

ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Alumno: Diego Morante Martínez

Tutor: Alberto Cantalapiedra Díaz

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica de la sangre caracterizada por una proliferación descontrolada de células plasmáticas de la médula ósea que producen una secreción de Inmunoglobulinas de tipo monoclonal que podemos detectar en sangre o en orina(1). La progresión de esta enfermedad lleva frecuentemente a la aparición de lesiones óseas, a un deterioro en la función renal y a una situación de inmunodeficiencia que lleva invariablemente a la muerte del paciente.

El objetivo terapéutico actual es incrementar la supervivencia del paciente y conseguir periodos largos de remisión de la enfermedad intentando mantener una calidad de vida adecuada del paciente. Dentro de estas posibilidades terapéuticas se incluye el uso de citostáticos, esteroides y nuevos fármacos como los inhibidores del proteasoma o los inmunomoduladores análogos de la talidomida.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es considerado en pacientes jóvenes como la piedra angular del tratamiento de primera línea, donde se emplea como intensificación tras un tratamiento de inducción con citostáticos e inmunomoduladores y ha demostrado en diversos estudios ser el que más ha aumentado la supervivencia de los pacientes del mieloma con posibilidad de acceder a dicho tratamiento.

En este trabajo nos centraremos en analizar los resultados obtenidos con el TAPH tras varias líneas de inducción en una serie de casos pertenecientes al HURH durante los años 2002-2012.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El MM es una enfermedad más frecuente en personas de edad avanzada con una mediana de edad de 69 años y menos de un 2% de los pacientes diagnosticados con menos de 50 años (3), constituye en España la segunda

causa de neoplasias hematológicas detrás del linfoma no Hodgkin en ambos sexos presentado una incidencia general de 4 casos cada 100.000 habitantes/año. Es más frecuente en el sexo masculino(2:1) siendo la supervivencia media a 1, 3 y 5 años de 69% , 45 % y 31% respectivamente. La incidencia se ha mantenido estable y es similar en otros países europeos y EEUU(2). En las últimas décadas de 1990-2010, se ha observado un aumento de la supervivencia media general de 3 a 6 años.

Entre los diferentes grupos de población se ha observado una mayor frecuencia en afroamericanos siendo la neoplasia hematológica más frecuente de este colectivo(3-4)

Patogénesis

Las células encontradas en MM son similares a las células plasmáticas del centro germinal y se caracterizan por depender fuertemente de la médula ósea y presentar mutaciones somáticas en los genes de las inmunoglobulinas con ausencia de secreción de IgM. Sin embargo las células de MM mantienen un capacidad potencial de volver a estados madurativos previos.(5)

Aunque la patogénesis no se conoce completamente se han descubierto diversas vías moleculares que podrían influenciar en la evolución del MM evidenciándose diversas mutaciones somáticas, alteraciones cromosómicas y cambios en el microambiente de la médula ósea que pudiesen explicar estos hechos pudiendo ser causa la transformación de una situación benigna como la de gammapatía monoclonal de significado incierto(GMSI) a MM. (5-7; 11)

Dentro de la importancia del estudio de la patogénesis se han evidenciado la presencia de ciertas alteraciones moleculares como la presencia de t(4;14), o la presencia de alteraciones del gen p53 (del 17) que implican pobre respuesta al tratamiento con inhibidores del proteasoma, pudiendo utilizarse como predictor de respuesta y posibilitar adecuación de tratamientos a factores de riesgo genético. (6-7)

Clínica

La presentación de la enfermedad es muy variable abarcando un gran espectro clínico en su presentación, siendo los más frecuentes, anemia (73%), dolor óseo(58%), insuficiencia renal (48%), astenia (32%), hipercalcemia(28%), pérdida de peso >9kg(24%) otros son menos frecuentes como neuropatía sensitiva (5%), hepatomegalia(4%), esplenomegalia(1%), Adenopatías(1%) o FOD(<1%).

En la actualidad frecuentemente el diagnóstico se realiza mediante hallazgos casuales siendo el diagnóstico obtenido en un estadio temprano de la enfermedad.

En aproximadamente un 7% de casos se puede evidenciar tumores de células plasmáticas(plasmocitomas) extramedulares al momento del diagnóstico, relacionándose esto con un peor pronóstico.(8-9)

La presencia de anemia crónica asociada a dolor óseo intenso no asociado a traumatismo que no mejora a pesar del tratamiento se incluye como posible sospecha diagnóstica, haciendo necesario la realización de pruebas complementarias para descartarlo(10).

Diagnóstico

Existe múltiples pruebas disponibles en la actualidad de cara a tener un diagnóstico preciso del MM a partir de una sospecha clínica o un hallazgo casual(Fig. 1).

El diagnóstico de sospecha incluye la detección de proteínas séricas totales y la realización de una electroforesis sérica y de orina, así como la detección de cadenas libres en suero.

En la realización de la electroforesis sérica se observa un pico monoclonal de proteína-M en el 82 % de los pacientes. Ciertas células plasmáticas malignas también pueden producir cadenas pesadas de inmunoglobulinas junto con cadenas ligeras. En la inmunofijación podemos encontrar la presencia de Proteína-M que puede ser: IgG 52%, IgA 21%, Kappa/lambda o Cadenas

ligeras(Bence Jones)16% siendo las más frecuentes las tipo Kappa, IgD 2%, IgM 0,5% y No productores u oligosecretores en un 3%. (8)

El uso de la electroforesis sérica tiene una sensibilidad de 82%, si añadimos el uso de la inmunofijación de inmunoglobulinas séricas, la detección de cadenas libres en sangre y las pruebas en orina podemos llegar hasta cifras de 97% de sensibilidad.(8;12)

En el caso de MM no productor de cadenas se ha observado que en un 60% de casos se puede detectar presencia de cadenas libres por el uso de FLC-Assays pudiéndose detectar una proporción anormal de cadenas kappa/lambda, en este caso este tipo de mieloma se conoce como Mieloma solo evidenciable por FLC assay.(12)

El verdadero mieloma no productor de cadenas tiene ambas pruebas complementarias dentro del rango de la normalidad. En este caso es útil para poder realizar un diagnóstico adecuado el uso de pruebas inmunohistoquímica de células plasmáticas de la médula ósea.(13,14)

Las realización de punción aspiración o biopsia de médula ósea es un aspecto clave para poder llegar a un diagnóstico certero y se debe realizar siempre que sea posible. La presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea sería diagnóstica de la misma si esta es acompañada de lesiones orgánicas. Estos estudios también deben incluir la realización de pruebas diagnósticas moleculares genéticas de cara a la localización de alteraciones cromosómicas del tipo t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), trisomias y del17p mediante el uso de técnicas de hibridación con fluorescencia in situ(FISH)(15).

El uso de radiografía convencional es útil de cara conocer la extensión de la enfermedad ósea. El uso de RM y más recientemente PET-TC con FDG ha conseguido una mayor sensibilidad y especificidad (90% y 100% respectivamente) viéndose superioridad del PET-TC respecto a la RM. Por otro lado la capacidad del PET-TC de detectar actividad funcional de lesión puede ayudar a mejorar el estadiaje de la enfermedad y en la detección de lesiones óseas no visibles por Radiografía convencional en MM etiquetados como GMSI(15).

Con todas las pruebas anteriores se ha llegado a un consenso de diagnóstico de MM a partir de los siguientes criterios(16;17)

- Presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea obtenida por aspiración o presencia de plasmocitoma extramedular.
- Uno al menos de los siguientes criterios clínicos(16;17,48)(Fig.2)
 - Presencia de Proteína monoclonal en sangre o en orina(Excepto en pacientes con mieloma no secretor)
 - Evidencia de Lesión orgánica atribuible al trastorno proliferativo de las células plasmáticas subyacente (CRAB)
 - Hipercalcemia: $Ca > 11.5$ mg/dL
 - Insuficiencia renal: Cr sérica > 2 mg/dL
 - Anemia normocrómica, normocítica con $Hb < 2$ g/dL del valor límite normal establecido o < 10 g/dL
 - Lesiones óseas: Lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas por radiología convencional, RMN o PET TC
 - Otras: Infecciones recurrentes, amiloidosis, neuropatía periférica(No específicas de MM)
 - Presencia de alguno de los siguientes marcadores biológicos de enfermedad:
 - Un ratio de cadenas libres en suero de > 100
 - > 1 lesión en RM o PET-TC con al menos 5 mm de tamaño
 - Afectación clonal medular por más de un 60% de células plasmáticas

La presencia de estos criterios nos daría el diagnóstico definitivo de MM. De esta forma se recomienda ,ante una sospecha clínica, iniciar pruebas de imagen tipo radiografía convencional y pruebas analíticas en sangre y orina y continuar con pruebas diagnósticas de confirmación en médula ósea (MO).(15,16)

Recientemente se ha considerado que para un diagnóstico de MM un conteo de más del 60% de células plasmáticas en el aspirado medular sin ningún otro tipo de criterio evidenciable es suficiente.

También se ha introducido el concepto de Mieloma quiescente o smoldering Myeloma (SMM) considerado como MM con presencia de Prot. M o conteo de células plasmáticas en MO entre 10-60% en ausencia de otros signos de lesión orgánica o presencia de amiloidosis(17)

Diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta son la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI ó MGUS), SMM, Macroglobulinemia de Waldenström, plasmocitoma solitario, amiloidosis primaria, Síndrome de POEMS o enfermedad metastásica asociada a un carcinoma (17)

Estadificación y Clasificación. Determinación del riesgo genético

Dentro de las categorías pronósticas del mieloma entran múltiples factores que dependen del propio paciente, estadio tumoral, características propias de la enfermedad y probable respuesta al tratamiento.(18)

De forma que una vez pronosticados utilizamos diferentes escalas, el denominado índice pronóstico internacional (ISS)**Fig.3** (19) y el más actual índice revisado (R-ISS) que añade el uso de marcadores como el valor analítico de LDH y la presencia de alteraciones cromosómicas tras la purificación de células plasmáticas CD-138 **Fig.4(20)**

Para el estadiaje tumoral en el caso de MM se utiliza el clásico Estadiaje clínico de Durie-Salmon **Fig. 5**, también con un evidente valor pronóstico que realiza una medida de la masa celular tumoral acompañada de criterios de presencia de lesiones orgánicas (21)

Tanto el estadiaje clínico como el valor del ISS y sobre todo el R-ISS van a ayudar a predecir el éxito de un tratamiento.

Los datos de evolución evidenciados en la enfermedad asociados a determinadas alteraciones genéticas en los diversos estudios llevan actualmente a la recomendación de dos pruebas complementarias de carácter

genético la realización de un cariotipo y el uso de FISH(24,25) con lo que podemos considerar tres formas de mieloma de riesgo genético con alto impacto en el tratamiento y su éxito.

1. MM de alto Riesgo, se define ante la presencia de unos de los siguientes criterios:
 - Detección mediante FISH de t(14;16), t(14;20) o del17p
 - LDH elevada dos veces por encima de los valores normales
 - Leucemia de células plasmáticas(>2000 cels plasmáticas/microL en SP o 20% en contaje manual
 - Expresión de genes relacionados con alto riesgo
2. MM de riesgo intermedio
 - Detección por FISH de t(4;14), del13 o hipoploidía detectada en citogenética
3. MM de riesgo estándar
 - Ausencia de criterios de grupos anteriores
 - Detección en FISH de t(11;14) o t(6;14)

Se ha visto una relación entre el riesgo y el pronóstico de supervivencia con una mediana de 3, 8 y 10 años en el caso de alto, medio y riesgo estándar respectivamente(25)

MANEJO TERAPEÚTICO

Actualmente se recomienda iniciar tratamiento solo ante la presencia de enfermedad sintomática con presencia de lesión orgánica (CRAB) (Anemia, Enfermedad Ósea, lesiones óseas o Insuficiencia renal). En los casos de SMM o GMSI se recomienda no iniciar ningún tipo de tratamiento.(22)

En el caso de SMM en un estudio realizado por Rajkumar et al (23) se observó una progresión de 3% por año por ello recomienda en estos casos una vigilancia estrecha de los pacientes con MGUS o SMM y en caso de alto riesgo de progresión (evolving MM) iniciar tratamiento en pacientes seleccionados para retrasar su progreso a mieloma.

El objetivo terapéutico del tratamiento si bien aún hoy día no es curativo, pretende prolongar la vida del paciente intentando mantener una calidad de vida adecuada. Con la aparición de forma continua de nuevos fármacos más potentes y selectivos y de nuevas formas de abordaje de la enfermedad, con tratamientos continuados y de mantenimiento prolongado se pretende en un no muy corto periodo de tiempo intentar en pacientes seleccionados jóvenes o de alto riesgo tratamientos curativos.

Actualmente el tratamiento de elección en pacientes menores de 70 años en ausencia de enfermedad cardiaca, renal u orgánica grave, es la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos(TAPH) previa realización de un tratamiento de inducción con poliquimioterapia o más recientemente con nuevos fármacos de carácter inmunomodulador o inhibidores del proteasoma.

Previo al TAPH se realiza un tratamiento de acondicionamiento mieloablativo basado en agentes alquilantes como melfalán o busulfán.

Este tratamiento evidenció una mejoría notable de la supervivencia global frente al uso de quimioterapia en monoterapia(26,27). Estudios recientes(28) han evidenciado la posibilidad de retrasar el TAPH si se ha conseguido una buena respuesta ante el tratamiento quimioterápico inicial, sin embargo actualmente se ha descartado debido a que no retrasa la aparición de recaídas.

Tratamientos de inducción

Actualmente el objetivo que se intenta buscar con el tratamiento de inducción es:

- Conseguir el máximo grado y duración de la respuesta terapéutica
- Evitar o disminuir posibles complicaciones asociadas al MM
- Mejora la calidad de vida de los pacientes y conseguir un mejor control de síntomas
- Permitir la movilización correcta de progenitores hematopoyéticos de cara a un futuro TAPH

El uso de nuevos fármacos como tratamientos de inducción como los agentes inmunomoduladores (IMiD) tales como la talidomida y la lenalidomida y los inhibidores del proteosoma como el bortezomib han demostrado superioridad frente al tratamiento previo realizado con poliquimioterapia con el uso de ciclos alternos iniciales de Vincristina, Carmustina, Melfalán, Ciclofosfamida y Prednisona y seguidos de vincristina, carmustina, Doxorubicina y Prednisona (VBMCP/VBAD).

En un estudio realizado por el grupo español de MM en 2012 observaron una mejor respuesta en las pautas realizadas con Bortezomib-Talidomida-Dexametasona (VTD) frente a terapias con Talidomida-Dexametasona (TD) y VBMCP/VBAD siendo el ratio de respuesta completa (RC) de 35%, 14% y 21% respectivamente ($P=0.01$). También se observó mejor Supervivencia libre de enfermedad (SLE) con una mediana de 56, 28 y 35 meses respectivamente. Siendo la utilización de estos nuevos fármacos de manera combinada considerada como terapia de inducción de elección actualmente **Fig. 6**(29), obteniéndose resultados de superioridad de esta terapia respecto a la poliquimioterapia similares en otros estudios(30,31,31). Actualmente la mayoría de los estudios recomiendan realizar una triple terapia asociando un inhibidor del proteosoma, un IMiD y un esteroide, relegándose en la mayoría de las ocasiones el alquilante al uso en el acondicionamiento del TAPH (29)

TAPH en MM

El TAPH es considerado la opción terapéutica idónea para el MM en pacientes menores de 70 años con presencia de MM sintomático. Siendo el régimen de quimioterapia de acondicionamiento Melfalán 200mg/m²(ME200) el más utilizado siendo utilizado en monoterapia o acompañado de Busulfán (BUMEL), observándose mejoría en este último en el porcentaje de RC fue de 43% y 51% en ME200 y BUMEL respectivamente con una mediana de SLE de 30 meses en los pacientes con acondicionamiento con BUMEL frente 22 meses en pacientes tratados con ME200 (34). Sin embargo la mayor mortalidad asociada al trasplante 8,4% en BUMEL frente 3.5% en ME200 asociado sobre todo a una mayor incidencia en el grupo tratado con Busulfán de enfermedad venooclusiva hepática hizo que se redujera su utilización(35). Un estudio reciente utilizando

como acondicionamiento Busulfán, Melfalán y Bortezomib(BUMELVEL) comparándolo con resultados obtenidos en ME200 se observó una mejor SLE a 1 año del trasplante siendo esta de 93% en el grupo tratado con BUMELVEL frente 77% en el grupo tratado con ME200, sin un aumento de toxicidad o mortalidad asociado a trasplante en el grupo de BUMELVEL. Sin embargo no alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos($P=0.2$) (33).

La utilización de doble trasplante es polémica. Ciertos estudios demuestran una clara superioridad del trasplante doble frente al simple con resultados de 20% SLE en el grupo del doble trasplante frente 10% del trasplante único además de mejor respuesta tras el segundo trasplante, sin embargo en paciente que alcanzaron RC o VGPR en el primer trasplante no se vieron beneficios de este procedimiento(36) Un meta-análisis demostró que el doble trasplante autólogo mejora la tasa de respuestas respecto al autólogo único, pero no la SLE ni la SG , teniendo como efecto negativo el segundo trasplante un aumento de la mortalidad relacionado con el trasplante(37), en este último estudio Se recomienda el uso del doble TAPH solo en pacientes que no hayan alcanzado al menos una respuesta de tipo VGPR en el primer trasplante siendo el tiempo idóneo para realizar el trasplante en al menos seis meses de la realización del primero.

En el caso de paciente con afectación renal la realización de un TAPH es posible e incluso puede mejorar la enfermedad renal de base. El uso de IMiDs o Bortezomib acompañado de dexametasona ha demostrado ser la opción más adecuada. El uso de la bendamustina asociada a los anteriores se ha visto que produce sinergia con el tratamiento y mejor respuesta del TAPH.(38)

Movilización de progenitores hematopoyéticos

Según el esquema clásico de inducción en mieloma, se considera en caso de respuesta la recogida de progenitores hematopoyéticos y posterior criopreservación, de cara a la realización más tarde de intensificación con TAPH utilizando los progenitores almacenados.

Este se realiza tras 4-6 ciclos de tratamiento de inducción y siempre que se haya alcanzado al menos RP. En ausencia de progresión de la enfermedad o

toxicidad inaceptable, se realizará en todos los pacientes la movilización de células madre de sangre periférica con G-CSF y posterior recogida de las mismas para realizar el trasplante autólogo con previo acondicionamiento.

Para el número de células progenitoras (CD34) diana a recoger, se tendrá en cuenta la posibilidad futura de realizar un segundo trasplante

Se considera el número de células adecuado para llevar a cabo un trasplante mayor a 2×10^6 células CD34 (marcador de células progenitoras)/Kg de peso (39,40).

Criterios de Respuesta

Se han utilizado la última actualización realizada por el International Multiple Myeloma Working Group (IMWG), recogidos en **Fig.7(41)**

Tratamiento de Mantenimiento

Tras el TAPH en un momento u otro prácticamente todos los pacientes con MM van a recaer, el objetivo de esta terapia es el establecimiento de esquemas terapéuticos que ayuden a prolongar el tiempo hasta la recaída eliminando las posibles células malignas residuales y consoliden la respuesta del TAPH realizado previamente.

El uso del interferón alfa (IFN) es polémico, en un ensayo clínico aleatorizado realizado en 1998 se evidenció que los pacientes tratados con IFN retrasaba la recaída del MM con una mediana de SLE de 46 meses en tratados frente a 27 en controles a costa de una mala tolerancia del paciente al fármaco y toxicidad asociada por lo que los pacientes abandonaban el tratamiento en una mediana de 52 meses (42). Estudios posteriores observaron beneficios limitados que no justificaban su uso (43) o que no observaron beneficio alguno en términos de supervivencia (44).

El uso de otro tipo de terapias de mantenimiento con corticoides fue descrito por Berenson en 2002, obteniendo resultados no significativos (45)

Recientemente la aparición de nuevos fármacos inmunomoduladores del tipo IMiD (Lenalidomida, talidomida) ha hecho que se hayan realizado ensayos que estudien su uso en terapia de consolidación y mantenimiento. El estudio IFM con una mediana de 45 meses de seguimiento demostró una mejora de la SLE de 41 frente 23 meses ($P < 0.01$) y el estudio CALGB observó una mejora de SLE de 27 a 46 meses ($P = 0.03$). Sin embargo ambos no demostraron cambios significativos en cuanto a la SG con el grupo control (46,47)

El uso de este tipo de tratamiento es aun a día de hoy controvertido teniendo en cuenta para su uso una aceptable tolerabilidad por el paciente, sin embargo la falta de resultados en cuanto a mejoría de SG y la falta de resultados concluyente ha hecho que siga sin haber ningún fármaco aprobado para terapia de mantenimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los objetivos que se querían realizar con el estudio fueron

- Revisar experiencia durante los años 2002-2012 en el tratamiento del protocolo quimioterápico seguido de TAPH como intensificación en el hospital Universitario Rio Hortega
- Analizar supervivencia global y libre de enfermedad así como tiempo hasta siguiente tratamiento en estos pacientes.
- Evaluar tolerancia y toxicidad asociada a este protocolo e intentar buscar relación en cuanto a tipo de esquema de quimioterapia recibido, comorbilidades y otros posibles factores de interés que puedan tener los pacientes

- Evaluar causas de recaída de los pacientes, posibles factores pronósticos que se vieran influenciados y esquemas terapéuticos de rescate que se elaboraron.
- Valorar el uso de tratamientos de mantenimiento tras remisión post-TPH y comparar si existen diferencias entre los diferentes esquemas terapéuticos realizados.
- Evaluar parámetros de tiempo de injerto leucocitario y plaquetar durante el trasplante

Fueron seleccionados 40 pacientes progresivos menores de 70 años diagnosticados de MM de nuevo diagnóstico sintomático tratados mediante terapia de inducción mediante PoliQT(VBMCP/VBAD) seguida de intensificación mediante ME200, ME140 o BU8ME mas TAPH pertenecientes al área del HURH durante los años 2002-2012.

Previo a la recogida de datos se realizó una revisión bibliográfica en diversas bases de datos médicas como Uptodate, Pubmed, Ime y google Scholar y un informe fue realizado y enviado al Comité Ético de Investigación(CEI) del HURH, que fue aprobado previo a explicar el tratamiento confidencial que se iba a tener en todo momento con los datos de los pacientes haciendo uso solo de datos de tipo estadístico y patológico y nunca de datos personales de los pacientes.

Una vez obtenido el visto bueno del CEI se procedió a revisar las historias clínicas de los 40 pacientes seleccionados realizando una base de datos mediante el programa IBM-SPPS statistics 19, a partir de la cual realizar análisis estadísticos. Se procedió a recoger variables de los pacientes consistentes en variables referentes a tipo de mieloma, tipo de Ig secretada, tipo de cadenas, estadios de Durie-Salmon, tiempo de seguimiento, SLE, SG, tratamiento de inducción, intensificación o mantenimiento recibido, recaída, Tratamiento tras la recaída, variables analíticas(Hb, B2MG, Alb,Prot, Comp M en orina y sangre, Hemograma, LDH, PA, Ca sérico y conteo de Cels. plasmáticas en aspirado) antes y después de haberse realizado el trasplante,

variables de respuesta a tratamiento, variables referentes a complicaciones (Mucositis, toxicidad GIST, toxicidad vesical, toxicidad hepática, toxicidad pulmonar, toxicidad SNC, las cuales se midieron mediante los criterios de toxicidad de la OMS **Fig.8** neutropenia febril, Infección catéter, enfermedad venooclusiva y presencia de lesiones cutáneas) y variables referente a injerto leucoplaquetario.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El TPH se realizó en los 40 pacientes seleccionados, durante el periodo 2002-2012 de forma continuada sin selección por tiempo, todos pertenecientes a área del HURH. No se analizaron datos de pacientes referidos al carecer de toda la información de seguimiento.

En cuanto al sexo 27 eran hombres y 13 mujeres con edades comprendidas entre los 46 y 73 con una media de 59.80 años y mediana de 61.50. El 90% y 97.5% de los pacientes analizados <65 y <70 años respectivamente.

Respecto a las características de la enfermedad al diagnóstico, 27 eran productores de IgG de los cuales 17 con cadenas ligeras Kappa y 10 Lambda, 9 IgA con 6 y 3 kappa y lambda respectivamente, 3 de IgM/Bence Jones 3 kappa y 1 no secretor.

Según el estadiaje clínico de Durie-Salmon 3 estaban en estadio I, 9 en estadio II y 19 en estadio III. No teniéndose datos de estadio clínico en 9 pacientes. La citogenética de los pacientes no presento alteraciones relacionadas con mal pronóstico en 37 pacientes, 1 de ellos presento del P53 y recibió una segunda línea de QT de inducción después de 6 ciclos de PQT con VD, 1 de ellos presentaba t(4;14) y 1 del17p.

El esquema de inducción utilizado fue de Poliquimioterapia (PQT) mediante esquema VBMCP/VBAD en 26 pacientes y mediante esquemas que incluían Bortezomib, mayoritariamente combinaciones con dexametasona (VD) en 14 pacientes ambos repartidos en 4-6 ciclos según criterio clínico de tolerancia y respuesta alcanzada.

35 pacientes alcanzaron respuesta objetivable previa al trasplante(87,5%)22 de ellos tratado con PQT(84,6%) y 13 con VD(92,8%). Desglosando el tipo de respuesta objetivable 17 de ellos alcanzan RC(42,5%), siendo en 13(32,5%) de ellos RC estricta, habiendo recibido 10 de ellos tratamiento con PQT(38,5%) y 7 con VD(50%) , 6 alcanzando VGPR(15%) de ellos 4 han recibido PQT(15,4%) y 2 VD(14,3%), 12 pacientes(30%) alcanzaron una RP en 8 del grupo de PQT(30,8%) y 4 en el grupo de VD(28,6%). 5 (12,5%) pacientes continúan con SD 4 de ellos han recibido PQT(15,4%) y 1 ha recibido VD(7,2%). El resultado se resume en las **Fig. 12 y 13**

Los análisis de la respuesta posteriores al trasplante dieron como resultado una respuesta objetivable en 37 pacientes(92,5%) de ellos 23 fueron tratados con PQT(88,4%) y 14 con VD(100%). Los resultados desglosados fueron un total de 21 pacientes con RC alcanzada(52,5%) de los cuales 18(45%) tenían RC estricta, habiendo recibido14 de ellos tratamiento con PQT(57,7%) y 7 con VD(50%), 7 alcanzan VGPR(17,5%) de ellos 4 habían recibido PQT(15,4%) y 3 VD(21,4%), 9 alcanzaron RP (22,5%) de ellos 5 (19,2%)recibieron PQT y 4 VD(28,6%), 1 paciente tratado con PQT permaneció en SD, 1 paciente tratado con PQT realizó una progresión de su enfermedad y un paciente tratado con PQT murió durante el trasplante. Se resumen los datos en las **Fig. 14,15, 16 y 17**

Se realizó tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante utilizando ME200 en 14 pacientes de los cuales 11 recibieron régimen de inducción previo con PQT y 3 con VD, 9 recibieron BU8ME 3 con PQT previa y 6 con VD, 14 con BU12ME 11 con PQT previa y 3 con VD, 2 pacientes tratados con VD recibieron ME140 y 1 paciente tratado con PQT recibió CBV como tratamiento de acondicionamiento.

En cuanto a tratamiento de mantenimiento posterior a la realización de TAPH 27 pacientes no recibieron tratamiento de mantenimiento alguno, de los cuales 18 habían sido tratados con POLIQT y 9 con VELCADE, 7 pacientes recibieron mantenimiento con Interferón(IFN) 6 del grupo de tratados con POLIQT y 1 con VD y 6 fueron tratados tratados con IMID 2 del grupo de PQT y 4 de VD.

Se evaluó la toxicidad del tratamiento de intensificación que recibieron los pacientes según criterios de la OMS.

Desarrollaron mucositis todos los pacientes teniendo grado I un total de 7 pacientes(17,9%) 2 de ellos tratado con PQT(5%) y 5 con VD(35,7%), grado II 6 pacientes(15%) 4 de ellos tratados con PQT(15,4%) y 2 con VD(14,3%), grado III 11 pacientes(27,5%) 8 tratados con PQT(30,7%) y 3 con VD(21,4%) y grado IV(37,5%) un total de 15 pacientes 11 tratados con PQT(42,3%) y 4 con VD(28,6%). Obteniéndose una mediana de grado III en la muestra, siendo esta de grado II en los tratados con VD y de grado III en los tratados con PQT, al realizar comparación de medias en ambos grupos se obtienen resultados de grado III en PQT y grado II en VD siendo este resultado significativo ($P=0,048$).

Toxicidad gastrointestinal desarrollaron un total de 21 pacientes(55%) 16 tratados con PQT(61,5%) frente a 6 tratados con VD(42,8%) en los cuales fue de grado I en 7(17,5%) 5 tratados con PQT(19,2%) y 2 tratados con VD(14,2%), grado II en 11 pacientes(27,5%) de los cuales 7 tratados con PQT(26,9%) y 4 con VD(28,6), grado III en 3 pacientes todos recibieron PQT(11,5) y 1 caso de grado IV perteneciente al grupo de PQT(3,8%) .Un total de 18 pacientes que representa el 45 % de la muestra no tuvieron toxicidad gastrointestinal alguna, habiendo recibido 10 de ellos PQT y 8 VD. Se obtuvo una mediana de grado I en toda la muestra siendo esta de Grado I en tratados con PQT y de grado 0 en VD.

Ninguno de los pacientes presento toxicidad vesical, 2(5%) pacientes presentaron toxicidad hepática 1 de ellos de grado I recibió tratamiento mediante PQT y el otro de grado II había recibido VD, 1 paciente(2,5%) de los tratados con PQT presento toxicidad cardiaca grado IV, 1 paciente(2,5%) tratado mediante PQT desarrolló toxicidad pulmonar grado I y un total de 6(15%) pacientes desarrollaron toxicidad neurológica consistiendo esta en neuropatía periférica de grado I en 4 pacientes que habían recibido VD(28,5%) y de grado IV en 2 paciente que habían recibido tratamiento con PQT(15,4%).No se observo diferencias entre medianas de grados entre grupos en estos últimos parámetros.

Ninguno de los pacientes tratados desarrollaron en ningún momento datos de enfermedad venooclusiva hepática.

Dos pacientes(5%) que habían sido tratados mediante PQT desarrollaron rash medicamentoso

Todos los pacientes de la muestra desarrollaron fiebre en el contexto de una neutropenia que revertió tras 48 horas de mediana en ambos grupos, siendo esta de 48 horas en pacientes tratados con VD y de 72 en tratados con PQT.

10 de los pacientes(25%) desarrollaron infección activa durante el ingreso 6 de ellos habían recibido tratamiento con PQT(23%) y 4 de ellos con VD(28,5%).

En la **Fig. 9** se resumen los principales efectos adversos encontrados

Todos los pacientes menos 1 alcanzaron el injerto leucoplaquetar que se consiguió con una mediana de +11 días en el caso del injerto leucocitario y de +13 días en el caso del injerto plaquetario (> 20.000 plaquetas), Se observó 1 paciente con injerto plaquetario en el día +10(2,5%), 5 en +11(12,5%), 11 en +12(27,5%) 7 en +13(17,5%), 4 en +14(10%) 2 en +15(5%) 1 en +16(2,5%), 3 en +17(7,5%) 2 en +20 (5%) 1 en +26(2,5%),1 en +32(2,5%) y 1 en +33(2,5%). En el caso del injerto leucocitario se obtuvo como resultados 5 pacientes con injerto el día +10(12,5%) 16 el +11(40%) 14 el +12(35%) y 4 el día +13. Los resultados de las frecuencias se resumen en las **Fig.10 y 11**. Con una mediana de 11 y 12 días para PQT y VD respectivamente para el injerto leucocitario y de 13 y 14 días para PQT y VD en el caso de injerto plaquetario.

Del grupo de pacientes seleccionados al momento de la realización del estudio de 15/40 (37,5%) todavía se mantienen vivos, 6 de ellos tratados con PQT y 9 con VD, y 25 se ha notificado su éxitus, de los supervivientes, 9/40 (22,5% del total de la muestra y 60% del total de los que todavía se mantienen con vida) mantienen una RC y no han recaído de su enfermedad. De todos los pacientes del estudio un total de 17/40 no presentaron datos de recaída durante todo el periodo y 8 de ellos murieron sin presentar signos de progresión de MM y fueron debidas por otras causas.

La mediana de la supervivencia libre de enfermedad(SLE) del grupo completo fue al momento de finalizar el estudio de 52 meses siendo la SLE a 1,3 y 5 años del 89,3%, 59,5% y 44,6%respectivamente(**fig.19**). Estos resultados se pueden visualizar en la curva de Kaplan-Meier(**Fig.18**)

La mediana de supervivencia global(SG) del grupo completo fue al momento de finalizar el estudio de 108 meses siendo la SG a 1,3 y 5 años del 95%, 82,5% y 66,9% respectivamente(**Fig.20 y 21**).

Al comparar los grupos de tratamiento de inducción con PQT y VD(**Fig.22 y 23**) dieron como resultado una mediana en SG de 91 meses en PQT y 126 en VD que evidenciaron una posible superioridad en términos de SLE del tratamiento de inducción con VD en nuestra muestra, sin embargo no fueron acompañados de resultados estadísticamente significativos ($P>0.05$) por lo que no se pudieron realizar inferencias. Los resultados de SG a 1, y 5 años fueron de 92,3%, 80,8% y 65,4% respectivamente en PQT y de 100%, 85,7% y 68,8% en VD.

En el caso de SLE obtuvimos una mediana de 51 meses en tratados con PQT frente a 71meses en tratados con VD(**Fig. 24 y 25**) sin tener resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos posiblemente debido al pequeño tamaño de la muestra. Siendo la SLE a 1,3 y 5 años de 91%, 62,5% y 41,7% en PQT y de 84,6%, 53,8% y 53,8%.

Se analizo también la influencia que pudo ejercer en términos de supervivencia el uso de tratamientos de mantenimiento después del trasplante con interferón frente a los que no refirieron tratamiento alguno. Se comparo inicialmente la SG de los tres grupos de tratamiento evidenciándose una mediana de SG de 108 meses en aquellos que no recibieron tratamiento alguno frente 138 meses en aquellos tratados por IFN y de 93 meses en tratados por IMiD, si bien estos representaban un numero escaso y posiblemente tenían un sesgo de selección (citogenética adversa) (**Fig. 26 y 27**). En termino de SLE se obtuvo una mediana de SLE de 65 meses en pacientes tratados con IFN y 71 meses en tratados por IMiD frente 40 meses en aquellos que no han recibido terapia de mantenimiento(**Fig. 28 y 29**).

Estadísticamente se observó una tendencia de superioridad del IFN en termino de mejorar la SLE y SG($P=0.09$), el resultado de inferioridad del IMID y de superioridad del IFN en términos de SG no fueron significativos y podría estar relacionado con el tamaño muestral y las disparidades en cuanto a tiempo de seguimiento de los pacientes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La utilización de quimioterapia de inducción mas intensificación con agentes mieloablativos seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos sigue siendo en la actualidad la principal opción terapéutica en pacientes diagnosticados de MM con menos de 70 años. En nuestro estudio evidenciamos una respuesta objetivable frente a la enfermedad tras la inducción de 87,5% que tras la realización del TAPH pasa a ser del 92,5%, consiguiéndose una prolongación de la respuesta en el tiempo, con 8 pacientes de nuestra muestra que murieron de causas ajenas al mieloma sin presentar datos de progresión del mismo, lo que constata la idoneidad del TAPH como tratamiento de primera línea.

El uso de nuevos fármacos activos frente al MM como los inhibidores del proteasoma (bortezomib) combinados con esteroides y ocasionalmente IMIDs evidencia en nuestra muestra superioridad respecto a los tratamientos utilizados previamente(PQT) como terapia de inducción, tanto en términos de SLE(Una mediana de 20 meses más en tratados con VD) como de SG(mediana de 36 meses más en tratados con VD) sin clara significación estadística($P>0.05$), así mismo disminuye su uso la toxicidad de la terapia de TAPH y reduce su gravedad, así complicaciones como la mucositis ,Grado II en VD frente grado III en PQT muestran diferencias de forma significativa ($P=0.048$) y resultados similares de observan en la reducción de complicaciones GIST en frecuencia (61,5% de PQT frente 42,8% de VD) y gravedad de las mismas (Grado 0 en VD frente Grado I en PQT) también se observa una reducción del tiempo de Neutropenia febril(mediana de 24 horas menos de fiebre mantenida en tratados con VD).

Respecto al uso de una terapia de mantenimiento, hecho todavía controvertido, observamos una tendencia estadística superior en termino de supervivencia en pacientes tratados con IFN con una mediana de 30 meses más en términos de SG(138 meses en IFN frente 108 en no tratados) y de 25 meses en SLE(65 en IFN frente 40 en no tratados). El uso de IMiD como terapia de mantenimiento no evidenció resultados de superioridad en nuestro estudio en cuanto a SG, aunque probablemente sea debido a un sesgo de selección, debido a que es una muestra pequeña de 6 pacientes los cuales tenían de entrada MM de peor pronóstico, 3 de ellos con citogenética adversa, por lo que los resultados no son valorables.

En conclusión el uso de terapia de inducción con protocolos que incluyan el bortezomib e intensificación con TAPH muestra superioridad tanto en términos de supervivencia y tiempo hasta nuevo tratamiento como en la reducción de toxicidad en el trasplante.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todo el mundo implicado en la unidad de TAMO del HURH, tanto a los médicos del servicio de hematología, como a técnicos de laboratorio y personal de enfermería. Por último y más importante agradecer a los enfermos que nos han permitido poder aprender más a partir de su experiencia con esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Röllig C, Knop , Bornhauser M Multiple Myeloma The Lancet 2015 385 2197-208
2. Grupo de Red Española de Registros de Cancer(REDECAN) Estimaciones de la incidencia y supervivencia del cancer en España y su situación en Europa Oct 2014
3. National Cancer Institute, Surveillance epidemiology and end results program. SEER stat fact sheets on multiple myeloma 2013
4. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, McGlynn KA, Landgren O Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010;116(25):5501.
5. Kuehl, W., & Bergsagel, P Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. The Journal of Clinical Investigation, 2012 122(10), 3456–3463.
6. Chesi, M., & Bergsagel, P. L. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. International Journal of Laboratory Hematology, 2015 37(S1), 108–114.
7. Stella, F., Pedrazzini, E., Agazzoni, M., Ballester, O., & Slavutsky, I. Cytogenetic Alterations in Multiple Myeloma: Prognostic Significance and the Choice of Frontline Therapy. 2015 Cancer Investigation, 33(10), 496–504.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE Review of 1027 patient with newly diagnosed multiple myeloma Mayo Clinic Proceedings 2003 78;1;21-33
9. Conte L, G., Figueroa M, G., Lois V, V., Cabrera C, M. E., León R, A., García L, H., & Rojas R, H. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y supervivencia. 2007 Revista Medica de Chile, 135(9), 1111–1117.
10. Pérez-monje A, Mirpuri PG Alvarez Cordoves MM . Diagnóstico de mieloma múltiple en atención primaria . Sospecha ante una historia clínica adecuada, 2012 SEMERGEN 39(6), 2013–2016.

11. Bergsagel, P. L. Where we were, where we are, where we are going: progress in multiple myeloma. American Society of Clinical Oncology Educational Book / ASCO. American Society of Clinical Oncology Meeting, 2014. 34, 199–203.
12. Singhal, S., Vickrey, E., Krishnamurthy, J., Singh, V., Allen, S., Mehta, J., & Dc, W. The relationship between the serum free light chain assay and serum immunofixation electrophoresis , and the definition of concordant and discordant free light chain ratios immunofixation electrophoresis , and the definition of concordant and discordant. 2009 Blood, 114; 1; 38–39.
13. Meletios A, Dimopoulos MD et Als Non-Secretory myeloma: One, Two or more entities 2013 Oncology Journal
14. Lonial S , Kaufman J Non Secretory myeloma: A clinician's guide 2013 Oncology journal
15. Rajkumar V Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis risk stratification and management 2014 American Journal of hematology 89;10; 998-1009
16. Dimopoulos, M., Kyle, R., Fermand, J. P., Rajkumar, S. V., San Miguel, J., Chanan-Khan, A., Jagannath, S. Consensus recommendations for standard investigative workup: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. 2011 Blood, 117(18), 4701–4705.
17. Rajkumar, S. V. Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances. 2015 American Journal of Hematology, 91(1). 90-100
18. Rajkumar VS Russel SJ Multiple myeloma and the road to personalised medicine 2011 The Lancet 12;7; 617-619.
19. Greipp PR San Miguel J Brian GM, Crowley J et als International Staging system for multiple myeloma 2005 Journal of Clinical Oncology 23;15; 3412-3420
20. Palumbo A, Avet-Loiseau H et als Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group 2015 Journal of clinical oncology 33; 26; 2863-2869
21. Durie BG Salmon SE A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features , response to treatment and survival 1975 Cancer 36;3; 842

22. Robert A Kyle MD Rajkumar SV Multiple myeloma. 2004 The new england journal of medicine 351;18; 1860-1873
23. Dispenzieri, A., Kurtin, P. J., Hodnefield, J. M., Larson, D. R., Plevak, M. F., Jelinek, D. F., ... Rajkumar, S. V. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. 2007 The New England journal of medicine. 356; 25; 2582-2590
24. Stewart, a K., Bergsagel, P. L., Greipp, P. R., Dispenzieri, a, Gertz, M. a, Hayman, S. R., Fonseca, R. et als A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. 2007. Leukemia : Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K, 21;3; 529–534.
25. Rajkumar VS Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis , risk stratification and management 2012 American Journal of Hematology 81;1;78-88
26. Attal, M., Harousseau JL Toppa, A. et als A Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma, 1996 335; 2; 91–97.
27. Giralt, S., Stadtmauer, E. A., Harousseau, J. L., Palumbo, A., Bensinger, W., Comenzo, R. L et als. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor 2009 Leukemia, 23(10), 1904–1912.
28. Kumar S, Dispenzieri A Lacy MQ et als Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy with newly diagnosed multiple myeloma. 2012 Cancer 2012 118; 6;1585-1592
29. Rosiñol, L., Oriol, A., Teruel, A. I., Hernández, D., López-Jiménez, J., De La Rubia, J. Bladé, J. et als Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. 2012 Blood, 120;8, 1589–1596.

30. Samaras, P., Bargetzi, M., Betticher, D., Duchosal, M., Heim, D., Hess, U, Renner, C et als. Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. 2015 Swiss Medical Weekly, (February), 145;14;1–15.
31. Quach, H., Joshua, D., Ho, J., Szer, J., Spencer, A., Harrison, S. Prince, H. M. et als . Treatment of patients with multiple myeloma who are not eligible for stem cell transplantation: Position statement of the myeloma foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. 2015 Internal Medicine Journal, 45(3), 335–343
32. Cavo, M., Rajkumar, S. V., Palumbo, A., Moreau, P., Orlowski, R., Blade, J. Kroeger, N. et als . International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. 2012 Blood, 117(23), 6063–6073.
33. Rodriguez, T. E., Hari, P., Stiff, P. J., Smith, S. E., Sterrenberg, D., & Vesole, D. V. Busulfan, Melphalan, and Bortezomib versus High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. 2016 Biology of Blood and Marrow Transplantation, (May), 4–9.
34. La Huerta JJ Grande C Blade J et als Mieloablative treatments for multiple myeloma: Update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma 2002 Leuk Lymphoma 43;1; 67-74
35. Lahuerta, J. J., Mateos, M. V., Martínez-López, J., Grande, C., de la Rubia, J., Rosiñol, L. San Miguel, J. F et als. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. 2010 Haematologica, 95(11), 1913–1920.
36. Attal, M., Harousseau, J.-L., Facon, T., Guilhot, F., Doyen, C., Fuzibet, J. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. 2003 The New England Journal of Medicine, 349(26), 2495–2502.

37. Kumar, A., Kharfan-Dabaja, M. A., Glasmacher, A., & Djulbegovic, B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. 2009 *Journal of the National Cancer Institute*, 101(2), 100–106.
38. Grzasko, N., Morawska, M., & Hus, M. Optimizing the treatment of patients with multiple myeloma and renal impairment. 2015 *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 15(4), 187–198.
39. De La Rubia, J., Bladé J., Lahuerta, J. J., Ribera, J. M., Martínez, R., Alegre, A., San Miguel, J. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34 + cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. 2006 *Haematologica*, 91(5), 621–627.
40. Mohty, M., Hübel, K., Kröger, N., Aljurf, M., Apperley, J., Basak, G. W. Duarte, R. F. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2014 *Bone Marrow Transplantation*, 49(7), 865–72.
41. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orlowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. 2011 *Blood* 117;18;4691
42. Cunningham, D., Powles, R., Malpas, J., Raje, N., Milan, S., Viner, C. Gore, M. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. 1998 *Br J Haematol*, 102(2), 495–502.
43. Fritz E Ludwig H Interferon alpha treatment in multiple myeloma, metaanalysis of 30 randomised trials among 3948 patients 2000 *Annals of Oncology* 11;1427-1436

44. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, McCoy J, Moore DF Jr, Dakhil SR, Lanier KS, Chapman RA, Cromer JN, Salmon SE, Durie B, Crowley JC Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. 2006 *Journal of Clinical Oncology*;24(6):929.
45. Berenson, J. R., Crowley, J. J., Grogan, T. M., Zangmeister, J., Briggs, A. D., Mills, G. M., ... Salmon, S. E. (2013). Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients*, 99(9), 3163–3168.
46. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, IFM Investigators
Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. 2012 *New England Journal of medicine* 366(19):1782-91.
47. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C
Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. 2012 *New England Journal of Medicine* 366(19):1770-81.
48. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Miguel, J. F. S. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. (2014). *The Lancet Oncology*, 15(12), e538–e548

ANEXOS

Fig. 1 Principales pruebas complementarias en el diagnóstico del mieloma múltiple

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	
Sangre	Electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas Cuantificación de inmunoglobulinas séricas Detección de cadenas ligeras libres en suero Proteínas séricas totales, albumina sérica, creatinina, calcio, electrolitos, LDH, Beta2-Microglobulina Hemoglobina, Hemograma
Orina	Electroforesis e inmunofijación de proteínas urinarias Proteinuria de 24 h, cadenas ligeras
Médula Ósea	Biopsia-aspirado para conteo de células plasmáticas, morfología y detección de amiloide. Pruebas de citogenética y Evaluación de IF in situ e hibridación
Oseas	Rx convencional esquelética TC de baja dosis sin contraste
Otras	RM, PET-TC, biopsia tisular

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

Cels plasmáticas clonales en med osea >10% o plasmocitoma extramedular o la presencia de uno de los siguientes criterios

- Eventos definitorio de mieloma
 - Evidencia de lesión orgánica que pueda ser atribuida a el trastorno de células plasmáticas subyacente
 - Hipercalcemia con calcio >25mmol/L (>1mg/dL)
 - Insuficiencia renal: Ccr <40mL/min o Cr serica >177micromol/L (>2mg/dL)
 - Anemia: Hb >20g/L por debajo del límite inferior normal o Hb <100g/L
 - Lesiones oseas osteolíticas evidenciabiles por radiología convencional, TC o PET-TC
- Uno de estos marcadores de malignidad
 - Cels plasmáticas en medula ósea >60%
 - Ratio FLC >100
 - >1 lesión focal en RM

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MULTIPLE QUIESCENTE(SMM)

Ambos criterios presentes

- Prot. M sérica >30 g/L o Prot. M en orina >500mg/24 h o cels plasmáticas entre 10-60% en médula ósea
- Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis

Fig. 2 Criterios diagnósticos tomados de MMWG consensus 2014(48)

SISTEMA DE ESTADIAJE INTERNACIONAL PARA MIELOMA MÚLTIPLE	
ISS-I	B2MG < 3.5 mg/L y Albumina sérica > 3,5 g/dL
ISS-II	No cumple criterio de I o III
ISS-III	B2MG>5.5 mg/L

Fig. 3 Sistema de estadiaje internacional para mieloma múltiple

SISTEMA DE ESTADIAJE INTERNACIONAL REVISADO PARA MIELOMA MÚLTIPLE	
RISS-I	ISS-I y LDH normal y ausencia de del(17p), t(4;14) o t(4;16) por FISH
RISS-II	No cumple criterio de I o III
RISS-III	ISS-III y LDH superior a los valores normales, o presencia de del(17p), t(4;14) o t(4;16) por FISH

Fig. 4 Sistema de estadiaje internacional revisado para mieloma múltiple

CLASIFICACION CLINICA DE DURIE-SALMON PARA MIELOMA MULTIPLE
ESTADIO I
Bajo conteaje celular < 0,6*10 cels/cm ² acompañado por uno de los siguientes Hb > 10g/dL IgG sérica < 5 g/dL IgA sérica < 3 g/dl Calcio sérico normal Prot. M en orina < 4 g/día Ausencia de lesiones líticas Oseas generalizadas
ESTADIO II
Contaje celular intermedio entre I y III
ESTADIO III
Contaje celular alto > 1,2*10 cels/cm ² acompañado por uno de los siguientes Hb < 8,5g/dL IgG sérica > 7 g/dL IgA sérica > 5 g/dl Calcio sérico > 12 mg/dL Prot. M en orina > 12 g/día Lesiones osteolíticas avanzadas
SUBCLASIFICACION DE III
IIIA: Creatinina sérica < 2 mg/dL
IIIB: Creatinina sérica > 2 mg/dL

Fig. 5 Clasificación clínica para MM de Durie Salmon

TRATAMIENTO INDUCCIÓN EN MM	
Tratamiento con dos fármacos	Lenalidomida-Dexametasona(RD) Bortezomib-Dexametasona(VD) Talidomida-Dexametasona(TD)
Tratamiento con tres fármacos	Bortezomib-Talidomida-Dexametasona(VTD) Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona(VRD) Ciclofosfamida-Talidomida-Dexametasona(CTD) Lenalidomida-Ciclofosfamida-dexametasona(RCD)
Tratamiento con cuatro fármacos	Bortezomib-Talidomida-Ciclofosfamida-dexametasona(VTCD) Bortezomib-Lenalidomida-Ciclofosmida-dexametasona(RVCD)

Fig. 6 Combinaciones de fármacos en tratamiento de inducción en MM

CRITERIOS DE RESPUESTA EN MIELOMA MULTIPLE(IMMWWG)
RESPUESTA COMPLETA(RC)
Inmunofijación en suero y orina negativas Desaparición de cualquier plasmocitoma <5% cels plasmáticas en med osea
REMISIÓN COMPLETA ESTRICTA(sRC)
Criterios de RC Ratio FLC normal Ausencia de cels plasmáticas clonales en inmunohistoquímica o Citometría de flujo
MUY BUENA RESPUESTA PARCIAL(VGPR)
Componente M en Suero u orina detectable por IFI pero no Por electroforesis Reducción >90% comp. M en suero y en orina <100mg/24 h Ratio FLC disminución >90%
RESPUESTA PARCIAL(RP)
Reducción >50% comp. M en suero y en orina <200mg/24 h Reducción de >50% del tamaño de plasmocitomas previos Ratio FLC disminución >50% Reducción de >50% de cels plasmáticas en MO
ENFERMEDAD ESTABLE(SD)
NO CUMPLE CRITERIOS RC, VGPR, PR o PD
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD(PD)
Incremento de >25% sobre el valor mas bajo de la respuesta de uno de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> • Aumento componente M sérico $\geq 0,5\text{gr/dl}$ o Componente M urinario $\geq 200\text{mg/24 h}$. • Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas o aumento en las lesiones óseas o plasmocitomas previos. • Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido sérico $>11,5 \text{ mg/dl}$ que sólo se pueda atribuir a la discrasia de células plasmáticas).

Fig 7. Criterios de Respuesta según el IMMWWG(International Multiple Myeloma Working Group)

ESCALA DE MUCOSITIS DE LA OMS	
GRADO 0	Normal
GRADO 1	Eritema generalizado, mucosa enrojecida, ausencia de dolor o de dificultad del habla
GRADO 2	Eritema doloroso, con úlceras poco extensas, dolor leve y tolerancia a líquidos y a sólidos
GRADO 3	Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, tolerancia a líquido preservado pero no a sólidos, dolor y dificultad para hablar
GRADO 4	Úlceras extensas, encías sangrantes, infecciones, ausencia de salivación, imposibilidad de deglución, soporte enteral o parenteral, Dolor severo

Fig. 8 Escala de mucositis de la OMS

EFFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO

Tipo de Toxicidad	TOTAL(n=40)		PQT(n=26)		VD(n=14)	
	Eventos	Porcentaje	Eventos	Porcentaje	Eventos	Porcentaje
Mucositis I	7	17,0%	2	7,7%	5	35,7%
Mucositis II	6	15,0%	4	15,4%	2	14,3%
Mucositis III	11	27,5%	8	30,8%	3	21,4%
Mucositis IV	15	37,5%	11	42,3%	4	28,6%
Toxicidad digestiva I	7	17,5%	5	19,2%	2	14,3%
Toxicidad digestiva II	11	27,5%	7	26,9%	4	28,5%
Toxicidad digestiva III	3	11,5%	3	11,5%	0	0,0%
Toxicidad digestiva IV	1	3,8%	1	3,8%	0	0,0%
Toxicidad vesical	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Toxicidad Hepática	2	5,0%	1	3,8%	1	7,1%
Toxicidad pulmonar	1	2,5%	1	3,8%	0	0,0%
toxicidad Cardíaca	1	2,5%	1	3,8%	0	0,0%
Toxicidad neurológica	6	15,0%	2	7,7%	4	28,6%
Neutropenia febril	40	100%	26	100%	14	100%
infección activa	10	25,0%	6	23,1%	4	28,6%
Enf. venooclusiva hepática	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Rash medicamentoso	2	5,0%	2	7,7%	0	0,0%

Fig. 9 Principales complicaciones observadas durante el estudio

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	10	1	2,5
	11	5	12,5
	12	11	27,5
	13	7	17,5
	14	4	10,0
	15	2	5,0
	16	1	2,5
	17	3	7,5
	20	2	5,0
	26	1	2,5
	32	1	2,5
	33	1	2,5
	Total		39
Perdidos	Sistema	1	2,5
Total		40	100,0

Fig. 10 Frecuencia de días de injerto plaquetario en el estudio

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	10	5	12,5
	11	16	40,0
	12	14	35,0
	13	4	10,0
	Total	39	97,5
Perdidos	Sistema	1	2,5
Total		40	100,0

Fig. 11 Frec. de días de injerto leucocitario en la muestra

		LIN1QTPRETX1		Total
		POLIQT	VELCADE	
tipo de respuesta al tto pretrasplante	RC	10	7	17
	VGPR	4	2	6
	PR	8	4	12
	SD	4	1	5
Total		26	14	40

Fig. 12 Resultados desglosados según respuesta por grupos de tratamiento previo al trasplante

tipo de respuesta al tto pretrasplante

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	RC	17	42,5
	VGPR	6	15,0
	PR	12	30,0
	SD	5	12,5
	Total	40	100,0

Fig. 13 Frecuencia y porcentajes según tipo de respuesta previo al trasplante**tipo de respuesta postrasplante**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	RC	21	52,5
	VGPR	7	17,5
	PR	9	22,5
	SD	1	2,5
	PD	1	2,5
	Total	39	97,5
Perdidos	Sistema	1	2,5
Total		40	100,0

Fig. 14 Frecuencia y porcentajes según tipo de respuesta previo al trasplante**Tabla de contingencia tipo de respuesta postrasplante * LIN1QTPRETX1**

Recuento

		LIN1QTPRETX1		Total
		POLIQT	VELCADE	
tipo de respuesta	RC	14	7	21
postrasplante	VGPR	4	3	7
	PR	5	4	9
	SD	1	0	1
	PD	1	0	1
Total		25	14	39

Fig. 15 Resultados desglosados según respuesta por grupos de tratamiento postrasplante

	RESP. preTAPH		RESP. postTAPH	
	n(40)	proporción	n(40)	proporción
Objetivable(Total)	35	0,875	37	0,925
RC	17	0,425	21	0,525
MBRP	6	0,15	7	0,175
RP	12	0,30	9	0,225
ES	5	0,125	1	0,025
PE	0	0	1	0,025
Éxito	0	0	1	0,025

Fig. 16 Comparación de respuestas previas y posteriores al trasplante

	Resp. Pre TAPH			Resp. Post TAPH		
	Total(n=40)	PQT(N=26)	VD(N=14)	Total(n=40)	PQT(N=26)	VD(N=14)
Objetivable	35(87,5%)	22(84,6%)	13(92,8%)	37(92,5%)	23(88,4%)	14(100%)
RC	17(42,5%)	10(38,5%)	7(50%)	21(52,5%)	14(53,8%)	7(50%)
MBRP	6(15%)	4(15,4%)	2(14,3%)	7(17,5%)	4(15,4%)	3(21,4%)
RP	12(30%)	8(30,8%)	4(28,5%)	9(22,5%)	5(19,23%)	4(28,6%)
ES	5(12,5%)	4(15,4%)	1(7,2%)	1(2,5%)	1(3,8%)	0(0%)
PE	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2,5%)	1(3,8%)	0(0%)
Éxito	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2,5%)	1(3,8%)	0(0%)

Fig. 17 Desglose de comparación de respuesta según tipo de tratamiento de inducción

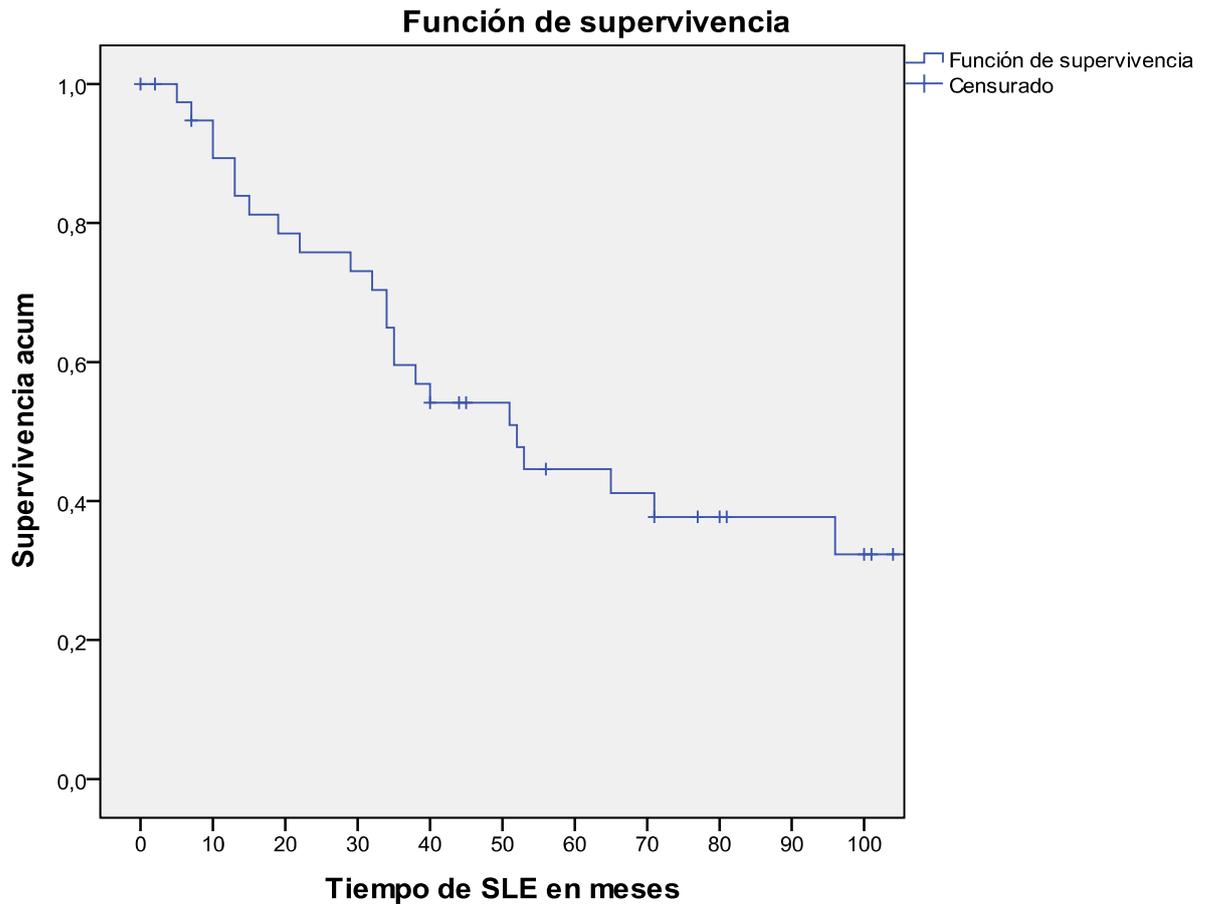


Fig. 18 Curva de SLE de Kaplan-Meier en la muestra completa

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

		Media ^a		Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
70,648	8,931	53,142	88,153	52,000	10,245	31,919	72,081

Fig. 19 Resultados estadísticos para SLE en la muestra completa

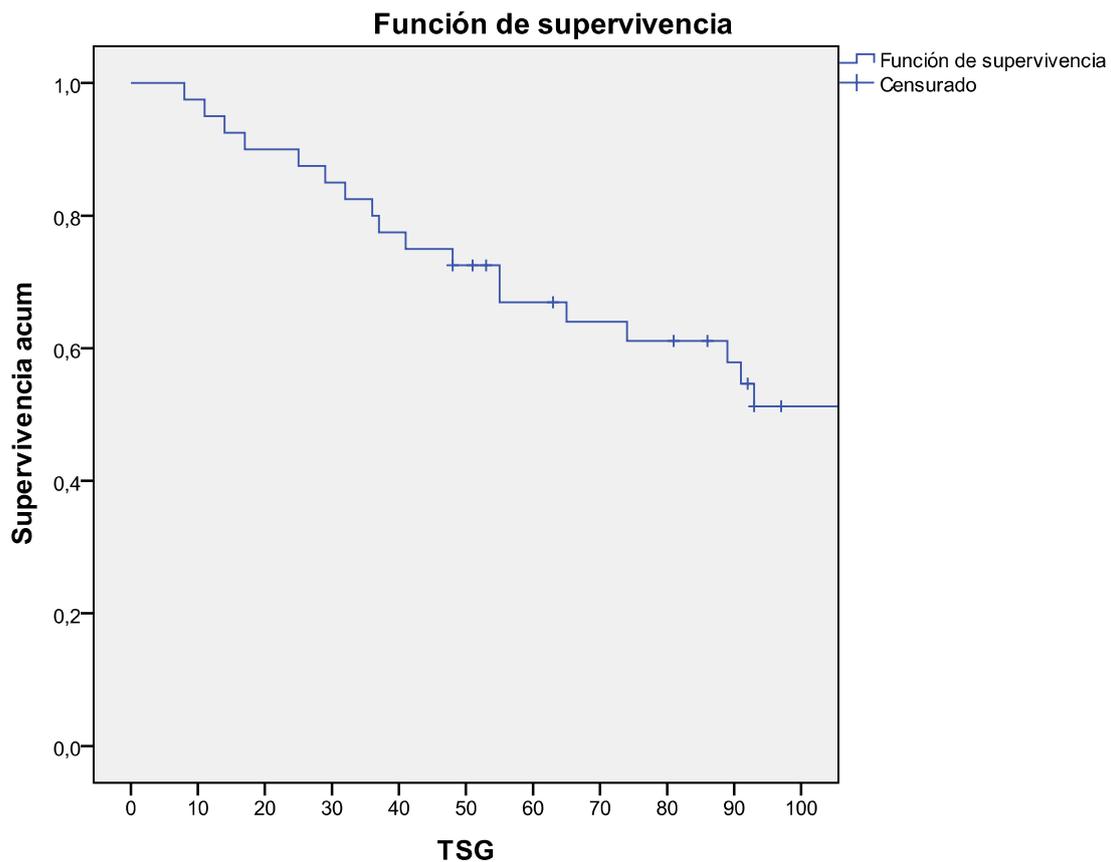


Fig. 20 Curva de SG de Kaplan-Meier en la muestra completa

Medias y medianas del tiempo de supervivencia global

Media ^a		Mediana					
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
105,129	12,334	80,954	129,303	108,000	13,141	82,243	133,757

Fig. 21 Resultados estadísticos para SG en la muestra completa

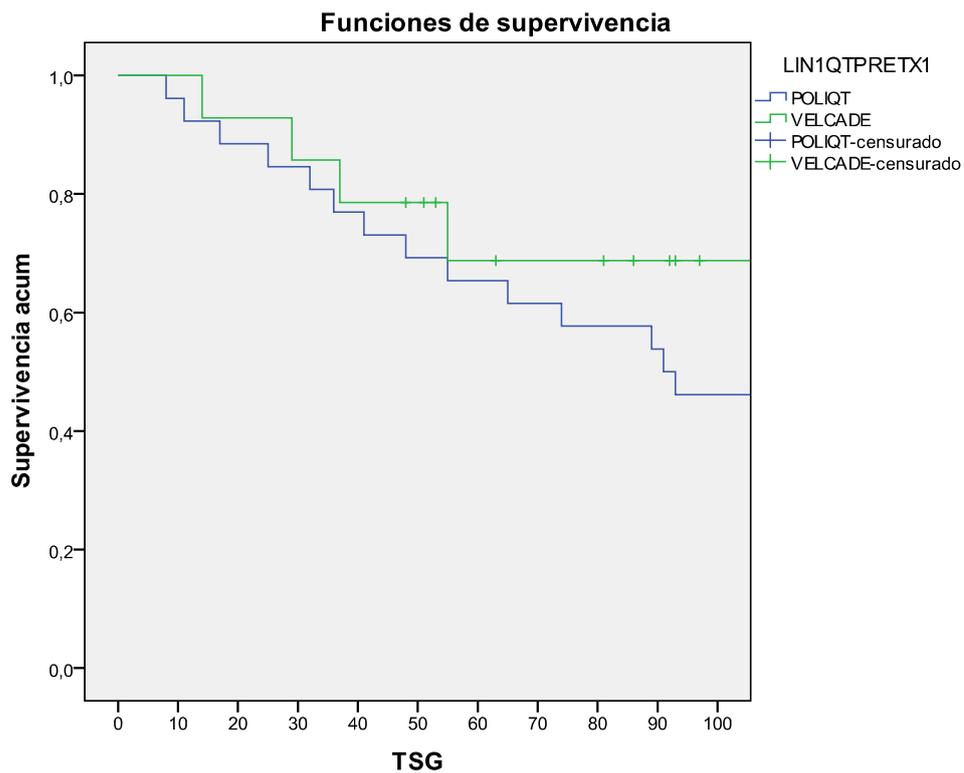


Fig. 22 Curva de Kaplan-Meier de SG en tratados con PQT frente VD

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

LIN1QTPR ETX1	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
POLIQT	101,332	14,151	73,595	129,068	91,000	21,671	48,525	133,475
VELCADE	97,741	13,339	71,596	123,886	126,000	,000	.	.
Global	105,129	12,334	80,954	129,303	108,000	13,141	82,243	133,757

Fig. 23 Resultados estadísticos para SG comparando los grupos de tratamiento

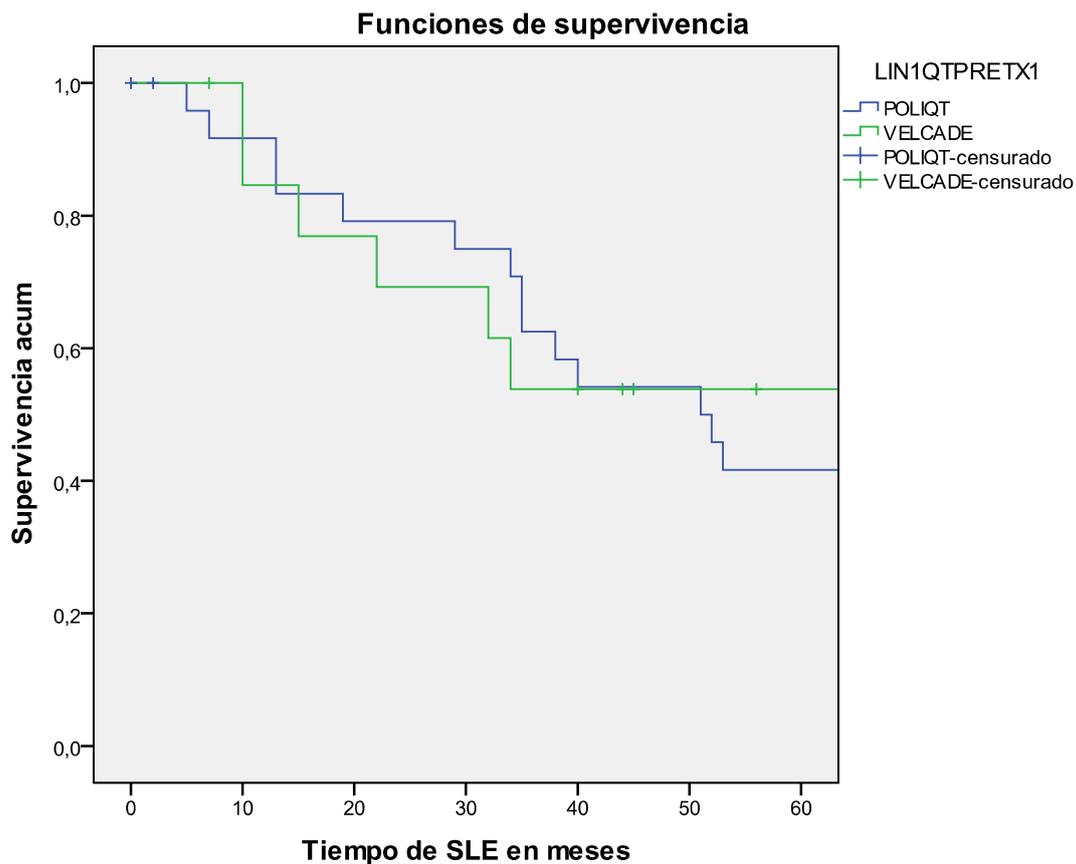


Fig. 24 Curva de Kaplan-Meier de SLE en tratados con PQT frente VD

Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad

LIN1QTPR ETX1	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
POLIQT	70,518	10,616	49,710	91,325	51,000	9,186	32,996	69,004
VELCADE	50,923	8,132	34,985	66,861	71,000	26,333	19,388	122,612
Global	70,648	8,931	53,142	88,153	52,000	10,245	31,919	72,081

Fig.25 Resultados estadísticos para SLE comparando los grupos de tratamiento

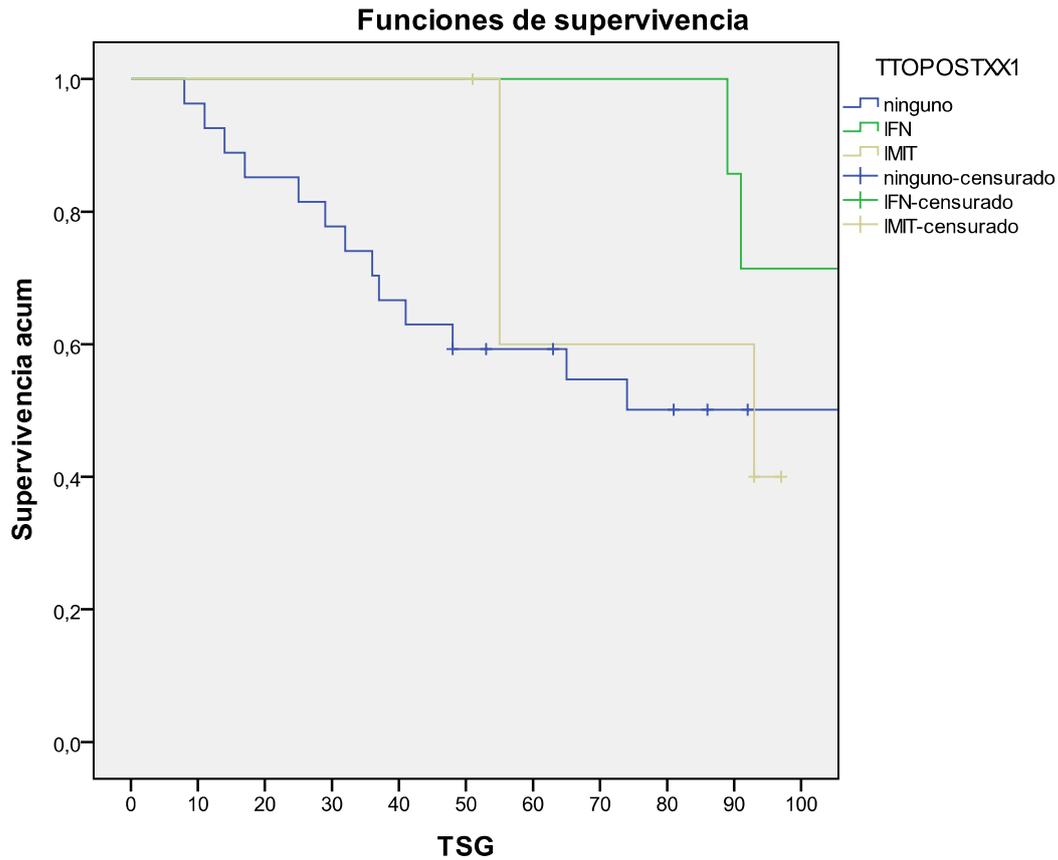


Fig. 26 Comparación de SG en pacientes tratados con IFN como mantenimiento frente a pacientes sin tratamiento alguno.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

TTOPOSTXX1	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
ninguno	105,937	17,322	71,986	139,888	108,000	40,962	27,715	188,285
IFN	130,982	13,897	103,744	158,221	138,000	22,568	93,766	182,234
IMIT	79,400	8,934	61,890	96,910	93,000	41,627	11,411	174,589
Global	105,129	12,334	80,954	129,303	108,000	13,141	82,243	133,757

Fig.27 Resultados estadísticos para SG comparando los grupos de tratamiento en terapia de mantenimiento, también se incluye IMIT.

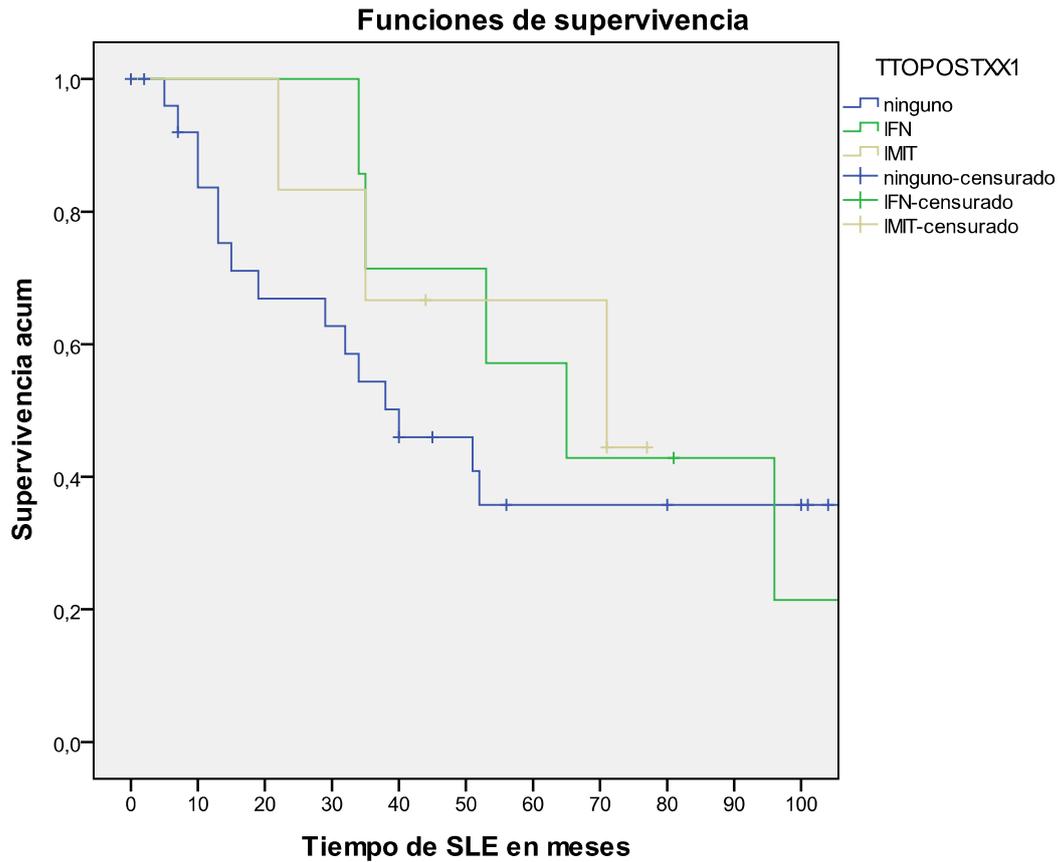


Fig. 28 Comparación de SLE en pacientes tratados con IFN como mantenimiento frente a pacientes sin tratamiento alguno, también se incluye IMIT.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

TTOPOSTXX1	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
ninguno	66,413	11,749	43,385	89,442	40,000	10,950	18,538	61,462
IFN	74,286	13,372	48,076	100,495	65,000	15,712	34,205	95,795
IMIT	59,500	9,144	41,577	77,423	71,000	36,000	,440	141,560
Global	70,648	8,931	53,142	88,153	52,000	10,245	31,919	72,081

Fig. 29 Resultados estadísticos para SLE comparando los grupos de tratamiento en terapia de mantenimiento, también se incluye IMIT.