

ARTICULO ORIGINAL

Supervivencia a los 3 años de pacientes con mieloma múltiple.

3 years survival of patients with multiple myeloma.

Dr. Julio Dámaso Fernández Águila¹ . Dr. Alexander García Blay² . Dr. Luis Alberto Corona Martínez³, Dra. Maritza Cabrera Zamora⁴, Dr. Leovaldo Prieto Jiménez⁵, Dra. Tamara Guerra Alfonso⁶.

¹Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Asistente. ²Especialista de I Grado en Medicina Interna. ³Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. ⁴Especialista de II Grado en Hematología. Profesora Auxiliar. ⁵Especialista de I Grado en Hematología. ⁶Especialista de I Grado en Hematología. Profesora Instructora. Hospital Provincial Universitario " Dr. Gustavo Aldereguía Lima ". Cienfuegos.

RESUMEN

Fundamento: La supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple varía. Frecuentemente no identificamos a los enfermos que pudieran curarse con el uso de terapias de avanzada, ni reconocemos a aquellos, en que esperamos una larga supervivencia con las medidas clásicas de tratamiento, por ello es necesario el estudio de factores pronósticos para lograr una estratificación óptima e individualizar la conducta a seguir. **Objetivo:** Determinar la supervivencia a los 3 años de los enfermos con mieloma múltiple y los factores que influyen en ella. **Métodos:** Estudio descriptivo de serie de casos sobre 50 pacientes con mieloma múltiple. Se estudiaron las características socio-demográficas, estado clínico-humoral, tipo de tratamiento y respuesta a este. Las curvas de supervivencia se calcularon por el estimado de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis univariado para el cual se estratificaron los enfermos en grupos, que fueron comparados mediante el método de *log rank*, se aceptó un intervalo de confianza del 95 %. **Resultados:** La supervivencia global a los 3 años fue de 37 %. El 58 % de los casos usó la combinación de melfalán y prednisona como esquema terapéutico inicial. El 47,1 % de los pacientes tratados tuvo una respuesta favorable a la quimioterapia. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de respuesta, ni en la supervivencia, entre los que recibieron melfalán-prednisona y aquellos que se trataron con esquemas que combinan varias drogas. La disminución de la capacidad funcional, la asociación con

insuficiencia renal y no tener respuesta al tratamiento, fueron los factores que se asociaron con una mortalidad temprana. **Conclusión:** La identificación mediante este estudio de los factores relacionados con la enfermedad, nos permitiría estratificar los enfermos e individualizar sus cuidados para mejorar la supervivencia.

Palabras Clave: Mieloma múltiple; Pronóstico; Factores de riesgo

ABSTRACT

Background: The survival of patients with multiple myeloma varies. Frequently we don't identify the patients that could be cured with advanced therapies, nor even recognize those, in which we expect a long survival with the classic treatment measures. That's why it is necessary the study of prognosis factors to achieve an optimum stratification and to individualize the pattern to follow. **Objectives:** To determine the 3 years survival of the patients with multiple myeloma and the factors that influence it. **Methods:** A descriptive study of a series of cases of 50 patients with multiple myeloma. The socio-demographic characteristics were studied, as well as the clinic-humoral state, type of treatment and response to it, the over life curves were calculated by the estimates of Kaplan-Meier. A uni-varied analysis was made for which the patients were stratified in groups, that were compared through the long-rank method. A trust interval of 95% was accepted. **Results:** The total 3 years survival was of 37%. The 58% of the cases used

Recibido: 4 de septiembre de 2006

Aprobado: 25 de septiembre de 2006

Correspondencia:

Dr. Julio D. Fernández Águila.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima.

Calle 51 A y Ave. 5 de Septiembre. Cienfuegos. CP 55100. Cuba.

E- mail: jfernandez@gal.sld.cu

the combination of Melfalan with Prednisona as initial therapeutic scheme. The 47,1% of the treated patients had a positive response to the chemotherapy. There were no alarming differences in response percentage and in survival among those who received Melfalan-prednisona and those who were treated with schemes that combined both drugs. The functional capacity reduction, the association to renal insufficiency, and not having response to treatment were the factors associated to an early mortality.

Key words: Multiple Myeloma; Prognosis; Risk factors

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es la más común de las discrasias de células plasmáticas, constituye aproximadamente el 1 % de todas las neoplasias, y cerca del 10 % de las que tienen un origen hematológico⁽¹⁾.

Sus manifestaciones clínicas pueden abarcar un amplio espectro, desde formas menos sintomáticas hasta cuadros agresivos con compromiso de múltiples órganos y desenlace fatal en un plazo muy corto.

La supervivencia de los pacientes, varía desde escasos meses hasta varios años, con una media de 2 años y medio. Frecuentemente no somos capaces de identificar a los enfermos que pudieran ser curados con el uso de terapias de avanzada, ni de reconocer a aquellos, en que esperamos una larga supervivencia con las medidas clásicas de tratamiento, por ello es necesario el estudio de factores pronósticos para lograr una estratificación óptima e individualizar la conducta a seguir.

Carbone y colaboradores publicaron en 1967 el primer estudio de factores pronósticos⁽²⁾, con posterioridad, otros grupos de investigadores han señalado la influencia de diversos parámetros en la evolución de la enfermedad⁽³⁻¹⁰⁾.

Con el objetivo de determinar la supervivencia de pacientes con MM en nuestro medio a los 3 años del diagnóstico y de identificar los factores que influyen de forma negativa en ella, realizamos esta investigación.

MÉTODOS

Estudio descriptivo de serie de casos, sobre pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, realizado en el Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos.

Se estudiaron 50 enfermos con una media de edad de 66 años y un rango entre 39 y 90 años. El 64 % (n = 32) eran mujeres y la mayoría (84 %) se diagnosticaron en estadio III del sistema propuesto por Durie y Salmon⁽¹¹⁾. El estado clínico fue evaluado según criterios de la OMS⁽¹²⁾, el 70 % de los casos se clasificó como 0,1 y 2; mientras que el 30 % restante tenía deterioro clínico grave.

Como criterios diagnósticos del MM y de respuesta a la quimioterapia, se aceptaron los del *Chronic Leukemia-*

Myeloma Task Force⁽¹³⁾. De las historias clínicas se obtuvo información sobre datos generales de los enfermos, evolución y respuesta al tratamiento, así como resultados de exámenes de laboratorio, citohistológicos y de radiografías. Con estos elementos se creó una base de datos.

La supervivencia a los 36 meses se calculó por el estimado de Kaplan-Meier⁽¹⁴⁾. Se estratificaron los enfermos en grupos de menor o mayor riesgo, que fueron comparados mediante el método de *log rank*⁽¹⁵⁾. Como menor riesgo se consideraron las condiciones siguientes: edad menor de 70 años, estado clínico 0-1-2, estadio I-II de Durie-Salmon, concentración de hemoglobina mayor de 85 g / L, recuento de leucocitos menor de $7,0 \times 10^9 / L$, creatinina sérica por debajo de $176,8 \mu\text{mol} / L$, albúmina en suero mayor de 35 g / L, recuento de células plasmáticas en médula ósea por debajo de 50 %, ausencia de lesiones osteolíticas, recibir tratamiento oncoespecífico y tener respuesta favorable a la quimioterapia.

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística con aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el análisis univariado. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

RESULTADOS

La supervivencia global a los 3 años de los enfermos que integran nuestra serie fue de 37 % y la media de 21 meses. (Gráfico 1)

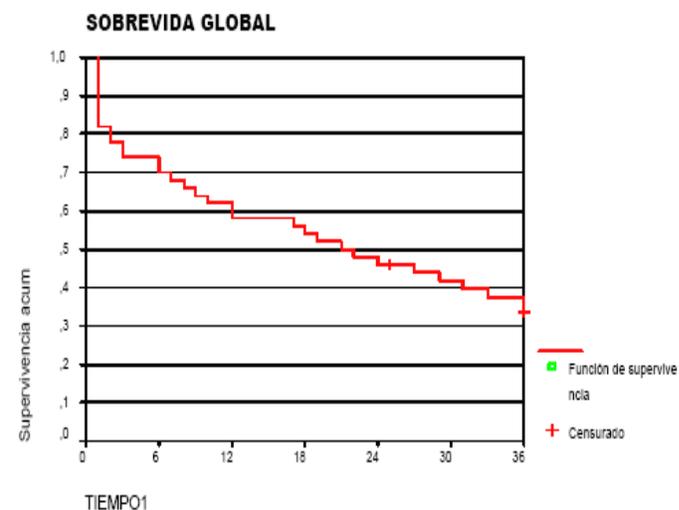


Gráfico 1. Curva de supervivencia global a los 3 años

Al analizar los esquemas terapéuticos usados observamos que el 12 % de los casos no recibió tratamiento específico debido a las causas siguientes: deterioro marcado del estado general, coexistencia de complicaciones que dificultaron su manejo o negarse a la quimioterapia, tanto el enfermo como sus familiares. La media de sobrevida de estos casos fue de aproximadamente 1 mes y en los que recibieron tratamiento de 27 meses.

La combinación de melfalán y prednisona fue la más usada (58 %). No hubo diferencias significativas en el porcentaje de respuesta, ni en la supervivencia, entre los que recibieron este esquema y en aquellos en los que se combinaron varias drogas (CMVP, MOAP). (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al esquema terapéutico usado.

| Esquema de tratamiento | Número de casos | % |
|----------------------------|-----------------|-----|
| Ninguno | 6 | 12 |
| Melfalán + Prednisona | 29 | 58 |
| CMVP | 6 | 12 |
| MOAP | 5 | 10 |
| Quimioterapia + interferón | 4 | 8 |
| TOTAL | 50 | 100 |

La respuesta al tratamiento no fue evaluable en 10 enfermos, por abandono o por fallecer antes de los 6 meses. De los 34 evaluables, se obtuvo respuesta en el 70,6 % (favorable en el 47,1 % y parcial en el 23,5 %). Los pacientes con respuesta favorable, continuaron con el uso de Interferón alfa hasta presentarse una

recaída o eventos adversos que motivaron la suspensión del fármaco. El 29,4 % de los casos se consideró como refractarios y tuvo una media de supervivencia de 21,8 meses, inferior a los enfermos con respuesta favorable (32,1 meses) y a los que tuvieron respuesta parcial (26,0 meses). (Tabla No. 2)

Tabla 2. Respuesta al tratamiento.

| Respuesta | Número de casos | % |
|---|-----------------|------|
| No evaluables + no recibió terapia específica | 16 | 32 |
| Evaluables | 34 | 68 |
| TOTAL | 50 | 100 |
| Tipos de respuesta al tratamiento | | |
| Favorable | 16 | 47,1 |
| Parcial | 8 | 23,5 |
| Refractaria | 10 | 29,4 |
| TOTAL | 34 | 100 |

Los enfermos con menos de 70 años tuvieron una sobrevida media de 22,8 meses, pero no resultó significativa la diferencia con la del grupo de 70 años y más. La supervivencia de las mujeres fue superior a la de los hombres ($p = 0,0358$). (Tabla No. 3)

Tabla 3. Análisis univariado de la supervivencia

| Variable | Supervivencia (meses) | p |
|--|-----------------------|-------------------------|
| Edad (años) < 70 vs ≥ 70 años | 22,8 vs 16,8 | 0,1473 |
| Sexo Femenino vs masculino | 15,2 vs 23,1 | 0,0358 |
| Estado clínico 0,1,2 vs 3,4 | 24,1 vs 11,4 | 0,0011 |
| Estadio Durie-Salmon I , II vs III | 19,5 vs 20,4 | 0,7080 |
| Hemoglobina (g / L) < 85 vs ≥ 85 y más | 19,9 vs 20,8 | 0,3515 |
| Leucocitos ($\times 10^9$ / L) < 7,0 vs $\geq 7,0$ y más | 23,2 vs 15,5 | 0,2470 |
| Creatinina sérica (μmol / L) < 176,8 vs $\geq 176,8$ | 24,9 vs 13,4 | 0,0049 |
| Albúmina sérica (g / L) < 35 vs ≥ 35 | 16,9 vs 22,9 | 0,1211 |
| Calcio sérico (mmol / L) < 2,61 vs $\geq 2,61$ | 20,5 vs 17,9 | 0,7325 |
| Células plasmáticas en MO (%) < 50 vs ≥ 50 | 22,3 vs 18,5 | 0,3318 |
| Lesiones osteolíticas Presentes vs ausentes | 20,5 vs 20,1 | 0,9270 |
| Tratamiento Ninguno vs si recibió tratamiento | 1,0 vs 27,0 | 0,0000 |
| Respuesta al tratamiento Favorable vs parcial vs refractario | 32,1 vs 26,0 vs 21,8 | 0,1835 0,0236 |

El deterioro del estado clínico del enfermo se relacionó con una supervivencia corta, con una media inferior al año y más del 85 % de fallecidos a los 36 meses. La media de sobrevida de los de mejor estado clínico (0, 1, 2), fue de 24,1 meses y en el período de investigación murió el 52 % de los casos.

El sistema de Durie y Salmon no demostró su utilidad para predecir cuáles enfermos tendrían una mayor o menor supervivencia.

Al evaluar las determinaciones de laboratorio estudiadas (concentración de hemoglobina, recuento de leucocitos, niveles séricos de creatinina, albúmina y calcio, porcentaje de células plasmáticas en médula ósea), sólo encontramos diferencias con significación estadística, entre el grupo de enfermos con menos de 176,8 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de creatinina en suero y el que tenían una cifra igual o superior a ese valor en el momento del diagnóstico ($p = 0,0049$).

Las variables con influencia en la supervivencia de la enfermedad en el análisis univariado, fueron sometidas a uno multivariado. El grupo con respuesta favorable al tratamiento tuvo una supervivencia de 69 % a los 3 años, el que tuvo respuesta parcial del 50 %, mientras que sólo el 26 % de los que no tuvieron respuesta se mantenían vivos a los 36 meses. Las diferencias entre los grupos fue significativa y conservó su valor al realizar el análisis multivariado ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

El MM tiene un curso clínico muy heterogéneo y la supervivencia de los enfermos varía de pocos meses a más de 10 años. La de los pacientes que integraron nuestra serie, resulta inferior a la registrada en la mayoría de los estudios⁽¹⁶⁻²⁰⁾. El diagnóstico en fase avanzada, con deterioro clínico y presencia de complicaciones en un número considerable de casos, pueden ser las causas de este resultado.

En las últimas tres décadas varios grupos de investigadores han intentado identificar factores que influyan en el pronóstico del MM y sean de utilidad en sus decisiones clínicas. En una primera etapa predominaron los parámetros clínicos y las determinaciones de laboratorio que se realizan de forma rutinaria, como parte de la evaluación del enfermo. Con los progresos en el conocimiento de la biología de la enfermedad, comenzaron a usarse otras determinaciones que brindan información sobre la masa tumoral, proliferación celular y alteraciones genéticas de las células plasmáticas pertenecientes al clon maligno.

Como en otras neoplasias, los enfermos que conservan

un estado clínico favorable (≤ 2) y tienen una edad inferior a los 70 años, tienen una supervivencia superior a quienes no cumplen estas condiciones⁽²¹⁾.

Entre los factores dependientes del enfermo, no está bien establecida la influencia del sexo en el pronóstico. La mayor sobrevida de las mujeres en esta serie, pudiera explicarse por la asociación con otras variables, por ejemplo: en el 67 % de los hombres se documentó la existencia de disfunción renal en el momento del diagnóstico, mientras que sólo el 25 % de las mujeres tenía esta complicación. La supervivencia de los pacientes con MM e insuficiencia renal varía entre 4 meses y más de 1 año⁽²²⁻²⁴⁾. En este estudio se hizo evidente una peor evolución en los casos con aumento de los niveles de creatinina cuando fueron diagnosticados.

La hipoalbuminemia se relaciona con rápido crecimiento celular y muerte precoz en pacientes con MM^(10, 22, 23, 25) y constituye un parámetro de mucha importancia en algunos sistemas de estadificación de la enfermedad⁽¹⁰⁾, en nuestra serie los pacientes con menos de 35 g /L de albúmina tuvieron una supervivencia inferior pero resultó no significativa.

El sistema de estadificación propuesto por Durie y Salmon no fue de utilidad para emitir un pronóstico de los enfermos. Otros investigadores han reportaron resultados similares y critican la subjetividad en la descripción de las lesiones óseas^(21-23, 25). Probablemente en los estudios en que se ha demostrado correlación entre estos estadios y la evolución de los enfermos, quedó incluida en el grupo III, la mayoría de quienes tenían insuficiencia renal.

La influencia de la respuesta al tratamiento conservó su valor pronóstico en el modelo multivariado, resultado que ha sido comunicado previamente por otros autores^(23, 24). El uso de nuevas variantes terapéuticas, tales como la talidomida y sus derivados^(26, 27), el bortezomib^(28, 29) y el trasplante de progenitores hematopoyéticos⁽³⁰⁾, son vistas con optimismo en la actualidad y contribuirán a mejorar la supervivencia de los enfermos con MM.

Los niveles séricos de β_2 microglobulina, el índice de proliferación de las células plasmáticas y los estudios cromosómicos son usados como elementos para emitir pronóstico en pacientes con MM, pero estas determinaciones no están disponibles en nuestro medio. La identificación mediante este estudio de los factores relacionados con la enfermedad, nos permitiría estratificar los enfermos e individualizar sus cuidados para mejorar la supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Ross AJ, Baris D, Weiss NS, Herrinton L. Epidemiology of multiple myeloma. En: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, eds. Myeloma: biology and management. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.p.117-57.
2. 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: 937-48.
3. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta 2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992; 80: 733-7.
4. Boccadoro M, Massaia M, Dianzani U, Pileri A. Multiple myeloma: biological and clinical significance of bone marrow plasma cell labelling index. *Haematologica.* 1987; 72: 171-5.
5. Kyle RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Stem Cells* 1995; 13: 56-63.
6. San Miguel JF, García-Sanz R, González M, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F, et al. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood.* 1995; 85:488-55.
7. García-Sanz R, González M, Orfao A, Moro MJ, Hernández JM, Borrego D, et al. Analysis of natural killer-associated antigens in peripheral blood and bone marrow of multiple myeloma patients and prognostic implications. *Br J Haematol.* 1996; 93: 345-51.
8. Bladé J. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol.* 1996; 93: 345-51.
9. Fonseca E, Herrington D, Blood E. Clinical and biologic implications of recurrent chromosomes abnormalities in myeloma. *Blood.* 2003; 101: 4569-75.
10. Greipp PR, San Miguel JF, Fonseca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Rasmussen E, et al. Development of an international prognostic index (IPI) for myeloma. Report of the International Myeloma Working Group. *Hematol J.* 2003; 4: 542-4.
11. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
12. Díaz E, Rodríguez A. Métodos para el diagnóstico de la extensión del cáncer. En: Rodes J, Guardia J, eds. *Masson: Medicina Interna. Vol 2. Barcelona: EDIM SCCL; 1997.p.3099.*
13. Chronic Leukemia-Myeloma Task Force of the National Cancer Institute. Proposed Guidelines for protocol studies II. Plasma cell myeloma. *Cancer Chemoter Res.* 1973; 4: 1945-56.
14. Kaplan GL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-81.
15. Peto R, Pike MC. Conservation of the approximation of $(O-E) / E$ in the log-rank test for survival data on tumors incidence rate. *Biometrics.* 1973; 29: 579-84.
16. Bladé J, Rozman C. Ganmapatías monoclonales. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna. Vol 2. Madrid: Harcourt Brace; 1997. p. 1754-9.*
17. Myeloma Trialist Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
18. Fritz E, Ludwig H. Interferon alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trial among 3948 patients. *An Oncol* 2000; 11: 1427-36.
19. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-4.
20. Kyle RA. Current therapy of multiple myeloma. *Int Medicine* 2002; 41: 175-83.
21. San Miguel JF, Fonseca R, Greipp PR. Prognostic factors and classification for multiple myeloma (contribution to clinical management) In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, eds. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 189-99.
22. Bladé J, Rozman C, Cervantes F, Reverter JC, Monserrat E. A new prognostic system for multiple myeloma base on easily available parameters. *Br J Haematol* 1989; 72: 507-11.
23. Greipp PR. Prognosis in Myeloma. *Mayo Clin Proc* 1994; 69 : 895-902.
24. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma. Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1889-93.
25. Greipp PR, Kyle R. Staging, kinetics, and prognosis of multiple myeloma. In: Wierni K, et al editors. *Neoplastic diseases of the blood, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, Inc. 1996. p. 537-59.*

- 26.Barlogie G, Desikan R, Eddlemon P. Extended survival in advance and refractory multiple myeloma after single-agent Thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-4.
- 27.Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V. Apoptotic signalling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002; 99: 4525-30.
- 28.Richardson PG, Bartlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Eng J Med* 2003; 348 (26): 2909-17.
- 29.Singhal S. Mehta J. Novel therapies in myeloma. *Br J Haematol* 2003; 77: 226-31.
- 30.Lee CK, Barlogie B, Zangari MI. Transplantation as salvage therapy for high- risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 873-8.