



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**VALOR PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD
EXTRAMEDULAR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE EN EL
HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA**

Alumno: Elena Fernández Poveda

Tutor: Pascual Fernández Abellán

Curso: 2019-2020

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la segunda hemopatía maligna más frecuente. En un 10% de los casos asocia focos de enfermedad extramedular (EEM) al diagnóstico. La EEM se ha descrito en algunos estudios como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad, aunque no forma parte de los índices pronósticos internacionales. **Objetivo:** Determinar la supervivencia libre de progresión (EEM) en pacientes con y sin EEM detectada al diagnóstico. Conocer su influencia en los distintos subgrupos de riesgo y enfoques terapéuticos (candidatos y no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos –TASPE-). **Métodos:** Realizamos un estudio de cohortes prospectivo en base a la presencia o ausencia de EEM y seguimos a los pacientes durante un máximo de 5 años. Se registraron sus características demográficas, datos analíticos y de imagen al diagnóstico y tratamientos recibidos. Las respuestas alcanzadas y fechas de progresión, éxitus o pérdida de seguimiento fueron registradas para calcular la SLP. Se realizaron las curvas de Kaplan-Meier para estimar la SLP y la regresión de Cox para calcular el Hazard ratio (HR) en los análisis uni y multivariante. **Resultados:** 72 pacientes fueron incluidos. La SLP mediana en pacientes con EEM fue 34 meses y en pacientes sin EEM fue de 52 meses ($p < 0.2$). En pacientes que recibieron TASPE la SLP mediana con EEM fue 34 meses vs 52 meses sin EEM ($p < 0.15$); en pacientes no sometidos a TASPE con EEM 9 meses vs 23 meses sin EEM ($p < 0.003$). En pacientes con R-ISS I y EEM 34 meses vs R-ISS I sin EEM 55 meses ($p < 0.41$); R-ISS II y EEM 22 meses vs R-ISS II sin EEM 44 meses ($p < 0.43$); R-ISS III y EEM 9 meses y R-ISS III sin EEM 22 meses ($p < 0.04$). El HR para EEM en el análisis multivariante fue 4.69, intervalo de confianza 95% 1.77-12.4, $p = 0.00$. **Conclusiones:** Los datos de este estudio piloto, sugieren que la presencia de EEM al diagnóstico de un MM empeora la SLP y demuestran que aumenta el riesgo de progresión independientemente de su estadio R-ISS o la condición de recibir o no TASPE. Al finalizar el reclutamiento, esperamos alcanzar la potencia estadística necesaria para demostrar todas las diferencias observadas.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple, Enfermedad extramedular, plasmocitoma, R-ISS, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

ABSTRACT:

Background: Multiple myeloma (MM) is the second frequent hematological neoplasm. Extramedullary disease (EMD) appears in 10% cases at diagnostic and had prognosis implications. However, international scores don't include EEM. **Aims:** To determinate progression free survival (PFS) in patients with EMD and patients without EMD at diagnostic. To assess EMD's influence different prognostic groups (revised international score sistem -RISS- and autologous stem cell trasplantation -ASCT-receptors). **Methods:** We conducted a prospective cohort study based on the presence or absence of EEM and followed the patients for up to 5 years. Demographic characteristics, analytical and imaging data at diagnosis and treatments received were registered. Responses achieved and dates of progression, dead or loss of follow up are recorded to calculate the PFS. We performed Kaplan-meier test to estimate SLP and Cox regression to calculate the Hazard ratio (HR) in univariate and multivariate analyzes. **Results:** 72 patients were included. The median PFS in patients with EMD was 34 months and in patients without EMD was 52 months ($p < 0.2$). In patients who received ASCT, the median PFS with EMD was 34 months vs. 52 months without EMD ($p < 0.15$); in patients not undergoing ASCT with EMD was 9 months vs 23 months without EMD ($p < 0.003$). In patients with R-ISS I and EMD was 34 months vs R-ISS I without EMD was 55 months ($p < 0.41$); R-ISS II and EMD was 22 months vs. R-ISS II without EMD was 44 months ($p < 0.43$); R-ISS III and EMD was 9 months and R-ISS III without EMD was 22 months ($p < 0.04$). The HR for EMD in the multivariate analysis was 4.69 (95% confidence interval 1.77-12.4, $p = 0.00$). **Conclusions:** The data from this pilot study suggests that the presence of EMD at the diagnosis of MM confers lower PFS. We show EMD increases the risk of progression regardless of the R-ISS stage or the condition of undergoing ASCT. We hope to achieve the statistical power necessary to demonstrate all observed differences when we finish the recruitment.

KEYWORDS: Multiple myeloma, extramedullary disease, plasmacytoma, R-ISS, autologous stem cell trasplantation.



ÍNDICE

○ ASPECTOS PRELIMINARES

- RESUMEN / PALABRAS CLAVE 2
- ABSTRACT / KEYWORDS 3

○ CUERPO DEL TFM

- INTRODUCCIÓN 5
- HIPÓTESIS 6
- OBJETIVOS 6
- METODOLOGÍA 7
 - Diseño del estudio
 - Sujetos a estudio
 - Tamaño muestral y procedimiento
 - Variables a estudio
 - Recogida de variables
 - Análisis de los datos
 - Dificultades y limitaciones

○ PLAN ESTRATÉGICO Y PRESUPUESTO 11

○ ASPECTOS ÉTICOS 11

○ CONFLICTOS DE INTERESES 11

○ APLICABILIDAD RESULTADOS 11

○ RESULTADOS 12

○ DISCUSIÓN 21

○ CONCLUSIONES 23

○ ANEXOS 24

○ BIBLIOGRAFÍA 26

1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una proliferación clonal de la célula plasmática, estadio madurativo final de la línea linfocítica B y productora de anticuerpos **(1)**.

Constituye la segunda hemopatía maligna más frecuente por detrás del linfoma no hodgkin **(2)** y presenta una incidencia anual en nuestro país por cada 100.000 habitantes de 5,2 casos **(3)**. Afecta predominantemente a adultos mayores y a ancianos, siendo la edad mediana de aparición los 66 años **(4)**.

Sus síntomas provienen de la infiltración medular (anemia y otras citopenias) y de la afectación orgánica causada por la paraproteína secretada por las células plasmáticas (insuficiencia renal, lesiones osteolíticas, hipercalcemia).

Los acúmulos de células plasmáticas pueden aparecer también fuera de la médula ósea, formando un tumor sólido llamado plasmocitoma o enfermedad extramedular (EEM). Los plasmocitomas se han descrito en cualquier localización y se dividen en óseos y extraóseos **(5)**. Pueden aparecer en el contexto de un mieloma múltiple (10% de los MM) o como entidad única, siendo en este caso una entidad independiente de la OMS, el plasmocitoma solitario **(6)**.

Aunque sigue considerándose una enfermedad incurable, la llegada de los nuevos fármacos ha hecho que su pronóstico haya cambiado esperanzadoramente y las supervivencias globales puedan alcanzar los 10-12 años en los pacientes que reciben un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) **(7)**.

En el momento del diagnóstico, contamos con diversos índices de riesgo que nos ayudan a estimar la supervivencia de nuestros pacientes. Actualmente el más utilizado es el Revised- International Score Staging (R-ISS), que contempla variables como la albúmina, B2MG, LDH y citogenética de alto riesgo **(8)**.

A parte de estos parámetros, existen otros factores de riesgo demostrados en diversos estudios, que sin embargo no están incluidos. Uno de estos factores es la presencia de la enfermedad extramedular. Existen estudios donde se han reportado beneficios

en la supervivencia de estos pacientes cuando son tratados con Bortezomib **(9)** y en algunos centros, incluso, condiciona la intensidad de los tratamientos.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis general:

La presencia de EEM al diagnóstico del MM condiciona su pronóstico con independencia del estadio de riesgo del índice R-ISS.

Hipótesis operativa:

1. La cohorte de pacientes con EEM al diagnóstico presentará una supervivencia libre de progresión (SLP) menor a la corte de pacientes sin EEM al diagnóstico.
2. La cohorte de pacientes con EEM al diagnóstico presentará un Hazard ratio (HR) con valor superior a 1 y sus intervalos de confianza al 95% no incluirían el valor nulo.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la SLP en los pacientes diagnosticados de MM con y sin EEM detectada al diagnóstico.

Objetivo secundario:

1. Calcular el riesgo de progresión que confiere la presencia de EEM al diagnóstico en pacientes con MM.
2. Objetivar el riesgo de progresión que confiere la presencia de EEM en función del grupo pronóstico R-ISS al que pertenezcan.
3. Conocer la influencia de EEM en el riesgo de progresión en pacientes candidatos y no candidatos a recibir TASPE.
4. Caracterización demográfica de la población a estudio.

5. Identificación de otras posibles variables que presenten influencia en el diagnóstico.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional, analítico, prospectivo de cohortes en el que queremos registrar en todos los pacientes diagnosticados de MM la presencia o ausencia de EEM al diagnóstico con objeto de conocer su influencia en el riesgo de recaída.

Se incluirán los pacientes diagnosticados en el hospital clínico virgen de la arrixaca para realizar un análisis preliminar o estudio piloto, ya que para alcanzar el tamaño muestral necesario, contaremos con el apoyo del grupo español del mieloma, de modo que adquirirá carácter multicéntrico.

A todos los pacientes incluidos se les realiza un PET-TC como parte del estudio de extensión de la enfermedad ósea en el MM. El PET-TC es la técnica de referencia para detectar la EEM con excelente sensibilidad y especificidad. Incluiremos pacientes tanto candidatos a TASPE como no candidatos.

El seguimiento por cada paciente durará 5 años.

Conocer estos datos no supondrá un coste económico adicional ni perjuicio para el paciente ya que entra dentro de la práctica habitual en el MM.

Seleccionamos a los pacientes con MM de forma consecutiva desde el 1 de Enero de 2016 hasta el 30 de Abril del 2020.

4.2 Sujetos a estudio.

- Población diana: todos los pacientes con MM sintomático del Área I del Servicio Murciano de Salud.
- Población accesible: todos los pacientes con MM sintomático y PET-TC realizado al diagnóstico en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca del Área I del Servicio Murciano de Salud (muestreo no probabilístico de tipo consecutivo).

– Población elegible:

- Criterio inclusión: Ser mayor de edad, tener un diagnóstico de MM sintomático, PET-TC realizado antes de empezar a recibir tratamiento.
- Criterios de exclusión: Haber presentado un plasmocitoma previo que haya progresado a MM.

– Población elegible para subanálisis:

- Para el subanálisis se dividió a los pacientes en función del grupo pronóstico R-ISS.
- Para el subanálisis en pacientes en función del tratamiento se dividió a los pacientes según habían recibido TASPE o no.

– Participantes: todos aquellos con MM y PET-TC previo al inicio del tratamiento realizado en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca del Área I del Servicio Murciano de Salud.

4.3 Tamaño muestral y procedimiento.

Mediante el programa Epidat[®] determinamos el tamaño muestral teniendo en cuenta que la prevalencia de la EEM al diagnóstico del MM se ha reportado en los estudios más recientes en torno a un 10%. La supervivencia que estimamos a los pacientes con EEM basándonos en la bibliografía es de un 40% a los 5 años y para los pacientes sin EEM un 65% **(10)**. Seleccionamos una potencia estadística del 80% y un nivel de confianza del 95%. Estimamos unas pérdidas de seguimiento del 5%. Obtuvimos un valor total de 472 pacientes (43 en la cohorte con EEM y 429 en la cohorte sin EEM).

En nuestro hospital se diagnostican una media de 20 pacientes con MM al año.

Esperamos reclutar unos 80 pacientes durante el periodo de 4 años y estimamos en 4 pacientes las pérdidas de seguimiento. Esta sería la población del estudio piloto. Para alcanzar el tamaño muestral presentaremos los datos en la reunión anual del GEM e invitaremos a investigadores de toda a España a participar.

4.4 Variables a estudio

- **Variables independientes:**

-Cuantitativas discretas: Fecha de diagnóstico, fecha de progresión, fecha de éxitus y fecha de pérdida de seguimiento.

-Cuantitativas continua: edad, porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea, cifra de hemoglobina, cifra de beta-2-microglobulina (B2MG), cifra de albúmina sérica, valor de creatinina sérica, cifra de calcio sérico.

-Cualitativa dicotómica: Sexo, presencia de EEM, presencia de lesiones óseas focales, presencia de patrón de afectación ósea difuso, presencia de citogenética de alto riesgo, aumento de LDH al diagnóstico,

-Cualitativa ordinal: valoración del estado general mediante escala ECOG, tipo de MM en función de la inmunoglobulina secretada, estadio del índice pronóstico internacional (ISS), estadio del R-ISS, estadio de Durie-Salmon, esquema de tratamiento recibido, respuesta obtenida pre y postASPE.

- **Variables dependientes:**

-Cuantitativa continua: Supervivencia libre de progresión.

4.5 Recogida de variables

La recogida de información se realizó mediante determinación analítica con la petición unificada “MM diagnóstico” generada en el software Selene® que contiene determinaciones hematimétricas, bioquímicas, proteinograma sérico y urinario, cuantificación de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres en suero. Selene es el programa informático utilizado en el servicio murciano de salud para generar historias clínicas electrónicas, peticiones, informes y todo tipo de actividad clínica de forma digitalizada.

Se realizó un aspirado de médula ósea inicial con extracción de muestras para citología, citometría de flujo y FISH para células CD138 seleccionadas.

La presencia de EEM al diagnóstico se documentó mediante la realización de PET-TC y se consideró como tal la presencia de masas óseas con SUV>2.5 y extraóseas con SUV>3.5. También se documentó por PET-TC la presencia de lesiones focales, considerándose como tal la lesión focal >5mm con lesión osteolítica subyacente.

Todos los datos se anotaron en el formulario de Selene® diseñado para consulta externa de gammapatías y quedaron guardados en la historia clínica del paciente.

Durante la duración del tratamiento se realizaron reevaluaciones mensuales que incluían el mismo perfil analítico solicitado al diagnóstico excepto la inmunofijación que sólo se repetía en caso de no presentar componente monoclonal detectable en proteinogramas. Se realizó también nueva reevaluación mediante PET-TC tras finalizar la quimioterapia de inducción en los pacientes que presentaron EEM y aspirado de médula ósea con estudio de citología y citometría de flujo en los pacientes que negativizaron la inmunofijación.

En pacientes que finalizaron el tratamiento se realizaron reevaluaciones cada 3 meses con el mismo perfil analítico solicitado al diagnóstico.

Para la categorización de la respuesta se tuvieron en cuenta los criterios del IMWG de 2016 y se definió la SLP como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión biológica y/o clínica de la enfermedad o la muerte en meses. La fecha de corte fue el 30 de abril del 2020.

4.6 Análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas, de la enfermedad y del tratamiento recibido.

Realizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer que variables continuas seguían una distribución normal. Las variables normales se expresaron en términos de media y desviación típica y las variables no normales y categóricas en términos de mediana y rango intercuartílico (RIQ).

Se realizó la estimación de la mediana de SLP mediante la curva de Kaplan-Meier y el contraste de hipótesis con el estadístico log-rank. Se realizó un análisis univariante mediante el modelo de regresión de Cox para estimar el Hazard ratio (HR) con sus

intervalos de confianza al 95%. Posteriormente se realizó un análisis multivariante con la variable a estudio (EEM), las variables significativas y las posibles variables confusoras con el modelo de regresión logística de Cox. El software estadístico empleado fue el SPSS (versión 21, IBM).

4.7 Dificultades y limitaciones.

Las principales limitaciones del estudio son el elevado tamaño muestral que requiere, lo que puede significar un periodo de tiempo largo. El MM es una enfermedad que ha evolucionado mucho en los últimos 5-10 años con importantes cambios en el su manejo terapéutico, por lo que la población esperamos que sea heterogénea en este sentido. Otra limitación a tener en cuenta es la posibilidad de que las pérdidas de seguimiento sean mayores a las estimadas inicialmente.

5. PLAN ESTRATÉGICO Y PRESUPUESTO

- Recogida de datos: Marzo-Abril de 2020. Creación de base de datos en SPSS. Los datos se informatizarán anónimamente. Lo realizará el investigador principal.
- Análisis estadístico: Mayo de 2020. La base de datos será borrada cuando tras la finalización del estudio. Se analizará con el programa estadístico SPSS. Se realizará por parte del investigador principal.
- Elaboración de informe y resultados: Junio de 2020 por parte del investigador principal.
- Presupuesto: Sin coste adicional, todas las pruebas que se van a realizar forman parte del protocolo normalizado de trabajo del servicio de hematología virgen de la Arrixaca.

6. ASPECTOS ÉTICOS

La utilización de los datos se ha realizado conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El dictamen favorable del CEIC del centro puede consultarse en el anexo 1.

7. CONFLICTOS DE INTERESES

La autora no presenta ningún conflicto de intereses para la elaboración de este estudio.

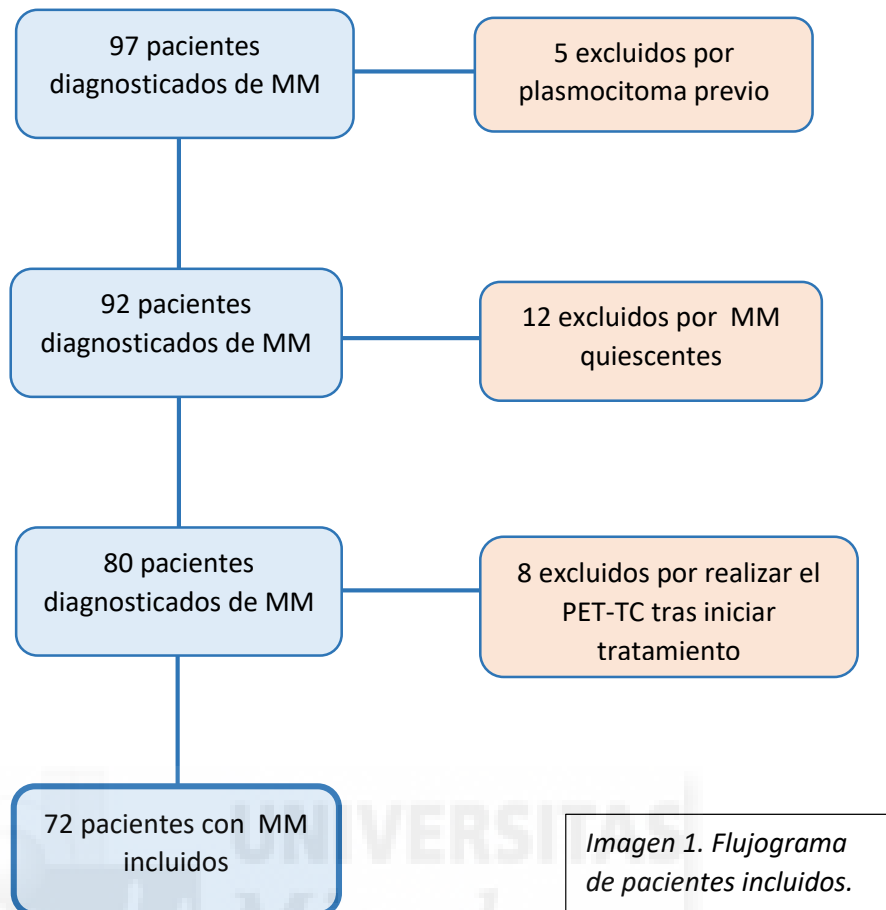
8. APLICABILIDAD DE RESULTADOS

Si la presencia de EEM resulta un factor pronóstico independiente de los índices internaciones de riesgo para la progresión del MM se podrá integrar en modelos que perfilen mejor la SLP de los pacientes con MM. También se generará evidencia para diseñar ensayos clínicos que contemplen esta variable en los protocolos, ya que a día de hoy, esta población está muy infrarrepresentada y contamos con poca evidencia para el tratamiento en particular de estos pacientes.

9. RESULTADOS

7.1 Número de pacientes

Se incluyeron un total de 72 pacientes diagnosticados de MM sintomático según los criterios de 2014 del IMWG entre Enero de 2016 y Abril del 2020 que cumplían los criterios de inclusión. La imagen 1 muestra el flujograma de pacientes.



7.2 Prevalencia de la EEM.

La prevalencia de la EEM en nuestra población fue del 20.8%.

La cohorte de pacientes con EEM estaba formada por 15 pacientes y la cohorte de pacientes sin EEM por 57 pacientes.

En la tabla 1 se muestra la distribución en los subgrupos por R-ISS.

Tabla 1. Prevalencia EEM en subgrupos de riesgo.	EEM	No EEM	Total
R-ISS I n (%)	5 (33)	27 (47)	32 (44)
R-ISS II n (%)	9 (60)	25 (44)	34 (47)
R-ISS III n (%)	1 (7)	5 (9)	6 (8)

R-ISS: índice de riesgo internacional revisado. EEM: Enfermedad extramedular

7.3 Caracterización de la población.

- Los datos demográficos y perfiles de riesgo se resumen en la tabla 2.

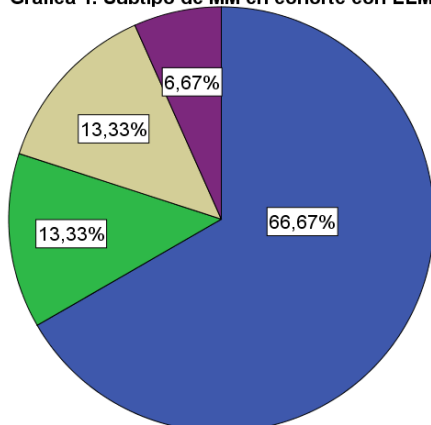
Tabla 2. Variables demográficas y perfiles de riesgo.

Variable	EEM	No EEM	Total	Variable	EEM	No EEM	Total
Género n (%)				Edad (años)			
Mujer	6 (40)	30 (53)	36 (50)	Media	66	61	64.6
Hombre	9 (60)	27 (47)	36 (50)	Desviación típica	13.5	12.1	12.3
ECOG n (%)				Durie-Salmon			
0	6 (40)	17 (30)	23 (32)	IA	0	16 (28)	16 (22.2)
1	5 (33)	23 (40)	28 (39)	IB	0	3 (5)	3 (4.3)
2	3 (20)	14 (24)	17 (24)	IIA	7 (47)	14 (24)	21(29.2)
3	1 (7)	3 (5)	4 (5)	IIB	0	1 (2)	1 (1.4)
4	0	0	0 (0)	IIIA	7 (47)	17 (30)	24 (33.3)
5	0	0	0 (0)	IIIB	1 (7)	6 (10)	7 (9.7)
ISS n (%)				R-ISS			
I	5 (33)	30 (53)	35 (49)	I	5 (33)	27 (47)	32 (44.4)
II	8 (53)	16 (28)	24 (33)	II	9 (60)	25 (44)	34 (47.2)
III	2 (13)	11 (19)	13 (18)	III	1 (7)	5 (9)	6 (8.3)

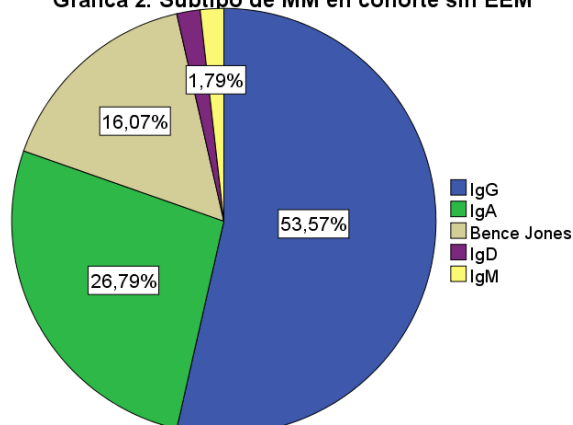
EEM: Enfermedad extramedular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group,; ISS: índice de riesgo internacional; R-ISS: índice de riesgo internacional revisado

- Los subtipos de MM en función de la inmunoglobulina secretada se muestran en las gráficas 1 y 2.

Gráfica 1. Subtipo de MM en cohorte con EEM



Gráfica 2. Subtipo de MM en cohorte sin EEM



- Los resultados de las variables obtenidas en las pruebas complementarias al diagnóstico se muestran en la tabla 3.

<i>Tabla 3. Datos analíticos y de imagen al diagnóstico.</i>							
<i>Variable</i>	<i>EEM</i>	<i>No EEM</i>	<i>Total</i>	<i>Variable</i>	<i>EEM</i>	<i>No EEM</i>	<i>Total</i>
<i>Hb (g/dl)</i>				<i>B2MG (mg/ml)</i>			
Media	11.7	11.1	11.2	Mediana	3100	3220	3175
Desviación típica	2.06	2.06	2.05	RIQ	2140-6100	2195-4550	2185-4525
<i>Plaquetas (/μL)</i>				<i>LDH >225 (U/L)</i>			
Media	212466	230678	228000	n (%)	2	8	10
Desviación típica	91501	96372	95233		13	14.3	13.9
<i>Calcio (mg/dl)</i>				<i>Plasmáticas MO (%)</i>			
Media	9.56	9.5	9.56	mediana	33	36.7	26.5
Desviación típica	1.18	1.02	1.2	RIQ	15-50	15-52	15-20
<i>Creatinina (mg/dl)</i>				<i>Citogenética AR</i>			
Mediana	0.9	0.9	0.9	n (%)	1	6	7
RIQ	0.7-1.1	0.7-1	0.7-1.2		(6.7)	(10.7)	(9.7)
<i>Albúmina (g/dl)</i>				<i>Lesiones focales</i>			
Media	3.6	3.9	3.89	n (%)	15	22	37
Desviación típica	0.7	0.57	0.61	%	(100)	(39.3)	(51.4)
<i>I. difusa ósea</i>				<i>Fracturas óseas</i>			
n (%)	5	13	18	n (%)	2	5	7
	(33.3)	(23.2)	(26.4)		(13.3)	(8.9)	(9.7)

EEM: Enfermedad extramedular; Hb: hemoglobina; B2MG: Beta2microglobulina; LDH: lactato deshidrogenasa; citogenética AR: citogenética alto riesgo; I. difusa ósea: Infiltración difusa ósea.

- Los subgrupos de pacientes en función de si fueron o no candidatos a TASPE, así como los que habían recibido tratamiento adicional a la inducción (consolidación, mantenimiento o radioterapia) se observan en la tabla 4. Los esquemas de inducción y las respuestas obtenidas se pueden consultar en el anexo 2.

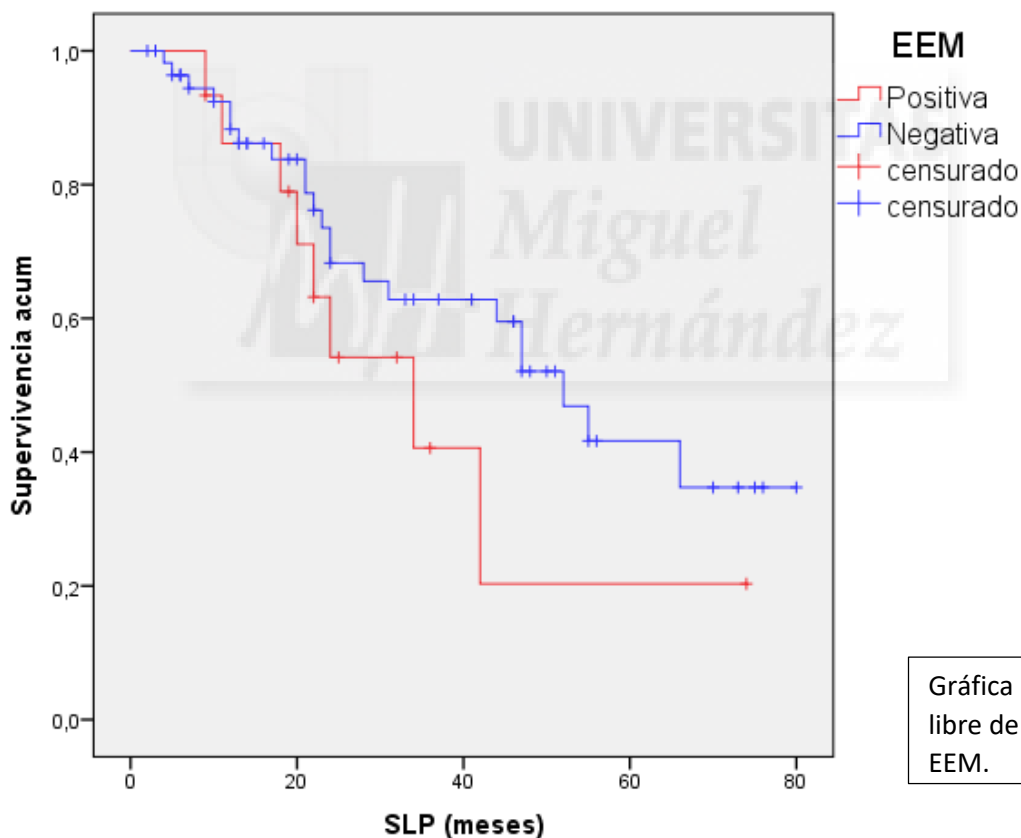
<i>Tabla 4. Grupos de tratamiento.</i>			
<i>Variable</i>	<i>EEM</i>	<i>No EEM</i>	<i>Total</i>
TASPE n (%)	13 (87)	29 (52)	42 (58.3)
No TASPE n (%)	2 (13)	28 (48)	30 (41.7)
Consolidación/mantenimiento n (%)	1 (33)	6 (10)	7 (9.6)
Radioterapia n (%)	6 (40)	1 (2)	7 (9.6)

EEM: Enfermedad extramedular; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

- A fecha de corte han progresado 30 pacientes (41.7%) y han fallecido 18 (25%). La mediana de seguimiento fue de 33.5 meses. En el subgrupo de pacientes que recibieron TASPE progresaron 17 (39.5%) y fallecieron 7 (16%). En el subgrupo de no sometidos a TASPE progresaron 13 pacientes (44.8%) y fallecieron 11 pacientes (37%). Se perdió el seguimiento de 2 pacientes, ambos de la corte de no EEM.

7.4 Supervivencia libre de progresión

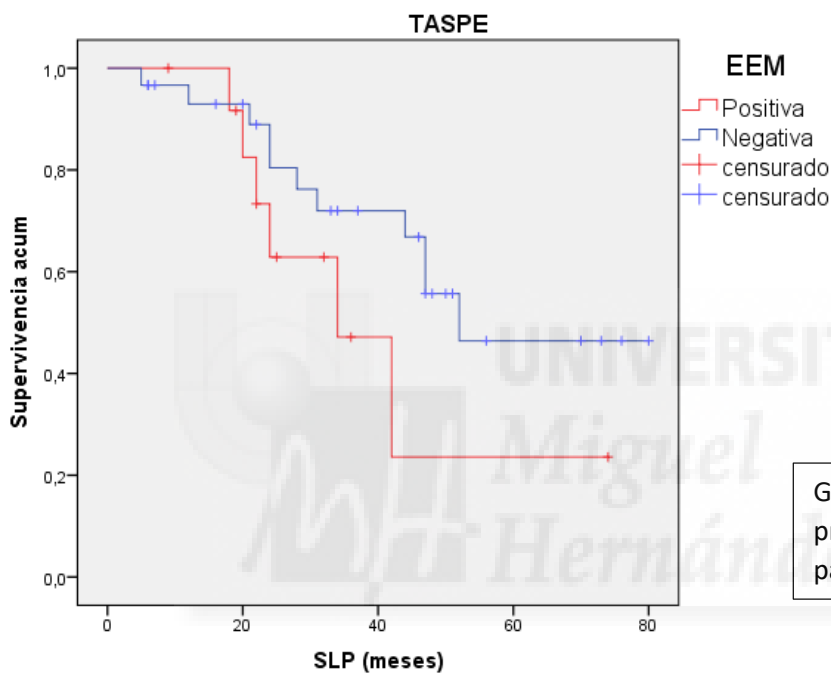
La SLP mediana en el grupo de pacientes con EEM al diagnóstico fue de 34 meses y en el subgrupo de pacientes sin EEM fue de 52 meses, sin alcanzar la significación estadística ($p < 0.2$). La gráfica 3 muestra la función de supervivencia.



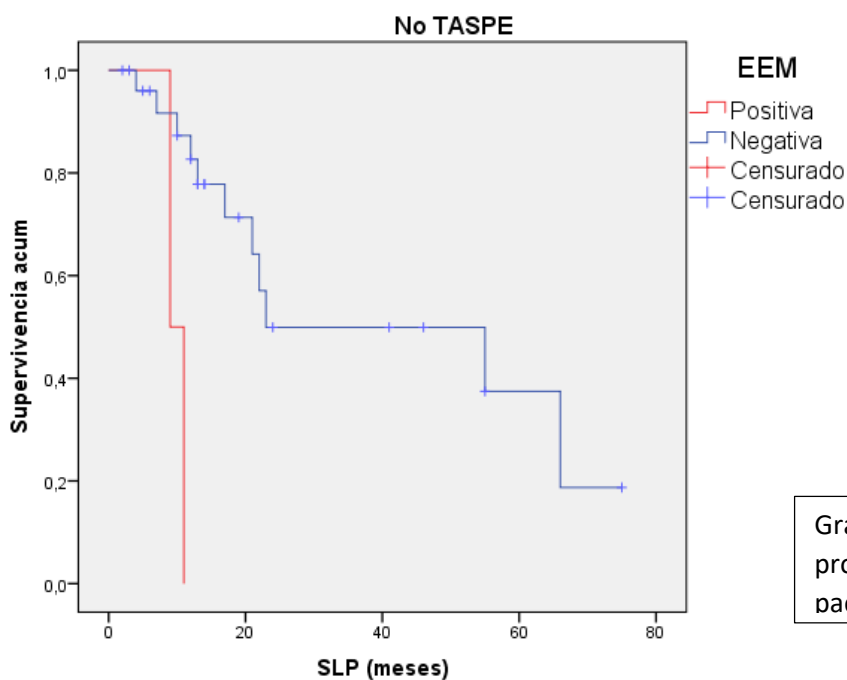
Al analizar la población en función de haber recibido o no TASPE encontramos los siguientes resultados:

- La SLP mediana en el subgrupo con EEM y TASPE fue de 34 meses y en el subgrupo sin EEM y TASPE de 52 meses con un valor de $p < 0.159$.
- La SLP mediana en el subgrupo con EEM y no TASPE fue de 9 meses y en el subgrupo sin EEM y no TASPE fue de 23 meses con un valor de $p < 0.003$.

Las gráficas 4 y 5 muestran las funciones de supervivencia.



Gráfica 4. Supervivencia libre de progresión según EEM en pacientes sometidos a TASPE.

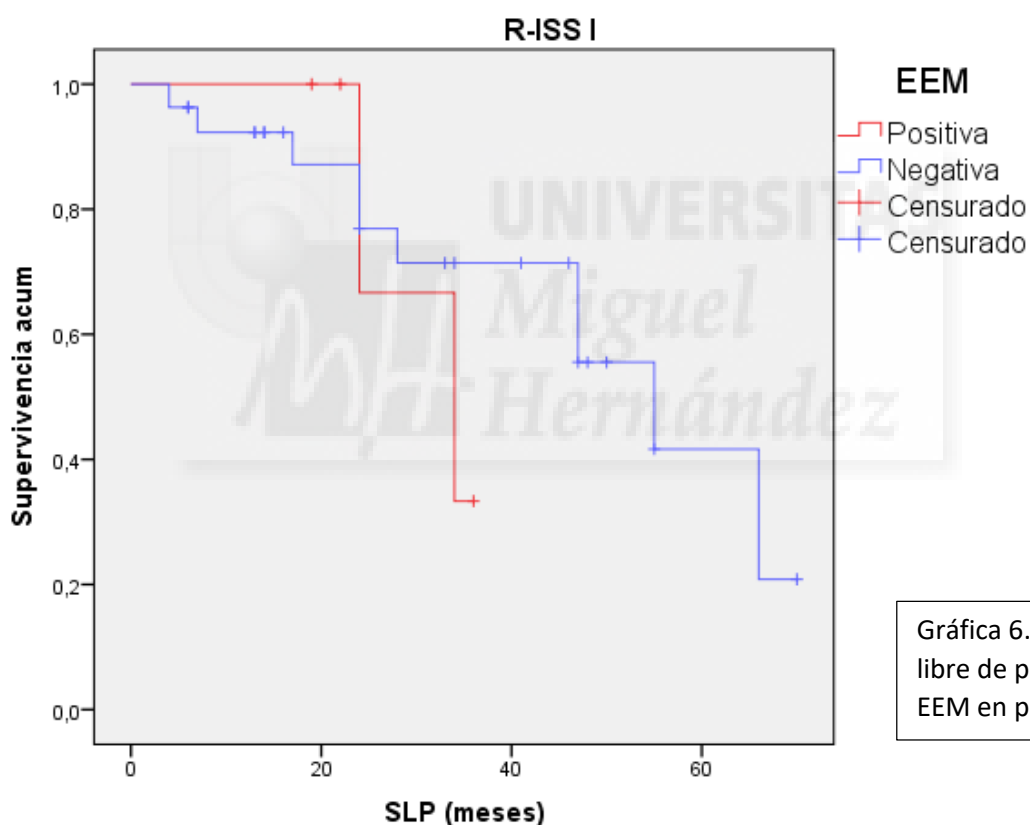


Gráfica 5. Supervivencia libre de progresión según EEM en pacientes no sometidos a TASPE.

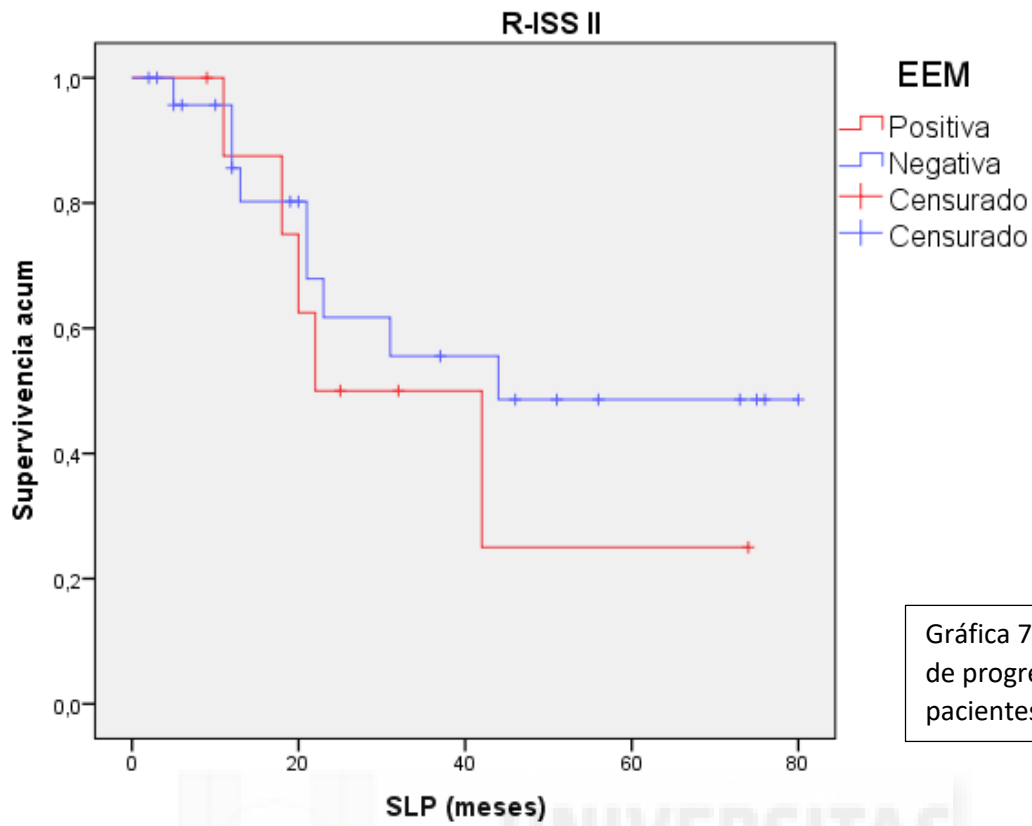
Se realizó un segundo análisis estratificado en función del perfil de riesgo R-ISS y se obtuvieron los siguientes resultados:

- La SLP mediana en los pacientes con R-ISS I y EEM positiva fue de 34 meses y en los pacientes con R-ISS I y EEM negativa fue de 55 meses ($p < 0.46$).
- La SLP mediana en los pacientes con R-ISS II y EEM positiva fue de 22 meses y en los pacientes con R-ISS II y EEM negativa fue de 44 meses ($p < 0.43$).
- La SLP mediana en los pacientes con R-ISS III y EEM positiva fue de 9 meses y en los pacientes con R-ISS III y EEM negativa fue de 22 meses ($p < 0.04$).

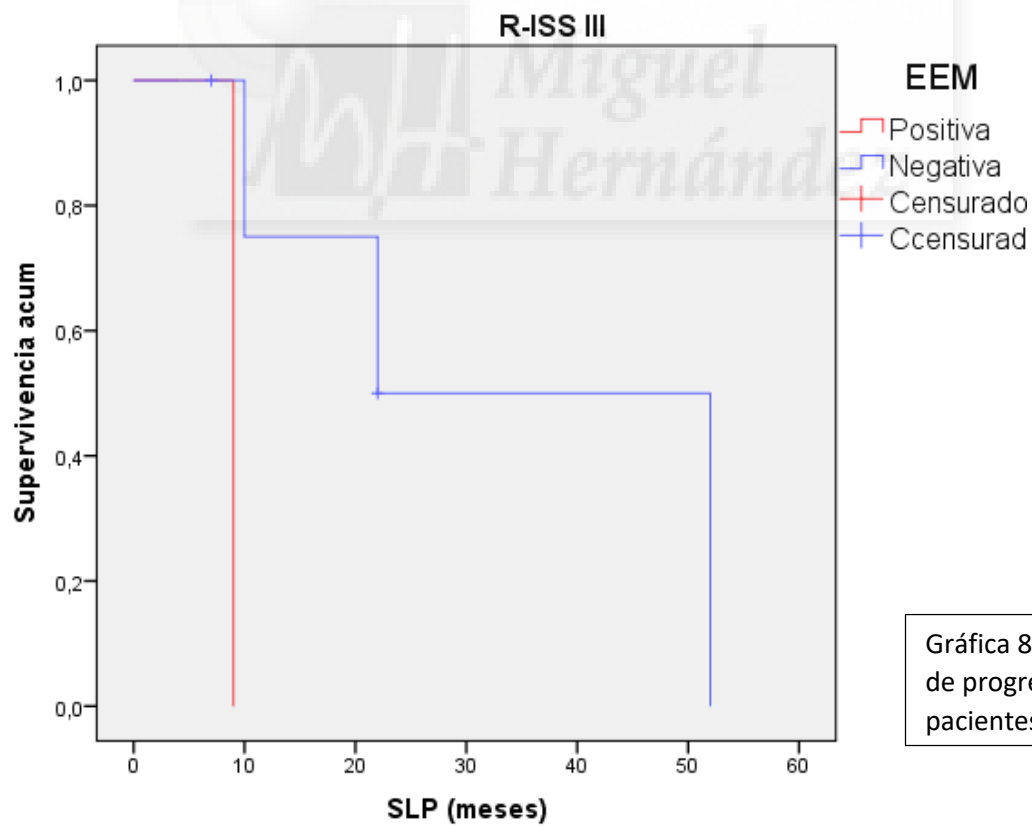
Las gráficas 6, 7 y 8 muestran la función de supervivencia para cada subgrupo.



Gráfica 6. Supervivencia libre de progresión según EEM en pacientes R-ISS I.



Gráfica 7. Supervivencia libre de progresión según EEM en pacientes R-ISS II.



Gráfica 8. Supervivencia libre de progresión según EEM en pacientes R-ISS III.

7.5 Riesgo de progresión.

- La presencia de EEM supuso un HR de 1.64 (IC al 95% 0.62-3.75, p=0.23) respecto a no tener EEM.
- Los HR con sus intervalos de confianza para el resto de variables recogidas se muestran en la tabla 6.

<i>Tabla 6. Resultados del análisis univariante.</i>							
<i>Género</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>	<i>Subtipo MM</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Hombre	1.37	0.66-2.8	0.39	Todos subtipos	1		0.1
<i>Edad</i>				<i>Hemoglobina (g/dl)</i>			
	1.04	1.00-1.07	0.01	<10	1.01	0.46-2.19	0.97
<i>ECOG</i>				<i>Plaquetas (μl)</i>			
≥2	2.09	1.01-4.33	0.04		1		0.02
<i>Durie Salmon</i>				<i>Creatinina</i>			
IB			0.98	>LSN	1.21	0.36-3.97	0.75
IIA	1.45	0.48-4.36	0.50	<i>B2MG</i>			
IIB			0.93	>3500 mg/ml	2.59	1.24-5-41	0.01
IIIA	1.42	0.50-4.04	0.50	<i>Albúmina</i>			
IIIB	1.41	0.33-5.95	0.60	<3.5 g/dl	1.02	0.43-2.40	0.99
<i>*Referencia IA</i>				<i>LDH</i>			
				>255 U/L	1.34	0.46-3.92	0.58
<i>ISS</i>				<i>Citogenética AR</i>			
II	1.87	0.82-4.25	0.13	Presente	1.96	0.58-6.06	0.27
III	1.86	0.73-4.76	0.19	<i>Plasmáticas >60%</i>			
<i>*Referencia ISS I</i>				Presente	4.58	1.93-10.84	0.00
<i>R-ISS</i>				<i>Tratamiento</i>			
II	1.25	0.57-2.72	0.56	Consolidación/ mantenimiento	0.37	0-6.62	0.20
III	3.03	0.96-9.53	0.05	No TASPE	2.03	0.97-4.22	0.05
<i>*Referencia R-ISS I</i>				Radioterapia	2.04	0.71-8.29	0.15
<i>Lesiones focales</i>				<i>Infiltración difusa</i>			
Presentes	2.09	0.97-4.53	0.05	Presente	1.20	0.51-2.81	0.6
<i>Fracturas óseas</i>							
Presentes	2.05	0.7-5.97	0.18				

EEM: Enfermedad extramedular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.; ISS: índice de riesgo internacional; R-ISS: índice de riesgo internacional revisado; MM: Mieloma múltiple LDH: Lactato deshidrogenasas; AR: Alto riesgo; ISS: índice de riesgo internacional; R-ISS: índice de riesgo internacional revisado

- Los resultados de HR y sus intervalos de confianza para el modelo multivariante se muestra en la tabla 7.

<i>Tabla 7. Resultados del análisis multivariante</i>			
<i>Variable</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Edad	1.02	0.97-1.07	0.25
ECOG>2	1.6	0.68-3.75	0.27
B2MG >3500mg/ml	8.26	1.4-48.37	0.01
Plasmáticas >60%	5.75	2.28-14.48	0.00
No TASPE	1.96	0.62-6.17	0.24
R-ISS III (Referencia R-ISSI)	1.6	0.2-11.6	0.6
Presencia EEM	4.69	1.77-12.4	0.00

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; B2MG: Beta2microglobulina, TASPE; trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, R-ISS: índice de riesgo internacional revisado; EEM: enfermedad extramedular.

10. DISCUSIÓN

La presencia de la EEM es una característica fácil de objetivar al diagnóstico del MM que puede comportar cambios en el manejo clínico. Con la llegada de los nuevos fármacos, caracterizar el riesgo de progresión de los pacientes ha cobrado mayor importancia, ya que se perfilan distintas combinaciones en función del mismo, especialmente en los pacientes de alto riesgo.

Los índices actuales, no han incorporado la presencia de la EEM, aunque estudios previos han evidenciado su valor pronóstico. Nuestra hipótesis pretende demostrar que los pacientes con EEM tienen un riesgo aumentado de progresión independiente y generar evidencia para futuros ensayos clínicos en los que se contemple esta característica, ya que consideramos que estos pacientes están infrarrepresentados y no tienen un algoritmo de manejo específico.

Respecto al primer objetivo, observamos que en nuestra población la SLP en pacientes con EEM fue menor que en los pacientes sin EEM, sin alcanzar significación estadística. Pensamos que no alcanzar la significación estadística puede deberse a que la mayoría de pacientes con EEM fueron candidatos a TASPE, que es un tratamiento más eficaz y con mejor pronóstico. Al ser Kaplan-Meier un modelo que no evalúa la influencia de otras variables, podríamos estar cometiendo un sesgo. El hecho de observar

diferencias significativas en la subpoblación de no candidatos a TASPE y no observarlas en los que recibieron TASPE refuerza esta teoría.

Aunque el reclutamiento se realizó de forma consecutiva para incluir pacientes de todas las características, por ser un centro de referencia para TASPE, recibimos más pacientes jóvenes y con buen estado general de otras áreas de salud. Esto ha hecho que los pacientes mayores estén infrarrepresentados. Pensamos corregir esta situación y tener dos cohortes más homogéneas cuando el estudio sea aceptado por el grupo español del mieloma porque adquirirá carácter multicéntrico. Además se incluirán todos los pacientes calculados para dar potencia estadística al estudio.

Una forma de vencer la confusión es realizar un análisis multivariante, lo cual nos lleva nuestro objetivo secundario. Observamos un aumento del riesgo de progresión para la EEM en cualquier subgrupo y de forma significativa en el modelo multivariante. Estos resultados confirman nuestra hipótesis de que los pacientes con EEM tienen mayor riesgo de progresión y que probablemente hemos cometido sesgos en la estimación de la SLP en el análisis no estratificado.

Entre las fortalezas de nuestro estudio se encuentra el diseño prospectivo y la estandarización en la recogida de datos mediante formularios. Como limitaciones, añadir que la población de alto riesgo (R-ISS III) se vió menos representada, aunque su prevalencia coincide con lo publicado en la serie original y las diferencias en este subgrupo sí que fueron significativas (8).

Tratándose de un estudio piloto, y habiendo identificado las limitaciones, los datos obtenidos nos hacen pensar que los resultados finales podrían demostrar nuestra hipótesis.

11. CONCLUSIONES

- La presencia de EEM al diagnóstico de MM, de forma global, podría empeorar la supervivencia libre de progresión en nuestra población.
- La presencia de EEM al diagnóstico del MM empeora la supervivencia libre de progresión en el subgrupo de pacientes de nuestra población que no reciben TASPE y de alto riesgo (R-ISS III).
- La presencia de EEM al diagnóstico del MM aumenta el riesgo de progresión de forma independiente en nuestra población.
- Se necesita reclutar más pacientes para alcanzar un tamaño muestral con la suficiente potencia estadística que permita confirmar los resultados.

12. ANEXOS.

Anexo 1.

 
Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"
Cta. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. Antonio Piñero Madrona
Vicepresidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 25/01/2010, acta 01/10 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Valentín Cabañas Perianes** referida al estudio:

Título: Análisis prospectivo de la importancia pronóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones al diagnóstico en pacientes con Plasmocitoma solitario o Mieloma quiescente/indolente

1º. Considera que:

- El estudio se plantea siguiendo las normas éticas y legales nacional e internacionalmente aceptadas.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado
- La capacidad del investigador **Dr. Valentín Cabañas Perianes**, las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 25 de enero de 2010

Fdo:



**Servicio Murciano de Salud
Hospital "Virgen de la Arrixaca"
Comité Ético de Investigación Clínica
MURCIA**

Dr. Antonio Piñero Madrona
Vicepresidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Unidad de Investigación, Planta 0 Policlínico, Ctra. Murcia Cartagena - El Palmar 30120 Murcia España
Tel. 968 369035 Fax. 968 36 94 38 Correo electrónico rosario.garcia7@uim.es

Anexo 2. Respuesta al tratamiento.	EEM		No EEM		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>RCe</i>	7	47	28	49	35	49
<i>RC</i>	2	13	8	14	10	14
<i>MBRP</i>	3	20	13	23	16	22
<i>RP</i>	2	13	8	14	10	14
<i>EP</i>	1	7			1	1

RCe: Respuesta completa estricta; RC: respuesta completa; MBRP: Muy buena respuesta parcial; RP: Respuesta parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva.

Anexo 2. Respuesta al tratamiento.	EEM		No EEM		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
VAD	1	7	15	26	16	22
VTD	7	47	10	17	17	24
VMP	3	20	7	12	10	14
VRD	4	26	6	10	10	14
VCD			5	9	5	7
RD			5	9	5	7
VD			6	10	6	8
MP			1	2	1	1
Dara-VMP			1	2	1	1
Dara-VRD			1	2	1	1

V: bortezomib; A: adriamicina; D: dexametasona; T: talidomida M: melfalán; P: prednisona; R: lenalidomida; C: ciclofosfamida; Dara: daratumumab

13. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1860-73. Review. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1163.
- 2) Shaji K. Kumar, Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle et al. Multiple myeloma. *Nature reviews*. 2017 Jul 17; 17046 (3) : 1-20.
- 3) Bladé J, Boada A, Borrás JM, et al. Situación actual y retos del mieloma múltiple en España. *EY* 2018.
- 4) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21-33.
- 5) Sevcikova S, Minarik J, Storkc M, Jelinekd T, Pourc L, Hajekd R et al. Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions. *Blood Reviews* 36 (2019) 32–39.
- 6) Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. Caers et al. *Journal of Hematology & Oncology* (2018) 11:10.
- 7) Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.
- 8) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
- 9) Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group.. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589-96. Epub 2012 Jul 12.
- 10) Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is overrepresented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012 Nov;97(11):1761-7