

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización clínico terapéutica y sobrevida en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple

Therapeutic clinical characterization and survival in patients diagnosed with multiple myeloma

Yrving Ernesto Figueredo Peguero;¹ Tahinerys Capote Castillo;¹ Clara María Luna Conde,¹ Carlos Genaro Gutiérrez Gutiérrez;¹ Mario Alfredo Wilford de León,¹ Laura Campos Marquetis.¹

I Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción. El mieloma múltiple es una enfermedad incurable secundaria a células plasmáticas clonales transformadas. Según la Organización Mundial de la Salud, el mieloma múltiple representa el 1 % de las neoplasias malignas y entre el 10-15 % de las neoplasias hematológicas, rara vez afecta a sujetos menores de 30 años de edad y en el 90 % afecta a sujetos mayores de 50 años. **Métodos.** Se estudiaron 79 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el Servicio de Hematología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La información se obtuvo a partir de las historias clínicas. **Resultados.** El sexo masculino, el color de piel blanca, grupo etario mayor de 60 años y la forma clínica de presentación sintomática activa sobresalieron en los pacientes estudiados. El esquema de inducción inicial más utilizado fue melfalán /prednisona /talidomida /zometa y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. **Conclusiones.** La supervivencia general y la supervivencia libre de recaídas fueron superiores a la

mortalidad al año del diagnóstico, con una disminución paulatina durante todo el período estudiado.

Palabras clave: mieloma múltiple, trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas .

ABSTRACT

Introduction- Multiple myeloma is an incurable disease secondary to transformed clonal plasma cells. According to the World Health Organization, multiple myeloma represents 1% of malignant neoplasms and between 10-15 % of hematological malignancies, rarely affects subjects less than 30 years of age and in 90 % affects subjects older than 50 years. **Methods.** 79 patients were diagnosed with a diagnosis of multiple myeloma in the Hematology Department of the Surgical Medical Research Center. The data for the development of the research were obtained from medical records. **Results.** Male sex, the white skin color, age group over 60 years and the clinical form of active symptomatic excelled in patients studied. The most commonly used initial induction scheme was melphalan / prednisone / thalidomide / zometa and autologous hematopoietic progenitor transplantation. **Conclusions.** The general and relapse-free survival were higher than the mortality one year after diagnosis, with a gradual decrease during the entire period studied.

Keywords: multiple myeloma. autologous hematopoietic progenitor cell transplantation.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas, que en la mayoría de los casos produce una proteína monoclonal. Esta proliferación en la médula ósea frecuentemente invade el hueso adyacente, produce destrucción del esqueleto, y provoca dolores óseos y fracturas. Otros rasgos importantes de esta enfermedad lo constituyen la anemia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal.¹

La clasificación de la Organización Mundial de la salud (OMS) 2008, engloba en el término de “neoplasias de células plasmáticas” a la gammapatía monoclonal de significado incierto, al mieloma de células plasmáticas (mieloma múltiple), al plasmocitoma (solitario de hueso y extra óseo), a las enfermedades de depósito de inmunoglobulinas y al mieloma osteoesclerótico. El mieloma múltiple tiene una incidencia anual aproximada de 4,3 pacientes por cada 100 000 habitantes y constituye aproximadamente el 10 % de todas las neoplasias hematológicas.^{2,3}

Esta es una neoplasia heterogénea, con presentación clínica y evolución variable, que puede presentarse como un estadio “pre maligno” asintomático, que en ocasiones, y bajo circunstancias no bien conocidas, puede evolucionar a la afección sistémica.^{4,5}

El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable, con una mediana de supervivencia de 2,5 a 3 años. A pesar de la aparición de importantes avances terapéuticos, la enfermedad continúa siendo incurable y hay una importante proporción de pacientes que fallecen precozmente luego del diagnóstico. No hay una respuesta única a la pregunta sobre las mejores opciones de tratamiento disponibles en la actualidad. Afortunadamente existen muchas pautas con las que se obtienen respuestas muy altas y duraderas y una mayor supervivencia global. Con los tratamientos disponibles hay mucha incertidumbre sobre cómo combinar y secuenciar tantos agentes de la mejor manera y sobre cómo encontrar los mejores regímenes para cada paciente.^{6,7}

En Cuba, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la mayoría de los grupos de edades, fundamentalmente en la población mayor de 60 años. Más de la mitad de todas las neoplasias malignas ocurren en este grupo, que representa sólo el 12 % de la población cubana. Se reportan anualmente más de 20 000 nuevos casos de cáncer; de ellos, un tercio padecen de enfermedades hematológicas. En el último trienio se han diagnosticado 216 casos de mieloma múltiple en nuestro país.^{8,9,10}

La incidencia del mieloma aumenta con la edad. El hecho de que se observe una tendencia a diagnosticar el mieloma en pacientes menores de 55 años implica la

influencia cada vez mayor de factores etiológicos medioambientales en los últimos 60 años.^{11,12,13}

En los años 1980 y 1990, las dosis altas de melfalán con rescate de células madre eran una de las pocas técnicas disponibles para reducir la carga tumoral del mieloma y conseguir mejores resultados.^{10,11}

A pesar de la aparición de importantes avances terapéuticos, la enfermedad continúa siendo incurable y hay una importante proporción de pacientes que fallecen precozmente luego del diagnóstico.¹⁴

METODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y ambispectivo en 79 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el periodo comprendido entre el año 2000 y el año 2019 en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). Se seleccionaron las variables: edad, sexo, color de la piel, diagnóstico, estadio, pronóstico, así como tratamiento impuesto, categorías de respuesta, recaída y fallecimiento. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y se excluyeron los pacientes con historias clínicas que no permitieron la obtención de la información necesaria para la realización del estudio.

RESULTADOS

En la figura 1 y tabla 1 se observa que predominaron los pacientes de color de piel blanca, el grupo de edad mayor de 60 años y el sexo masculino.

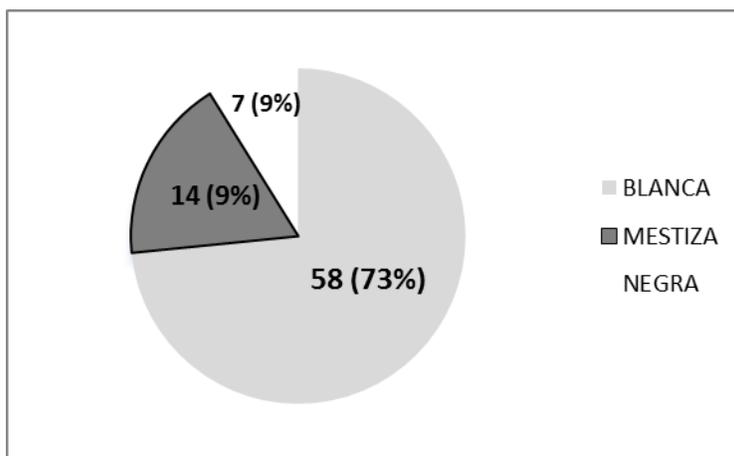


Figura1. Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según color de la piel.

Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según edad y sexo

Edad (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menor de 60 años	13	16.4	20	25.4	33	41.8
Mayor de 60 años	16	20.3	30	37.9	46	58.2
Total	29	36.7	50	63.3	79	100,0

Con respecto a las formas clínicas de presentación prevaleció la forma sintomático activo, con 66 pacientes (83,5 %), seguida del mieloma múltiple sintomático temprano con 10 pacientes (12,6 %).(Figura 2).

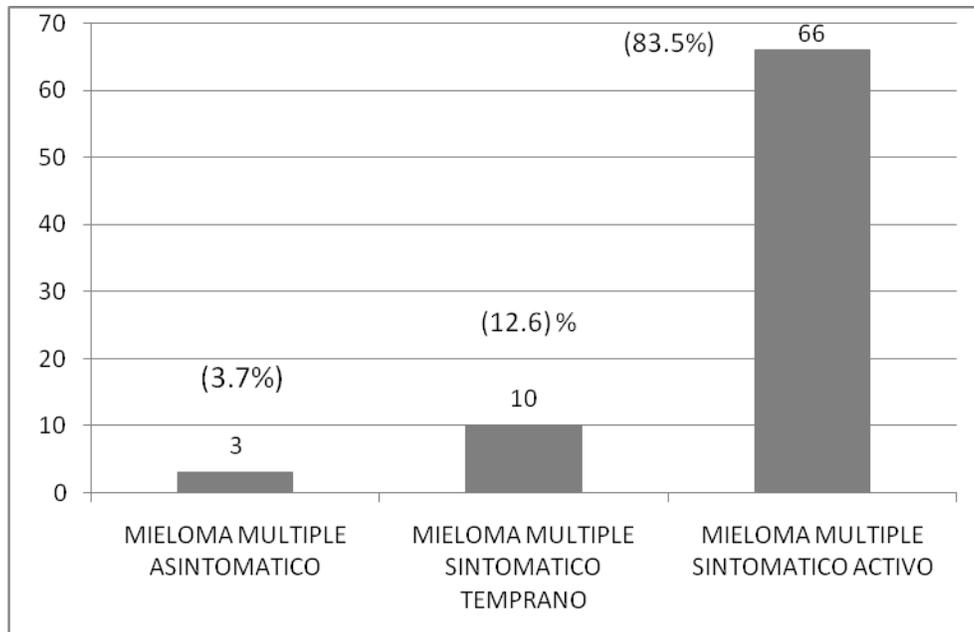


Figura 2. Mieloma múltiple. Formas de clínicas de presentación

En las tablas 2 y 3 se observa el estadiamiento de los pacientes según la clasificación Durié – Salmón y el Índice de Pronóstico Internacional. Los resultados obtenidos reflejan que el estadio III A con 27 pacientes (34,1 %) y el estadio II según el índice de pronóstico internacional con 37 (46,8 %) fueron los de mayor incidencia.

Tabla2. Estadiamiento del mieloma según Durie y Salmón

Estadio	No. de pacientes	%
IA	10	12,6
IB	4	5,0
IIA	25	31,6
IIB	4	5,0
IIIA	27	34,1
IIIB	9	11,3
TOTAL	79	100

Tabla 3. Estadiamiento del mieloma según Índice de Pronóstico internacional

Estadio	No. de pacientes	%
I	12	15,2
II	37	46,8
III	30	37,9
TOTAL	79	100

La tabla 4 refleja los esquemas de tratamientos utilizados en los pacientes de este estudio. La terapia de inducción más utilizada fue la combinación melfalán/prednisona/talidomida/zometa en 36 pacientes (45,6 %) , la QT VAD asociado al zometa con 12 pacientes (15,2 %) y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, realizado a 10 pacientes (12,6 %).

Tabla 4. Terapias utilizadas en pacientes con mieloma múltiple.

Tratamiento	Frecuencia	%
Melfalán/prednisona	6	7,5
Vincristina/adriamicina/dexametasona (VAD)	3	3,8
Dexametasona/talidomida	9	11,4
Velcade/dexametasona /talidomida	3	3,8
Melfalán/prednisona/talidomida/zometa	36	45,6
VAD/talidomida/zometa	12	15,2
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)	10	12,6

La categoría de respuesta con mayor incidencia fue la de remisión completa con 25 pacientes (31,6 %), seguido de la remisión parcial y enfermedad progresiva, ambas con 13 pacientes (16,4%).(Tabla 5).

Tabla 5. Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según las categorías de respuesta.

Tipo de respuesta	Frecuencia	%
Remisión completa estricta	0	0%
Remisión completa	25	31,6
Muy buena remisión parcial	2	2,5
Remisión parcial	13	16,4
Respuesta mínima	6	7,6

Enfermedad estable	5	6,3
Enfermedad progresiva	13	16,4
Respuesta clínica	3	3,8
Recaída postremisión completa	12	15,2

El porcentaje de supervivencia fue de 94,6 % al año mostrando un gran descenso a los 3 años (78,7 %). (Tabla 6). (Figura 3).

Con relación a la sobrevida libre de eventos, el porcentaje libre de recaídas fue de 98,5 % al año, mostrando un descenso a los 3 años (82 %). (Tabla 7).(Figura 4).

Tabla6. Tiempo de sobrevida general

Tiempo (años)	Porcentaje de supervivencia
Al año	94,6
A los 3 años	78,7
A los 5 años	57,4
A los 10 años	41

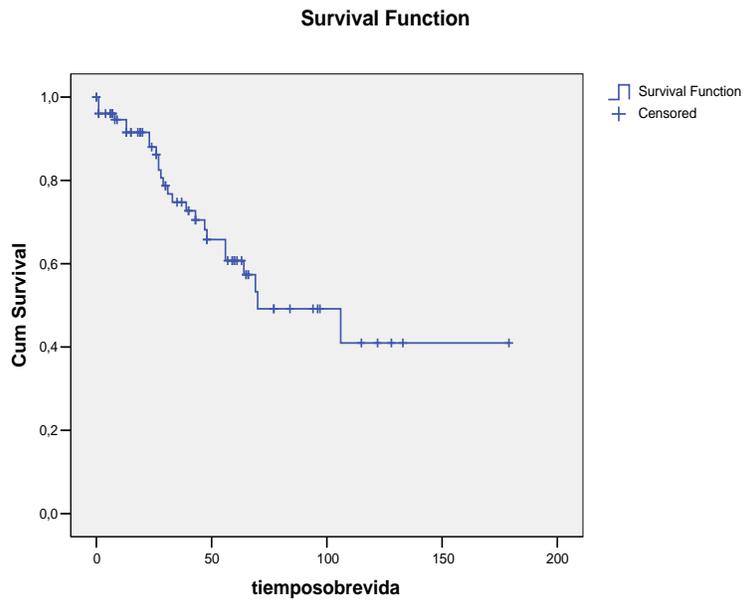


Figura3. Tiempo de sobrevida general

Tabla7. Tiempo libre de recaídas

Tiempo (años)	Porciento libre de recaídas
Al año	98,5
A los 3 años	82
A los 5 años	74.9

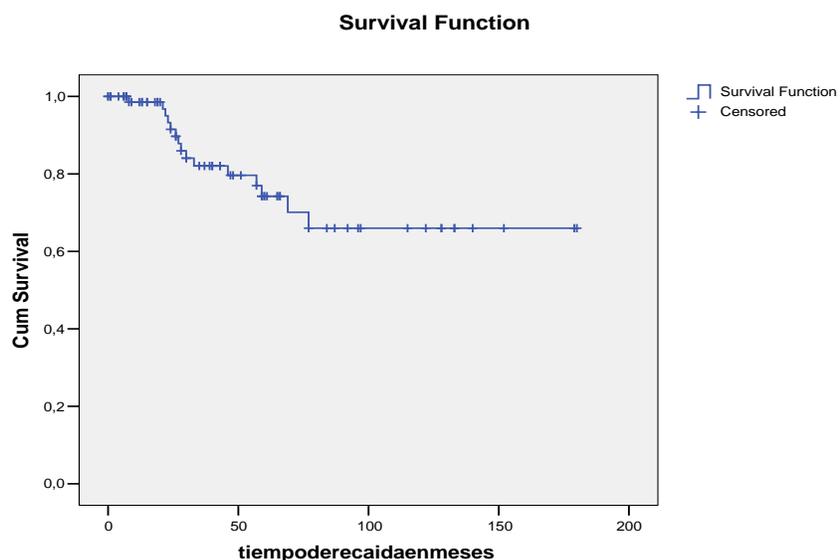


Figura 4. Tiempo libre de recaídas

DISCUSIÓN

Según la literatura internacional, los datos antes expuestos se corresponden con algunos trabajos como un estudio realizado en Chile durante 5 años en donde la muestra estuvo compuesta por 245 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, prevaleciendo el sexo masculino sobre el femenino en una relación 3:1. En ese mismo trabajo se observó que la mayoría de los pacientes se presentaron con pico de incidencia después de la sexta década de la vida, correspondiéndose con las cifras expuestas en nuestro trabajo, al igual que las formas de presentación según las características clínicas que presente el paciente al momento del diagnóstico.¹⁵

Con respecto a los resultados obtenidos en el estadiamiento de los pacientes, los resultados obtenidos en este estudio no se corresponden con algunos trabajos; como por ejemplo, un estudio realizado en la India durante 10 años, culminado en el año 2015, en donde la muestra estuvo compuesta por 537 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en que la mayor cantidad de pacientes fue clasificada como III B y III, según el estadiamiento Durié-Salmón e Índice de

pronóstico internacional.¹⁶ Los resultados obtenidos en nuestro estudio pudieran estar relacionados con un diagnóstico mas precoz de la enfermedad

En la actualidad se ha dejado de aplicar la clasificación de Durié y Salmón para la estadificación del mieloma multiple, porque no refleja pronóstico, sino solo nivel de carga tumoral, por lo que se ha venido utilizando la clasificación pronóstica por el indice de pronóstico internacional aplicada en el 2005, que incluyó los valores de albúmina y beta 2 microglbulina y que en el 2015 se modificó, con la introducción de la LDH y la citogenética.^{17,18}

De acuerdo a la terapia, según la bibliografía consultada, los resultados obtenidos en nuestro trabajo se corresponden con algunos trabajos, donde las terapias más utilizadas fueron melfalán/prednisona/talidomida/zometa y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como esquemas de inducción.¹⁵

Desde el año 2005, con el advenimiento de las nuevas terapias dianas y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como terapia de inducción, la supervivencia en el MM se ha incrementado entre 9 y 10 años. En los países desarrollados y con posibilidades de tratamiento, cada dia se utiliza menos la quimioterapia y se opta por el uso de la terapia diana como la lenalidomida, el bortezomib y los anticuerpos monoclonales, entre otros, como inducción previa a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, sobre todo en pacientes menores de 65 años y con reciente diagnóstico, pero en los pacientes frágiles se utiliza solo la terapia diana, pero con menor sobrevida global y libre de eventos.¹⁹

Según la bibliografía internacional consultada los resultados obtenidos en este estudio en relación a las categorías de respuesta no se corresponden con lo reportado por algunos trabajos En un estudio realizado en Chile , la categoría con más incidencia fue la remisión completa estricta con 103 pacientes (42 %), seguida de la remisión completa con 50 pacientes (20,4 %).¹⁵

Concerniente a la sobrevida general, los datos de este estudio se corresponden con lo reportado en la literatura internacional, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad incurable que a medida que pasa el tiempo va haciendo

resistencia a las diferentes terapias de tratamiento utilizadas, culminando con la muerte del paciente. En el estudio realizado en Chile, se obtuvo información de supervivencia de 97 % a 1 año, con una paulatina disminución con el transcurso del tiempo, de 23 % a los 5 años y supervivencia libre de recaídas al año de 96.1 %, con un notable descenso a los 3 años con 24 %.¹⁵

CONCLUSIONES

La forma clínica de presentación sintomática activa, el estadio IIIA y el estadio II por la clasificación Durie-Salmón e Índice de pronóstico Internacional, respectivamente, sobresalieron en los pacientes estudiados. El esquema de inducción inicial más utilizado fue melfalán/prednisona/talidomida/zometa y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, así como la categoría de respuesta remisión completa fue la que más prevaleció. La supervivencia global y la supervivencia libre de recaídas fueron superiores a la mortalidad al año del diagnóstico, con una disminución paulatina durante todo el período estudiado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kyle RA. Multiple myeloma: how did it begin? Mayo Clin Proc 1994;69:680-6833. Perrin TG. Contribución al estudio de los plasmocitomas. Un caso de firoplasmocitoma osteógeno. Gac Med Mex 1925; 56;409-415.
2. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoyetic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon; 2008;200-213.
3. Lin P. Plasma cell myeloma. Hematol Clin N A 2009;23:709-727.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008; 111; 2962- 2972.
5. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors

of outcome and follow-up recommendations J Clin Oncol 2010;28:690-697.
Epub 2009. Dec 21.

6. Kyle RA. Five decades of therapy for multiple myeloma: a paradigm for therapeutic. *Leukemia* 2005;19:910-912.

7. Díaz-Maqueo JC. Historia del mieloma. *Rev Biomed* 2006;17:225-229.

8. Schleicher EM. Plasma cell. 100 year anniversary; a brief chronology. *Minnesota Medicine*; 1977;60:131-133.

9. Anaya A, Ramón y Cajal Junquera S, Langa MA. Las células cianófias de Cajal. *Rev Esp Patol* 2002;35:233-237.

10. Dispenzieri A, Lacy M, Greipp P. Multiple Myeloma. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader BE (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th Edition. Lippincot Williams and Wilkins, 2004; 2583-2636.

11. Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.

12. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.

13. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.

14. Ludwig FE. General treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol*. 2016;11: 1427-1436.

15. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. 2007

16. Kumar S, Rajkumar S, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 Marzo;: p. 2516-20.
17. Guía clínica de gammapatías monoclonales. Castilla-León. ; 2013.
18. Shaji K, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014 Mayo; 28: p. 1122-1128.
19. Augustson BM, Begum G, Dunn J, 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.

Recibido:14 de noviembre de 2019

Aceptado:13 de enero de 2020

Yrving Ernesto Figueredo Peguero. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
calle 216, esq 11 B, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: revinmedquir@infomed.sld.cu