos, con una mediana de IMC de 32 kg/m² (intervalo 22.7 – 36), y tenían prescrita la profilaxis con HBPM. Por las características de nuestro trabajo no hemos podido evaluar la adherencia a la profilaxis antitrombótica, sin embargo, los datos que mostramos sugieren que la dosis prescrita de HBPM, habitualmente enoxaparina 40 mg/día, podría ser insuficiente en pacientes obesos y, en estos casos, sería

recomendable realizar una profilaxis a dosis intermedias, ajustada al peso del paciente (1 mg/kg/día de enoxaparina) y/o realizar controles de niveles anti-Xa.

Las complicaciones hemorrágicas en la evolución de los pacientes con MM son infrecuentes y, habitualmente, no impactan de forma relevante en el manejo de estos enfermos. En nuestro estudio hemos registrado que el 7.7% de los pacientes presentaron un evento hemorrágico, incidencia que coincide con lo publicado en otros estudios [29]. Sin embargo, debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro registro, muy probablemente se han omitido los casos banales o sin trascendencia clínica, y justifica que la mayor proporción de hemorragias reportadas se etiquetaran como graves, pero que la incidencia real de episodios hemorrágicos pueda ser superior a la reportada.

La localización del sangrado habitualmente fue a nivel mucocutáneo, en fases avanzadas de la enfermedad y asociados a trombopenia severa (grado 4), debido a infiltración medular por CPc y/o toxicidad medular por las terapias antimieloma previas.

Aunque de forma muy infrecuente, se han descrito casos de coagulopatía adquirida asociada a una discrasia de células plasmáticas [157–162,233,234], en la que se han implicado diferentes mecanismos etiopatogénicos comunes a otras situaciones clínicas (por ejemplo déficit de vitamina K por malnutrición o consumo de factores de la coagulación por sangrado), pero también se han descrito casos en los que la paraproteína monoclonal es la responsable de la diátesis hemorrágica por interferencia directa con las proteínas implicadas en el sistema hemostático. Tuvimos la oportunidad de estudiar dos pacientes con MM con diátesis hemorrágica en el momento del diagnóstico. El primer caso debutó con epistaxis, gingivorragias, tiempo de protrombina (TP) alargado y sin respuesta a la administración de suplementos de vitamina K. El cuadro hemorrágico mejoró con el inicio del tratamiento del MM y la disminución de la cantidad del CM, lo cual nos indica de una manera indirecta que la paraproteína podía interferir en el sistema hemostático. En el segundo caso, nuestro grupo confirmó un mecanismo *heparin-like* del CM IgG, lo que le permitía unirse a la AT, activarla y desestabilizar el equilibrio hemostático para favorecer el sangrado [178]. Tomando como base este último caso, quisimos evaluar si este mecanismo, por el que la paraproteína monoclonal era capaz de activar a una proteína del sistema hemostático, se podría estar repitiendo en otros pacientes. Con esta finalidad realizamos un estudio piloto “in vitro” en el que pudimos

observar que se produce la unión entre la paraproteína monoclonal y la molécula de AT, y esto ocurría con diferentes isotipos de CM, incluso en aquellos casos con MM BJ, pero también con las proteínas policlonales de controles sanos. En un segundo paso evaluamos el efecto que sobre la actividad de la AT tenía la unión con la paraproteína. Constatamos que, sólo en un paciente con MM IgA se producía una activación de la serin-proteasa por efecto de la proteína monoclonal debido a un comportamiento *heparin-like*. En este sentido, al desaparecer la paraproteína con el tratamiento antimieloma desapareció el efecto *heparin-like* y esto, de forma indirecta, confirma la relación de la proteína monoclonal con la alteración de la hemostasia observada en el paciente.

Es bien conocido que el CM puede ocasionar efectos biológicos a nivel de diferentes órganos y sistemas. En este sentido, el daño renal por la paraproteína es uno de los más estudiados tanto por su frecuencia como por el impacto pronóstico que confiere, con mecanismos patogénicos tremendamente dispares. Nuestro experimento resalta que, aunque con una frecuencia y trascendencia claramente inferior que a nivel renal, la proteína monoclonal también puede interferir en el sistema hemostático por mecanismos diversos que no siempre están bien aclarados. La activación de la AT por un efecto *heparin-like* de la paraproteína es un nuevo mecanismo a tener en cuenta en este contexto.

- CONCLUSIONES-

1.- Tras analizar la evolución del manejo del mieloma múltiple en nuestro centro a lo largo de 28 años constatamos que, en las épocas más recientes, los pacientes presentaron mayor comorbilidad, a pesar de que los datos sugieren que en este periodo el diagnóstico de la hemopatía se estableció de forma más precoz.

2.- Los cambios implementados en el manejo del mieloma múltiple han conseguido incrementar la calidad de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en una cuantía similar a lo observado en los trabajos publicados, lo que indica que, en nuestro medio, se ha producido una correcta incorporación de los avances terapéuticos frente a esta enfermedad.

3.- En concordancia con lo expresado en otras publicaciones, nuestro estudio también apoya la utilización del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como parte del tratamiento de primera línea, incluso cuando se utilizan esquemas de inducción más eficaces con inhibidores del proteosoma y agentes inmunomoduladores.

4.- En las épocas más recientes, apreciamos un aumento de la incidencia de neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento, con un riesgo incrementado de tener esta complicación para aquellos pacientes que han recibido tratamiento con lenalidomida durante un periodo superior a 18 meses. Las características citogenéticas de estas neoplasias son similares a las que se observan en relación con el uso de agentes alquilantes, lo que sugiere que en ambos casos existe un mecanismo etiopatogénico común.

5.- Las infecciones son responsables del 42% de los fallecimientos en los primeros 6 meses desde el diagnóstico del mieloma múltiple. Aunque los tratamientos clásicos con poliquimioterapia se asocian a una mayor severidad de las complicaciones infecciosas, no hemos observado diferencias significativas en la reducción de la mortalidad precoz por esta causa con los esquemas de tratamiento más actuales.

6.- La ampliación del arsenal terapéutico frente al mieloma múltiple y la incorporación a la rutina asistencial de nuevos esquemas terapéuticos ha supuesto un aumento en la incidencia de determinados efectos adversos, como es el caso de la neuropatía periférica, que en nuestro estudio la han desarrollado el 36% de los enfermos que han recibido tratamiento con bortezomib, o los fenómenos trombóticos presentes en el 15% del conjunto de nuestros pacientes durante todo su seguimiento. En este sentido, confirmamos que el uso de tromboprofilaxis supone un efecto protector en el desarrollo de eventos a nivel venoso y solo en aquellos pacientes tratados con IMiDs.

7.- Finalmente, demostramos en un segundo paciente con mieloma múltiple como la paraproteína ejercía un efecto *heparin-like*. Este infrecuente mecanismo etiopatogénico de diátesis hemorrágica en enfermos con discrasia de células plasmáticas es independiente del isotipo de inmunoglobulina implicado en el componente monoclonal.

- BIBLIOGRAFÍA-

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016. p. 2375–90.
2. Kyle RA, Rajkumar S V. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111:2962–72.
3. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer*. 2011;105:1684–92.
4. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer*. 2007. p. 40–61.
5. Smith A, Roman E, Howell D, Jones R, Patmore R, Jack A. The haematological malignancy research network (HMRN): A new information strategy for population based epidemiology and health service research. *Br. J. Haematol*. 2010;148:739–53.
6. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: A population-based study. *Blood*. 2010;116:5501–6.
7. Greenberg AJ, Vachon CM, Rajkumar S V. Disparities in the prevalence, pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma between blacks and whites. *Leukemia*. 2012;26:609–14.
8. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011. p. 25–35.
9. Maccauda A, Calvetti D, Maccari G, Hemminki K, Försti A, Goldschmidt H, et al. Identification of miRSNPs associated with the risk of multiple myeloma. *Int. J. Cancer*. 2017;140:526–34.
10. McShane CM, Murray LJ, Engels EA, Landgren O, Anderson LA. Common community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma: A population-based study. *Int. J. Cancer*. 2014;134:1734–40.
11. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer*. 2011;47:1606–15.
12. Perrotta C, Staines A, Codd M, Kleefeld S, Crowley D, T' Mannetje A, et al. Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. *J. Occup. Med. Toxicol*. 2012;7:25.
13. Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, et al. The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup. Environ. Med*. 2011;68:391–9.
14. Hemminki K, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma. *J. Hematol. Oncol*. 2012;5:59.
15. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113:5418–22.
16. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood*. 2009;113:5412–7.
17. Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: A review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification, and management of myeloma precursor disease. *Clin. Cancer Res*. 2013. p. 985–94.
18. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined

- Significance. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society; 2002;346:564–9.
19. Rajkumar S V., Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106:812–7.
 20. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, De Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood.* 2007;110:2586–92.
 21. Rajkumar S V., Landgren O, Mateos M-V. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3069–75.
 22. Caers J, Fernández de Larrea C, Leleu X, Heusschen R, Zojer N, Decaux O, et al. The Changing Landscape of Smoldering Multiple Myeloma: A European Perspective. *Oncologist.* 2016;21:333–42.
 23. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: Another heterogeneity level? *Blood.* 2015. p. 1870–6.
 24. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005. p. 6333–8.
 25. Chesi M, Bergsagel PL. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015. p. 108–14.
 26. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat. Rev. Cancer.* 2012. p. 335–48.
 27. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3049–58.
 28. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar S V, Palumbo A, Mateos M V, Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia.* 2014;28:525–42.
 29. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1975;50:29–40.
 30. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003;78:21–33.
 31. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1046–60.
 32. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017;102:910–21.
 33. Short KD, Rajkumar S V, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia.* 2011;25:906–8.
 34. Rosenzweig M, Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J. Hematol. Oncol.* 2011;4:47.
 35. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36:842–54.
 36. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and Monitoring of Oligosecretory Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:580–1.
 37. Terpos E, Dimopoulos MA, Moullopoulos LA. The Role of Imaging in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma in 2016. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.* 2016;36:e407–17.

38. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721–8.
39. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol*. 2003;121:749–57.
40. Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol. J*. 2003;4:379–98.
41. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014. p. e538–48.
42. Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin. Proc*. 1987;62:719–31.
43. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat. Rev. Dis. Prim*. 2017;3:17046.
44. Chretien M-L, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *Haematologica*. 2014;99:1236–8.
45. Brinchen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: Meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98:980–7.
46. Palumbo A, Brinchen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125:2068–74.
47. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 2016;101:1110–9.
48. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2005;23:3412–20.
49. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011. p. 4696–700.
50. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J. Clin. Oncol*. 2015;33:2863–9.
51. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur. J. Haematol*. 2010;85:114–9.
52. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28:269–77.
53. Chng WJ, Chung T-H, Kumar S, Usmani S, Munshi N, Avet-Loiseau H, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2016;30:1071–8.

54. Weinhold N, Heuck CJ, Rosenthal A, Thanendrarajan S, Stein CK, Van Rhee F, et al. Clinical value of molecular subtyping multiple myeloma using gene expression profiling. *Leukemia*. 2016;30:423–30.
55. Campo S, Allegra A, D'Ascola A, Alonci A, Scuruchi M, Russo S, et al. MiRNome expression is deregulated in the peripheral lymphoid compartment of multiple myeloma. *Br. J. Haematol*. 2014;165:801–13.
56. Ahmad N, Haider S, Jagannathan S, Anaissie E, Driscoll JJ. MicroRNA theragnostics for the clinical management of multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28:732–8.
57. Fernández de Larrea C, Martín-Antonio B, Cibeira MT, Navarro A, Tovar N, Díaz T, et al. Impact of global and gene-specific DNA methylation pattern in relapsed multiple myeloma patients treated with bortezomib. *Leuk. Res*. 2013;37:641–6.
58. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, van Rhee F, Pineda-Roman M, Hollmig K, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer*. 2008;113:355–9.
59. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Dingli D, et al. Importance of Achieving Stringent Complete Response After Autologous Stem-Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2013;31:4529–35.
60. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos M-V, Grande C, Alegre A, Garcia-Larana J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118:529–34.
61. Majithia N, Vincent Rajkumar S, Lacy MQ, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Outcomes of primary refractory multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Am. J. Hematol*. 2015;90:981–5.
62. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123:3073–9.
63. Gambella M, Omedé P, Spada S, Muccio VE, Gilestro M, Saraci E, et al. Minimal residual disease by flow cytometry and allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with myeloma receiving lenalidomide maintenance: A pooled analysis. *Cancer*. 2018;
64. Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. 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;22:1857–63.
65. Proposed guidelines for protocol studies. Prepared by a Committee of the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force, National Cancer Institute. *Cancer Chemother. Rep*. 3. 1968;1:13–6.
66. Proposed guidelines for protocol studies. I. Introduction. II. Plasma cell myeloma. 3. Chronic lymphocytic leukemia. IV. Chronic granulocytic leukemia. *Cancer Chemother. Rep*. 3. 1973;4:141–73.
67. Pedroza Vázquez A, Zamora Palma A. Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015;62:55–62.
68. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol*. 1998. p. 1115–23.
69. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467–73.

70. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011. p. 4691–5.
71. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17:e328–46.
72. Rubini G, Niccoli-Asabella A, Ferrari C, Racanelli V, Maggialetti N, Dammacco F. Myeloma bone and extra-medullary disease: Role of PET/CT and other whole-body imaging techniques. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2016. p. 169–83.
73. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017. p. e206–17.
74. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. *Clin. Cancer Res*. 2015;21:4384–90.
75. Mass R. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother. reports*. 1962;16:257–9.
76. Salmon SE, Shadduck RK, Schilling A. Intermittent high-dose prednisone (NSC-10023) therapy for multiple myeloma. *Cancer Chemother. reports*. 1967;51:179–87.
77. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969;208:1680–5.
78. Case DC, Lee DJ, Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. *Am. J. Med*. 1977;63:897–903.
79. Boccadoro M, Marmont F, Tribalto M, Avvisati G, Andriani A, Barbui T, et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J. Clin. Oncol*. 1991;9:444–8.
80. Blade J, San Miguel JF, Alcalá A, Maldonado J, Sanz MA, García-Conde J, 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;11:1165–71.
81. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, Sotto J-J, Fuzibet J-G, Rossi J-F, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 1996;335:91–7.
82. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:1875–83.
83. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106:3755–9.
84. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: Final results of phase III US intergroup trial S9321. *J. Clin. Oncol*.

2006;24:929–36.

85. Feraud JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol.* 2005;23:9227–33.

86. Bashir Q, Qazilbash MH. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myeloma: When and in Whom Does It Work. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2017;12:126–35.

87. Larkin M. Low-dose thalidomide seems to be effective in multiple myeloma. *Lancet.* 1999;354:925.

88. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatsos G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2001;12:991–5.

89. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23:2147–52.

90. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:2487–98.

91. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;

92. Dimopoulos MA, Grosicki S, Jędrzejczak WW, Nahi H, Gruber A, Hansson M, et al. All-oral ixazomib, cyclophosphamide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Eur. J. Cancer.* 2019;106:89–98.

93. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17:27–38.

94. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, 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;106:35–9.

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

96. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Mikhael JR, Chen C, Trudel S, et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2014;167:563–5.

97. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, De La Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120:1589–96.

98. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2008;22:1419–27.

99. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519–27.
100. Henon PR, Liang H, Beck-Wirth G, Eisenmann JC, Lepers M, Wunder E, et al. Comparison of hematopoietic and immune recovery after autologous bone marrow or blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9:285–91.
101. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2003;349:2495–502.
102. Martino M, Postorino M, Gallo GA, Messina G, Neri S, Piro E, et al. Long-Term Results in Multiple Myeloma After High-Dose Melphalan and Autologous Transplantation According to Response Categories in the Era of Old Drugs. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:148–54.
103. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2012;366:1770–81.
104. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;20:57–73.
105. Hernández JM, García-Sanz R, Golvano E, Bladé J, Fernandez-Calvo J, Trujillo J, et al. Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol*. 2004;127:159–64.
106. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2013;31:448–55.
107. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118:1239–47.
108. Kapoor P, Rajkumar S V, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25:689–96.
109. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:906–17.
110. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, 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 randomised trial. *Lancet. Oncol*. 2010;11:934–41.
111. Ríos-Tamayo R, Sánchez MJ, Puerta JM, Sáinz J, Chang D-Y-L, Rodríguez T, et al. Trends in survival of multiple myeloma: a thirty-year population-based study in a single

- institution. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:693–9.
112. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. *Oncologist.* 2011;16:1600–3.
113. Ozaki S, Handa H, Saitoh T, Murakami H, Itagaki M, Asaoku H, et al. Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer J.* 2015;5:e349.
114. Kyle RA, Pierre R V., Bayrd ED. Multiple Myeloma and Acute Myelomonocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1970;283:1121–5.
115. Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, MacDonald RN, White DF, Miller AB. The Chemotherapy of Plasma-Cell Myeloma and the Incidence of Acute Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1979;301:743–8.
116. Engelhardt M, Ihorst G, Landgren O, Pantic M, Reinhardt H, Waldschmidt J, et al. Large registry analysis to accurately define second malignancy rates and risks in a well-characterized cohort of 744 consecutive multiple myeloma patients followed-up for 25 years. *Haematologica.* 2015;100:1340–9.
117. Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Korde N, Bjorkholm M, Goldin LR, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood.* 2011;118:4086–92.
118. Cuzick J, Erskine S, Edelman D, Galton DA. A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. A report to the Medical Research Council's working party on leukaemia in adults. *Br. J. Cancer.* 1987;55:523–9.
119. Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT, Vesole DH, Sawyer J, Barlogie B, et al. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 1996;95:349–53.
120. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1759–69.
121. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1782–91.
122. Palumbo A, Brinchen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet. Oncol.* 2014;15:333–42.
123. Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann. Oncol.* 2017;28:228–45.
124. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:448–55.
125. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:9219–26.
126. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple

- myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100:107–13.
127. Cesana C, Nosari AM, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica*. 2003;88:1022–8.
 128. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am. J. Med.* 1981;71:935–40.
 129. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: A longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br. J. Haematol.* 2015;171:100–8.
 130. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2007;138:563–79.
 131. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin. Infect. Dis.* 2009;49:1211–25.
 132. Gavazzi G, Krause K-H, Yoshikawa T, Yoshikawa T, Krause K, Osler W, et al. Ageing and infection. *Lancet. Infect. Dis.* 2002;2:659–66.
 133. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am. J. Med. Elsevier*; 1996;100:624–8.
 134. Vesole D, Oken M, Heckler C, Greipp P, Katz M, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*. 2012;26.
 135. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J. Exp. Med.* 1998;187:1885–92.
 136. Haslett PAJ, Hanekom WA, Muller G, Kaplan G. Thalidomide and a thalidomide analogue drug costimulate virus-specific CD8+ T cells in vitro. *J. Infect. Dis.* 2003;187:946–55.
 137. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin. Infect. Dis.* 2009;49:1211–25.
 138. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016. p. 1–8.
 139. Heider U, Rademacher J, Kaiser M, von Metzler I, Marquardt K, Sezer O. Decrease in CD4+ T Cells in Multiple Myeloma Patients Receiving Bortezomib. *Blood*. 2009;114.
 140. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*. 2006;108:2165–72.
 141. Swaika A, Paulus A, Miller KC, Sher T, Almyroudis NG, Ball D, et al. Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple myeloma patients treated with bortezomib-based therapies: a retrospective analysis of 100 patients. *J. Support. Oncol.* 2012;10:155–9.
 142. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br. J. Cancer*. 2000;82:1261–5.
 143. Musto P, Carotenuto M. Vaccination against influenza in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 1997;97:505–6.

144. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG, Chapel HM, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet*. 1994;343:1059–63.
145. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br. J. Haematol*. 2011;154:76–103.
146. Snowden JA, Greenfield DM, Bird JM, Boland E, Bowcock S, Fisher A, et al. Guidelines for screening and management of late and long-term consequences of myeloma and its treatment. *Br. J. Haematol*. 2017;176:888–907.
147. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M. Decision Making And Problem Solving Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*. 2010;95:311–9.
148. Boland EG, Selvarajah D, Hunter M, Ezaydi Y, Tesfaye S, Ahmedzai SH, et al. Central Pain Processing in Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *PLoS One*. 2014;9:e96474.
149. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*. 2010. p. 1086–95.
150. Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2015;26:555–9.
151. Perkins HA, MacKenzie MR, Fudenberg HH. Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood*. 1970;35:695–707.
152. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, et al. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch. Intern. Med*. 1998;158:585.
153. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J. Med*. 2004;117:19–25.
154. Srkalic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*. 2004;101:558–66.
155. Colucci G, Alberio L, Demarmels Biasiutti F, Lämmle B. Bilateral periorbital ecchymoses: An often missed sign of amyloid purpura. *Hamostaseologie*. 2014;34:249–52.
156. Lackner H, Hunt V, Zucker MB, Pearson J. Abnormal fibrin ultrastructure, polymerization, and clot retraction in multiple myeloma. *Br. J. Haematol*. 1970;18:625–36.
157. Colwell NS, Tollefsen DM, Blinder MA. Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *Br. J. Haematol*. 1997;97:219–26.
158. Sari I, Erkurt MA, Ifran A, Kaptan K, Beyan C. Multiple myeloma presenting with acquired factor VIII inhibitor. *Int. J. Hematol*. 2009;90:166–9.
159. Loftus L, Arnold W. Acquired hemophilia in a patient with myeloma. *West. J. Med*. 1994;160:173.
160. Voisin S, Hamidou M, Lefrançois A, Sigaud M, Mahé B, Trossaert M. Acquired

von willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy: A single-center study of 36 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:404–11.

161. Djunic I, Elezovic I, Ilic V, Tomin D, Suvajdzic-Vukovic N, Bila J, et al. Acquired von Willebrand syndrome in multiple myeloma. *Hematology*. 2011;16:209–12.

162. Torjemane L, Guermazi S, Ladeb S, Ben Romdhane N, Lakhali A, Abdelkefi A, et al. Heparin-like anticoagulant associated with multiple myeloma and neutralized with protamine sulfate. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2007;18:279–81.

163. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:109–11.

164. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet. Oncol.* 2005;6:401–10.

165. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, et al. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:809.

166. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The sirius study. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:3415–20.

167. Rajkumar S V., Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III Clinical Trial of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:431–6.

168. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89:826–31.

169. Zonder JA, Barlogie B, Durie BGM, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood*. 2006;108:403–4.

170. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:986–93.

171. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Thrombosis in multiple myeloma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2007;7:307–15.

172. Palumbo A, Rajkumar S V, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:414–23.

173. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2001;67:1–5.

174. Wiedermann CJ. Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit. Care*. 2006. p. 209.

175. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: A review. *Haemophilia*. 2008. p. 1229–39.

176. Lindahl U, Thunberg L, Backstrom G, Riesenfeld J, Nordling K, Björk I. Extension and structural variability of the antithrombin-binding sequence in heparin. *J. Biol. Chem.* 1984;259:12368–76.

177. Bohdan N, Espín S, Águila S, Teruel-Montoya R, Vicente V, Corral J, et al. Heparanase activates antithrombin through the binding to its heparin binding site. *PLoS*

One. 2016;11:e0157834.

178. Martínez-Martínez I, González-Porras JR, Cebeira MJ, de Arriba F, Espín S, Bohdan N, et al. Identification of a new potential mechanism responsible for severe bleeding in myeloma: immunoglobulins bind the heparin binding domain of antithrombin activating this endogenous anticoagulant. *Haematologica*. 2016;101:e423–6.

179. Kyle RA. Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1992;6:347–58.

180. Greipp PR, Kyle RA. Clinical, morphological, and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma. *Blood*. 1983;62:166–71.

181. Durie BGM. Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. *Recent advances in hematology*, vol 2. 1977.

182. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. p. 2391–405.

183. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:1813–21.

184. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat. Med.* 2007;26:2389–430.

185. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J. Thromb. Haemost.* 2010. p. 2063–5.

186. Olson ST, Shore JD. Binding of High Affinity Heparin to Antithrombin I11. *J. Biol. Chem.* 1981;256:11065–72.

187. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev. Española Cardiol. Elsevier*; 2005;58:367–73.

188. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *La situación del cáncer en España: Informe 2015*. 2015.

189. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, Koch B, Deschler B, Wäsch R, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J.* 2011;1:e35.

190. Wildes TM, Vij R, Petersdorf SH, Medeiros BC, Hurria A. New treatment approaches for older adults with multiple myeloma. *J. Geriatr. Oncol.* 2012;3:279–90.

191. Rifkin RM, Abonour R, Terebelo H, Shah JJ, Gasparetto C, Hardin J, et al. Connect MM Registry: The Importance of Establishing Baseline Disease Characteristics. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:368–76.

192. Bladé J, de Larrea CF, Rosiñol L. Extramedullary involvement in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012 Nov;97:1618–9.

193. Björkstrand B, Ljungman P, Brandt L, Gahrton G, Bird JM, Samson D, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Results of the european group for bone marrow transplantation. *Stem Cells*. 1996;13:140–6.

194. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cerdán L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of

response in multiple myeloma: A pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2017;35:2900–10.

195. Rosinol L, Cibeira MT, Martínez J, Mateos MV, Terol MJ, de la Rubia J, et al. Thalidomide/Dexamethasone (TD) Vs.

Bortezomib(Velcade(R))/Thalidomide/Dexamethasone (VTD) Vs.

VBMCP/VBAD/Velcade(R) As Induction Regimens Prior Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Younger Patients with Multiple Myeloma (MM): First Results of a. *ASH Annu. Meet. Abstr.* 2008;112:654.

196. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:895–905.

197. Mateos M-V, Ocio EM, Paiva B, Rosiñol L, Martínez-López J, Bladé J, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev.* 2015;29:387–403.

198. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:895–905.

199. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2017;35:3279–89.

200. Barlogie B, Jagannath S, Naucke S, Mattox S, Bracy D, Crowley J, et al. Long-term follow-up after high-dose therapy for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:1101–7.

201. Paiva B, Vidriales M-B, Rosiñol L, Martínez-López J, Mateos M-V, Ocio EM, et al. A multiparameter flow cytometry immunophenotypic algorithm for the identification of newly diagnosed symptomatic myeloma with an MGUS-like signature and long-term disease control. *Leukemia.* 2013;27:2056–61.

202. Wallis WD, Qazilbash MH. Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma: Growth factors or chemotherapy? *World J. Transplant.* 2017;7:250–9.

203. Czerw T, Sados-Wojciechowska M, Michalak K, Najda J, Mendrek W, Sobczyk-Kruszelnicka M, et al. Increased efficacy of stem cell chemo-mobilization with intermediate-dose cytarabine plus G-CSF compared with G-CSF alone in patients with multiple myeloma: results of a randomized trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018;

204. Benyamini N, Avivi I, Dann EJ, Zuckerman T, Lavi N, Katz T. Comparison of engraftment following different stem cell mobilization modalities in patients with multiple myeloma treated with a uniform induction regimen containing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone. *Ann. Hematol.* 2017;96:461–7.

205. Ria R, Reale A, Solimando AG, Mangialardi G, Moschetta M, Gelao L, et al. Induction therapy and stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Stem Cells Int.* 2012;2012:607260.

206. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood.* 2009. p. 1729–35.

207. Muta T, Miyamoto T, Fujisaki T, Ohno Y, Kamimura T, Kato K, et al. Evaluation of the feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Intern. Med.* 2013;52:63–70.

208. Arora M, McGlave PB, Burns LJ, Miller JS, Barke JN, Defor TE, et al. Results of

- autologous and allogeneic hematopoietic cells transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1133–40.
209. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:906–17.
210. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Teruel A-I, Bengoechea E, Palomera L, et al. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. *Ann. Hematol.* 2016;95:2033–41.
211. Remes K, Anttila P, Silvennoinen R, Putkonen M, Ollikainen H, Terävä V, et al. Real-world treatment outcomes in multiple myeloma: Multicenter registry results from Finland 2009-2013. Bertolini F, editor. *PLoS One*. 2018;13:e0208507.
212. Kim MK, Kim K, Min C-K, Kwak J-Y, Bae S-B, Yoon S-S, et al. A prospective, open-label, multicenter, observational study to evaluate the efficacy and safety of bortezomib-melphalan-prednisone as initial treatment for autologous stem cell transplantation-ineligible patients with multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017;8:37605–18.
213. de Arriba de la Fuente F, Durán MS, Álvarez MÁ, Sanromán IL, Dios AM, Ríos Tamayo R, et al. Subcutaneous bortezomib in newly diagnosed patients with multiple myeloma nontransplant eligible: Retrospective evaluation. *Semin. Hematol.* 2018;55:189–96.
214. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br. J. Haematol.* 2016;175:252–64.
215. Razavi P, Rand KA, Cozen W, Chanan-Khan A, Usmani S, Ailawadhi S. Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer J.* 2013;3:e121.
216. Tzeng H-E, Lin C-L, Tsai C-H, Tang C-H, Hwang W-L, Cheng Y-W, et al. Time trend of multiple myeloma and associated secondary primary malignancies in Asian patients: a Taiwan population-based study. *PLoS One*. 2013;3:e121.
217. Kotchetkov R, Masih-Khan E, Chu C-M, Atenafu EG, Chen C, Kukreti V, et al. Secondary primary malignancies during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Cancer Med.* 2017;6:3–11.
218. Nilsson T, Nilsson L, Lenhoff S, Rylander L, Åstrand-Grundström I, Strömbeck B, et al. MDS/AML-associated cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: Evidence for frequent de novo occurrence and multipotent stem cell involvement of del(20q). *Genes Chromosom. Cancer.* 2004;41:223–31.
219. Haas O. Felix Mitelman: Database of chromosome aberrations in cancer. *Hum. Genet.* 2002;110:524–5.
220. Jonsdottir G, Lund SH, Björkholm M, Turesson I, Wahlin A, Mailankody S, et al. Survival in multiple myeloma patients who develop second malignancies: a population-based cohort study. *Haematologica*. 2016;101:e145-8.
221. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100:1254–66.
222. Huang C-T, Liu C-J, Ko P-S, Liu H-T, Yu Y-B, Hsiao L-T, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple

myeloma. *BMC Infect. Dis.* 2017;17:33.

223. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Gentili S, Brioni A, Visani G, et al. Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide. *Leuk. Lymphoma.* 2011;52:776–85.

224. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Blimark C, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: A population-based study. *Haematologica.* 2012;97:854–8.

225. König C, Kleber M, Reinhardt H, Knop S, Wäsch R, Engelhardt M. Incidence, risk factors, and implemented prophylaxis of varicella zoster virus infection, including complicated varicella zoster virus and herpes simplex virus infections, in lenalidomide-treated multiple myeloma patients. *Ann. Hematol.* 2014;93:479–84.

226. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018. p. 1542–60.

227. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:471–82.

228. Wang M, Weber DM, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide-dexamethasone as primary therapy for advanced multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2005;79:194–7.

229. Tacchetti P, Terragna C, Galli M, Zamagni E, Petrucci MT, Pezzi A, et al. Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: Clinical and molecular analyses of a phase 3 study. *Am. J. Hematol.* 2014;89:1085–91.

230. Raghupathy R, Ayyappan S, Prabhakar D, Campagnaro EL, Mo FKF, Li W, et al. Retrospective study of the incidence and patterns of arterial and venous thrombosis in Chinese versus African American patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2017;176:315–7.

231. Crowley MP, Eustace JA, O’Shea SI, Gilligan OM. Venous Thromboembolism in Patients With Myeloma. *Clin. Appl. Thromb.* 2014;20:600–6.

232. Libourel EJ, Sonneveld P, van der Holt B, de Maat MPM, Leebeek FWG. High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. *Blood.* 2010;116:22–6.

233. Innao V, Allegra A, Morreale R, Russo S, Musolino C. Disappearance of acquired hemophilia A after complete remission in a Multiple Myeloma patient. *Turkish J. Hematol.* 2017;34:184–5.

234. Kotlín R, Sobotková A, Riedel T, Salaj P, Suttar J, Reicheltová Z, et al. Acquired dysfibrinogenemia secondary to multiple myeloma. *Acta Haematol.* 2008;120:75–81.

- APÉNDICE-

Difusión de resultados

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS

Increasing Therapy Related Myeloid Neoplasms in Multiple Myeloma. *Fernández-Caballero Mariana, Salmerón D., Chirlaque MD., Chen-Liang TH., Hurtado AM., García-Malo MD., Ortuño FJ., Roldán V., Vicente V., Jerez A., de Arriba F.* Eur J Clin Invest. 2018; e13050.

TRABAJOS A CONGRESOS RELACIONADOS CON LA TESIS

Incremento en la incidencia de neoplasias mieloides relacionadas con la terapia con perfil citogenético complejo en pacientes con mieloma múltiple. *Fernández Caballero M., Chirlaque MD., Salmerón D., Chen-Liang TH., Hurtado AM., García-Malo MD., Ortuño FJ., Roldán V., Vicente V., Jerez A., de Arriba F.* LX Congreso Nacional de la SEHH y XXXIV Congreso Nacional de la SETH. Octubre 2018. Granada. Tipo de Comunicación: Presentación oral.

Infecciones en pacientes con mieloma múltiple diagnosticados en un hospital terciario. ¿Han cambiado desde la introducción de nuevas terapias? *Fernández-Caballero M., García Malo MD., Jerez A., Roldán V., Vicente V., De Arriba F.* LIX Congreso Nacional de la SEHH y XXXIII Congreso Nacional de la SETH. Octubre 2017. Málaga. Tipo de Comunicación: Póster presentado.

Análisis de la incidencia de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con mieloma múltiple y sus factores de riesgo. *Fernández-Caballero M., MD. Chirlaque, D. Salmerón, T. Chen, A. Jerez, MD García-Malo, V. Roldán, V. Vicente, F. De Arriba.* LIX Congreso Nacional de la SEHH y XXXIII Congreso Nacional de la SETH. Octubre 2017. Málaga. Tipo de Comunicación: Póster presentado.

Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y factores de riesgo en 401 pacientes con Mieloma múltiple. *Fernández-Caballero M., De Arriba F., Roldán V., García Malo MD., Vicente V.* LVIII Congreso Nacional de la SEHH y XXXII Congreso Nacional de la SETH. Octubre 2016. Santiago de Compostela. Tipo de Comunicación: Presentación oral.

Efecto del componente monoclonal en pacientes con Mieloma Múltiple y Macroglobulinemia de Waldstrom sobre el eje trombina-antitrombina. *Fernández-Caballero M., Espín S., Bohdan N., Gambín M., Vicente V., de Arriba F, Corral J, Martínez-Martínez I.* LVIII Congreso Nacional de la SEHH y XXXII Congreso Nacional de la SETH. Octubre 2016. Santiago de Compostela. Tipo de Comunicación: Presentación oral.


El rendimiento en la movilización de progenitores y el injerto hematopoyético es mejor en pacientes con Mieloma múltiple tratados previamente con inhibidores de proteosoma o IMiD's versus otros tratamientos. *Fernández-Caballero M., Jerez A., Lozano M., Heras I., Iniesta P., Roldán V., De Arriba F, Vicente García V.* LVII Congreso Nacional de la SEHH y XXXI Congreso Nacional de la SETH. Octubre 2015. Valencia. Tipo de Comunicación: Presentación oral.

Impacto de los inhibidores de proteosoma e IMiD's en pacientes con Mieloma múltiple candidatos a trasplante autólogo. *Fernández-Caballero M., Fernández H., De Arriba F., Sola M., Heras I., Iniesta P., Roldán V., Jerez A., Vicente V.* LVII Congreso Nacional de la SEHH y XXXI Congreso Nacional de la SETH. Octubre 2015. Valencia. Tipo de Comunicación: Póster presentado.

- ANEXO-

ORIGINAL PAPER

Increasing therapy-related myeloid neoplasms in multiple myeloma

Mariana Fernández-Caballero¹  | Diego Salmerón^{2,3} | María Dolores Chirlaque^{2,4} | Tzu H. Chen-Liang¹ | Ana M. Hurtado¹ | María D. García Malo¹ | Francisco J. Ortuño¹ | Vanessa Roldán¹ | Vicente Vicente¹ | Andrés Jerez¹ | Felipe De Arriba¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, Murcia, Spain

²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

³Departamento de Ciencias Sociosanitarias, IMIB-Arixaca, Universidad de Murcia, Murcia, Spain

⁴Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad, IMIB-Arixaca, Universidad de Murcia, Murcia, Spain

Correspondence

Andrés Jerez, Hematology and Medical Oncology Department, Hospital Morales Meseguer, Marqués de los Vélez s/n. Murcia 30008.
Email: anjecayu@gmail.com

Abstract

Background: Despite the longer survival achieved in multiple myeloma (MM) patients due to new therapy strategies, a concern is emerging regarding an increased risk of secondary primary malignancies (SPMs) and how to characterize those patients at risk. We performed a retrospective study covering a 28-year follow-up period (1991–2018) in a tertiary single institution.

Material and Methods: Data of 403 MM patients were recorded and compared with the epidemiologic register of the population area covered by our centre, calculating the standardized incidence ratio (SIR) for the different types of SPMs diagnosed in the MM cohort. Fine and Gray regression models were used to identify risk factors for SPMs.

Results: Out of the 403 MM patients, 23 (5.7%) developed SPMs: 13 therapy-related myeloid (TRM) malignancies (10 of them (77%) myelodysplastic syndrome (MDS), 1 acute lymphoid leukaemia and 9 solid neoplasms. In the MM cohort, the relative risk of MDS was significantly higher than in the general population. Survival of patients with TRM malignancies was poor with a median of 4 months from the diagnosis, and most of them showed complex karyotype. Within the MM subset, multivariable analysis showed a higher risk of TRM malignancies in patients that previously received prolonged treatment with lenalidomide (>18 months).

Conclusions: Though the improvement in MM outcome during the last decades is an unprecedented achievement, it has been accompanied by the rise in TRM malignancies with complex cytogenetic profile and poor prognosis that are in the need of an improved biologic and therapeutic approach.

KEYWORDS

complex karyotype, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome

1 | INTRODUCTION

Major advancements in the treatment of multiple myeloma (MM), such as high-dose melphalan followed by

autologous stem cell transplant (ASCT), and the recent introduction of novel therapies as immunomodulatory drugs (IMiDs) or proteasome inhibitors (IPs) have notably improved the outcome of MM patients.¹ Despite this major achievement, a concern is emerging regarding the increased risk of secondary primary malignancies (SPMs) and how to characterize those patients at risk.

Fernández-Caballero and Salmerón authors contributed equally to this study

A raised rate of developing SPMs in MM patients has been reported previously, and the estimated incidence of SPMs in this setting ranged between 2 and 10%.²⁻⁴

Regarding therapy-related myeloid (TRM) neoplasms, a higher incidence of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukaemia (AML) has been described during prolonged treatment with melphalan.⁵ Nilsson et al. reviewed previous published t-MDS/t-AML post-MM, finding that they were characterized by an alkylating agent-induced MDS/AML-cytogenetic profile: complex karyotypes, hypodiploidy, and certain genomic aberrations, standing out loss of chromosomes 5, 7, and 17, deletions of 12p, and monosomy 18.⁶

Recently, it has been suggested a relationship between SPMs and treatment with lenalidomide.⁷⁻⁹ However, reports regarding TRM neoplasms in lenalidomide treated patients are uneven.¹⁰⁻¹² The aims of this study, performed in a well annotated series of MM patients, with a prolonged follow-up, were as follows: i) to analyse the incidence and characteristics of SPMs in the whole cohort comparing its data with a general population registry; ii) to determine differences in SPMs occurrence with the emergence of new therapies; iii) to test for SPMs risk factors within a competitive risk model.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Patients and definitions

We retrospectively reviewed the medical records of patients with MM diagnosed in our institution between 1991 and 2015. In patients from whom written informed consent was not obtained, due to death or loss of follow-up, data were anonymised and de-identified prior to analysis, in agreement with our Institutional Review Board protocols.

We have recorded demographical data such as gender, age, smoking habit and obesity (defined as a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²). MM was diagnosed according to the International Myeloma Working Group guidelines.^{13,14} Patients were studied from diagnosis until time of last visit, death or loss of follow-up. We have considered whether patients received treatment based on lenalidomide and its duration (less than 6 months, between 6 and 18 months or more than 18 months). Also, we have recorded if they received thalidomide-, bortezomib-, anthracyclines- or melphalan- based treatments, or in those eligible, bone marrow transplantation procedure. We also assessed whether patients received radiotherapy as supportive treatment for pain control or to prevent progression of localized or extramedullary disease. Haematological toxicity during the follow-up was classified according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 3.0. version.¹⁵

Prior or synchronous neoplasms and SPMs were defined using the CIE-10 classification, excluding benign neoplasm and nonmelanoma skin cancer. Diagnosis of a solid neoplasm was verified by histology, and disease stages were classified according to TNM. Haematological SPMs were diagnosed according to the 2016 WHO classification.¹⁶ Information about cytogenetic profile was also recorded.

2.2 | General population registry

Data available in the Servicio Murciano de Salud Healthcare System are routinely collected for administrative purposes. The Department of Epidemiology of the Región de Murcia Health Service is authorized to manage these databases within the rules of the Spanish Privacy Policy. An anonymous Unique Patient Number for every individual is used. Standardized protocols of deterministic record linkage are applied, to create and update the clinical history of patients for the evaluation of epidemiological studies.

2.3 | Statistics

To estimate an increase in SPMs occurrence in our patients, we compared the incidence rate found in our MM patients with the expected in the general population of the same area applying an age and sex standardization. Patient-years for age-stratification (5-year age-groups) was defined as the time in years from the diagnosis of MM to the date of death, date of diagnosis of SPMs, date of loss of follow-up or the end of study (1 May 2018), whichever came first. General population incidence rates from 2003 to 2007 for each stratum were multiplied by their respective accumulated patient-years-at-risk to estimate the overall expected cancer cases in that cohort of MM patients. We calculated the standardized incidence ratio (SIR) by dividing the observed number of SPMs cases by the expected number based on the general population rates.

Fine and Gray regression models were used to identify risk factors for SPMs. Subdistribution hazard ratios (SHRs), corresponding 95% confidence intervals (CI) and p-values were calculated. The SHRs was assessed considering either haematological malignance or solid neoplasm development as the dependent variable. We use a competitive risk model in order to considered the risk of death from other reasons different to SPMs,¹⁷ and the following factors as covariates: gender, age at MM diagnosis (\leq or $>$ 65 y.o.), smoking habit, obesity, prior or synchronous neoplasm, treatment with lenalidomide less than 6 months, during 6-18 months or more than 18 months, thalidomide, anthracyclines, melphalan, bortezomib, radiotherapy, bone marrow transplantation and haematological toxicities grade 3 or 4 as anaemia, neutropenia and thrombocytopenia

during treatment. Finally, we set up a multivariate model with all factors considered to be relevant (ie, sex, anti-myeloma-therapy, haematological toxicity). We favour a clinical-relevance approach by moving factors forward into the multivariate model. Finally, p-values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS of Windows software (Statistical Package for the Social Sciences version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Stata 14.2 for Windows (Stata Corporation, College Station, TX).

3 | RESULTS

3.1 | Incidence and characteristics of SPMs in the MM cohort in the context of a general population registry

With a median age at diagnosis of 66 years (range 24-90), four hundred and three MM patients were identified between 1991 and 2015 and included in the analysis. With a slight female predominance (53%) in the whole cohort, 31 patients (7.7%) reported a malignancy antecedent to MM diagnosis, and 2 patients (0.5%) a synchronous one. Baseline clinical characteristics and synchronous neoplasms are summarized in Table 1 and Supplementary Material Table S1, respectively.

Concerning treatment, 44% of patients received bone marrow transplantation as consolidation treatment. During the follow-up, 59% of patients received, at least, a second line of treatment at relapse or progression. The median number of lines of treatment was 2 (range 1-7), and the distribution of the different drugs received throughout the natural history of the disease and follow-up were as follows: thalidomide (16%), lenalidomide <6 months (14%), lenalidomide between 6-18 months (16%), lenalidomide >18 months (5%), anthracyclines (37%), melphalan (84%) and bortezomib (62%). Overall, 280 patients (69%) received novel therapies. In addition, radiotherapy was administered in 23% of the patients.

During the course of therapy, 48% of patients developed haematological grade 3 or 4 toxicities: anaemia (36%), thrombocytopenia (20%) and/or neutropenia (30%).

Median follow-up was 40 months (range 1-293). During this period, 23 patients developed SPMs (5.7%), including haematological SPMs, as therapy-related myeloid (TRM) malignancies, as follows: MDS (n = 10), myeloproliferative neoplasms (n = 1), and AML (n = 2) and ALL (n = 1). The origin of solid malignancies included: rectum (n = 2), kidney (n = 2), stomach (n = 1), colon (n = 1), gallbladder (n = 1), lung (n = 1) and metastases of unknown origin (n = 1). Gender distribution is provided in the Supplementary Material Table S2.

TABLE 1 Baseline characteristics of the study patients

	n = 403
Male	190 (47%)
Median age (range), years	66 (24-90)
Median BMI kg/m ²	28
Smoking habit	114 (28%)
Prior malignant neoplasm	31 (7.7%)
Synchronous malignant neoplasm	2 (0.5%)
Paraprotein subtype	
IgG	212 (52.6%)
IgA	111 (27.5%)
Immunoglobulin light chain	66 (16.3%)
No secretor	5 (1.2%)
IgD	1 (0.2%)
IgM	1 (0.2%)
Plasma cell myeloma	7 (2%)
Durie-Salmon staging	
I	61 (15.2%)
II	120 (29.8%)
III	213 (52.8%)
No data	9 (2.2%)
International Staging System	
1	95 (23.6%)
2	97 (24.1%)
3	111 (27.5%)
No data	100 (24.8%)

Abbreviations: BMI, body mass index.

Remarkably, one patient aggregated 3 tumors. She had an antecedent of breast cancer, developed a MM and, later on, a myelodysplastic syndrome with excess of blasts.

Compared to the general population, we observed a statistically significant increase in the risk of MDS, even when adjusting by gender: O/E (10/0.275); SIR = 36.29 (IC 95% 17.28-62.26). On the other hand, no differences have been found in other malignancies. Relative risks are reported in Table 3.

3.2 | Therapy-Related Myeloid Neoplasms in MM patients

Additional data from the TRM malignancies reported herein are described in Table 2. The median age at TRM diagnosis was 70 years (range 51-84), and the median time from MM diagnosis to develop a TRM neoplasm was 49

TABLE 2 Main features of patients with therapy-related myeloid malignancies

N° Patient	Sex	MM diagnosis date and Age (years)	Cytogenetics At MM diagnosis	5Previous treatment	Duration of treatment with lenalidomide (months)	Radiotherapy	TRM malignancy Diagnosis
1	Female	12/12/1995 (39)	NA	VBMCP/VBAD, 2 ASCT, VAD, ASCT, TCD, VCD, LD, V	5	No	MDS with excess blasts
2	Male	15/09/1995 (52)	NA	VBMCP/VBAD, ASCT, IFN- α	No treatment with lenalidomide	Yes	MDS with excess blasts
3	Female	06/11/1998 (55)	NA	VBMCP/VBAD, IFN- α , VBMCP/VBAD, ASCT	No treatment with lenalidomide	Yes	CMML
4	Male	10/03/1999 (60)	46,XY, del(20)(q12)[12]/46,XY[8]	MP, VAD, ASCT	No treatment with lenalidomide	No	MDS with excess blasts
5	Female	16/01/2004 (55)	NA	VBMCP/VBAD, ASCT, LD, VCD, Daratumumab	15	Yes	MDS with excess blasts
6	Female	06/08/2007 (61)	46, XX (20)	VBMCP/VBAD/V, ASCT	No treatment with lenalidomide	Yes	MDS with multilineage dysplasia
7	Male	09/05/2012 (63)	NA	BVP, ASCT, LD, VRD	28	Yes	MDS with excess blasts
8	Male	01/08/2010 (77)	NA	VMP, LD, VP, TD, VTD, MP, LD	27	No	Myelofibrosis
9	Female	02/02/2012 (67)	NA	BVP, LD	10	No	MDS with excess blasts
10	Male	01/02/2012 (71)	NA	VMP, LD	41	No	MDS with excess blasts
11	Male	02/11/2010 (69)	NA	PAD, LD, VMP	7	No	AML with myelodysplasia-related changes
12	Female	06/11/2015 (83)	46,XX[20]	MP	No treatment with lenalidomide	No	MDS-RS
13	Female	01/12/2012 (72)	NA	VMP, L	47	No	AML

Abbreviations: AML, acute myeloid leukaemia; ASCT, autologous stem cell transplant; BVP, bendamustine, bortezomib, prednisone; CMML, chronic myelomonocytic leukaemia; CR, complete remission; IFN- α interferon alpha; L, lenalidomide; LD, lenalidomide, dexamethasone; MDS, myelodysplastic syndrome; MDS-RS, myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts SC, supportive care; MP, melphalan, prednisone; NA, non available; PAD, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; PR, partial remission; RIC-Allo HCT, reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; SC, supportive care; SD, stable disease; TCD, thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone; TD, thalidomide, dexamethasone; TRM, therapy-related myeloid; V, bortezomib; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; VBMCP/ VBAD, vincristine, carmustine (BCNU), cyclophosphamide, melphalan, prednisone/vincristine, carmustine (BCNU), adriamycin, dexamethasone; VBMCP/ VBAD/V, vincristine, carmustine (BCNU), cyclophosphamide, melphalan, prednisone/vincristine, carmustine (BCNU), adriamycin, dexamethasone/ velcade; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; VMP, bortezomib, melphalan, prednisone; VP, bortezomib, prednisone; VRD, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; VTD, bortezomib, thalidomide, dexamethasone; 5-Aza, 5-Azacitidine

Date of TRM Malignancy and Age (years)	Cytogenetics At TRM Malignancy diagnosis	MM Status At TRM diagnosis	Time from MM diagnosis (months)	TRM malignancy Treatment	Survival from TRM malignancy diagnosis (months)	Cause of Death
08/10/2008 (51)	46,XX,-4,-5,+11, del(11)(q22), der(18),+mar(20)	Progression	154	SC	1	Infection
06/07/2003 (60)	44 (XY) -3,-4,-4,-5,-7,-10,-20,-21+5 mar [18]/46(XY)[2]	CR	94	RIC-Allo HCT	4	Acute Pulmonary Embolism
01/09/2009 (66)	52,XX, del(5)(q13q33), add(6)(p22),+8, +8,+8,+11,+11,+21,+mar(20)	PR	130	Hydrea	7	Infection
15/01/2003 (64)	46,XY,-5,del(5)(q13q33),+8,add(11)(pter),-15,+mar[15]/46,XY[5]	CR	46	SC	4	Infection
01/02/2018 (69)	44,XX,- 3 der(3;7)(q12;p10),der(5)t(3;5)(p13;q14),add(12)(p11.2),-20[9]/45,idem,+mar[3]/44,idem,dic(12;20)(p11.2;q13)[6]/46,XX[3]	CR	168	SC	2	Infection
12/05/2016 (70)	46,XX (20)	CR	105	5-Aza	34	AML Progression
10/10/2015 (67)	43,XY,-1,-5,-12,-13,-17,+3mar[11]/46,XY[9]	CR	41	5 Aza/RIC-Allo HCT	15	Infection
10/04/2014 (81)	46,XY, (20)	SD	44	SC	4	Infection
05/03/2016 (71)	48,XX(del5)(q13q33),del(7)(q22),+8,+mar[21]/46 XX[4]	PR	49	SC	4	AML Progression
23/03/2016 (76)	46,XY,-3,-5,-7,-10,-18,-22,+6mar[18]/46,XY[2]	CR	49	5-Aza	5	AML Progression
10/03/2014 (73)	43, X, -Y, der(1)del(1)(q23)t(1;9)(q23;p23), del(5)(q14q33), -7, der(9)t(1;9), del(10)8q23(15)/46,XY(5)	PR	40	SC	1	Infection
11/04/2017 (84)	46,XX[20]	CR	17	SC	9	Alive
01/04/2018 (78)	47,XX,del(5)(q31q35),-6,-21,+mar1,+mar2,+mar3[20]	CR	64	5-Aza	1	Alive

TABLE 3 Relative risk for each neoplasm by gender

	Male	Female	Both sexes
<i>Haematological malignancies</i>			
Myelodysplastic Syndrome (n = 10)	34.26 (IC 95% 10.81-70.87)	38.56 (IC 95% 12.17-79.77)	36.29 (IC 95% 17.28-62.26)
Myeloproliferative neoplasms (n = 1)	15.93 (IC 95% 0.01-62.44)		
Acute leukaemia (n = 3)	7.82 (IC 95% 0.74-22.43)	5.06 (IC 95% 0-19.83)	
<i>Solid neoplasms</i>			
Stomach (n = 1)	2.73 (IC 95% 0-10.69)		
Colon (n = 1)	0.99 (IC 95% 0-3.89)		
Rectum (n = 2)		5.53 (IC 95% 0.52-15.84)	
Gallbladder (n = 1)		9.65 (IC 95% 0-37.82)	
Lung/bronchus (n = 1)	0.55 (IC 95% 0-2.17)		
Kidney (n = 2)	8.01 (IC 95% 0.76-22.97)		

months (range 17-168). Ten patients (77%) presented with complex karyotype at diagnosis. The prognostic was poor, with a median time of survival from diagnosis of 4 months (range 1-34). The two main causes of death were infection (64%) or AML progression (27%).

Among the 280 patients that received novel therapies during the course of the disease, 10 (3.6%) developed TRM malignancies. Three (2.4%) out of 123 patients who did not receive novel therapies, developed a TRM malignancy.

3.3 | TRM neoplasm development risk factors within a competitive risk model

Fine and Gray multivariate regression analysis showed a significant increase of risk for developing TRM malignancies in patients who received prolonged treatment with lenalidomide (>18 months) (SHRs 10.499 (95% CI 1.503-73.318); $P = 0.018$). The results of the multivariate analysis are shown in Table 4.

4 | DISCUSSION

The data obtained within this study reflect the incidence of SPMs in patients with MM during a long period of follow-up, including a comparison of the incidence rates with the registered data in our general population. Interestingly, the long follow-up allowed us to characterize, clinically and cytogenetically, the TRM incidence attributed to the relatively recent introduction of new agents. Of note, we found an approximately 4 years latency from diagnosis. On the other hand, complex cytogenetics and poor outcomes were the most common features within this subset. That latency period explains why 9 out of 13 TRM neoplasms were diagnosed in the last period of follow-up: from 2014 to 2018. In other words, 69% of the TRM neoplasms

TABLE 4 Fine and Gray multivariate regression analysis of risk factors associated to the development of Therapy-Related Myeloid Neoplasms

	Multivariate Analysis HR (IC 95%); P
Gender (female)	2.856 (0.346-23.578); 0.330
Bone marrow transplantation	2.427 (0.261-22.529); 0.435
Anthracyclines	0.149 (0.109-2.028); 0.153
Radiotherapy	2.677 (0.751-9.539); 0.129
Melphalan	0.310 (0.020-4.672); 0.398
Bortezomib	0.986 (0.949-10.253); 0.991
Lenalidomide >18 months	10.499 (1.503-73.318); 0.018
Thrombocytopenia grade 3-4	0.857 (0.372-19.737); 0.923
Neutropenia grade 3-4	1.175 (0.037-36.471); 0.927
Anaemia grade 3-4	8.223 (0.872-77.505); 0.066

diagnosed during a 28-year follow-up, were diagnosed in the last 4 years, raising a clear need to confirm and address this particular issue in MM patients.

Previous studies have described an increased risk of SMPs in MM patients, notably the development of MDS/AML.^{18,19} The association between the development of TRM neoplasms and the treatment with lenalidomide in patients with MM is a matter of debate, with contradictory results reported.^{10-12,20} Differences in the design of these studies might account for those discrepancies, with the lack of SPMs incidence/follow-up in those cases in which lenalidomide was discontinued, as the major limitation in the clinical trial setting. In our study, long-term lenalidomide treatment (for more than 18 months) demonstrated to increase the risk of developing TRM malignancies with a statistically and independent significance within a competitive risk multivariate model. It is remarkable that in our study no patients were treated with lenalidomide plus

melfhalan at the same time. Moreover, most of the patients were treated with lenalidomide for less than 6 months ($n = 55$, 14%) or between 6 and 18 months ($n = 64$, 16%). Only 21 patients (5.2%) were treated with lenalidomide for more than 18 months; however, 4 out of those 21 patients (19%) developed a therapy-related myeloid neoplasms. A significant association does not imply causation. Whether the prolonged treatment with lenalidomide favours the emergence of TRM neoplasms due to achieving a longer survival or a direct carcinogenic effect is still unresolved. The similarities of the cytogenetic profile of TRM neoplasms after lenalidomide with those described after the use of alkylating agents would support the first hypothesis. On the other hand, we and others did not find bortezomib-based regimens to be associated with a higher rate of TRM neoplasms, a fact favouring the second scenario.²¹

According to our data, complex karyotype is the most frequently alteration in TRM malignancies in patients treated for a previous MM. In another population-based study focused on SPMs during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory MM patients 5 out of 6 patients who developed a therapy related AML/MDS had complex cytogenetics.¹⁰ With regard to survival, in a previous large population-base study of MM patients the median time of survival after diagnosed AML/MDS was 2.4 months.²², even shorter than that of 4 months found in our cohort.

Population-based studies are necessary to estimate the incidence, characteristics and risks factors associated to TRM malignancies in the setting of MM patients. Long term follow-up, a large well-annotated series of patients and comparing incidence rates of cancer with a same area general population registry are the strengths of our study. We acknowledge that the main caveat is the lack of cytogenetics at MM diagnosis in 10 out of 13 patients who developed TRM neoplasms in the follow-up. In this regard, Mitelman et al., showed that the distribution of the number of anomalies and ploidy levels, as well as the frequency of most of the investigated aberrations differed significantly, and that these features often could be used to distinguish between MM and t-MDS/t-AML.^{6,23} However, the MM CR status at TRM neoplasm diagnosis in 6/10 of the complex karyotype cases, and the expansion of those exact altered metaphases in the 2 MDS cases when progressed to AML are strong arguments to countermeasure that study weakness.

In summary, although the improvement in the survival of the MM during the last decades is an unprecedented achievement, the introduction of those new procedures and therapies has lead to the emergence of new health-relates issues, such as the development of TRM malignancies with poor cytogenetic profile that at the present moment lack a satisfactory approach.

ORCID

Mariana Fernández-Caballero  <https://orcid.org/0000-0002-5843-4771>

REFERENCES

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-2520.
2. Engelhardt M, Ihorst G, Landgren O, et al. Large registry analysis to accurately define second malignancy rates and risks in a well-characterized cohort of 744 consecutive multiple myeloma patients followed-up for 25 years. *Haematologica*. 2015;100(10):1340-1349.
3. Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, MacDonald RN, White DF, Miller AB. The Chemotherapy of Plasma-Cell Myeloma and the Incidence of Acute Leukemia. *N Engl J Med*. 1979;301(14):743-748.
4. Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1970;283(21):1121-1125.
5. Cuzick J, Erskine S, Edelman D, Galton DA. A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia following melfhalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. A report to the Medical Research Council's working party on leukaemia in adults. *Br J Cancer*. 1987;55(5):523-529.
6. Nilsson T, Nilsson L, Lenhoff S, et al. MDS/AML-associated cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: Evidence for frequent de novo occurrence and multipotent stem cell involvement of del (20q). *Genes Chromosom Cancer*. 2004;41(3):223-231.
7. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1759-1769.
8. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide Maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791.
9. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):333-342.
10. Kotchetkov R, Masih-Khan E, Chu C-M, et al. Secondary primary malignancies during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Cancer Med*. 2017;6(1):3-11.
11. Rossi AC, Mark TM, Jayabalan D, et al. Incidence of second primary malignancies (SPM) after 6-years follow-up of continuous lenalidomide in first-line treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):8008-8008.
12. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(12):2764-2767.
13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548.
14. 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(5):749-757.

15. Terminology C. Criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). *Quick Reference*. 2003.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
17. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26(11):2389-2430.
18. Razavi P, Rand KA, Cozen W, Chanan-Khan A, Usmani S, Ailawadhi S. Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer J*. 2013;3(6):e121.
19. Tzeng H-E, Lin C-L, Tsai C-H, et al. Time trend of multiple myeloma and associated secondary primary malignancies in Asian patients: a Taiwan population-based study. Hills RK, ed. *PLoS ONE*. 2013;3(6):e121.
20. Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2014;4(11):e257.
21. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448-455.
22. Jonsdottir G, Lund SH, Bjorkholm M, et al. Survival in multiple myeloma patients who develop second malignancies: A population-based cohort study. *Haematologica*. 2016;101(4):e145-e148.
23. Haas O. Felix Mitelman: database of chromosome aberrations in cancer. *Hum Genet*. 2002;110(5):524-525.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Fernández-Caballero M, Salmerón D, Dolores Chirlaque M, et al. Increasing therapy-related myeloid neoplasms in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*. 2018;e13050. <https://doi.org/10.1111/eci.13050>

