

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 139

Suplemento
Supplement 2

Marzo-Abril
March-April 2003

Artículo:

Novedades en mieloma múltiple

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

I. Introducción

Fernando Romero-García

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas anormales con capacidad para sintetizar y secretar inmunoglobulinas, las que forman el pico monoclonal en sangre y/o orina.

El padecimiento tiene una incidencia de tres casos anuales por 100,000 habitantes. Representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de los padecimientos hematológicos malignos.

Las lesiones y el dolor óseo son hallazgos comunes, debidos al incremento y actividad de los osteoclastos y a la reabsorción ósea. Las interleucinas 1 y 6 favorecen el desarrollo de los osteoclastos y de las células plasmáticas.

La interleucina 1.- (IL1) es un potente inductor de osteoclastos, de la reabsorción ósea y de la hipercalcemia.

La interleucina 6 (IL6) induce crecimiento de las células plasmáticas y estimula el desarrollo de los osteoclastos.

Otros factores que incrementan la osteoclastogénesis son los factores de necrosis tumoral, la paratohormona relacionada con proteínas y sobre todo el Rank Ligando cuya formación es inducida por activación de los linfocitos T y por el estroma de la médula ósea.

El uso de biofosfonatos y especialmente el panidronato y el ácido zoledrónico que son 10,000 veces más potentes en su acción sobre osteoclastos y la reabsorción ósea, producen mejoría de las lesiones y del dolor óseo. Sin embargo no tienen efecto útil sobre la neoplasia de células plasmáticas.

Otro avance radica en el conocimiento de nuevos factores de importancia pronóstica: las anomalías genéticas observadas en la mitad de los pacientes con mieloma (hipodiploidías, translocaciones y deleciones) son de mal pronóstico. Otro tanto puede decirse del inmunofenotipo: la presencia de marcadores mieloides y del CD4 inducen curso desfavorable.

La presencia del oncogen Ras parece influir en la supervivencia y en la resistencia a drogas.

En el año 2000 se iniciaron los estudios sobre el perfil molecular del mieloma múltiple y se dio a conocer su expresión génica. Mediante estos estudios es posible distinguir a las células del mieloma, de las células plasmáticas normales y que en un futuro próximo se conozca con precisión el comportamiento de la enfermedad y la sensibilidad al tratamiento.

La resistencia a drogas, ha sido identificada por los cambios en los valores de la glucoproteína p-170. Recientemente se han estudiado las mutaciones en el Ras y se ha señalado su utilidad en la resistencia a drogas y sobre todo en la supervivencia.

Neri y col. En 1989, observaron que la mutación del Ras fue encontrada en el 32% de los enfermos y en el 64 % de los que presentaban evolución desfavorable. La supervivencia en los mutantes fue de 2.5 años y de 4 años en los que no presentaban la mutación.

Se considera que en el futuro se podrán emplear recursos que permitan cambiar la señalización del Ras y posiblemente también neutralizar a la IL6.

Desde el punto de vista terapéutico, en los últimos años, los trabajos de grupos Ingleses, Franceses y Españoles han revelado que las combinaciones de drogas (V.B.A.C.P – VAD etc) permiten supervivencias más prolongadas que las que se inducen con el Melfalan-Prednisona considerada como terapia de primera línea.

La tendencia actual es utilizar el trasplante autólogo con células tronco, previa administración de dosis altas de alquilantes (Melfalan 140-200 mg/m²). En los pacientes en recaída, se ha utilizado con éxito la infusión de linfocitos del donador que tienen efecto inhibitorio sobre las células del mieloma.

Estos tratamientos con trasplante autólogo de células tronco se ha utilizado en pacientes mayores de 60 años que lo han tolerado satisfactoriamente, en especial los que no tienen lesión renal y cursan con buen estado general.

El trasplante alogénico de médula ósea es muy limitado en el mieloma múltiple dada la dificultad para conseguir un donador idéntico.

Tratando de resumir, se podría considerar que las novedades en el estudio y manejo del mieloma múltiple consisten en:

1. Aumentar la eficacia de los recursos terapéuticos y detectar los casos con resistencia a drogas.
2. Identificar marcadores moleculares que pudieran ser neutralizados y con ello lograr inhibir el crecimiento de las células del mieloma.
3. Desarrollar procedimientos tendientes a realzar la respuesta inmune sobre las células del mieloma.

II. Biología molecular en el mieloma múltiple

Jorge Vela-Ojeda*

El mieloma múltiple (MM) es una patología en la que las células malignas tienen una actividad proliferativa baja y al igual que en otras patologías neoplásicas, la apoptosis está alterada. Se han detectado oncogenes anti-apoptóticos cuya expresión es aberrante, sin embargo, para que la neoplasia se manifieste, es necesaria una señal mitogénica.¹ Al contrario que en otras patologías oncohematológicas, en MM no existe una anomalía citogenética única que explique la patogénesis de la enfermedad. El análisis citogenético de las células del MM muestra múltiples alteraciones cromosómicas: rearrreglo del locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32). Además un 20-25% de los pacientes recién diagnosticados, tienen alguna alteración del cromosoma 13.² Ocurren mutaciones a nivel de las células pre-B o en los plasmablastos lo cual confiere una vida larga a las células, permitiendo el desarrollo posterior de mutaciones adicionales y transformación hacia célula de MM.

Oncogenes anti-apoptóticos

Bcl-2.- Originalmente fue aislado de células de linfoma folicular de células B. Este gen se transloca hacia el locus IgH en cerca del 80% de los pacientes con linfoma folicular de células B. Este oncogen es una proteína de 25 KDa localizada en las membranas mitocondriales en donde funciona como inhibidor de la cascada de la apoptosis.³ Para que ocurra apoptosis, es necesario que el citocromo C salga del interior de la mitocondria hacia el citoplasma. Bcl-2 funciona controlando el transporte de iones (calcio) a través de la membrana mitocondrial, de esta forma evita el daño a la mitocondria e inhibe la apertura de los poros de dicha membrana, con lo cual inhibe la apoptosis. Bcl-2 también forma heterodímeros con genes pro-apoptóticos de la familia bcl como Bad y Bax a los cuales bloquea.⁴ En sólo el 5-15% de los pacientes con MM recién diagnosticados existe translocación de Bcl-2, sin embargo, el 80-100% de los pacientes expresan niveles elevados de la proteína. Bcl-2 también tiene funciones como molécula reguladora del ciclo celular.⁵ En general, existe una relación inversamente proporcional entre la expresión de Bcl-2 y el índice proliferativo de las células de MM.⁶

Bcl-x_L. También es un gen anti-apoptótico que se encuentra expresado sobre todo en pacientes con MM que tienen resistencia a quimioterapia. Algunas proteínas que intervienen en las vías de señalización de citocinas como IL-6 (Jak2, STAT3) intervienen en la regulación de este gen.⁷

FGFR3.- Este receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos se encuentra disregulado debido a la translocación del locus IgH en el 25% de los pacientes con MM⁸ y se encuentra expresado normalmente en pulmón, riñón y condrocitos. La sobre-expresión del receptor ocasiona activación de STAT1, STAT5a y STAT5b y la consecuente producción de algunas citocinas que favorecen el crecimiento tumoral.

Genes proapoptóticos

El mismo efecto de la sobre-expresión de genes anti-apoptóticos se obtiene con la inactivación de genes proapoptóticos, por ejemplo, la expresión alterada de Fas se ha asociado en animales a la aparición de linfadenopatía, hipergammaglobulinemia y autoinmunidad.⁹

Oncogenes promotores del crecimiento

Otra translocación cromosómica frecuente en MM es t(11;14) la cual produce sobre-expresión de ciclina D1. Esta y otras ciclinas intervienen en la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb) al inicio de la fase G1, lo cual se logra mantener a través de todo el ciclo celular por medio de la ciclina E.

ras.- El proto-oncogen ras fue el primer gen implicado en cáncer. Existen tres tipos funcionales de ras: H-ras, N-ras y K-ras. A través de señalizaciones intracelulares, en donde se intercambia GDP por GTP y la activación de la cascada de MAP kinasa (proteín-quinasa activada por mitógenos), se produce la activación transcripcional de algunos genes, incluyendo la ciclina D1.¹⁰ Se conoce que el receptor de IL-6 activa la vía de Ras-MAP kinasa, por lo que ésta es otra vía de proliferación celular, además de la vía de IL-6/Jak/STAT. El 30-47% de los pacientes con MM tienen mutación de K o N-ras. La supervivencia media de pacientes con mutaciones de K-ras fue de 2 años en comparación a 3.7 años en pacientes sin mutación.¹¹

* Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Otras mutaciones

p53.- Este anti-oncogen es responsable de mantener la estabilidad del genoma por medio de 2 mecanismos: arresto del ciclo celular y apoptosis. Ante el daño al ADN p53 activa algunos de estos mecanismos. La incidencia de mutaciones de p53 en MM es de 13-24%. Se sabe que la mutación de p53 se asocia a resistencia a quimioterapia y a mal pronóstico.¹²

c-myc.- La frecuencia de translocaciones que involucran a c-myc en MM es de 20%,¹³ sin embargo, con técnicas de inmunocitoquímica, la frecuencia aumenta a 53%. La alteración de c-myc por sí sola no es suficiente para transformación oncogénica, para ello, es necesaria una segunda señal oncogénica. La sobre-expresión de c-myc se asocia a inducción de actividad ciclina E cinasa-Cdk2, hiperfosforilación de Rb y progresión del ciclo celular y consecuentemente proliferación celular.

c-maf.- Es un factor de transcripción responsable de la expresión de IL-4 en linfocitos T CD4.¹⁴ IL-4 a su vez, induce resistencia a mediadores de muerte celular en las células B.

Se sabe bien, que estas alteraciones moleculares aumentan en frecuencia a medida que progresa la enfermedad, de tal forma que estadios avanzados y con métodos sensibles, se puede encontrar un gen mutado o sobre-expresado hasta en el 80-100% de los casos. Estos genes y sus vías de señalización, se podrán utilizar en un futuro, como blancos terapéuticos en esta grave enfermedad.

Referencias

1. **Pope B, Brown R, Luo XF, et al.** Disease progression in patients with multiple myeloma is associated with a concurrent alteration in the expression of both oncogenes and tumor suppressor genes and can be monitored by the oncoprotein phenotype. *Leuk Lymphoma* 1997;25:545-554.
2. **Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, et al.** High incidence of translocation t(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Res* 1999;58:5640-5645.
3. **Reed JC.** Double identity for proteins of the Bcl-2 family. *Nature* 1997;773-776.
4. **Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD.** The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997;275:1132-1136.
5. **Vairo G, Innes KM, Adams JM.** Bcl-2 has a cell cycle inhibitory function separable from its enhancement of cell survival. *Oncogene* 1996;13:1511-1519.
6. **Puthier D, Pellat-Deceunynck C, Barille S, et al.** Differential expression of Bcl-2 in human plasma cell disorders according to proliferation status and malignancy. *Leukemia* 1999;12:289-294.
7. **Schwarze MMK, Hawley RG.** Prevention of myeloma cell apoptosis by ectopic bcl-2 expression or interleukin-6-mediated up-regulation of bcl-xl. *Cancer Res* 1995;55:2262-2265.
8. **Chesi M, Nardini E, Brents LA, et al.** Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet* 1997;16:260-264.
9. **Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, et al.** Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995;268:1347-1349.
10. **Winston JT, Coats SR, Wang YZ, Pledger W.** Regulation of the cell cycle machinery by oncogenic ras. *Oncogene* 1996;12:127-134.
11. **Liu P, Leong T, Quam L, et al.** Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group phase III trial. *Blood* 1996;88:2699-2706.
12. **Neri A, Baldini L, Tercca D, et al.** P53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 1993;81:128-135.
13. **Rao PH, Cigudosa JC, Ning Y, et al.** Multicolor spectral karyotyping identifies new recurring breakpoints and translocations in multiple myeloma. *Blood* 1999;92:1743-1748.
14. **Ho IC, Hodge MR, Rooney JW, Glimcher LH.** The proto-oncogene c-maf is responsible for tissue-specific expression of interleukin-4. *Cell* 1996;88:973-983.



III. Nuevas opciones terapéuticas en mieloma múltiple

Mario Gutiérrez-Romero*

Los tratamientos para el mieloma múltiple (MM), son la fenilalanilmostaza asociada a glucocorticoides, le siguen la asociación de vincristina, doxorubicina, glucocorticoides y otros esquemas de poliquimioterapia pero no los superan. Se han utilizado diversos tipos de interferones con poco éxito. El TMO con fines curativos sólo en pocos casos ha resuelto el problema. Otros adyuvantes como los agentes anti reabsorción ósea del tipo bifosfonatos y los inmunomoduladores con actividad antiangiogénica, la talidomida (Tal) están ofreciendo resultados halagadores.

A medida que se conoce la biología de las células del MM, se buscan medidas terapéuticas bloqueando algunas de sus funciones.

La célula de MM requiere en su micro ambiente de citocinas que se producen en las células estromales de MO (CEMO), las de MM, las del endotelio vascular y los linfocitos T y NK, éstas son: la IL-6, el factor (F) de crecimiento de endotelio vascular (del inglés: VEGF), el F de crecimiento dependiente de insulina (del inglés: IGF-1), el F de necrosis tumoral alfa (del inglés: TNFalfa), el F transformador del crecimiento beta (del inglés: TGFbeta), la IL-2, el Interferón gamma (IFgamma), el p27, entre otras.

También participan moléculas de adhesión y Ac monoclonales como son: ICAM-1, VCAM-1, Integrinas beta -1 y beta-2, Ku 86, fibronectina, NF-kB-, molécula -1 de adhesión intercelular, molécula -1 de adhesión celular vascular, CD 40, Activación mitogénica de proteína-kinasa (del inglés: MAPK).

Varios son los modelos experimentales que se han planteado para tratar el MM en base a los conocimientos anteriores. De los más desarrollados están:

1. Un análogo inmunomodulador más potente que la Tal, el IMiD3 (CC5013)¹, inhibe la angiogénesis, induce apoptosis o la detención en G1 del ciclo celular de las células de MM, eliminan la adhesión de células de MM a CEMO, bloquean la secreción, sobrevivida y migración de IL 6 y VEGF potencializados por la unión de células de MM a CEMO, expande células NK y aumenta su función contra las células MM, las hace susceptibles a citotoxicidad mediada por células y dependientes de Ac. (Figura 1). En 25 pacientes con MM refractario a dosis escalonadas de 5 a 25 mg, 20 se han mantenido estables (79%), reducción del 25% de la proteinemia en 63% de los

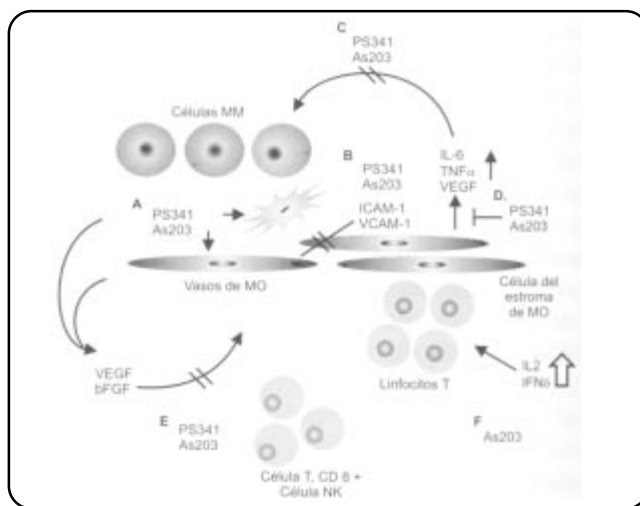


Figura 1. Mecanismos de acción de nuevas terapias contra MM.¹

- A.- Célula de MM en G1 entran en apoptosis.
- B.- Disminución en la unión célula MM – células estromales de MO.
- C.- Disminución de la actividad de citocinas.
- D.- Disminución de la producción de citocinas en MO.
- E.- Disminución de angiogénesis.
- F.- Inducción de inmunidad del huésped anti células MM.

casos, tiempo promedio de 2 meses, y duración promedio de 6 meses; como efectos indeseables leucopenia.

2. Inhibidor del proteasoma PS-341,¹ bloquea la producción paracrina de IL-6 en CEMO, induce apoptosis de las células MM resistentes a las terapéuticas convencionales y potencializa los efectos anti MM de la dexametasona, inhibe la unión de células de MM a CEMO, la transcripción y secreción de IL-6 favorecida por la adhesión de células de MM a CEMO y la angiogénesis de MO (Figura 1). De 54 pacientes con MM en recaída refractarios el 50% responden, incluyendo algunas respuestas completas y el otro 35% permanecen con enfermedad estable.
3. El trióxido de arsénico (AS2O3)¹ induce apoptosis en líneas celulares de MM resistentes a medicamentos y en células de pacientes vía activación de caspasa 9, potencializa dexametasona y puede sobreponerse a los efectos antiapoptóticos de IL-6, también disminuye la unión de células de MM a CEMO, inhibe la

* Hematología. Hospital General de México, O.D.

secreción de IL-6 y VEGF en CEMO inducidas por adhesión de células de MM y bloquea la proliferación de éstas adheridas a CEMO (Figura 1).

4. Ensayos de Ac monoclonales antitumor y generación de células asesinas T mieloma específicas producidas por células dendríticas. Ensayos con Ac anti sindecán-1, promueven la presentación de antígenos celulares por células dendríticas a células autólogas T de donadores sanos e inducen una fuerte respuesta de células T CD 08 +. Aún son ensayos experimentales *in vitro*.²

A la fecha el TMO en pacientes <60 años es el único que puede ofrecer hasta un 27% de remisiones moleculares, las cuales pueden durar 9 años o más.³

Referencias

1. **Anderson KC.** ASCO Educational book, 38th Meeting Orlando, Fla. May 2002. pp 479.
2. **Dhodapkar KM, et al.** J Exp Med, 2002; 195:125-133.
3. **Martinelli G, et al.** J Clin Oncology 2000; 18:2273-2281.

IV. Factores pronóstico de valor en mieloma múltiple

José Luis Delgado-Lamas*

Desde el reconocimiento del Mieloma Múltiple como enfermedad neoplásica, se han intentado reconocer los factores que marquen la gravedad de la enfermedad, de tal forma que los sucesos clínicos que ocurran sean predecibles y no sorpresas de gravedad para la evolución de la enfermedad.

Desde los años 60 Carbone y cols.¹ reconocieron la anemia, la calcemia y la función renal, como los datos clínicos que predecían una evolución desafortunada de la enfermedad. Con el tiempo se han identificado también el valor de la albúmina sérica, la extensión de la afección esquelética, la edad y el recuento de plaquetas y más recientemente la capacidad física funcional, medidos con las diferentes escalas clínicas disponibles (Karnofsky, Zubrod, ECOG etc..) y la respuesta al tratamiento.²

En 1975 Durie y Salmon³ propusieron clasificar en 3 estadios (con el agregado de A / B si cursaban con daño renal o no), a las alteraciones bioquímicas del mieloma y establecieron que correspondían a un creciente tamaño tumoral, del que dependían la evolución natural, la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

Los estudios han demostrado cierta solidez de dicha clasificación en relación a la supervivencia como está descrito en los estudios clásicos de la enfermedad.⁴ Con el tiempo y con el mayor conocimiento de la biología de la enfermedad se han ido incrustando factores pronósticos distintos como la Beta 2-microglobulina, la proteína C reactiva, la deshidrogenasa láctica, el índice de proliferación celular y las alteraciones citogenéticas.

Las anomalías cromosómicas

Se observan en 20 a 40 % de los casos, son menos frecuentes en el estadio I, con 20% y en estadios II-III hasta en el 60%, o del 80% en las formas extramedulares o de leucemia de células plasmáticas,⁵ dicha alteración tiene valor pronóstico para respuesta y supervivencia; la alteración más frecuente es la pérdida del brazo largo del cromosoma 13 con el estudio citogenético convencional, el método FISH de interfase mejora la frecuencia de la anomalía de 38 a 54 %. La respuesta al tratamiento convencional va de 24 a 35 meses en los que tienen la anomalía y de 50 a 60 meses los que no la tienen. Si el tratamiento es con dosis altas de quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas la supervivencia total es de 27 meses en los que tenían cariotipo anormal, contra 65 meses de los que no la tenían.^{5,6,7}

La duración de la evolución de la enfermedad

Es factor pronóstico de valor en vista de que permite el avance de la enfermedad por estadios, ya que se sabe que es evolutiva por multietapas, desde las traslocaciones primarias de las inmunoglobulinas en los cromosomas 4, 11 y 14, hasta la mutación somática de los oncogenes *N-ras*, *K-ras* y el *FGFR3* (receptor 3 del Factor de crecimiento del fibroblasto) determinantes terminales en los cromosomas 4 y 13.⁸

* Jefatura del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. Coordinador del Programa de Trasplantes de Células Progenitoras. Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco.

La gravedad del daño renal inicial

Es factor pronóstico de valor en cuanto a que las cifras menores de 5 mg/dL de creatinina en suero al ingreso, muestran un retorno a la normalidad después de hidratación, corrección de la calcemia y la uricemia en el 90 % de las ocasiones, en cambio los valores entre 6 y 15 mg/dL. de creatinina, requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis, mayor retraso en la recuperación hematopoyética después de quimioterapia y a pesar de un tratamiento oportuno la restauración de la función renal, sólo ocurre en la mitad de los pacientes. Cuando la creatinina es mayor de 15 mg/dL la lesión renal es tan extensa que probablemente un porcentaje cercano a 100 % ya no logren recuperarse y ello determina en consecuencia un acortamiento de la supervivencia en forma significativa, sólo sobreviven a 3 años un 30% de los pacientes en hemodiálisis crónica.² Algunos pacientes han sido trasplantados en estas condiciones pero la mortalidad relacionada al trasplante es del 30% y no se hace evidente aún una ventaja en cuanto a respuesta o supervivencia global.⁹

La respuesta a la quimioterapia

Se asocia en general a una prolongación significativa de la supervivencia y tiene carácter pronóstico de valor independiente. Los de índice de proliferación tumoral bajo responden rápido a una clona pequeña sensible y tienen buen pronóstico, si tienen índice proliferativo tumoral alto, la respuesta suele ser rápida pero la recaída es temprana y la supervivencia corta.¹⁰

El tipo de tratamiento recibido

Ha cambiado radicalmente en los últimos 5 años desde que se ha publicado en forma de metaanálisis 6,633 casos de 27 series,¹¹ que la quimioterapia con Melfalan y Prednisona, es semejante a la poliquimioterapia, en cuanto a

supervivencia libre de enfermedad y a supervivencia global se refiere, aunque las tasas de respuestas completas son mayores con quimioterapia combinada, incluyendo al esquema VAD que no tiene alquilantes, asociado o no, el uso de interferones. El grupo cooperativo Francés desde 1990 diseñó un protocolo para comparar quimioterapia convencional con dosis altas de Melfalan y trasplante autólogo, al cabo de 7 años, 14% del grupo tratado con quimioterapia convencional sobrevive, contra 38 % de los tratados con trasplante autólogo con una $p > 0.001$.^{12,13}

De estos hechos han surgido nuevos factores pronósticos de valor que se resumen en el cuadro I.

También tienen carácter pronóstico de valor, si se usa o no quimioterapia sola o asociada a radiación y Melfalan en diferentes dosis, siendo mejor utilizar 200 mg/m² que 120 mg/m² pero sin radioterapia.

Del análisis de la respuesta de los trasplantados han surgido como datos de utilidad pronóstica favorable, el bajo nivel de la beta 2 microglobulina, los niveles reducidos de Proteína C reactiva y la ausencia de alteraciones citogenéticas en el cromosoma 13.

El valor relativo de cada variable depende de la etapa del tratamiento que se quiera juzgar, a saber:

- I. Indicadores clínicos y de laboratorio en Trasplante autólogo repetido.¹⁴⁻¹⁷
 - a). Menos de un año de quimioterapia previa.
 - b). Segundo trasplante autólogo antes de los 6 meses del primero.
 - c). Niveles bajos de Beta₂ microglobulina < de 2.5 ng/mL.
 - d). Niveles bajos de Proteína C reactiva < de 4.0 mg/dL.
 - e). Sin alteraciones del cromosoma 13.
- II. Indicadores clínicos de supervivencia duradera.¹⁸⁻²²
 - a). Remisión completa o enfermedad sensible.
 - b). Como terapia secuencial o como terapia de rescate por recaída o resistencia.
 - c). Autólogo vs Alogénico.

Cuadro I. Para trasplantes autólogos con ciclos repetidos

Variable	Supervivencia libre de enfermedad		Supervivencia global	
	p	RR	P	
RR				
B ₂ microglob. < 2.5	0.4	>0.0001	0.4	<0.0001
< 12 meses trat. Previo	0.7	>0.0001	0.7	<0.003
2º tratamiento a dosis altas	0.06	>0.002	0.4	<0.0001
Enfermedad sensible	0.8	0.002	0.7	0.002
Prot. C Reactiva < 4.0 mg/dL.	0.8	0.005	0.7	<0.0001
Con remisión previa	0.8	0.007	—	0.2
No Ig A isotipo	0.8	0.01	0.7	0.005
Cromosoma 13/13q-	0.7		0.4	<0.0001

- d). Jóvenes < de 55 años.
 - e). Etapas tempranas.
 - f). Sexo masculino.
 - g). Respuesta completa después del trasplante: Inmunofijación negativa y < 5% de plasmocitos en médula ósea, a los 30, 60 y 90 días postrasplante.
- III. Indicadores bioquímicos de supervivencia duradera.²³⁻³⁰
- a). Morfología no plasmablástica.
 - b). Isotipo Ig G.
 - c). Función renal normal con alta filtración glomerular.
 - d). Proteína C reactiva y Beta 2 microglobulinas normales.
 - e). Citogenética normal.
 - f). Recuperación temprana de linfocitos absolutos.
- IV. Indicadores clínicos y de laboratorio para un injerto rápido después de trasplante de células progenitoras hemopoyéticas.³¹⁻³⁴
- a). Para injerto de plaquetas es mejor sólo FEC-G solo que movilizarlo con CFM+FEC-G.
 - b). No utilizar Melfalan en tratamientos previos.
 - c). Para injerto de neutrófilos: Si recibieron quimioterapia por menos de 24 meses se necesitan > de 2×10^6 de células CD 34 + / Kg en la infusión.
 - d). Si recibieron quimioterapia por > de 24 meses requerirá > de 5×10^6 células CD34 +/Kg.

Algunas observaciones asociadas

Un alto índice mitótico es sugestivo de mayor anormalidad citogenética, una prolongada terapia alquilante mayor de 1 año se asocia a mayor incidencia de mielodisplasia, un elevado nivel de cadenas ligeras los primeros 60 días postrasplante indica tumor residual, si persiste o aumenta al día 90, indica progresión. La ausencia de remisión por inmunofijación, se ha asociado a 2 o más regímenes de quimioterapia pretrasplante, a tumor insensible en el momento del trasplante y haber recibido acondicionamiento con radioterapia.

No tiene utilidad pronóstica de valor el número de células plasmáticas re-infundidas, la presencia o ausencia de amiloide y los hallazgos de la resonancia magnética antes o después del trasplante.

También la vascularidad del tejido infiltrado por mieloma: médula ósea o tejido extramedular, los niveles de osteoprotegerina y el uso de trasplantes no mieloablativos³⁴ con o sin infusión de linfocitos del donador, tendrán valor pronóstico, cuando haya suficiente número de pacientes atendidos con las formas alternativas.

Conforme pase el tiempo veremos otros factores pronósticos ya que el uso de Talidomida y Dexametasona

se ha generalizado^{33,35} como el esquema menos tóxico, de mejores respuestas y de más fácil acceso³¹⁻³³ con índices de respuestas de 70-80% y hasta 16% de remisiones completas al 3ero. o 4to. mes. Además pronto dispondremos de inhibidores de proteosomas y del trióxido de arsénico y tal vez de combinaciones de éstos con el VAD tradicional como proponen algunos autores.

Referencias

1. **Carbone PP, Kellerhouse LE, Gehan EA.** Plasmacytic myeloma: A study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients. *Am. J Med.* 1967;42:937-948.
2. **J. Bladé.** Mieloma Múltiple Capítulo 31., Hematología Clínica Editor: J. Sans Sabrafen. 4ta. Edición Ediciones Harcourt. Madrid España 2001. pp:574-588.
3. **Durie BGM, Salmon SE.** A clinical Staging system for multiple myeloma: correlation of measured cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975;36:842-854.
4. **Boccadoro M., Pileri A.** Standard chemotherapy for myelomatosis An Area of great controversy. *Hematol/Oncol. Clín. North Amer.* 1992;6:371-382.
5. **Sawyer JR, Schuster J., Nowotny H.** Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1995;82:41-49.
6. **Facon T, Avet Loiseau H, Guillemin G.** Chromosome 13 abnormalities identified by FISH and serum beta-2 microglobulin produce a powerful myeloma staging system. *Blood* 2001;97:1566-1571.
7. **Desikan R, Barlogie B, Sawyer J.** Results of high dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma durable complete remission and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000;95:4008-4010.
8. **Bergsagel PL, Kuehl WM.** Molecular Pathogenesis of Multiple Myeloma. Education Book American Soc. Hematology 2001. pp:157-177.
9. **Badros A, Barlogie B, Siegel E.** Results of autologous stem cell transplant in MM patients with renal failure. *Br. J. Haematol* 2001;114:822-829.
10. **Bladé J, López-Guillermo A, Bosch F.** Impact of response to treatment on survival in multiple myeloma: results in a serie of 243 patients. *Br. J. Haematol.* 1994;88:117-121.
11. **Myeloma Trialist Collaborative Group.** Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J. Clin. Oncol* 1998;16:3822-3842.
12. **Attal M, Harrosseau JL, Stoppa AM.** A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplant and chemotherapy in Multiple Myeloma. *New Engl J. Med.* 1996;335:91-97.
13. **Fernand JP, Ravaud P, Katsahian M.** High dose therapy and autologous blood stem cell transplant versus conventional treatment in Multiple myeloma, results of a randomized trial in 190 patients, 55 to 65 years of age. *Blood* 1999;94:396a.
14. **Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S.** Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high dose therapy and autotransplant. *J. Clin. Oncol* 1997;15:2659-2666.
15. **Tricot G, Spencer T, Sawyer JR.** Predicting long term event free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants. *Brit. J. Haematol* 2002;116:211-217.

16. **Vesole DH, Tricot G, Jagannath S.** Autotransplants in multiple myeloma : What have we learned ? *Blood* 1996;88:838-847.
17. **Vesole DH, Berlogie B, Jagannath S.** High dose therapy for refractory multiple myeloma : improved prognosis with better supportive care and double transplants. *Blood* 1994;84:950-956.
18. **Moreau P, Milped N, Mahe B.** Melphalan 220 mg/m² followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1003-1006.
19. **Bjorkstrand B, Goldstone AH, Ljungman P.** Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma EBMT Registry European Group for Bone Marrow Transplantation. *Leuk & Lymphoma* 1994;15:265-272.
20. **Dumontet C, Ketterer N, Espinouse D.** Reduced progression free survival in elderly patients receiving intensification with ABMT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:1037-1041.
21. **Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ.** Delayed stem cell transplantation for the management of relapsed or refractory multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:45-50.
22. **Jagannath S, Barlogie B, Dicke K.** Autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma: Identification of prognostic factors. *Blood* 1990;84:844-852.
23. **Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ.** Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem cell transplantation for myeloma. *J Clin Oncol*. 1999;17:1551-1557.
24. **Sirohi B, Powles R., Kulkarni S.** Comparison of new patients with Bence Jones, IgG and Ig A myeloma receiving sequential therapy: the need to regard these immunologic subtypes as separate disease entities with specific prognostic criteria. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:29-37.
25. **Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ.** Beta 2 microglobulin and bone marrow plasma cell involvement predict complete responders among patients undergoing blood cell transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:1261-1266.
26. **Majolino I, Vignetti M, Meloni G.** Autologous transplantation in multiple myeloma a GITMO retrospective analysis on 290 patients. *Haematologica* 1999;84:844-852.
27. **Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ.** Abnormal cytogenetics predict poor survival after high dose therapy and autologous blood cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:497-503.
28. **La huerta JJ, Martinez López J, de la Serna J.** Remission status defined by immunofixation versus electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. *Br. J Haematol*. 2000;109:438-446.
29. **Rajkumar SV, Fonseca R, Dewald GW.** Cytogenetic abnormalities correlates with the plasma cell labelling index and extent of bone marrow involvement in myeloma. *Cancer Genet. Cytogenet*. 1999;113:73-77.
30. **Tricot G, Jagannath S, Vesole D.** Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995;85:588-596.
31. **Barlogie B.** High dose therapy and innovative approaches to treatment of multiple myeloma. *Semin. Hematol*. 2001;38:21-27.
32. **Hahn T, Wingard JR, Anderson CK, Bensinger WI, Berenson JR, Brozeit G, Carver JR, Kyle AR, McCarthy PL.** The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of Multiple myeloma. An evidence based review. *Biol. Blood & Bone Marrow Transpl*. 2003;9:4-37.
33. **Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K Alexanian R.** Thalidomide alone or with dexametasone for previously untreated Multiple Myeloma *J. Clin. Oncol*. 2003;21:16-19.
34. **Badros A, Barlogie B, Siegel E, Cottler-Fox M, Zangari M, Fassas A, Morris C, Anaissie E, Van Rhee F, Tricot G.** Improved outcome of Allogeneic Transplantation in High risk multiple myeloma patients after nonmyeloblastic conditioning. *J. Clin. Oncol*. 2002;20:1295-1303.
35. **Rajmukar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A., Lacy MQ, Greipp PR, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Lust JA, Kyle R, Witzig TE.** Combination Therapy with Thalidomide plus Dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2002;20:4319-4323.

