

UNA GUÍA PARA REDACTORES CIENTÍFICOS
CÁNCERES DE LA SANGRE
Y TRASTORNOS RELACIONADOS



MÓDULO DOS
MIELOMA MÚLTIPLE

MÓDULO 2 – MIELOMA MÚLTIPLE

Índice

Consideraciones generales sobre el mieloma múltiple	2
Causas, factores de riesgo y epidemiología	5
Patogénesis del mieloma múltiple	6
Signos y síntomas	7
Estadificación del mieloma múltiple	9
Categorías del mieloma múltiple	11
Diagnóstico	12
Valoración del pronóstico.....	14
Tratamiento del mieloma múltiple	16
Nuevos tratamientos	19
Glosario de términos.....	20
Referencias	23
Apéndice: recursos.....	26

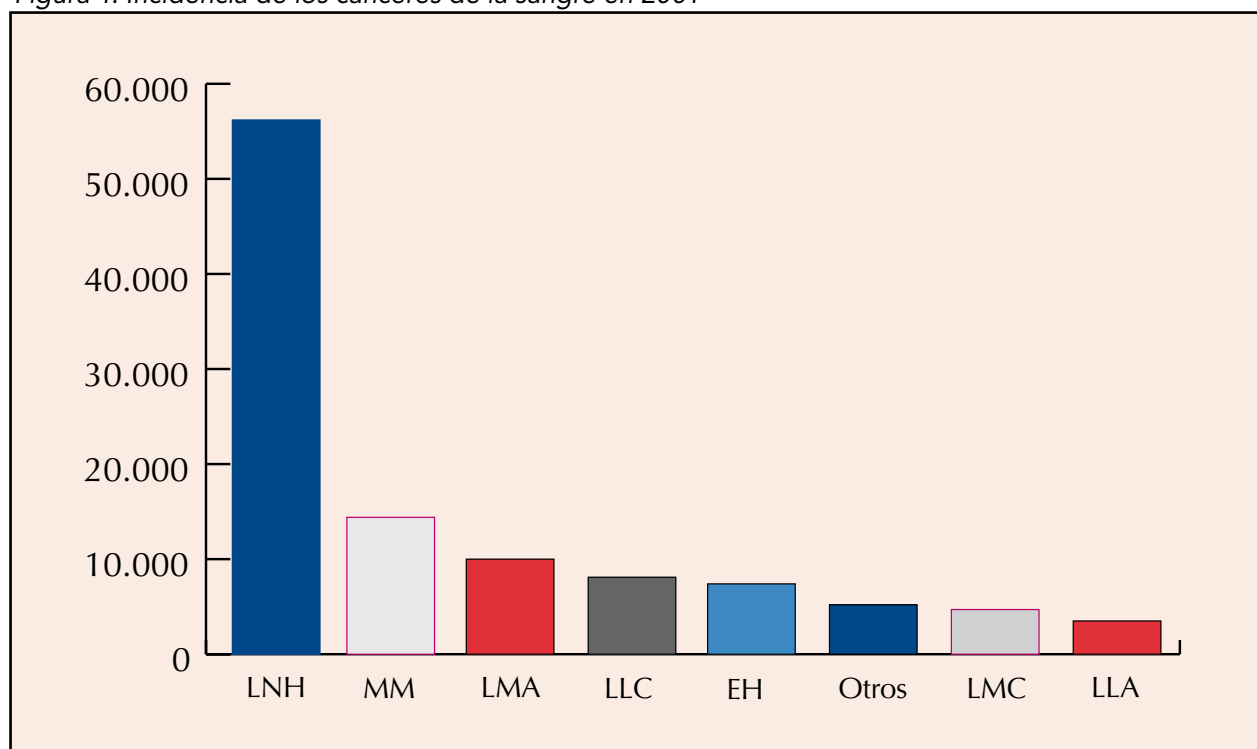
CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM), también llamado discrasia de células plasmáticas o simplemente mieloma, es un cáncer de la sangre en el que las células plasmáticas, elementos constitutivos importantes del sistema inmunitario, se multiplican incontroladamente y se acumulan en la médula ósea. El MM figura en segundo lugar, detrás del linfoma no Hodgkin, entre los cánceres de la sangre más comúnmente diagnosticados, con una incidencia anual de 15.000 casos en Estados Unidos (Figura 1)¹. Aproximadamente 50.000 estadounidenses tienen actualmente MM (Figura 2), y se estima que unos 11.000 individuos mueren cada año a causa de esta enfermedad.^{1,2}

El MM en un vistazo

- Afecta principalmente a adultos mayores.³
- La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 65 años aproximadamente.³
- Se estiman en 15.000 los casos nuevos diagnosticados por año en EE.UU.¹
- Actualmente unos 50.000 estadounidenses tienen MM.²
- Aproximadamente 11.000 estadounidenses mueren anualmente a causa del MM.¹
- La tasa de supervivencia a los cinco años de los pacientes con MM oscila entre el 10% y el 50%.⁴
- Aproximadamente un 80% de los pacientes sufre lesiones óseas, fracturas y osteoporosis tras el diagnóstico.⁵
- Alrededor de un 40% de los pacientes desarrollará insuficiencia renal.⁶

Figura 1. Incidencia de los cánceres de la sangre en 2001

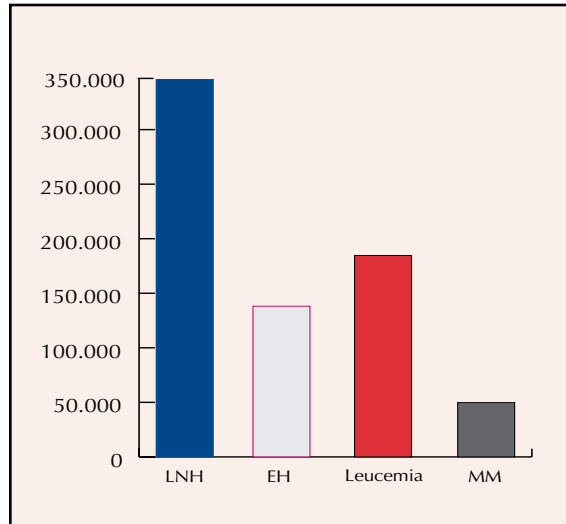


LNH = linfoma no Hodgkin; LMA = leucemia mieloide aguda; LLC = leucemia linfocítica crónica; EH = enfermedad de Hodgkin; LMC = leucemia mieloide crónica; LLA = leucemia linfocítica aguda

Adaptado de 1.

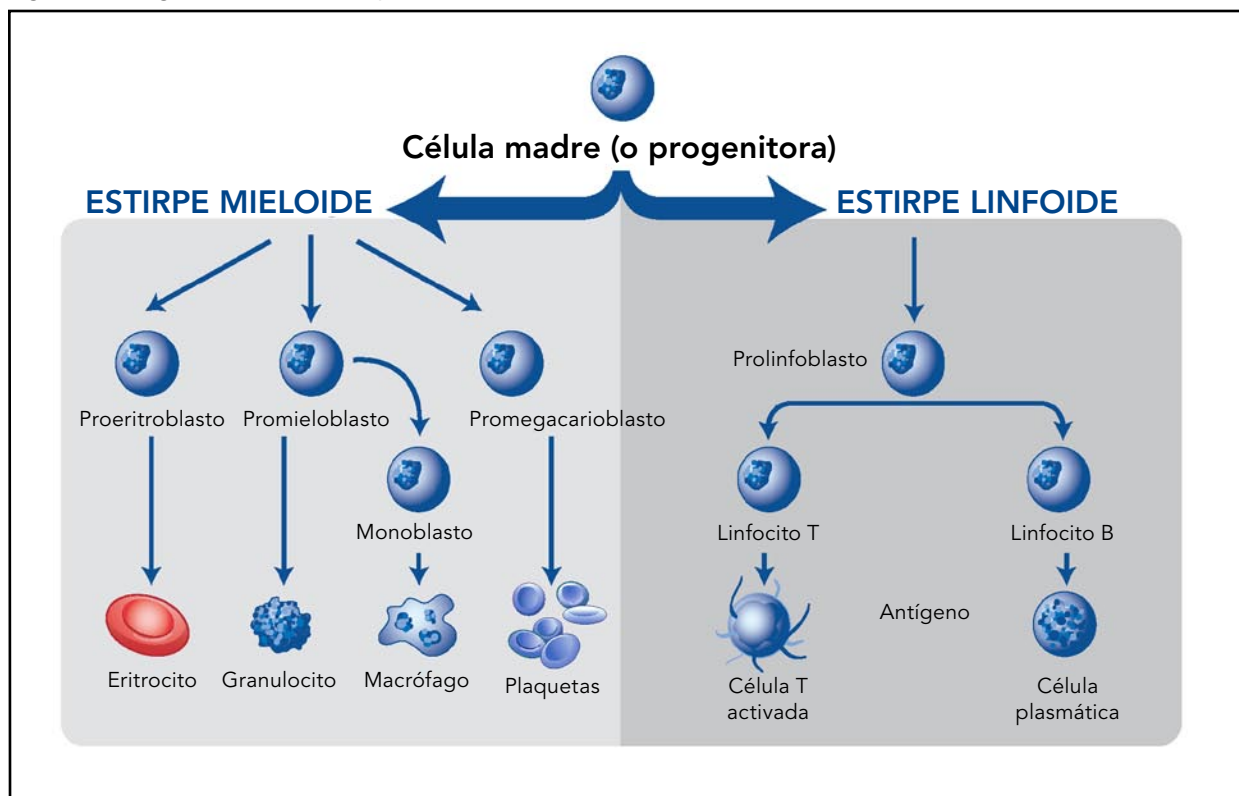
Las células plasmáticas son un tipo de glóbulos blancos que se desarrollan a partir de los linfocitos B (células B) en la médula ósea (Figura 3). Su función normal es producir y secretar anticuerpos para combatir las infecciones. Cuando se tornan malignas, las células plasmáticas escapan a los controles de la proliferación celular normal y producen un número cada vez mayor de células cancerosas que se acumulan en la médula ósea. En algunos sitios, las células cancerosas pueden multiplicarse rápidamente y formar un tumor denominado plasmocitoma. A veces, estos tumores están presentes en un solo sitio y se denominan plasmocitomas solitarios. En la mayor parte de los casos, sin embargo, se desarrollan varios plasmocitomas, y por esta razón se denomina "mieloma múltiple".

Figura 2. Prevalencia de los cánceres de la sangre.



Adaptado de 2.

Figura 3. Origen de las células plasmáticas.



Las células madre hematopoyéticas pueden dar origen a dos tipos de linfocitos: linfocitos B (células B) y linfocitos T (células T). Cuando una sustancia extraña (antígenos), como las bacterias, se introduce en el organismo, las células B se transforman en células plasmáticas productoras de unas proteínas denominadas inmunoglobulinas (Ig), también conocidas como anticuerpos, que ayudan a combatir las infecciones.

La sobreabundancia de células de mieloma en la médula ósea puede tener muchos efectos sobre el organismo, entre ellos la destrucción del tejido óseo, anemia, insuficiencia renal y elevación de los niveles sanguíneos de calcio (hipercalcemia). Muchas personas con MM experimentan dolor debilitante y fracturas de los huesos, para los cuales es necesario el uso de radiación o cirugía.^{7,8} Las fracturas óseas pueden ser especialmente peligrosas cuando se producen en la columna vertebral y las vértebras comprimen o dañan los nervios. En algunos casos puede producirse parálisis.⁹

El MM es sensible a la quimioterapia y a la radioterapia y, por consiguiente, es tratable. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad incurable.¹⁰ Por otra parte, los importantes avances realizados en el tratamiento han dado lugar a unas tasas de remisión más altas y a la prolongación de la supervivencia, en comparación con lo observado en el pasado.¹¹ Además, a medida que los investigadores comprendan mejor el desarrollo y la progresión del MM, podrían aparecer alternativas terapéuticas aún más ventajosas.

CAUSAS, FACTORES DE RIESGO Y EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la causa del MM, pero varios factores de riesgo pueden aumentar la probabilidad de que una persona desarrolle la enfermedad. En algunos pacientes, se ha sugerido la participación de factores de riesgo laborales, por ejemplo la exposición repetida a productos químicos como los pesticidas, el benceno y los aerosoles de pintura.¹²⁻²³ Se piensa que la exposición a la radiactividad contribuiría a un número muy pequeño de casos.^{24, 25} Varios estudios han vinculado el desarrollo del MM a las infecciones virales, como la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); los pacientes con VIH tienen una probabilidad 4,5 veces mayor de desarrollar la enfermedad, en comparación con la población general.²⁶ Los individuos que padecen la enfermedad de Gaucher, un trastorno metabólico hereditario, tienen también un riesgo significativamente mayor de desarrollar MM que aquellos que no padecen este trastorno.²⁷ Aunque el MM no parece ser una enfermedad hereditaria, es más frecuente en algunas familias.²⁸

El desarrollo de MM está asociado con distintos tipos de anomalías cromosómicas (citogenéticas), entre ellas un número anormalmente alto o bajo de las copias de ciertos cromosomas y deleciones o redistribuciones de segmentos cromosómicos. Las redistribuciones más frecuentes afectan a genes que codifican las proteínas que forman los anticuerpos y a genes que regulan la proliferación celular (oncogenes). Algunas deleciones frecuentes afectan a genes que inhiben la proliferación celular anormal (supresores de tumores).⁶

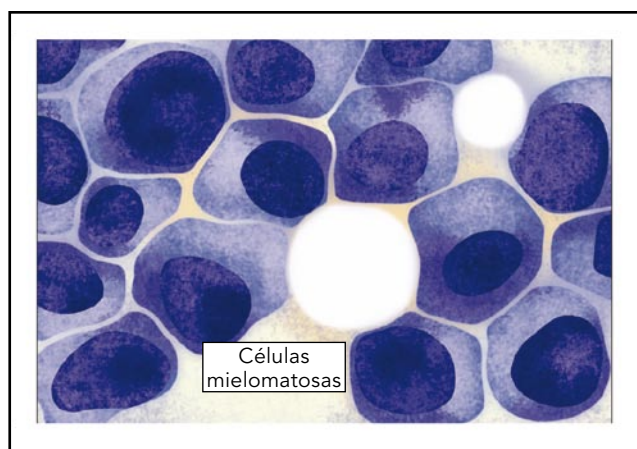
En la mayoría de las personas con MM el único factor de riesgo conocido es la edad.²⁹ De los aproximadamente 50.000 casos de MM en Estados Unidos, la mayoría tiene más de 40 años y la incidencia es ligeramente mayor en varones. El MM es dos veces más frecuente en afroamericanos que en la población blanca.^{1, 3, 11} En el momento del diagnóstico, la mediana de edad de los pacientes ronda los 65 años.³

PATOGÉNESIS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Se cree que el proceso patogénico del MM se origina en anomalías genéticas que permiten la proliferación incontrolada de las células plasmáticas y su acumulación en la médula ósea (Figura 4). En la médula ósea, las células malignas se adhieren a las células del entorno, llamadas células del estroma, e interaccionan con ellas. Estas células reciben colectivamente el nombre de microambiente de la médula ósea. Una serie de interacciones con estas células y con proteínas contribuyen a la diseminación del cáncer.

- Las células del mieloma estimulan a las células estromales a producir citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), sustancias que estimulan la proliferación de las células mielomatosas e inhiben el proceso normal de muerte celular conocido como apoptosis.³⁰
- A su vez, las células estromales estimulan a las del mieloma a producir factores de crecimiento que promueven la angiogénesis (desarrollo de nuevos vasos sanguíneos). El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por la sigla en inglés de vascular endothelial growth factor) parece tener un papel central en la angiogénesis que tiene lugar en el MM.³¹

Figura 4. Células mielomatosas



Las interacciones que tienen lugar entre las células del mieloma y el microambiente de la médula ósea provocan también un aumento de la producción de citocinas y otros factores que activan a las células encargadas de la resorción (destrucción) del hueso, llamadas osteoclastos. Normalmente, la actividad de resorción ósea de los osteoclastos está compensada por la actividad de los osteoblastos, las células encargadas de la formación de hueso nuevo. En el MM hay un bloqueo de la actividad de los osteoblastos. La combinación de aceleración de la resorción ósea y reducción de la formación de hueso alteran el equilibrio mencionado y dan lugar a lesiones "osteolíticas" y a pérdida de tejido óseo (osteoporosis).^{8, 32}

Las células plasmáticas normales producen anticuerpos, o inmunoglobulinas (Ig), que ayudan a combatir las enfermedades. Las inmunoglobulinas están compuestas por cuatro cadenas proteicas: dos cadenas largas "pesadas" y dos cadenas "ligeras" más cortas. Las células mielomatosas también secretan inmunoglobulinas, pero debido a que son monoclonales (es decir, derivadas de una sola célula plasmática), todas ellas producen la misma inmunoglobulina (IgG, IgA, IgD o IgE) en grandes cantidades. La proteína monoclonal (proteína M) no ayuda a proteger al organismo de las infecciones. Además, la proteína M puede acumularse en órganos como los riñones, y causar daños graves con el transcurso del tiempo. En algunos casos, las células del mieloma secretan inmunoglobulinas que están compuestas únicamente por cadenas ligeras³³, llamadas proteínas de Bence Jones. En menos del 5 por ciento de los casos de MM, las células mielomatosas no secretan niveles detectables de proteína M. En estos pacientes la enfermedad se denomina "no secretora".⁶

SIGNOS Y SÍNTOMAS

El MM puede causar numerosas complicaciones, como por ejemplo elevación del calcio (hipercalcemia), disfunción renal (anomalías del riñón), anemia y anomalías óseas. A menudo, esta constelación de signos y síntomas se denomina “CRAB”³⁴, por la mnemotecnica en inglés para recordar sus cuatro componentes (Calcium elevation, Renal dysfunction, Anemia y Bone disease). Estas y otras complicaciones (véase la Tabla 1) se describen más abajo.

Elevación del calcio

La destrucción de hueso produce la liberación de calcio hacia el torrente sanguíneo (hipercalcemia), que puede contribuir a producir fatiga, debilidad, pérdida del apetito, náuseas y confusión. La hipercalcemia representa una urgencia médica ya que puede producir una insuficiencia renal.

Disfunción renal

El exceso de proteínas y los altos niveles de calcio asociados con el MM pueden dañar a los riñones. El deterioro de la función renal es una complicación común en los pacientes con MM. Aproximadamente el 20% de estos pacientes presenta insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, mientras que otro 20% desarrolla insuficiencia renal en etapas posteriores de la enfermedad.^{6, 35}

Anemia

La acumulación de células mielomatosas en la médula ósea puede entorpecer la producción normal de células sanguíneas saludables, lo que da lugar a una disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia). Estos déficit pueden causar anemia crónica, un aumento de la susceptibilidad a las infecciones y hemorragias, respectivamente.

Enfermedad ósea

El síntoma del MM que causa más molestias es el dolor óseo, presente en dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico.⁷ Las lesiones osteolíticas y la inhibición de la formación de hueso nuevo hacen que los huesos se vuelvan muy susceptibles a las fracturas, lo que puede causar dolor.^{8, 32} Las fracturas de las vértebras pueden producir una compresión excesiva sobre los nervios espinales, con consecuencias como disminución de la sensibilidad, hormigueo, dolor o debilidad muscular en las extremidades inferiores. A veces, las células mielomatosas crecen hacia el interior del canal vertebral y comprimen la médula espinal. Los síntomas de compresión de la médula espinal pueden incluir dolor intenso de espalda, debilidad muscular o parálisis, especialmente de las piernas, falta de sensibilidad u hormigueo e incontinencia. La compresión de la médula espinal es una urgencia médica y requiere tratamiento inmediato para prevenir daños permanentes.

Otras complicaciones

La producción anormalmente alta de proteínas por las células del mieloma puede causar un espesamiento de la sangre llamado síndrome de hiperviscosidad. Los síntomas comprenden hemorragia nasal y bucal, visión borrosa, síntomas similares a los de un accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva. El síndrome de hiperviscosidad puede tratarse mediante plasmaféresis, un procedimiento mediante el cual se elimina el exceso de proteínas de la sangre.^{35, 36}

Tabla 1. Efectos del mieloma

Signo o síntoma	Consecuencias en el paciente
Anemia	Fatiga, debilidad, falta de aire, mareos, cefaleas
Trombocitopenia	Hemorragias
Leucopenia	Mayor susceptibilidad a las infecciones
Niveles elevados de proteínas en el suero o la orina	Espesamiento anormal de la sangre, accidente cerebrovascular, posible daño renal
Daño óseo	Dolor óseo, inflamación ósea, fracturas, colapso de las vértebras, compresión de la médula espinal
Calcio sanguíneo elevado	Confusión, deshidratación, constipación, fatiga, debilidad, pérdida del apetito, inquietud
Insuficiencia renal	Fatiga, confusión, náuseas, vómitos, convulsiones, disminución de la producción de orina

ESTADIFICACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Establecer correctamente el estadio del MM ayuda a determinar la extensión del cáncer y el tipo de tratamiento que se administrará al paciente. Desde 1975 se ha venido utilizando el sistema de estadificación de Durie-Salmon para clasificar el MM (Tabla 2). En este sistema, los estadios del MM se basan en una serie de mediciones, incluidos los niveles de proteína M, la cantidad de lesiones óseas, los niveles séricos de calcio, los niveles de hemoglobina y la función renal.³⁷

Tabla 2. Criterios del sistema de Durie-Salmon

Estadio	Consecuencias en el paciente
Estadio 1 (masa celular baja)	<p>Todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina >10 g/dl • Calcio sérico normal o ≤ 12 mg/dl • Estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario, en radiografías del sistema óseo • ≤ 1 lesión ósea • Baja tasa de producción de proteína M <ul style="list-style-type: none"> ◦ IgG <5 g/dl ◦ IgA <3 g/dl ◦ Proteína M en orina <4 g/24 h • Concentración de células de mieloma $< 0,6 \times 10^{12}$ células/m²
Estadio II (masa celular intermedia)	<ul style="list-style-type: none"> • No puede clasificarse como estadio I ni III • Concentración de células de mieloma $0,6$ a $1,2 \times 10^{12}$ células/m²
Estadio III (masa celular alta)	<p>Uno o más de lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina <8,5 g/dl • Calcio sérico >12 mg/dl • Lesiones osteolíticas avanzadas • (>3 lesiones óseas) • Alta tasa de producción de proteína M <ul style="list-style-type: none"> ◦ IgG >7 g/dl ◦ IgA >5 g/dl ◦ Proteína M en orina >12 g/24 h • Concentración de células de mieloma $> 1,2 \times 10^{12}$ células/m²
Subclasificación (A o B)	
<ul style="list-style-type: none"> • A: función renal relativamente normal (creatinina sérica <2 mg/dl) • B: función renal anormal (creatinina sérica ≥ 2 mg/dl) 	

Debido a su complejidad y a las dudas sobre su exactitud, el sistema de Durie-Salmon podría ser sustituido dentro de poco por el Sistema Internacional de Estadificación (ISS, International Staging System) introducido recientemente (Tabla 3). El ISS se basa sólo en dos parámetros: los niveles séricos de las proteínas albúmina y microglobulina- β 2 (M- β 2).³⁸ Los niveles elevados de M- β 2, una proteína normalmente presente en la superficie de las células, representan un indicador fiable de la presencia de una gran cantidad de células mielomatosas en el organismo.³⁹

Tabla 3. Criterios del Sistema Internacional de Estadificación (ISS)

Estadio	Criterios	Definición	Mediana de supervivencia (meses)
I	M- β 2 baja y albúmina normal	M- β 2 <3,5 mg/l y albúmina \geq 3,5 g/dl	62
II	Pacientes que no satisfacen los criterios del estadio I o III	M- β 2 <3,5 mg/l y albúmina <3,5 g/dl o M- β 2 3,5 a <5,5 mg/l	44
III	M- β 2 alta	M- β 2 \geq 5,5 mg/l	29

Adaptado de 38

CATEGORÍAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Los pacientes con MM se clasifican en una de varias categorías, que contribuyen a definir las pautas de tratamiento (Tabla 4).

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es un cuadro benigno que se caracteriza por niveles ligeramente elevados de proteína M, sin otra manifestación clínica de una enfermedad subyacente.⁴⁰ La GMSI es 80 a 100 veces más frecuente que el MM; aproximadamente el 75 por ciento de las personas con GMSI permanecen asintomáticas y no evolucionan a MM.⁴¹

Tabla 4. Categorías del MM

Categoría	Características	Manejo
GMSI	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína M sérica <3 g/dl • Células plasmáticas en la médula ósea <10% • Ausencia de anemia, de insuficiencia renal, de hipercalcemia y de lesiones óseas osteolíticas 	Observación
MM latente (MM asintomático)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína M sérica >3 g/dl y/o células plasmáticas en la médula ósea ≥10% • Ausencia de anemia, de insuficiencia renal, de hipercalcemia y de lesiones osteolíticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Observación, con inicio del tratamiento según el progreso de la enfermedad • Biofosfonatos • Cuidados paliativos • Participación en un ensayo clínico
MM indolente (MM asintomático)	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel estable de proteína M en suero/orina • Plasmocitosis de la médula ósea • Anemia leve o pocas lesiones óseas osteolíticas • Ausencia de síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización cada 3 meses, con inicio del tratamiento según el progreso de la enfermedad • Biofosfonatos • Cuidados paliativos • Participación en un ensayo clínico
MM sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proteína M en suero/orina • Plasmocitosis de la médula ósea (>30%) • Anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas osteolíticas 	Tratamiento inmediato (ver "Tratamiento")

Adaptado de 42

DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas del MM pueden parecerse a los de muchas otras enfermedades, lo que hace necesario realizar una serie de evaluaciones para descartar otros trastornos. A continuación se presentan las recomendaciones para llevar a cabo el diagnóstico inicial: ¹⁰

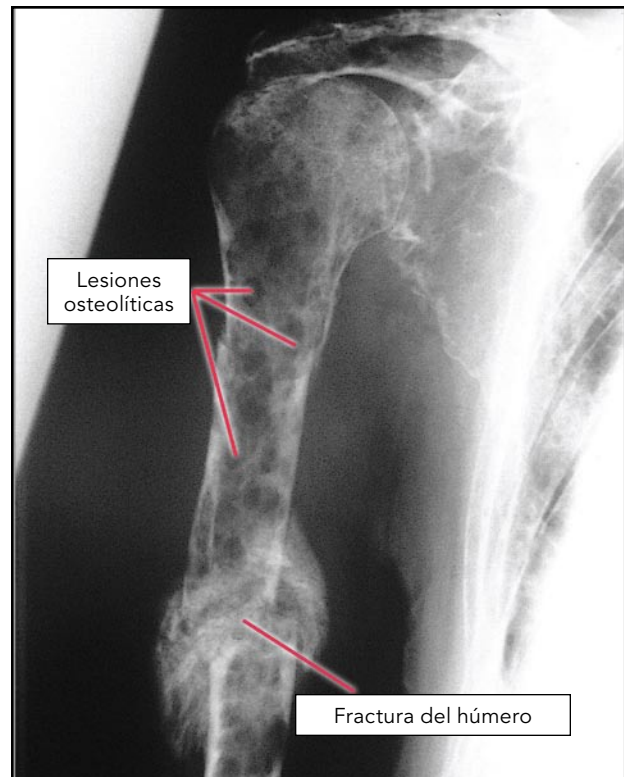
Análisis de sangre y orina

- Hemograma completo (HC) para determinar la cantidad y proporción de los distintos tipos de células sanguíneas.
- Batería de análisis bioquímicos para determinar los niveles de varios componentes de la sangre, como nitrógeno ureico en sangre (BUN), calcio, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y M-β2.
- Prueba para proteína C reactiva a fin de determinar si hay inflamación aguda.
- Electroforesis para medir los niveles de varias proteínas, especialmente la proteína M, en sangre y orina.
- Inmunolectroforesis (inmunofijación) para proporcionar información más específica sobre el o los tipos y cantidades relativas de las inmunoglobulinas anormales que puedan estar presentes (véase la sección Inmunolectroforesis).
- La determinación cuantitativa de inmunoglobulinas mide la cantidad de IgM, IgG e IgA presente en la sangre.

Pruebas a efectuar en los huesos

- Biopsia de médula ósea y aspirado de médula ósea: las pruebas de mayor importancia para la evaluación del MM. Con ellas se detectan los incrementos en el número de células plasmáticas en la médula ósea.³⁴
- Estudios radiográficos y otros estudios de imágenes (resonancia magnética, tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones): se emplean para evaluar los cambios en las estructuras óseas y para determinar la cantidad y tamaño de los tumores óseos (Figura 5).
- Análisis de la densidad ósea: puede ayudar a evaluar la gravedad de la pérdida ósea difusa.

Figura 5. Radiografía de lesiones osteolíticas y fractura del húmero en un paciente con MM



Lista de elementos a tomar en cuenta para el diagnóstico del MM

Historia clínica y exploración física del paciente

- **Análisis de sangre**
 - Hemograma completo, con recuentos diferenciales y de plaquetas
 - BUN, creatinina
 - Electrolitos, calcio, albúmina, LDH
 - Determinación cuantitativa de inmunoglobulinas
 - Electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas
 - Microglobulina-β₂, proteína C reactiva (CRP)
 - Ensayo para la determinación de cadenas ligeras libres en suero
- **Orina**
 - Determinación cuantitativa de la proteína de Bence Jones (orina en 24 horas)
 - Electroforesis e inmunofijación de proteínas en orina en 24 horas
- **Otros**
 - Examen del sistema esquelético
 - Evaluación unilateral de médula ósea, con citogenética.

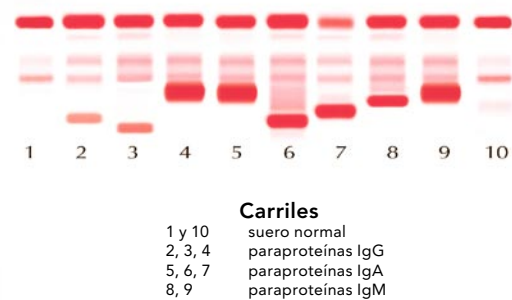
Según las pautas del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma, se requiere la presencia de los tres criterios siguientes para el diagnóstico del MM:⁴³

- Células plasmáticas monoclonales en la médula ósea en una proporción ≥ 10 por ciento y/o presencia de un plasmocitoma comprobado por biopsia.
- Presencia de proteína M en el suero o la orina. Si no se detecta proteína M, se requiere una proporción ≥ 30 por ciento de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea y/o presencia de un plasmocitoma comprobado por biopsia.
- Signos de una o más disfunciones de órganos relacionadas con el MM ("CRAB"):
 - Calcio elevado: calcio sérico $>10,5$ mg/l o en el límite superior de lo normal
 - Disfunción renal: creatinina sérica >2 mg/dl
 - Anemia: hemoglobina <10 g/dl o 2 g/dl debajo de lo normal
 - Enfermedad ósea (lesiones osteolíticas u osteoporosis)

Inmunolectroforesis

La inmunolectroforesis detecta la presencia y la cantidad relativa de inmunoglobulinas en la sangre, como por ejemplo la proteína M. Se coloca una muestra de sangre u orina en una pequeña incisión practicada en una lámina de gel. A continuación se hace pasar corriente eléctrica a través del gel. Puesto que las inmunoglobulinas poseen carga eléctrica, migran por el gel dejando líneas y bandas que varían en longitud e intensidad según el tamaño y cantidad de la molécula (véase la Figura 6).

Figura 6. Electroforesis de proteínas en gel



VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO

El pronóstico de las personas afectadas con MM depende de varios factores, como la edad del paciente y el estadio de la enfermedad.

Una serie de pruebas de laboratorio tienen valor pronóstico y ayudan a determinar el ritmo de crecimiento de las células del mieloma y las propiedades específicas de las mismas (Tabla 5). Por ejemplo, hay varias anomalías genéticas que se correlacionan con el grado de riesgo del MM. Los pacientes que presentan una deleción de una parte del cromosoma 13, o pérdida de una copia de este cromosoma, generalmente requieren una pauta de tratamiento más agresiva.^{44, 45}

Tabla 5. Indicadores del pronóstico

Prueba	Descripción
M-2 β	Los niveles séricos de M-2 reflejan la extensión de la enfermedad
Índice de rotulación de células plasmáticas (PCLI, plasma cell labelling index)	Porcentaje de células plasmáticas que se están dividiendo activamente; un PCLI bajo puede indicar mayor supervivencia
Proteína C reactiva (CRP)	Los niveles elevados de CRP pueden indicar un peor pronóstico
Lactato deshidrogenasa (LDH)	La LDH puede reflejar la carga de células tumorales
Albúmina	Los niveles séricos de albúmina a menudo indican el estado de salud general; los niveles más altos pueden indicar un mejor pronóstico
Análisis cromosómico, incluida la hibridación in situ fluorescente (FISH) (pruebas citogenéticas)	Evalúa el número y composición de los cromosomas; algunas anomalías, como la pérdida del cromosoma 13, se asocian con un peor pronóstico

Adaptado de 44-49

Respuesta al tratamiento

También puede valorarse el pronóstico según la respuesta del paciente al tratamiento (Tabla 6). Por ejemplo, los pacientes que hubieran respondido previamente a la quimioterapia posiblemente también respondan al tratamiento con el mismo u otro régimen quimioterapéutico en el caso de una recurrencia de la enfermedad.⁵⁰ En general, el pronóstico será más favorable en los individuos que presentan una respuesta completa y en aquellos en los que la duración de la respuesta entre tratamientos es mayor.^{51, 52, 53}

Tabla 6. Criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplant) o criterios de Blade para la determinación de la respuesta al tratamiento*

Respuesta	Proteína M sérica	Porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea	Enfermedad esquelética (criterios radiográficos)
Respuesta completa	Disminución del 100% y electroforesis de inmunofijación negativa	<5%	Estable
Respuesta parcial	Disminución ≥50%	N/D	Estable
Respuesta mínima	Disminución de 25-49%	N/D	Estable
Enfermedad estable	No satisface los criterios de respuesta mínima ni de enfermedad progresiva		
Enfermedad progresiva	Aumento >25%	Aumento >25%	Aumento del número de nuevas lesiones óseas o aumento del tamaño de las lesiones existentes

* Incluye dos evaluaciones efectuadas con un intervalo de seis semanas entre ellas. Las respuestas deben haber durado seis semanas por lo menos.
Adaptado de 54

Tasas de supervivencia

Puesto que el MM es incurable, a menudo esta enfermedad se discute en términos de tasas de supervivencia, basadas en el porcentaje de personas que siguen vivas después de un período determinado tras el diagnóstico. La supervivencia comúnmente se expresa como la tasa de supervivencia a los cinco años y en su cálculo no se incluye a las personas que mueren por otras causas (p. ej., enfermedad cardíaca). La tasa de supervivencia a los cinco años de personas con MM varía de 10 a 50 por ciento, según el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico y la respuesta del paciente al tratamiento.⁴ No tienen valor predictivo para casos individuales, sino que representan valores estadísticos de la población general.

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

No hay un tratamiento estándar para el MM, y la elección del tratamiento depende de muchos factores, como los resultados de la exploración física y de las pruebas de laboratorio, el estadio concreto o la clasificación de la enfermedad, la edad y salud general del paciente, los síntomas, la presencia de complicaciones y el tratamiento previo.¹⁰

Los objetivos fundamentales del tratamiento son:

- Destruir a las células mielomatosas y controlar la enfermedad para prevenir daños en distintos órganos
- Controlar el crecimiento tumoral, prolongar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y prolongar la vida
- Controlar el dolor y otros síntomas relacionados con la enfermedad
- Proporcionar calidad de vida y un estilo de vida activo a los pacientes

Pacientes con diagnóstico reciente

El manejo terapéutico del MM de diagnóstico reciente depende de las características clínicas de la enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de los pacientes con plasmocitoma solitario generalmente consiste en radioterapia y/o cirugía. Según el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), los pacientes con MM inactivo (es decir, asintomático) deben ser mantenidos bajo observación pero no debe administrárseles ningún tratamiento inicial, fuera del que pudiera proporcionárseles en un ensayo clínico, ya que pueden transcurrir meses o incluso años sin progresión de la enfermedad.¹⁰

Los pacientes con MM sintomático reciben por lo general algún tipo de tratamiento inicial acompañado de bifosfonatos (fármacos que combaten los efectos perjudiciales del MM en los huesos) y otras terapias de sostén (véase más adelante). El objetivo principal del tratamiento inicial es la remisión del cáncer. Los regímenes que comúnmente se emplean para el tratamiento inicial incluyen agentes tradicionales como los corticosteroides (p. ej., dexametasona), un régimen farmacológico combinado, como el llamado "VAD" (vincristina, doxorrubicina y dexametasona) y agentes alquilantes como el melfalán. Hoy en día, las opciones para el tratamiento inicial son más amplias gracias a la introducción de agentes inmunomoduladores nuevos, que a veces se emplean en combinación con los agentes tradicionales.¹⁰

La elección del tratamiento inicial depende de si el paciente y el médico se inclinan por usar, como tratamiento de consolidación, quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de células madre (SCT, stem cell transplant), lo que supone la obtención y posterior trasplante de células madre procedentes de la sangre del propio paciente (véase más adelante). Los tratamientos que se emplean antes de la quimioterapia de alta dosis y del SCT también se conocen como terapias de inducción. Para la terapia de inducción se prefiere el uso de agentes de menor efecto tóxico sobre la médula ósea, puesto que permiten la obtención de una mayor cantidad de células madre, que son criopreservadas (congeladas) antes de la administración de la terapia de altas dosis.⁵⁵

Trasplante de células madre

El SCT se realiza después de que el paciente reciba la quimioterapia de altas dosis, la cual destruye a las células cancerosas con mayor efectividad que la terapia convencional pero también mata a las células precursoras normales de las células sanguíneas. El SCT repone estas células generadoras de células sanguíneas. Este procedimiento se usa más comúnmente en pacientes de menos de 65 años con buen estado físico y en pacientes de mayor edad con muy buen estado de salud.¹⁰

La quimioterapia de altas dosis seguida del SCT autólogo, que usa las células madre propias del paciente, se asocia a mayores tasas de respuesta, períodos de latencia más prolongados antes de la progresión de la enfermedad, mayor tiempo de supervivencia libre de eventos y supervivencia global más extensa que las obtenidas con las terapias convencionales.^{10, 56} Los efectos secundarios del procedimiento están relacionados con la toxicidad de la quimioterapia de altas dosis y consisten en náuseas, vómitos, diarrea, lesiones en la boca, erupciones cutáneas y pérdida del cabello. Los pacientes también son susceptibles de sufrir infecciones, anemia y hemorragias debido a la destrucción de las células hematopoyéticas. La mortalidad relacionada con el tratamiento es del 15% aproximadamente.⁵⁶ En promedio, la recuperación de un SCT autólogo dura de dos a tres meses; sin embargo, es posible que deba transcurrir hasta un año hasta que los pacientes puedan reanudar su vida normal.⁵⁷

El SCT alogénico, en el que se emplean las células madres obtenidas de un donante sano, es otro tipo de trasplante que puede utilizarse para regenerar las células sanguíneas después de la quimioterapia de altas dosis. Sin embargo, la tasa de éxito del SCT alogénico es variable debido al mayor índice de complicaciones, la mayor incidencia de mortalidad relacionada con el tratamiento (30 a 50%) y a un período de recuperación más largo que con el SCT autólogo.^{56, 57} Por estas razones, este tipo de tratamiento está reservado sólo para uso en ensayos clínicos. Para subsanar el problema de la alta tasa de mortalidad asociada con el SCT alogénico, los investigadores emplean dosis más bajas de los agentes quimioterapéuticos para evitar destruir completamente la médula ósea. Esto se denomina trasplante alogénico “mini” o “no mieloablativo”.⁵⁷

Terapia de mantenimiento

El objetivo de la terapia de mantenimiento es mantener la remisión de la enfermedad y la calidad de vida del paciente. Varios fármacos pueden prolongar en distinto grado la duración de la remisión inicial, aunque los datos que respaldan los beneficios para la supervivencia han sido variables.¹⁰ Los medicamentos que han sido estudiados o que se están estudiando en las terapias de mantenimiento son los corticosteroides (dexametasona y prednisona), los fármacos inmunomoduladores y el interferón alfa.⁵⁸

MM refractario o recurrente

Aproximadamente entre 10 y 30 por ciento de los pacientes con MM de reciente diagnóstico no responden a la quimioterapia (es decir, son refractarios al tratamiento, definido como una disminución de la proteína M sérica de menos del 50% y/o nueva enfermedad ósea o hipercalcemia). Más aún, la recurrencia del MM se produce en casi todos los pacientes en los que se logra una respuesta inicial.^{6, 10} El objetivo en estos pacientes es mantener bajo control el cáncer durante un período más largo, sin progresión de la enfermedad.

En los pacientes refractarios a la quimioterapia, se emplean varias terapias convencionales para inducir una respuesta. Se ha demostrado que los agentes nuevos, entre ellos los inhibidores de los

proteosomas (bortezomib) y los fármacos inmunomoduladores, han sido superiores a las terapias convencionales en los pacientes con MM refractario.^{10, 58}

De la población de pacientes que han sufrido una recurrencia de la enfermedad, hasta un 60% responden al mismo régimen que indujo la primera remisión.⁶ En los demás, a menudo se utilizan los agentes convencionales o los agentes nuevos para inducir otra remisión. Los pacientes que presentan recurrencias después de un SCT autólogo pueden ser tratados con un SCT alogénico, un segundo SCT autólogo o con las terapias nuevas.¹⁰

Cuidados paliativos

Las estrategias de cuidados paliativos representan un aspecto importante del tratamiento del MM porque combaten los síntomas y complicaciones de la enfermedad, como el dolor óseo, la anemia y el aumento de las infecciones.

- Bifosfonatos: un tipo de fármaco que inhibe la actividad de los osteoclastos, reduce significativamente el número de episodios relacionados con el sistema esquelético en los pacientes con MM, como la formación de nuevas lesiones osteolíticas, las fracturas, el dolor óseo y la hipercalcemia.
- Puede emplearse cirugía para aliviar la presión sobre la columna vertebral producida por un plasmocitoma aislado, y puede inyectarse cemento óseo en las vértebras para aliviar el dolor y fortalecer la columna vertebral.
- Algunos pacientes con MM reciben radioterapia como tratamiento paliativo para aliviar el dolor no controlado y ayudar a prevenir o tratar las fracturas óseas o la compresión de la médula espinal.¹⁰
- La administración de eritropoyetina, una hormona que estimula la producción y maduración de glóbulos rojos, puede mejorar los recuentos de glóbulos rojos en pacientes con anemia crónica.⁵⁹ En pacientes con anemia marcada, pueden administrarse transfusiones de sangre.
- Pueden emplearse unas sustancias similares a hormonas llamadas factores de estimulación de colonias (CSF) para estimular la producción y maduración de otras células sanguíneas, como los neutrófilos y los monocitos.
- También constituyen estrategias importantes de cuidados paliativos el uso de antibióticos, las medidas para el control del dolor y las intervenciones ortopédicas, como aparatos ortopédicos o corsés.

Conclusión

Aunque el uso de quimioterapia de altas dosis junto con el SCT ha mejorado la duración de la respuesta al tratamiento, sólo un 5 a 10 por ciento de los pacientes con MM sobreviven más de 10 años. Es más, hasta un 30% de los pacientes con diagnóstico reciente no responden a la quimioterapia, y casi todos los pacientes que responden a alguna forma de tratamiento sufren una recurrencia de la enfermedad en algún momento.⁶ Por consiguiente, es imperativo desarrollar nuevos tratamientos y combinaciones de tratamientos basados en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la enfermedad.

NUEVOS TRATAMIENTOS

Los avances en la comprensión de la patogénesis y progresión del MM han llevado al desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos tanto a las células mielomatosas como al microambiente de la médula ósea. También son prometedoras las terapias que combinan fármacos ya establecidos con otros en investigación. A continuación se mencionan los tratamientos para el MM actualmente en investigación.^{60, 61}

- **Lenalidomida:** el mecanismo de acción de la lenalidomida no se comprende completamente. Este fármaco modula la producción de citocinas que inhiben la inflamación y promueven las respuestas inmunitarias; induce la proliferación de linfocitos T, aumenta la actividad de las células llamadas “asesinas naturales”; inhibe la proliferación de las líneas de células hematopoyéticas (células que se reproducen indefinidamente en condiciones de laboratorio), e inhibe el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos.
- **Bevacizumab:** inhibe a una proteína llamada VEGF (por la sigla en inglés de factor de crecimiento del endotelio vascular), que se considera que participa en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y en la proliferación de células sanguíneas.
- **Tipifarnib:** inhibe la actividad de la farnesil transferasa, que previene la activación del gen ras promotor de la proliferación celular.
- **Talidomida:** no se conoce bien el mecanismo de acción de la talidomida, pero puede estar relacionado con la supresión de la producción excesiva de TNF- α y con la modulación inhibitoria de unas moléculas de adhesión de la superficie celular que participan en la migración de los glóbulos blancos.
- **PTK787/ZK222582:** este fármaco inhibe la tirosina cinasa del receptor de VEGF y otras tirosinas cinasas que participan en la angiogénesis.
- **Depsipéptido, SAHA y PDX101:** estos fármacos inhiben las desacetilasas de histonas, que participan en el empaquetamiento del ADN y regulan la expresión de genes.
- **Doxil:** bloquea la división de las células cancerosas mediante la unión al ADN y la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.
- **Aplidin:** se piensa que este fármaco inhibe el VEGF e induce apoptosis.
- **Trióxido de arsénico:** inhibe directamente la proliferación de células cancerosas e induce apoptosis; bloquea la capacidad de las células del mieloma para “adherirse” a las células del estroma de la médula ósea, mediante la inhibición de la producción de moléculas de adhesión en la superficie de ambos tipos celulares, e inhibe la secreción de IL-6 y la producción de VEGF.
- **17-AAG:** el 17-AAG [17-(alilamino)-17-desmetoxi-geldanamicina] es un inhibidor de la proteína de choque térmico Hsp90, que promueve la división y supervivencia de las células mielomatosas.
- **CHIR-258:** es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3), que regula la proliferación celular y la angiogénesis.
- **Atiprimod:** inhibe a la IL-6, que es una molécula esencial para proliferación de las células cancerosas; también inhibe la erosión ósea.
- **SCIO-469:** inhibe la proteína MAP cinasa p38, que participa en la producción de IL-6 y VEGF.
- **CCI-779:** inhibe la vía diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por la sigla de mammalian target of rapamycin) que facilita la división celular.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Albúmina – La proteína más abundante del plasma sanguíneo.

Anemia – Trastorno en el cual hay una cantidad anormalmente baja de glóbulos rojos en el torrente sanguíneo, cuya consecuencia es un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos y órganos. Los síntomas comprenden fatiga, falta de aire y debilidad; si no se trata, la anemia grave puede llevar a la insuficiencia de órganos y a la muerte.

Angiogénesis – Producción de nuevos vasos sanguíneos. Ciertas sustancias del cuerpo inducen este proceso, que se requiere para la hematopoyesis normal.

Anticuerpo – Véase inmunoglobulina.

Antígeno – Sustancia (p. ej., proteína en la superficie de un virus) capaz de inducir una respuesta inmunitaria.

Apoptosis – Muerte celular programada. En ciertos tejidos, las células se reproducen y se reponen continuamente. La apoptosis es un proceso necesario para prevenir la sobreabundancia de células.

Aspirado de médula ósea – Obtención mediante una aguja de una muestra de líquido y células de la médula ósea para su examen microscópico.

Bifosfonato – Un tipo de fármaco que bloquea la adhesión de las células del mieloma al hueso e inhibe la actividad osteoclástica, lo que reduce el número de fracturas y lesiones en los pacientes con MM.

Biopsia de médula ósea – Extracción de una muestra de tejido del hueso mediante una aguja. Frecuentemente se realiza una biopsia al mismo tiempo que se efectúa un aspirado de médula ósea, y es especialmente útil en los casos en que la segunda no proporciona una muestra adecuada. Las biopsias proveen la información más fiable sobre la médula ósea y pueden revelar daños o cicatrización en este tejido.

Calcio – Mineral que se encuentra principalmente en la parte dura del hueso.

Célula plasmática – Glóbulo blanco que se desarrolla a partir de los linfocitos B y produce anticuerpos para ayudar a combatir las enfermedades y las infecciones.

Células madre – Células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea que se diferencian y maduran para generar eritrocitos y glóbulos blancos maduros.

Citocina – Proteínas de tipo hormonal que participan en el control de las reacciones inmunitarias y como mediadores de la proliferación y función celular.

Citogenética – Evaluación de las características cromosómicas y genéticas de las células humanas.

Creatinina – Sustancia química normalmente excretada por los riñones. Los niveles séricos de creatinina aumentan cuando hay daño renal.

Cromosomas – Estructuras presentes en el interior de los núcleos de las células, formadas por cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y los genes que éstas codifican.

Electroforesis – Técnica para la separación de partículas cargadas eléctricamente, especialmente proteínas, en una solución, mediante el paso de corriente eléctrica a través de la solución. La velocidad de movimiento de los diferentes componentes depende de su carga, de modo que son separadas en diferentes bandas. La electroforesis se usa ampliamente para el análisis de las diferentes proteínas del plasma sanguíneo.

Eritropoyetina – Hormona natural que estimula la formación de eritroblastos y la liberación de eritrocitos maduros desde la médula ósea hacia la sangre.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) – Sustancia natural que promueve la producción de nuevos vasos sanguíneos y la reproducción de las células madre.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) – Proteína producida por ciertas células sanguíneas (monocitos y macrófagos) en respuesta a la infección y a otros estímulos (citocinas). El TNF- α activa a los glóbulos blancos y tiene actividad antitumoral.

Factores de crecimiento – Sustancias que estimulan la producción de células sanguíneas maduras por parte de la médula ósea. Estos factores son producidos naturalmente por el organismo; se han desarrollado versiones sintéticas de los mismos para promover la producción celular en personas con deficiencias de células sanguíneas debidas a enfermedades o como consecuencia de la quimioterapia o radiación.

Gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (GMSI) – Trastorno relacionado con el MM en el cual los niveles de proteína M están ligeramente elevados, pero no hay indicios de enfermedad subyacente. La mayoría de las personas con GMSI se mantienen en buen estado y nunca tienen síntomas.

Genes supresores de tumores – Genes del organismo que pueden suprimir o bloquear el desarrollo del cáncer.

Hemoglobina – Complejo de proteína-hierro de los eritrocitos responsable del transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos.

Hemograma completo – Prueba de laboratorio clínico que proporciona información sobre los tipos y cantidad de células en la sangre.

Hipercalcemia – Concentración anormalmente elevada de calcio en la sangre. En el MM, la destrucción de hueso, que es rico en contenido de calcio, es la causa principal de los niveles elevados de calcio en la sangre y la orina.

Hiperviscosidad – Espesamiento de la sangre, que puede originarse en el exceso de contenido de proteínas en la sangre.

Índice proliferativo de las células plasmáticas – Prueba importante para el pronóstico de la enfermedad que mide el porcentaje de células plasmáticas que están dividiéndose activamente; denominado PCLI por su sigla en inglés.

Inhibidores de la farnesil transferasa – Un tipo nuevo de fármacos experimentales que actúan específicamente sobre una mutación genética llamada proto-oncogenas, que se expresa en varias formas de cáncer. Se piensa además que los inhibidores de la farnesil transferasa actúan sobre otros mecanismos patológicos aún no identificados.

Inmunolectroforesis – Tipo de electroforesis en la que se usan técnicas especiales de tinción con anticuerpos para identificar tipos específicos de inmunoglobulinas.

Inmunoglobulinas – También conocidas como anticuerpos, las inmunoglobulinas (Ig) son proteínas producidas por las células plasmáticas, ayudan a combatir las infecciones mediante su acción específica sobre antígenos presentes en las bacterias, virus, toxinas o tumores. Están formadas por cadenas pesadas y cadenas ligeras, y se clasifican en cinco clases según su estructura: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Lactato deshidrogenasa – Enzima que, en niveles elevados, indica la presencia de daño tisular.

Leucopenia – Número anormalmente bajo de glóbulos blancos en el torrente sanguíneo.

Linfocitos – Glóbulos blancos que controlan las respuestas inmunitarias del organismo. Hay dos tipos principales: linfocitos T y linfocitos B.

Linfocitos B – También conocidos como células B. Uno de los dos tipos principales de linfocitos. Los linfocitos B maduros, denominados células plasmáticas, controlan la respuesta inmunitaria humoral mediante la producción y secreción de anticuerpos que destruyen antígenos específicos.

Médula ósea – Tejido blando y esponjoso, situado en la parte central de los huesos, que produce las células madre hematopoyéticas, las cuales se diferencian y maduran para dar origen a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Microglobulina beta 2 (microglobulina-β2) – Proteína que se encuentra en la superficie de muchas células; en el MM activo, la producción elevada de células mielomatosas causa una elevación de los niveles de microglobulinas β2 en la sangre.

Mielosupresión – Disminución en la producción de eritrocitos, plaquetas y algunos tipos de glóbulos blancos en la médula ósea.

Morfología – Estudio de las células y de su estructura en los tejidos del cuerpo.

Neutropenia – Escasez de neutrófilos en el torrente sanguíneo, lo que vuelve a los pacientes vulnerables a múltiples infecciones.

Nitrógeno ureico en la sangre (BUN, por su sigla en inglés) – Prueba diagnóstica en sangre, para evaluar la función renal, que mide el nivel de urea, el producto de degradación principal del metabolismo de las proteínas normalmente eliminado por vía renal. Durante la insuficiencia renal, hay una acumulación de urea en la sangre.

Oncogenes – Genes que promueven el crecimiento y proliferación celular. Estos genes están normalmente presentes en todas las células. Los oncogenes pueden sufrir cambios (mutaciones) que provocan su activación y, en consecuencia, la proliferación incontrolada de células y formación de tumores.

Osteoblasto – Célula que produce el tejido y la mineralización que proporciona resistencia al hueso.

Osteoclasto – Célula que absorbe y elimina hueso viejo o desgastado.

Osteoporosis – Enfermedad del hueso caracterizada por una reducción de la masa ósea y un deterioro de su estructura, cuya consecuencia es la fragilidad ósea.

Plaqueta – También denominada trombocito. Célula pequeña que tiene un papel esencial en la coagulación de la sangre.

Plasmaféresis – Purificación del plasma con el fin de eliminar ciertas proteínas, como el exceso de proteína M de la sangre.

Plasmocitoma – Conglomerado de células plasmáticas cancerosas que se encuentran en un sitio único (no con distribución difusa) en la médula ósea, tejido blando o hueso. Si se encuentra en un único sitio, se denomina plasmocitoma solitario. Cuando se encuentra en una región fuera del hueso, puede recibir el nombre de plasmocitoma extramedular.

Proliferación – Reproducción y aumento del número de las células.

Proteína C reactiva – Proteína específica producida por el hígado que está presente durante los episodios de inflamación aguda o en otros cuadros clínicos.

Proteína de Bence Jones – Proteína que se encuentra característicamente en la orina de muchos pacientes con MM. Esta proteína es un fragmento de una inmunoglobulina más grande secretada por las células mielomatosas.

Proteína monoclonal (proteína M) – Inmunoglobulina producida por las células mielomatosas.

Proteosoma – Estructura especializada (organela) de las células encargada de degradar o romper las proteínas.

Quimioterapia – Uso de fármacos para destruir a las células cancerosas.

Radioterapia – Uso de radiación de alta energía, ya sea de rayos X, rayos gamma, neutrones o de otras fuentes, para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.

Resorción – Proceso de destrucción del hueso viejo o desgastado.

Trombocito – Véase plaqueta.

Trombocitopenia – Escasez de plaquetas en el torrente sanguíneo asociada con un incremento del riesgo de hemorragias.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed October 19, 2005.
2. National Cancer Institute. US estimated complete prevalence counts on 1/1/2002. Available at: <http://canques.seer.cancer.gov/>. Accessed November 10, 2005.
3. Durie BGM. Epidemiology of multiple myeloma and related disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
4. American Society of Clinical Oncology. Multiple myeloma. Available at: http://www.plwcc.org/plwcc/MainConstructor/1,1744,_04-0030-00_12-001042-00_14-00Cancer%20Type-00_17-001029-00_21-008,00.asp. Accessed October 28, 2005.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
6. Jagannath S, Richardson P, Munshi NC. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Manhasset, NY: CMP Media LLC; 2005.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:29-40.
8. Berenson JR. Myeloma bone disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
9. Kyle RA, Bergsagel DE. Diagnosis of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
10. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed October 28, 2005.
11. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. 1993 SEER cancer statistics: review. 1973-1990. National Cancer Institute; NIH publication no. 93-2789, Washington, DC.
12. Cantor KP, Blair A. Farming and mortality from multiple myeloma: a case-control study with the use of death certificates. *JNCI.* 1984;72:251-255.
13. Gallagher RP, Spinelli JJ, Elwood JM, Skippen DH. Allergies and agricultural exposure as risk factors for multiple myeloma. *Br J Cancer.* 1983;48:853-857.
14. Steineck G, Wiklund K. Multiple myeloma in Swedish agricultural workers. *Int J Epidemiol.* 1986;15:321-325.
15. Pearce NE, Smith AH, Howard JK, Sheppard RA, Giles HJ, Teague CA. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer.* 1986;54:493-500.
16. Burmeister LF. Cancer in Iowa farmers: recent results. *Am J Ind Med.* 1990;18:295-301.
17. Milham S. Leukemia and multiple myeloma in farmers. *Am J Epidemiol.* 1971;94:307-310.
18. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Occupation and lymphoid neoplasms. *Br J Cancer.* 1989;60:385-388.
19. McLaughlin JK, Linet MS, Stone BJ, et al. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health.* 1988;43:7-10.
20. Cuzick J, De Stavola B. Multiple myeloma: a case-control study. *Br J Cancer.* 1988;57:516-520.
21. Blair A, Zahm SH. Cancer among farmers. *Occupational Med.* 1991;3:335-354.
22. Bethwaite PB, Pearce N, Fraser J. Cancer risks in painters: study based on the New Zealand cancer registry. *Br J Ind.* 1990;47:742-746.

23. Friedman GD. Multiple myeloma: relation to propoxyphene and other drugs, radiation and occupation. *Int J Epidemiol.* 1986;15:423-425.
24. Smith PG, Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *BMJ.* 1986;293:845-854.
25. Boice JD, Morin MM, Glass AG, et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA.* 1991; 265:1290-1294.
26. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998;351:1833-1839.
27. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105:4569-4572
28. Brown L, Linet M, Greenberg R, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US. *Cancer.* 1999;85:2385-2390.
29. American Cancer Society. Overview: multiple myeloma. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_1x.asp?dt=30. Accessed October 31, 2005.
30. Kawano MM, Mihara K, Huang N, Tsujimoto T, Kuramoto A. Differentiation of plasma cells on bone marrow stromal cells requires interleukin-6 for escaping from apoptosis. *Blood.* 1995;85:487-494.
31. Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood.* 2000;95:2630-2636.
32. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone.* 1991;12 (Suppl 1): S1-S6.
33. Singer CRJ. ABC of clinical haematology: multiple myeloma and related conditions. *BMJ.* 1997;314:960.
34. International Myeloma Foundation. Multiple myeloma patient handbook. Available at: <http://www.myeloma.org/pdfs/HB2004.pdf>. Accessed October 28, 2005.
35. Durie BGM. Multiple myeloma: concise review of the disease and treatment options. Available at: <http://66.223.50.155/pdfs/CR2003.pdf>. Accessed October 28, 2005.
36. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist.* 2001;6:119-124.
37. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer.* 1975;36:842-864.
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-3420.
39. Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol.* 2003;122:441-450.
40. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
41. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:273-285.
42. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma: a disease overview. Available at: http://www.multiplemyeloma.org/downloads/about_myeloma/Disease_Overview.pdf. Accessed November 10, 2005.
43. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-757.

44. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer Res.* 2002;62:715-720.
45. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood.* 2000;95:4008-4010.
46. Cassuto JP, Krebs BJ, Viot G, Dujardin P, Masseur R. β 2-microglobulin: a tumor marker of lymphoproliferative disorders. *Lancet.* 1978;11:108-109.
47. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and β -2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992;80:733-737.
48. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 1996;88:1780-1787.
49. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood.* 1995; 86:4250-4256.
50. Dimopoulos MA, Kyle RA. Treatment of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
51. Bataille R, Souteyrand P, Sany J. Clinical evaluation of response or escape to chemotherapy and of survival of patients with multiple myeloma. A prospective study of 202 patients (1975-1982). *Anticancer Res.* 1984;4:339-345.
52. Oivanen TM. Prognostic value of serum M-protein doubling time at escape from plateau of multiple myeloma: the Finnish Leukaemia Group. *Eur J Haematol.* 1996;57:247-253.
53. Corso A, Nozza A, Lazzarion M. Plateau phase in multiple myeloma: an end-point of conventional-dose chemotherapy. *Haematologica.* 1999;84:336-341.
54. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998;102:1115-1123.
55. Multiple Myeloma Research Foundation. Chemotherapy. Available at: <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.02.html>. Accessed November 17, 2005.
56. Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 1996;88:4711-4718.
57. Multiple Myeloma Research Foundation. Stem cell transplantation. Available at: <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.03.html>. Accessed November 10, 2005.
58. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *NEJM.* 351;18:1860-1873.
59. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol.* 1998;16:3412-3425.
60. Multiple Myeloma Research Foundation. Emerging therapies. Available at <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.08.html>. Accessed November 10, 2005.
61. Thalomid [package insert]. Morris, NJ: Celgene Corporation; 2005

APÉNDICE: RECURSOS

Recursos educativos y de información para pacientes y profesionales

American Cancer Society (www.cancer.gov)

American Society of Clinical Oncology (www.asco.org)

American Society of Hematology (www.hematology.org)

National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org)

National Cancer Institute (www.nci.nih.gov)

International Myeloma Foundation (www.myeloma.org)

Multiple Myeloma Research Foundation (www.multiplemyeloma.org)

Multiple Myeloma Association (www.webspawner.com/users/myelomaexchange)

• • • • • • • • • • •



© 2005 Celgene Corporation

12/05

CELG05229