



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Influencia pronóstica de la ratio neutrófilo/linfocito en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Prognostic influence of the neutrophil/lymphocyte ratio in newly
diagnosed multiple myeloma.

Autor/a: LAURA PORTILLO HIDALGO

Director/es: ENRIQUE M. OCIO SAN MIGUEL
CARMEN M. MONTES GAISÁN

Santander, Mayo 2023

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	
Visión general del MM.....	2-5
Patogenia y microambiente celular.....	5-7
Diagnóstico.....	8-12
Pronóstico	12-16
Tratamiento de primera línea	16-18
Sistema inmune y mieloma múltiple	19-22
Inflamación sistémica y mieloma múltiple	22,23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS	24
MATERIALES Y MÉTODOS	24,25
RESULTADOS	
Estudio descriptivo de variables	25-27
Análisis de supervivencia (Kaplan Meier)	27-31
Papel de la Ratio Neutrófilo/Linfocito	32-36
- Relación entre variables	
- Supervivencia global	
- Supervivencia por grupos	
DISCUSIÓN	37-40
CONCLUSIONES	40
AGRADECIMIENTOS	41
ABREVIATURAS	42-44
BIBLIOGRAFÍA	45-48

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia clínicamente heterogénea, que está influenciada enormemente por el microambiente tumoral, y que es causada por la proliferación de células plasmáticas malignas, que secretan una inmunoglobulina monoclonal. La evaluación pronóstica del MM requiere la identificación tanto de criterios de riesgo de progresión a MM, como factores pronósticos presentes en el momento del diagnóstico. Se han propuesto marcadores analíticos que predicen el grado de inflamación protumoral, como es la Ratio Neutrófilo/Linfocito (NLR).

Objetivo: Evaluar en 342 pacientes del HUMV el impacto de un marcador de inmunosupresión basal como es la NLR en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico. Al tener la NLR la ventaja de un bajo coste económico y una amplia disponibilidad, queremos comprobar si es un método fidedigno en el pronóstico de nuestros pacientes.

En nuestro estudio, la elevación de la NLR se ha asociado con LDH, albumina, creatinina, ISS y R-ISS. Además, presenta un impacto a nivel de supervivencia y por tanto pronóstico de los pacientes. Aun así, cuando entra en juego la citogenética, la NLR no presenta ningún valor a nivel pronóstico. El mal pronóstico de la NLR elevada podría ser revertido con los anticuerpos monoclonales, pero es necesario un seguimiento mayor.

Palabras clave: mieloma múltiple, NLR, pronóstico, supervivencia global, anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a clinically heterogeneous neoplasm, which is significantly influenced by the tumor microenvironment, and which is caused by the proliferation of malignant plasma cells, which secrete a monoclonal immunoglobulin. The prognostic assessment of MM requires the identification of both risk criteria for progression to MM and prognostic factors present at the time of diagnosis. Analytical markers have been proposed that predict the degree of protumoral inflammation, such as the Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR).

Aim: To evaluate the impact of a basal immunosuppression marker such as RLN in patients with newly diagnosed MM in 342 HUMV patients. As NLR has the advantage of low cost and wide availability, we want to check if it is a reliable method in the prognosis of our patients. In our study, the elevation of NLR has been associated with LDH, albumin, creatinine, ISS, and R-ISS. In addition, it has an impact on the level of survival and therefore prognosis of patients. Even so, when cytogenetics comes into play, NLR has no prognostic value. The poor prognosis of elevated NLR could be reversed with monoclonal antibodies, but further follow-up is necessary.

Keywords: multiple myeloma, NLR, prognosis, overall survival, monoclonal antibodies.

1. INTRODUCCIÓN AL MIELOMA MÚLTIPLE

1.1. VISIÓN GENERAL DEL MM

Las gammopatías monoclonales son un grupo de trastornos caracterizados por la acumulación de células plasmáticas (PC) clonales en la médula ósea (MO) que producen una inmunoglobulina (Ig) monoclonal denominada componente monoclonal (CM) o paraproteína, detectable en suero y/u orina. La PC, fue representada y caracterizada morfológicamente por primera vez en 1890 por el médico español Santiago Ramón y Cajal, aunque el nombre de célula plasmática le fue asignado posteriormente por Waldeyer (1)

Dentro de las gammopatías monoclonales, el MM se define como una discrasia de PC, caracterizada por la proliferación descontrolada de PC malignas dentro de la MO, así como síntomas clínicos tanto secundarios a la actividad de la enfermedad (CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones líticas), como aquellas que son consecuencia de la alta carga tumoral (relacionadas con la hiperviscosidad o plasmocitomas) (2), como puede observarse en la *imagen 1*.

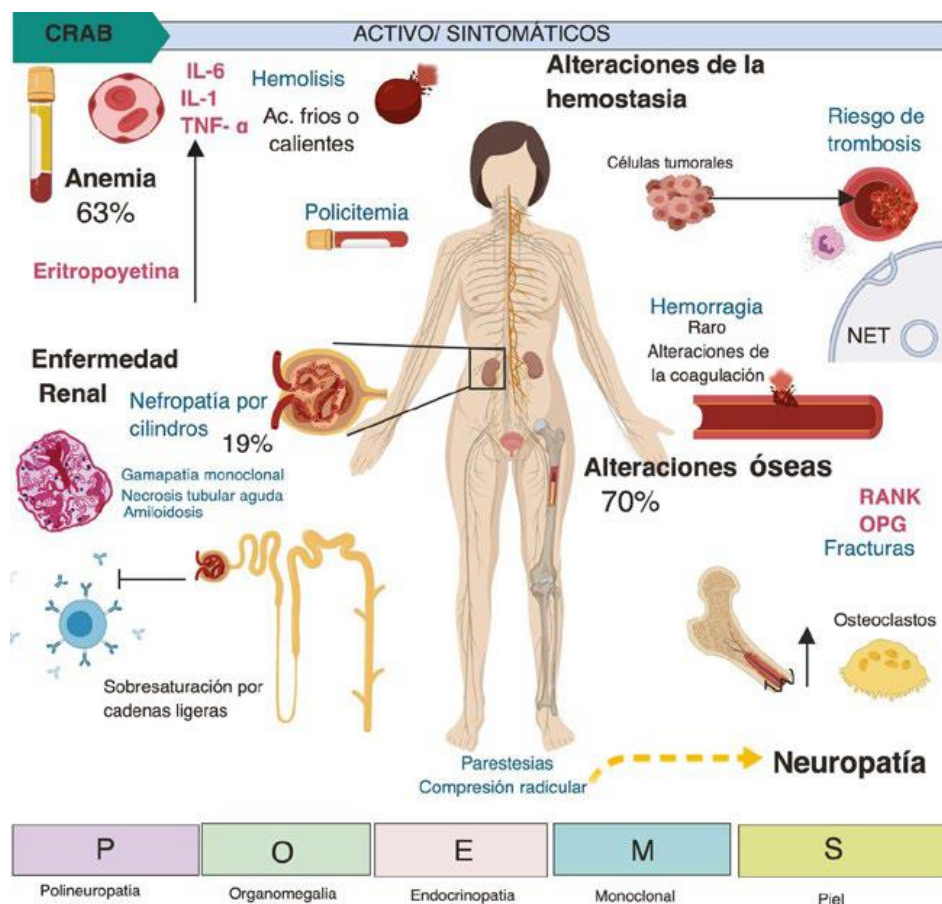


Imagen 1 (2): Presentaciones clínicas del MM Ac: anticuerpos; CRAB: C: calcio elevado, R: riñón, daño renal, A: anemia, B: bone, lesiones óseas; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; OPG: osteoprotegerina; RANK: activador del receptor del factor nuclear kappa beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

El MM es la segunda enfermedad neoplásica en orden de frecuencia en nuestro medio, tras los linfomas, representando aproximadamente el 10% de las neoplasias sanguíneas y el 1% de todas las neoplasias. La mediana de edad de presentación es de 70 años, teniendo un predominio en varones sobre mujeres. (3) Cada año en España se diagnostican en torno a 2.500-3.000 casos nuevos. (4)

El espectro clínico de las discrasias de PC también incluye una expansión benigna de PC, llamada gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y una condición premaligna, conocida como mieloma múltiple latente o quiescente (MMQ). Se considera que de forma prácticamente generalizada existe una MGUS previa al desarrollo del MM, sea o no identificada. (3)

La MGUS es la alteración de PC más frecuente, asintomática y de etiología no clara, caracterizada por presentar un porcentaje de PC menor del 10% en MO y una Ig monoclonal menor de 3.000 mg/dl (Imagen2). Puede estar presente de 8-10 años previo al diagnóstico de MM, aunque en el 25% de los pacientes no se identifica (3). El proceso de conversión lleva consigo alteraciones cromosómicas, principalmente hiperdiploidias, así como traslocaciones en la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH), que posteriormente podrá producir la activación del oncogen RAS, inactivación de p53 e inestabilidad genómica y una eventual progresión de la enfermedad.

En cuanto al MM asintomático o quiescente (MMQ) es una condición premaligna, con las mismas características de componente monoclonal y/o aumento de células plasmáticas en la médula ósea (MO) que el MM, pero no causa síntomas de enfermedad. Se define, como podemos ver en la *imagen 2*, por la presencia de un componente monoclonal (CM) en suero IgG o IgA de al menos 3gr/dL o proteinuria de Bence Jones (PBJ) de al menos 500 mg/24hrs y/o infiltración en MO por células plasmáticas entre 10% y 59%, pero sin ningún evento que defina MM ni amiloidosis. (4). Todas estas características pueden observarse en la *imagen 2*:

	GMSI	MMQ	MMQ alto riesgo	MM
CM sérico (g/dL)	< 3	≥ 3	≥ 3 ^a	Cualquiera
Células plasmáticas en MO (%)	< 10	≥ 3	≥ 10 ^a Aberrantes ≥ 95 ^b	≥ 10 ^c
Síntomas	Ausentes	Ausentes	Ausentes ^{a,b}	Criterios CRAB
Otros			Cociente de CLL ≥ 8 ^a Inmunoparesia ^b	Células plasmáticas en MO ≥ 60% Cociente de CLL ≥ 100 ^a Lesiones focales en RMN

Imagen 2: Características de los diferentes estadios en una gammapatía monoclonal (5)

Existen diferentes modelos que predicen el riesgo de progresión de las GMSI a MM, a continuación se señalan dos de ellos, desarrollados por la Mayo Clinic y por el grupo PETHEMA (Programa español de tratamientos en hematología) respectivamente (2) señalados en la *tabla 1*.

<u>Criterios de riesgo MGUS a MM</u>			
Factores de riesgo	Riesgo	Número de factores a 20 años	Riesgo de progresión a 5 años

Modelo Mayo Clinic

Isotipo no IgG Proteína M > 1.5 g/d Rel. CL alterada	Bajo	0	5%
	Intermedio	1	21%
		2	37%
	Alto	3	58%

Modelo PETHEMA

Fenotipo anormal Aneuploidía		0	2%
		1	10%
		2	46%

Tabla 1: Modelo Mayo Clinic y PETHEMA. Nota: Criterios de Riesgo para la progresión de MGUS a MM (2)

El riesgo de progresión a MM desde un MMQ no es uniforme y existen paciente de bajo, intermedio o riesgo alto, según los valores de diversas variables. (4) Esto tiene importancia entre otras cosas porque actualmente se plantea la discusión de iniciar tratamiento en aquellos pacientes con alto riesgo de progresar a MM sintomático. Dos de los principales criterios de evaluación del riesgo se presentan en la *tabla 2*.

<u>Criterios de riesgo MMQ</u>				
Factores de riesgo		Número de factores	Riesgo de progresión a 5 años	
Modelo Mayo Clinic				
• Rel. CL Anormal • CP en MO > 10% • Proteína M > 3.0 g/dl	Riesgo bajo	1	25%	
	Riesgo intermedio	2	51%	
	Riesgo alto	3	76%	
Modelo PETHEMA			A 5 años	
• > 95% CP anormales por citometría de flujo • Inmunoparesia	0		4%	
	1		46%	
	2		72%	

Tabla 2: Modelo Mayo Clinic y PETHEMA. Nota: Criterios de riesgo para la progresión de MMQ a MM (2)

Recientemente, International Myeloma Working Group (IMWG) ha determinado que los pacientes considerados de ultra riesgo de progresión, es decir, aquellos que presentan un riesgo de progresión aumentado al 70% a dos años, deben recibir tratamiento a pesar de estar asintomáticos. Los criterios que definen este grupo de pacientes son los siguientes (La presencia de uno de estos criterios ya define ultra alto riesgo) (2)

- Recuento de CP en medula ósea mayor al 60%
- Relación de cadenas ligeras libres mayor de 100
- Presencia de más de una lesión focal, determinada por RM

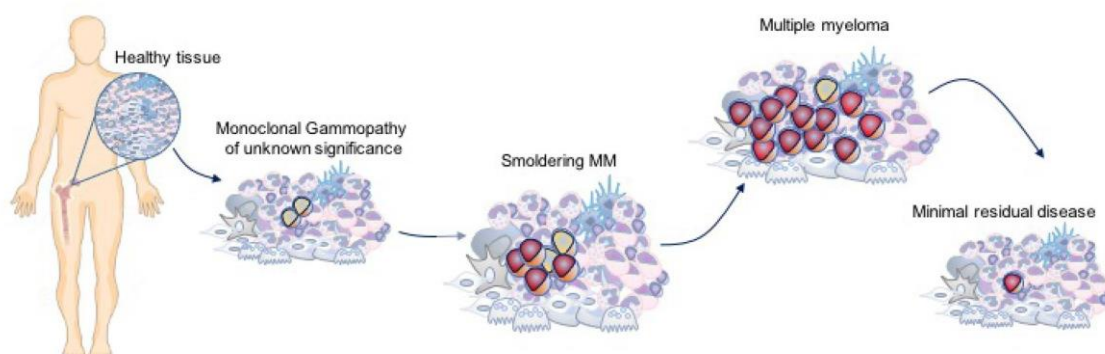


Imagen 3: Evolución del mieloma múltiple desde una condición premaligna (MGUS), pasando por un mieloma latente, hasta el desarrollo de una enfermedad sintomática manifiesta. La detección temprana y la intervención temprana en la fase de SMM con estrategias preventivas o curativas pueden ser la forma de aumentar las tasas de curación en esta compleja enfermedad (8)

1.2.PATOGENIA DEL MM Y SU MICROAMBIENTE MEDULAR.

En base a la secuenciación de la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, se ha podido comprobar que el primer evento oncogénico ocurre en el centro germinal ganglionar durante el proceso de selección de clase de isotipo e hipermutación somática, proceso propenso a sufrir mutaciones. Posteriormente, se irán sumando nuevos eventos oncogénicos en la fase post centro germinal y en medula ósea hasta producir el fenotipo tumoral. (3)

Se sabe que el microambiente en la MO juega un papel muy relevante en la producción y evolución del MM. En condiciones normales, el microambiente en la MO se encuentra dividido en 2 componentes, siendo el primero aquel que incluye a las células hematopoyéticas (LT, LB, OC, células madre, células mieloides y células NK) y a las células no hematopoyéticas (CMM, fibroblastos, OB, EC y células de Schwann). El segundo componente hace referencia a los factores no celulares, la matriz extracelular (MEC) y el medio extracelular formado por citoquinas, factores de crecimiento y quimiocinas. (6)

En los pacientes con MM, la composición de la MEC está alterada y notablemente desorganizada y se ha evidenciado que existe una remodelación de la MEC en MGUS

que posteriormente se hace más evidente al momento de progresión hacia MM sintomático.

En cuanto al componente soluble, va a ser capaz de inducir supervivencia, proliferación y migración a través de diferentes vías, siendo esencial la relación entre la interleuquina 6 (IL-6) y la vía NF-KB. Cabe mencionar con respecto a este último, que ya se han detectado mutaciones tipificadas por secuenciación de última generación (NGS) que tienen valor pronóstico en el MM. (7)

En condiciones normales, la mayor parte de la IL-6 es secretada por células precursoras mieloides, pero en el MM la adhesión de las células plasmáticas tumorales (CPT) a las células productoras de la IL-6 potencia la producción y secreción de esta citocina por medio de NF-KB, elevando los niveles de ésta dentro del microambiente de la MO. El papel de la IL-6 en la fisiología del MM es muy amplio, aumento de la degradación ósea, potencia tanto la inflamación como el escape de muerte celular, metástasis por el escape de las células tumorales a la circulación y favorece la angiogénesis tumoral. (3,6,8)

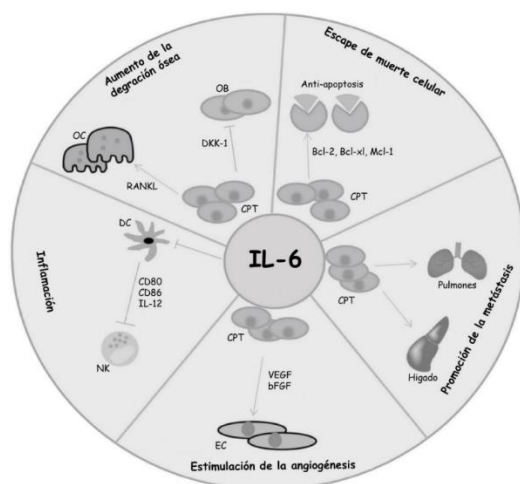


Imagen 4: Papel de la IL-6 en la fisiopatología del MM. (Tomado y modificado de Hou, J. et al., 2019) (6)

Las células plasmáticas en el MM también juegan un papel en el microambiente tumoral, puesto que alteran la homeostasis de las células estromales y su interacción con la MEC, las citoquinas y los factores de crecimiento dentro del microambiente hematopoyético. Las interacciones entre las células del MM y las células mesenquimales (MSC) son relevantes, de hecho, las MSC en el MM adquieren la capacidad de producir grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento que favorecen la acumulación y quimiorresistencia de las PC malignas. Esto produce una señalización molecular anómala que promueve la proliferación, supervivencia y migración celular, al igual que la alteración de los mecanismos de autofagia, sistema ubiquitina-proteasoma y respuesta a proteínas mal plegadas, lo que influye en la resistencia a medicamentos y progresión de la enfermedad. (6)

Además, las células plasmáticas tumorales liberan citoquinas favorecedoras de la actividad osteoclástica y antiosteoblásticas y tienen un papel importante en la

angiogénesis, a favor de la neoangiogenesis. Este es un hallazgo característico del paso de GMSI a MM y se produce principalmente por una situación de hipoxia. (3,6) La presencia de nichos en la MO dónde se encuentran los clones de células plasmáticas, ligada a una situación de hipoxia, junto con un microambiente inflamatorio, obliga a las células cancerosas a salir a circulación y buscar otros nichos de medula ósea para seguir proliferando. (9)

Alteran la homeostasis de las celulas estromales y su interacción con la MEC, citoquinas y factores de crecimiento en el microamviente hematopoyetico
Junto con las MSC producen citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento
Liberan citoquinas que favorecen la actividad osteoclástica y antiosteoblástica
Neoangiogénesis

Tabla 3: Funciones de las CP en el MM

En cuanto a las células madre multipotentes (CMM), son particularmente importantes debido a que la actividad de estas sirve de soporte para los progenitores hematopoyéticos, pueden verse involucradas en la reparación de tejidos y participan en el crecimiento y remodelación ósea. Estas células cumplen funciones de autorrenovación, explicándose como la capacidad para replicarse a sí misma y producir una célula hija capaz de diferenciarse en múltiples linajes celulares. También, sintetizan citocinas, moléculas de adhesión y proteínas de la MEC proporcionando un apoyo adecuado para la hematopoyesis y contribuyendo a la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas (CMH). Por tanto, las CMM participan en diversos procesos fisiológicos importantes para la homeostasis del organismo. Asimismo, se ha demostrado que estas células están implicadas en los procesos tumorales, incluyendo el MM, en el cual intervienen de forma activa en la progresión de la enfermedad. Las CMM asociadas al MM ayudan a las CPT en su crecimiento, supervivencia y quimiorresistencia. Se observa una relación bidireccional entre las células neoplásicas y las CMM a través de factores solubles y adhesinas, que promueven la supervivencia de las CPT por medio de la activación de diferentes vías de señalización y la secreción de factores solubles.(6)

Soporte de progenitores hematopoyéticos
Autorrenovación
Síntesis de citoquinas, moléculas de adhesión y proteínas de la MEC
Ayudan a las CPT en su crecimiento, supervivencia y quimiorresistencia

Tabla 4: Funciones de las CMM en el MM.

1.3. DIAGNÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Las gammopatías son enfermedades de compleja biología que requieren de un amplio abordaje diagnóstico; debe basarse en la sospecha clínica y debe ser apoyada por estudios de laboratorio (2):

Componente clínico

- CRAB, síndrome de hiperviscosidad.

Componente bioquímico

- Analítica completa, incluyendo B2M y creatinina en orina 24hrs.
- Determinación de los niveles séricos de inmunoglobulinas.
- Detección y evaluación del componente monoclonal con electroforesis en suero y/u orina.
- Inmunofijación en suero y orina.
- Determinación de las cadenas ligeras.

Componente morfológico

- Aspirado de médula ósea (morfología, citometría de flujo y citogenética) y biopsia.

Pruebas de imagen

- Radiografía ósea, TAC, PET y RM.

En el MM, el tratamiento no se imponía hasta la manifestación de los síntomas CRAB, pero los criterios revisados del IMWG presentan un cambio de paradigma, ya que permite el diagnóstico precoz y el inicio de la terapia antes de que se produzcan daños en los órganos diana. En el 2014 se propone una actualización con respecto al diagnóstico, el cual requiere $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales de la médula ósea o un plasmocitoma comprobado por biopsia. Esto sumado a uno o más eventos definitorios de MM: CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones ósea líticas), así como 3 biomarcadores específicos: células plasmáticas clonales de médula ósea $\geq 60\%$, proporción de cadenas ligeras libres en suero ≥ 100 y más de una lesión focal en resonancia magnética. (2)

Se deben cumplir ambos criterios
Células plasmáticas clonales > 10% o biopsia de hueso afectada o plasmocitoma extramedular
+
<u>Uno o más de los siguientes eventos definitorios:</u> A. Evidencia de daño a órgano que puede ser atribuido al desorden proliferativo de las células plasmáticas, específicamente: - Hipercalcemia: calcio sérico > 0.25 mmol/l (> 1 mg/dl) mayor al límite superior normal o > 2.75 mmol/l (> 11 mg/dl) - Insuficiencia renal: depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica > 177 µmol/l (> 2 mg/dl) - Anemia: disminución de hemoglobina > 2 g/dl por debajo del límite normal o nivel de hemoglobina < 10 g/dl - Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC o TC-PET B. Células plasmáticas clonales en médula ósea > 60% C. Afección en la relación de FLC > 100 D. Más de 1 lesión lítica en RM (mínimo de 5 mm)

Tabla 5: Criterios diagnósticos de MM. Nota: Se describen los criterios necesarios para el diagnóstico del MM (2)

Un aspecto característico de esta enfermedad es la variabilidad en la evolución clínica de los pacientes, con casos que presentan larga sobrevida con poco requerimiento terapéutico y otros que muestran rápida progresión con un incremento en la mortalidad precoz. (10) Así, la detección e intervención temprana son un requisito esencial y se asoció un beneficio significativo en la supervivencia general; el tratamiento temprano redujo el riesgo de muerte en un 46% (9)

Por tanto, cuando tenemos una sospecha clínica, ésta va a poder ser apoyada por los siguientes estudios de laboratorio y pruebas de imagen:

- **Examen citomorfológico (Medulograma)**

El examen citomorfológico de la médula ósea es obligado para diagnosticar un MM, ya que es necesario demostrar la presencia de plasmocitosis. El infiltrado, de acuerdo con los criterios más extendidos, suele ser superior al 10% (promedio de aproximadamente el 50%), pero cifras inferiores no descartan el diagnóstico si se demuestra la presencia de células plasmáticas monoclonales. Su morfología es heterogénea, debido a la posible existencia de diferentes grados de maduración. (11)

- **Estudio inmunofenotípico**

Ya hace años en 2002 fue demostrada por Rawstron et al.(12) y San Miguel et al. (13) la utilidad clínica de la citometría de flujo en el diagnóstico del MM. Desde entonces, esta técnica y, más en concreto, la detección de la enfermedad mínima residual (MDR), se ha convertido en uno de los métodos claves para la definición de una respuesta completa de alta calidad, estratificación del pronóstico y seguimiento del tratamiento.

En general, existe consenso sobre la utilidad del uso combinado de CD38 y CD138 para la identificación de CP en el MM tanto para el diagnóstico como para la identificación de MRD. De hecho, se han introducido en los últimos años terapias dirigidas con anticuerpos humanizados CD38 (Daratumumab). Sin embargo, aunque se han investigado otros muchos biomarcadores que distinguen entre CP normales /reactivas y CP del MM, por si solos no son suficientes para la discriminación clara de estas células clonales, debido a que se expresan con heterogeneidad inherente de la enfermedad y las diferencias asociadas al paciente. (14)

- **Estudio genético (FISH)**

La presencia de mutación del (17p), t(4;14), t (14;16), t (14;20), ganancia 1q o p53 se considera MM de alto riesgo. Se denomina MM de “doble hit” si existen 2 mutaciones de alto riesgo y MM de “triple hit” si coexisten 3 o más mutaciones. De la misma forma, la progresión de MGUS o mieloma latente está influenciada por el tipo de enfermedad citogenética subyacente, en concreto aquellos con translocación t(4;14), del (17p) y ganancia del 1q. (10)

Además, aproximadamente el 40% de los MM se caracterizan por la presencia de trisomías en las células plasmáticas neoplásicas (MM hiperdiploide), mientras que el resto presentan una translocación que involucra el locus de la cadena pesada de Ig (IgH) en el cromosoma 14q32. Una pequeña proporción de pacientes tiene trisomías y translocaciones de IgH y se consideran anomalías citogenéticas primarias que ocurren en el momento de MGUS. Surgen otras que se denominan anomalías citogenéticas secundarias que involucran a MYC. Tanto unas como otras, pueden influir en el curso de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. (15)

Según afirma *Zhuang* et al. (16) estas alteraciones en el FISH influyen en la mediana de la supervivencia global de los pacientes con MM. Se ha visto que, como norma general, el mieloma múltiple recién diagnosticado con riesgo estándar presenta una mediana de supervivencia global de 50,5 meses. Sin embargo, en el caso de la enfermedad de alto riesgo la mediana de supervivencia global se reduce a 24,5 meses. En consonancia, identifican que los pacientes con mieloma múltiple que presentaban amplificación 1q21, particularmente la amplificación de más de 3 copias se asocian a menor supervivencia y los pacientes con tres alteraciones de alto riesgo, reducen la mediana de supervivencia a tan solo 9 meses.

Por último, la inactivación bialélica de TP53 por la presencia simultánea de mutación de un alelo y delección del otro, también se asocia con un pronóstico infausto. Además, en consonancia con esto, La *Mayo Clinic* (2) ha desarrollado un estadiaje citogenético que nos orienta acerca del pronóstico de los pacientes de reciente diagnóstico, y aquellos pacientes que presentarán dicha alteración al diagnóstico:

- Riesgo estándar (trisomías, t(11;14), t(6;14)) lo presentarán un 75% de pacientes,
- Riesgo intermedio (t(4;14) o ganancia (1q)) representará al 10% de los pacientes
- Riesgo alto (t(14;16), t(14;20) y del(17p)) representará el 15 % de los pacientes.

EVENTOS GENÓMICOS	GENES IMPLICADOS	FRECUENCIA APROXIMADA	VALOR PRONÓSTICO
TRASLOCACIONES	Traslocaciones de IGH	60%	Neutral Adverso Adverso
	- t(11;14): <i>CCND1</i> - t(4;14): <i>FGFR3/NSD2</i> - t(14;16): <i>MAF</i>	20% 15% 5%	
ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNA)	Ganancias	40%	Neutral Adverso
	- Trisomías 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 o 21 (hiperdiploidía) 1q: <i>MCL1, CKS1B, ANP32E, BCL9</i>	60%	
	Pérdidas	40%	Neutral Adverso Adverso
	- Monosomía 13: <i>RB1, DIS3, mir15, mir16.1</i> 1p: <i>CDKN2C, MTF2, FAM46C</i> 17p: <i>TP53</i>	30% 10%	
MUTACIONES SOMÁTICAS	- Vía MAPK: <i>KRAS, NRAS, BRAF</i> - Vía NFκB: <i>CYLD, TRAF3, LBT, NIK</i> - Metabolismo del RNA: <i>DIS3, FAM46C</i> - Vía de reparación del DNA: <i>TP53, ATM, ATR</i>	45% 15% 15% 10%	Neutral Neutral Neutral Adverso

CNA (copy number alterations): alteraciones en el número de copias. DNA: ácido desoxirribonucleico. IGH (immunoglobulin heavy chain): cadena pesada de las inmunoglobulinas.

Tabla 6: Alteraciones citogenéticas más frecuentes en el MM (3)

- Técnicas de imagen

Para el diagnóstico del MM, la radiografía ósea, ha sido reemplazada por otras modalidades de imagen más sensibles como son la RM y PET/TAC con fluorodesoxiglucosa (FDG), que se han incorporado a los criterios de diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento. Esta última presenta una doble ventaja, el TAC muestra una destrucción ósea temprana y el PET una respuesta metabólica. Por tanto, estas nuevas modalidades incluidas en el diagnóstico son capaces de diferenciar con precisión el MM en etapa temprana de MGUS o SMM, teniendo también un papel clave en el pronóstico de la enfermedad. (7,9)

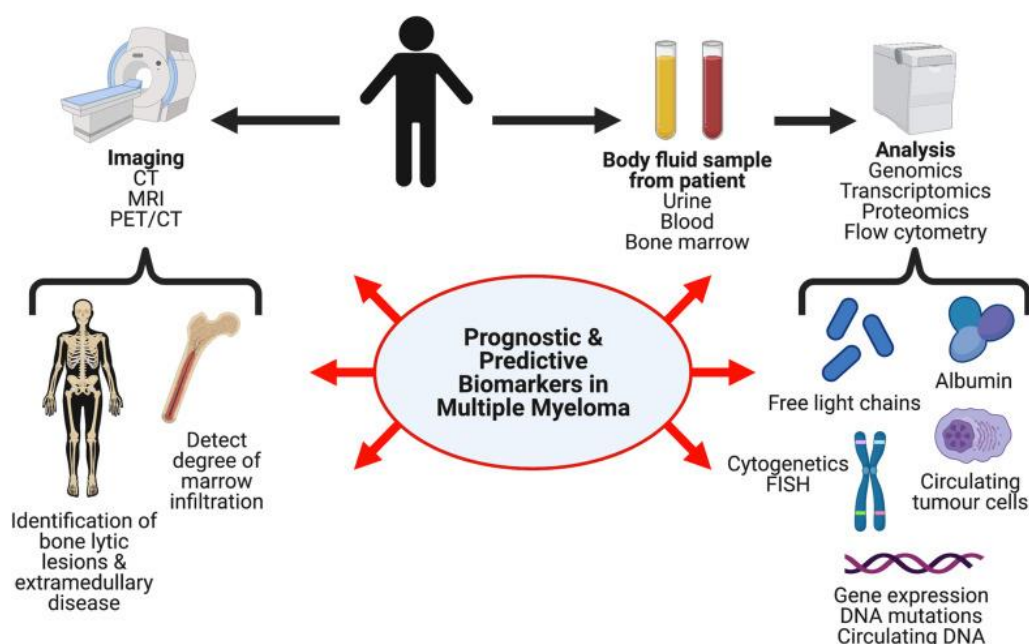


Imagen 5: Resumen de los biomarcadores predictivos y pronósticos en el mieloma múltiple (17)

1.4. PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Sistemas de estadificación pronóstica actuales

Hoy en día existen factores que nos aportan información acerca de cómo evolucionará la enfermedad en cuestión. La influencia de estos factores pronósticos en el MM se suelen medir en términos de supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), calidad de vida relacionada con salud y mortalidad precoz (MP). (10)

Estos factores han ido evolucionando desde la caracterización de la carga tumoral, utilizando sistemas clínicos de estadificación como Durie y Salmon y el sistema de estadificación internacional, hasta la evaluación de la heterogeneidad molecular y la expresión génica. El sistema de estadificación más utilizado es el sistema de estadificación internacional (ISS) que divide a los pacientes en 3 categorías de riesgo: (8)

Estadio	Criterios	Mediana de supervivencia (meses)
I	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/L}$ y albúmina sérica $\geq 3,5 \text{ g/dl}$	62
II	No cumplen criterios de estadio I ni de estadio III	44
III	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29

Tabla 7: Criterios de ISS. Nota: Variables para la estadificación pronóstica según el sistema de estadificación internacional (ISS) (8)

Sin embargo, en 2015, este sistema fue revisado (R-ISS), agregando alteraciones de riesgo genético, como son la t(4;14), t(14;16) y del(17p), junto con la adición de la lactato deshidrogenasa (LDH) (8)

Estadio	Criterios
I	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/L}$ y albúmina sérica $\geq 3,5 \text{ g/dl}$, LDH normal, sin citogenética de alto riesgo
II	No cumplen criterios de estadio I ni de estadio III
III	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/L}$, LDH aumentada, citogenética de alto riesgo: t(4;14), t(14;16) y del(17p).

Tabla 8: Criterios de R-ISS. Nota: Variables para la estadificación pronóstica según el sistema de estadificación internacional revisado (R-ISS) (8)

Tanto el ISS como el R-ISS son factores pronósticos de utilidad y muy usados en el MM, pero existen otros que también están muy asociados a la evolución y la supervivencia en el MM como son; los asociados al huésped, al microambiente tumoral, a las variables clínicas y a las características de las células tumorales.(8)

En cuanto a los factores asociados al huésped, la edad y el sexo del paciente confieren características distintivas:

→ EDAD

Debido al envejecimiento de la población en general, se espera un incremento del 57% de mieloma múltiple. Se sabe que la edad confiere un alto riesgo de adquirir tumores malignos, además de una mayor incidencia de comorbilidades, asociándose una supervivencia global reducida. Además, los pacientes de edad avanzada tienen menor tolerancia al tratamiento. (8)

→ SEXO

Según Waxman et al. (18) se observa una tasa de incidencia del mieloma múltiple un 50% más alta en hombres que en mujeres. Por otro lado, Boyd et al. (19) observan diferencias en la supervivencia al comparar por sexos, siendo también mayor en hombres (49,9 meses frente a 44,8 meses en mujeres). Esto también se asocia a mayor prevalencia de daños genéticos en mujeres, siendo por ejemplo la t(14;16) 5,7% más prevalente en mujeres que en hombres (1,6%).

Por otro lado, como ya hemos comentado, la organización del microambiente tumoral es esencial en la patogenia y expansión tumoral del MM. Se conoce bastante bien el papel de la interleucina 6 y el del factor de crecimiento similar a la insulina 1. El segundo desencadena la activación de las cascadas de fosfatidilinositol 3 kinasa AKT, siendo mediador potencial de la expansión tumoral en el mieloma múltiple.

Por otro lado, la interleucina 6, es un factor de supervivencia de las células del mieloma, cuya capacidad antiapoptótica está asociada con la expresión de las proteínas de la familia BCL-2. Esta interleucina es un potente factor de resorción ósea y puede además estar implicada en la formación de las lesiones osteolíticas. Incluso un aumento en suero de esta interleucina puede asociar un recuento elevado de células plasmáticas en la medula ósea e incremento de LDH y B2M. (8)

En cuanto a los factores asociados a variables clínicas, tiene especial interés comentar como presenta el paciente la función renal, la B2M, la LDH y por supuesto la cuantificación de cadenas pesadas y ligeras en suero. Todas estas variables al diagnóstico confieren un valor pronóstico de la enfermedad.

→ FUNCIÓN RENAL

La disfunción renal está presente entre el 20%-50% de los pacientes con MM. Se asocia con mayor carga tumoral, enfermedad agresiva, disminución de calidad de vida, desarrollo de complicaciones y aumento de la mortalidad confiriendo un mal pronóstico. (8)

Además, Peña et al (20) observan que la insuficiencia renal está asociada con LDH elevada, hipercalcemia, anemia y estadio avanzado en el ISS.

➔ BETA 2 MICROGLOBULINA (B2M)

Los valores menores de 3,5 mg/L se correlacionan con menor proliferación tumoral y menor porcentaje de células tumorales que infiltran la médula ósea. Refleja tanto la carga tumoral como la disfunción renal. Sin embargo, se sabe que el ISS conserva su importancia pronóstica en pacientes con disfunción renal, por lo que se extrapola que la B2M sigue siendo un fuerte indicador de carga tumoral, a pesar de su aumento debido a la insuficiencia renal. (8)

➔ LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)

Representa una de las variables pronósticas más relevantes en los pacientes con mieloma. Se sabe que aquellos que presentan una LDH normal presentan una mediana de supervivencia mayor que aquellos que tienen elevada la LDH. Además, para aquellos que no tienen disponible la evaluación de anomalías cromosómicas, el uso combinado junto con el ISS estratifica muy bien el riesgo de los pacientes. (8)

➔ CADENAS PESADAS Y LIGERAS LIBRES EN SUERO

Actualmente, los niveles de cadenas libres en suero se miden para ayudar al diagnóstico, respuesta al tratamiento o recaída de la enfermedad. Dado que el MM se caracteriza por una heterogeneidad clonal espacial y temporal, los niveles séricos de proteína M y de cadenas libres probablemente refleje la carga general de la enfermedad en el organismo. En cuanto al pronóstico, determinar los niveles de cadenas libres puede ser incluso más rentable que los niveles de proteína M. En cuanto a la recaída de la enfermedad, se ha visto un mayor riesgo de progresión y mortalidad cuando los niveles de cadenas libres se elevan que cuando se eleva la proteína M. (7)

Por último, comentar cómo influye las características del tumor en el pronóstico:

➔ ALTERACIONES GENÉTICAS

Inicialmente, el cariotipo fue la herramienta utilizada para este fin, para posteriormente dar paso a las técnicas de hibridación in situ (FISH). En la siguiente tabla se representan anormalidades citogenéticas y su curso clínico. Se determina que la amplificación 1q21, delección 17p, t(4;14), t(14;16) y p53 identifican un riesgo ultra alto, con ISS 3, insuficiencia renal, hipercalcemia y LDH elevada. (10,15,16)

Anormalidad citogenética	Estadio clínico de detección en el MM
Trisomías	Buen pronóstico, riesgo estándar, SG 7-10 años
t(11:14)(q13;q32)	Buen pronóstico, riesgo estándar, SG 7-10 años
t(6:14)(p21;q32)	Buen pronóstico, riesgo estándar, SG 7-10 años
t(4:14)(p16;q32)	Riesgo intermedio, SG 5 años
t(14:16)(q32;q23)	Riesgo alto, SG 3 años, relacionado a alto índice de cadenas ligeras libres e insuficiencia renal inicial
t(14:20)(q32;q11)	Riesgo alto, SG 3 años
Ganancia (1q21)	Riesgo intermedio, SG 5 años
Del(17p)	Riesgo alto, SG 3 años
Normal	Buen pronóstico, SG 7-10 años

Tabla 9: Genética de riesgo en el MM. Nota: Alteraciones más frecuentes en el mieloma que predisponen un buen, intermedio o mal pronóstico. Adaptada de Rajkumar, 2016 (21)

➔ ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (MDR)

Se define como el clon de células cancerosas que quedan remanentes a pesar del tratamiento administrado. Esta MRD representa la evolución clonal y por supuesto una posible recurrencia de la enfermedad. (9)

Existe un consenso creciente que manifiesta que la MDR es el factor pronóstico más importante en el MM. Este factor pronóstico se aplica a pacientes recién diagnosticados candidatos a trasplante, así como pacientes en recaída y refractarios a tratamiento. Los pacientes que alcanzan un estado de MRD negativo en el nivel de 10^{-5} o 10^{-6} muestran una supervivencia libre de progresión (PFS) y una supervivencia global (SG) significativamente más prolongadas en comparación con aquellos con MRD positivo. Es decir, cuanto más profunda es la MRD indetectable, más larga es la supervivencia del paciente. No obstante, un resultado negativo de MRD debe confirmarse y mantenerse durante 12 meses o más para minimizar el riesgo de falsos negativos. (9)

Se ha hecho una comparación de estos remanentes según si el paciente tenía o no genética de alto riesgo. En el estudio se incluye un total de 40 casos, 28 correspondientes a pacientes con riesgo estándar y 12 con citogenética de alto riesgo. Curiosamente se concluyó que existían más genes disregulados en los pacientes con citogenética estándar que con citogenética de alto riesgo, por lo que la citogenética estándar confiere una mayor selección clonal para resistir al tratamiento. (9)

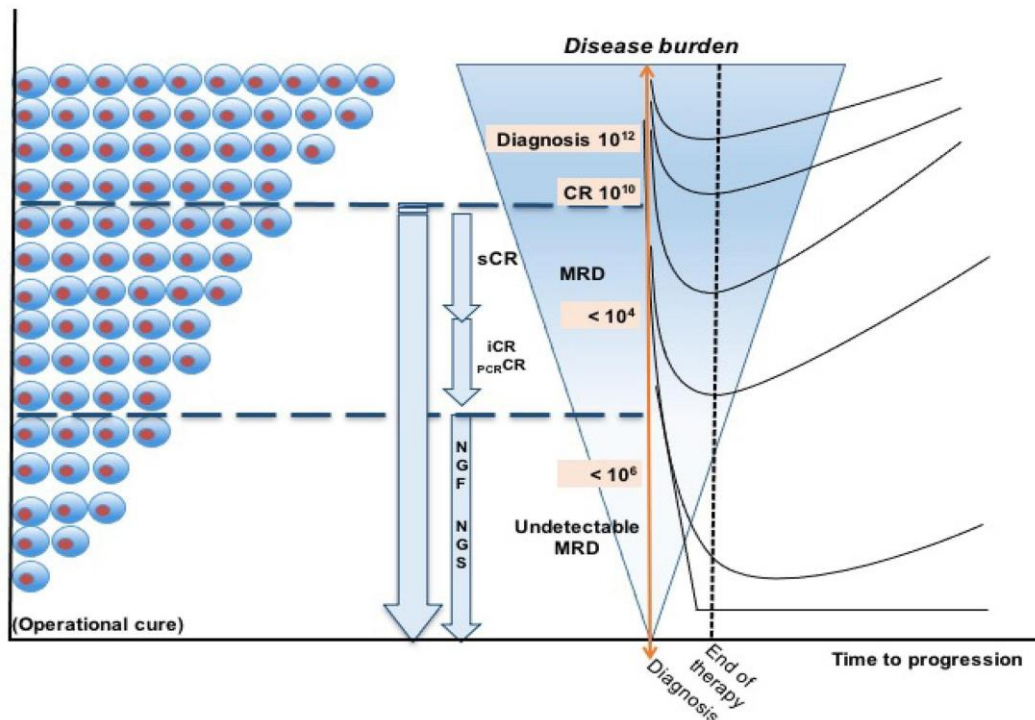


Imagen 6: Representación que ilustra la correlación entre profundidad de respuesta y supervivencia en mieloma múltiple. (CR: respuesta completa, MRD: enfermedad residual mínima, sCR: respuesta completa estricta, iCR: respuesta inmunofenotípica (nivel de sensibilidad $<10^{-6}$), PCR CR: respuesta completa evaluada por PCR (nivel de sensibilidad $<10^{-6}$), NGF: siguiente - citometría de flujo de generación, NGS: secuenciación de próxima generación). (8)

1.5. TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Según afirma un estudio de la clínica Mayo (3): la supervivencia de los pacientes con MM ha mejorado drásticamente en las últimas dos décadas, sobre todo por la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento y la mejora en el tratamiento de soporte. Así la mediana de supervivencia global ha pasado de 2,5 años a más de 6 años.

Con respecto a los pacientes con MM quiescentes, aquellos que presentan bajo riesgo o intermedio de progresar a MM, no precisan tratamiento. Sin embargo, en los MM quiescentes que presentan alto riesgo de progresión debemos considerar comenzar un tratamiento precoz para retrasar la progresión de MM activo o incluso la curación de la enfermedad. (9)

Dos estudios randomizados en fase 3 realizados por el GEM-PETHEMA y ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), apoyan este hecho. Se ha demostrado que tratando a estos pacientes con Lenalidomida y dexametasona o lenalidomida en monoterapia, se retrasa la progresión de la enfermedad. Otros estudios en fase 2 evalúan daratumumab en monoterapia, isatuximab en monoterapia u otros regímenes basados en lenalidomida y dexametasona más carfilzomib, ixazomib o elotuzumab. (4) Cabe mencionar también los buenos resultados de un tratamiento más intensivo como el

utilizado en el ensayo CESAR en pacientes con MM quiescente de alto riesgo, candidatos a trasplante a los que se les trata tempranamente con 6 ciclos de inducción con Carfilzomib, Lenalidomida y Dexametasona (KRd), seguidos de dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (ASCT), consolidación con dos ciclos de KRd y mantenimiento con Rd por dos años. El criterio principal de valoración de este estudio fue lograr un estado de MRD negativo sostenido durante cinco años en $\geq 50\%$ de los pacientes. En Estados Unidos se está realizando un estudio similar (ASCENT) con la incorporación de daratumumab. En conjunto, prevemos que la detección e intervención tempranas en SMM de alto riesgo pueden no solo contribuir a retrasar la progresión de la enfermedad a MM activo, sino también a aumentar las tasas de curación. (9). El tratamiento de primera línea del MM se adjunta en la *imagen 7*.

A. Primera línea de tratamiento en pacientes candidatos a trasplante:

Inducción

En la actualidad, la inducción se basa en triple terapia que contenga inhibidores del proteasoma (IP), inmunomoduladores (iMID) y corticoides, logrando esta pauta una tasa de respuesta superior al 90% y cabe mencionar que alrededor de un 20% negativiza MDR. En este caso la línea de elección será VRD (Bortezomib, dexametasona y lenalidomida) y como alternativa VTD (Bortezomib, dexametasona y talidomida) o CyBorD (Bortezomib, dexametasona, ciclofosfamida). Como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo se usará lenalidomida y si el paciente es de alto riesgo citogenético se usará bortezomib. (9,22)

Como otros esquemas vigentes está Bortezomib-dexametasona en el caso de insuficiencia renal con una creatinina $> 2\text{mg/dl}$ o melfalan-prednisona en paciente frágil (22)

Sin embargo, hoy en día la introducción de terapia biológica a los quimioterápicos típicos ha supuesto un gran avance. Anticuerpos monoclonales como el anti-CD 38 se combina con la pauta quimioterápica VRd y VTd (Daratumumab-VRd y Daratumumab-VTd, respectivamente)

Terapia de consolidación una vez realizado el trasplante autólogo.

Una vez se realice el trasplante, se lleva a cabo una fase de consolidación, es decir un tratamiento breve de 2-3 ciclos para mejorar la respuesta. Se ofrece la consolidación a aquellos pacientes que fueron sensibles a la terapia de inducción pero que siguen con una MDR positiva después del trasplante. (9)

Terapia de mantenimiento

El tratamiento con Lenalidomida (o Ixazomib en intolerantes) se asocia a un aumento del tiempo libre de enfermedad (24 meses) y un aumento estimado de 2,5 años en la mediana de SG según un metanálisis(23) Según el estudio FORTE (24) la adición de Carfilzomib a la Lenalidomida produce una más rápida negativización de la MDR (46 %

frente a 32 %, valor de $p = 0,04$) y una supervivencia libre de progresión mas larga (81 % vs 68% a los 30 meses, HR 0,63 y valor $p 0,026$)

B. Primera línea de tratamiento en pacientes no candidatos a trasplante autólogo:

Actualmente, también se opta por una triple terapia Daratumumab-Lenalidomida-Dexametasona. (9) Según el estudio MAIA (25) con esta combinación de fármacos, se alcanza una mediana de supervivencia libre de progresión a los 4 años del 60% de los pacientes y una mediana de seguimiento de 47,9 meses. Sin embargo, en los pacientes con citogenética de alto riesgo la mediana de seguimiento baja a 45,3 meses.

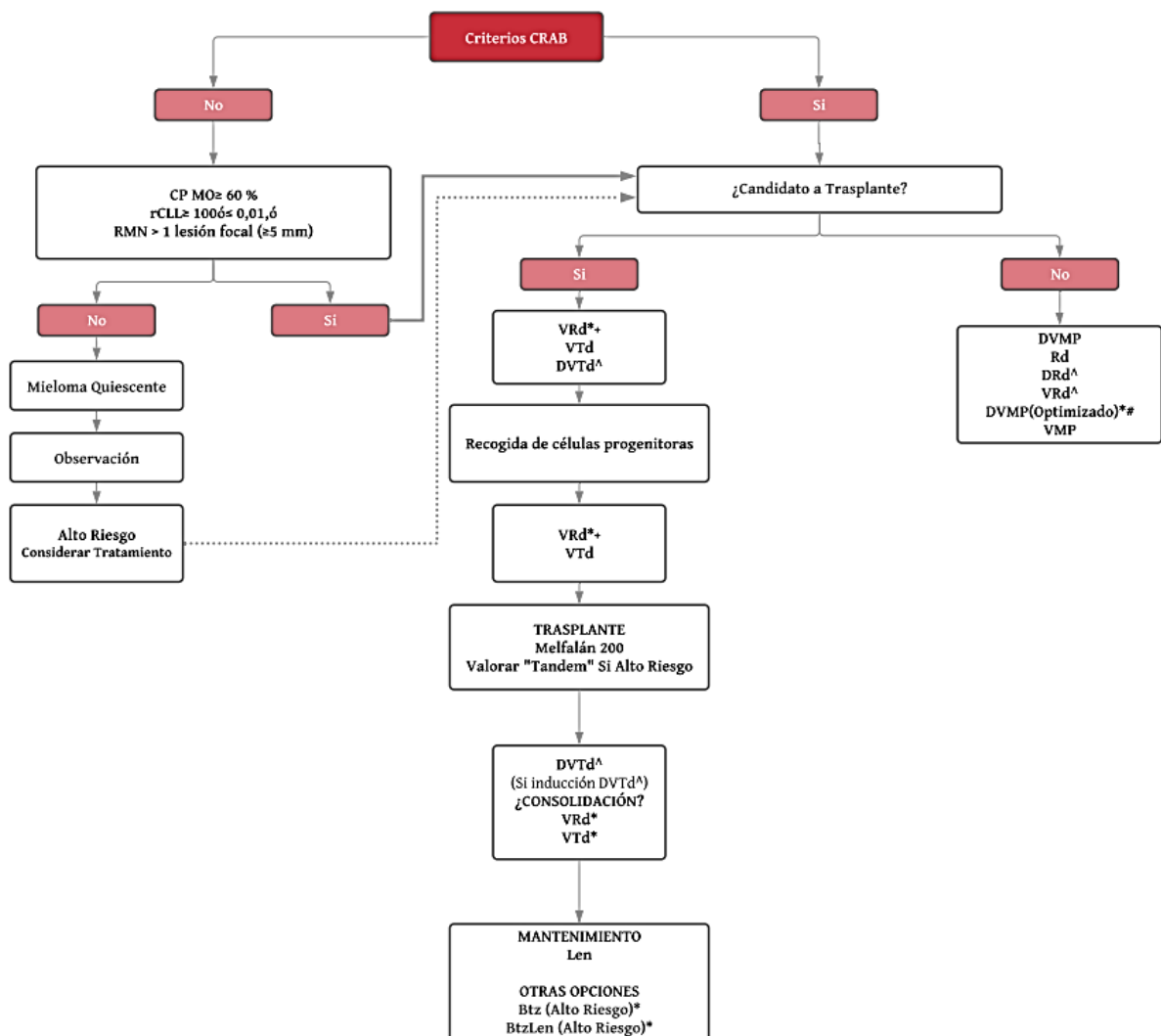


Imagen 7: Esquema de tratamiento en el MM (26)

2. SISTEMA INMUNE Y MELOMA MÚLTIPLE

El sistema inmunitario es un conglomerado de moléculas, células y tejidos que, mediante complejas interacciones, lleva a cabo la llamada vigilancia inmunológica, por la cual detecta y reacciona frente a todo aquello extraño al propio organismo, mientras que respeta y evita dañar lo propio, lo que se denomina autotolerancia. El sistema inmunitario interactúa íntimamente con los tumores y existe una relación entre ellos que puede permitir a la vez inhibir o favorecer el crecimiento tumoral. Por tanto, es el resultado de las acciones anti-tumorales y pro-tumorales lo que determinan el desenlace. (27–29)

Los nuevos mecanismos identificados que provocan el escape del ataque inmunitario incluyen: (I) la selección de variantes tumorales resistentes, también denominado inmuoedición, y (II) la formación progresiva de un entorno inmunosupresor dentro del propio tumor, que se conoce como microambiente tumoral, favorecido a su vez por la inflamación crónica. (3,6,29–31)

(I) Inmuoedición

El propio sistema inmune favorece la supervivencia de células tumorales con una menor inmunogenicidad, ya que son capaces de escapar a su reconocimiento, aunque este se encuentre completamente funcional. Se considera una variante de la vigilancia inmunológica y se divide en 3 fases: (32)

Como primer evento, la fase de eliminación, corresponde al concepto original que entendemos por inmunovigilancia del cáncer, es decir la inmunidad innata y adaptativa, trabajan en conjunto y reconocen a las células tumorales, eliminándolas con éxito. Las células tumorales que eluden la fase de inmunovigilancia progresarán a la fase de equilibrio dónde se produce la inactividad tumoral funcional mediada por el sistema inmunitario, que contribuye a la latencia de la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, la constante interacción del sistema inmune con el tumor, puede inducir la formación de células tumorales con una inmunogenicidad reducida, que tendrán una mayor capacidad de supervivencia. Por último, los tumores que ya no son susceptibles al ataque inmunitario, progresan hacia la fase de escape, dónde los subclones tumorales que sobreviven a la eliminación por la adquisición de alteraciones genéticas adicionales, comienzan a expandirse. Los mecanismos complejos de la inmunosupresión se resumen en: disfunción de linfocitos efectores, generación y movilización de células inmunosupresoras y metabolitos y citoquinas que reducen la inmunidad antitumoral. (27,30,32,33)

(II) Microambiente tumoral

La progresión de la enfermedad está drásticamente regulada por el microambiente tumoral inmunosupresor generado por factores solubles y diferentes células que residen de forma fisiológica en la MO. Por esa razón, la transición entre las etapas de la enfermedad (MGUS, MMQ) están reguladas por el microambiente. Un ejemplo de esto podría ser un tipo de células dendríticas (DC) las “Slam DC” estas células expresan el

receptor de quimiocinas CXCR4, que interactúa con CXCL12, una quimiocina muy expresada en el microambiente de la MO normal. En el MM las “Slam DC” sufren modificaciones funcionales inhibiendo la secreción de IL-12 además de un cambio en su fenotipo como la expresión de marcadores asociados a linaje monocítico CD14 y CD16 que conducen a una menor activación de LT y, por lo tanto, el escape inmunológico, haciendo que las células del MM salgan a la circulación.(6)

Este microambiente tumoral se ve influenciado a su vez por la inflamación sistémica que se produce en el contexto del MM. La inflamación es una de las marcas distintivas del cáncer y la respuesta inflamatoria asociada a tumores tiene un papel vital promoviendo la génesis de los tumores induciendo el crecimiento de las células tumorales, angiogénesis e inestabilidad genómica.

La inflamación sistémica y la respuesta inmune desencadenadas a raíz del cáncer son considerados componentes críticos tanto para la progresión tumoral como para el desarrollo del microambiente tumoral. (10,34–36)

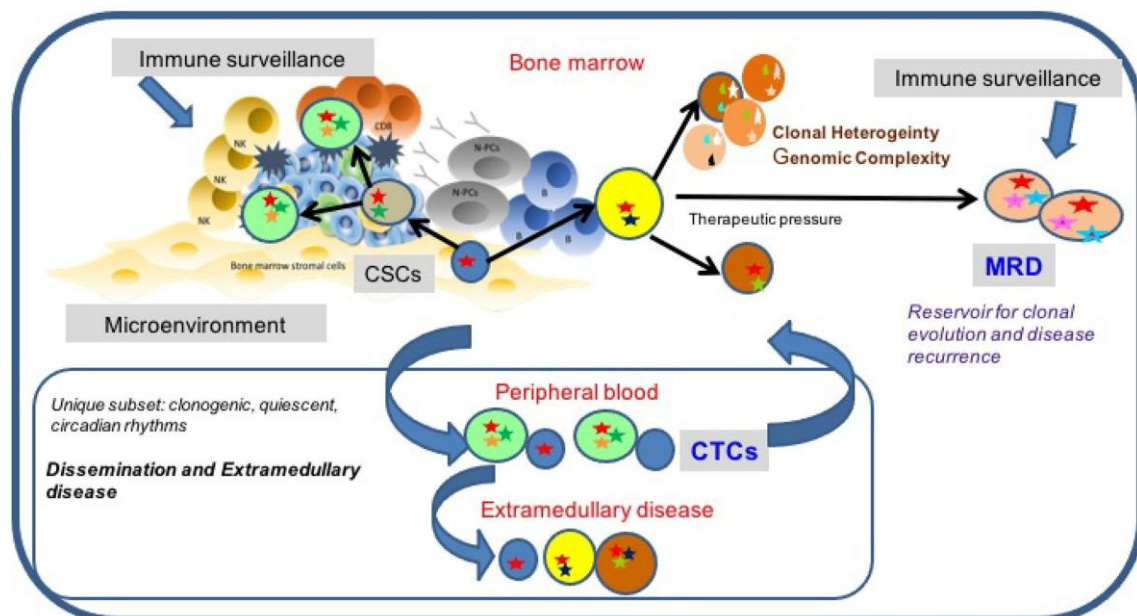


Imagen 8: Patogenicias del mieloma múltiple: las células tumorales circulantes (CTC) y los clones de enfermedad residual mínima (MRD) representan clones agresivos que impulsan la diseminación y la resistencia de la enfermedad. (CTC: células tumorales circulantes, N-PC: células plasmáticas normales, NK: células NK-, B: linfocitos B, CD8: células T CD8+, MRD: enfermedad residual mínima, CSC: células madre cancerosas). (8)

Para el desarrollo y progresión de todas las neoplasias malignas y por supuesto también en el mieloma múltiple, las células han de conseguir evitar la inmunovigilancia. Se cree que la enfermedad adquiere esta capacidad en el paso de GMSI a MM. En este sentido se ha constatado la presencia de una respuesta específica antitumoral de células T en pacientes con GMSI, en contraposición de esta respuesta ausente en pacientes con MM. (37–39)

Las alteraciones del sistema inmune forman parte de la relación del tumor con el microambiente tumoral. Por tanto, podemos evidenciar dichas alteraciones en diferentes tipos celulares del sistema inmune, especialmente linfocitos T, células dendríticas y linfocitos B. (37)

Células dendríticas

Como sabemos estas células son consideradas como células presentadoras de antígeno y están en íntima relación con los linfocitos T. Sin embargo, las células dendríticas de pacientes con MM pierden la capacidad de presentar el idiotipo tumoral a los linfocitos T. Además, hay una disminución del número de precursores mieloides de células dendríticas en sangre, disminución de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II HLA DR y una disminución de la expresión de moléculas de co-estimulación como CD40 y CD80. (40)

Linfocitos T

A pesar de que el MM es una neoplasia de células B, las principales alteraciones del SI se sitúan en estas células. Hay una disminución de los linfocitos CD4+, más marcada en los linfocitos T Helper Naive (CD45RA+). Consecuentemente, el cociente CD4/CD8 está disminuido y se evidencia una inversión del cociente Th1/Th2 como consecuencia de la disminución de los linfocitos Th1.

La alteración más relevante es la relación entre los linfocitos T reguladores (Treg) y los linfocitos T helper 17 (Th17). Los Treg juegan un papel importante en la preservación de la autotolerancia y modulación de la respuesta inmune global frente a infecciones y células tumorales. Los Th17 actúan en la protección de infecciones fúngicas y por parásitos, además de participar en reacciones inflamatorias y autoinmunidad. Se produce un desequilibrio en la producción de Treg, que disminuye notablemente, frente a Th17, que está aumentada. Los factores mencionados que parecen tener más peso son el Transforming Growth Factor B (TFG- β), interleuquina 6(IL-6) y IL17, presentes en grandes cantidades en la MO de pacientes con MM.

Por tanto, la expansión de linfocitos Th17 junto con los niveles elevados de IL-17 producen una supresión de la respuesta inmune, protegen a la célula plasmática del ataque de linfocitos citotóxicos y promueven la supervivencia y crecimiento de las CPs. Por su parte, la disminución de Treg y la disfunción de los mismos, llevan a una importante deficiencia del SI en el MM (3)

Linfocitos B

Existe una disminución de los linfocitos B CD19+ tanto en sangre periférica como en médula ósea de los pacientes con MM comparado con los controles sanos. Como reflejo de esta disminución, en la mayoría de los pacientes con MM (85-95%) al diagnóstico existe una disminución de las Ig policlonales de isotipo diferente a la Ig afectada. Esto es lo que conocemos como inmunoparesia y condiciona una peor supervivencia global. Es más, se ha constatado que la inmunoparesia es un marcador

pronóstico bastante eficaz para el desarrollo de MM sintomático, cómo se explicará más adelante. (3)

Todas estas alteraciones del SI presentes al diagnóstico están producidas principalmente por la CP del MM e indirectamente por el microambiente medular. Consecuentemente, al tratar la enfermedad y disminuir el número de CPs del MM pueden revertir y volver a la situación basal, aunque no siempre ocurre. Por otro lado, las alteraciones del sistema inmune van a motivar, además de la pérdida de inmunovigilancia tumoral, a una mayor propensión a infecciones tanto víricas como bacterianas. (3)

3. INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y MIELOMA MÚLTIPLE

Numerosos estudios se han focalizado en la investigación de marcadores eficaces para medir esta inflamación sistémica. Estos marcadores incluyen la proteína C reactiva (PCR), la albúmina y la ratio neutrófilo-linfocito (NLR) y plaqueta-linfocito.

En primer lugar, la NLR refleja directamente el balance entre la neutrofilia y la linfopenia, demostrado como reflejo directo del grado de estado inflamatorio protumoral. Esto es debido a que la respuesta inmune innata en respuesta a la inflamación sistémica producida por las células tumorales del MM, se presenta clínicamente como neutrofilia y linfopenia relativa. La neutrofilia es inducida por migración de neutrófilos, estimulación de progenitores por los factores de crecimiento y apoptosis retardada. Por su parte, los mecanismos responsables para la linfopenia incluyen la redistribución de linfocitos dentro del sistema linfático y principalmente, la aceleración de la apoptosis. Un elevado NLR se ha referenciado como indicador de mal pronóstico, especialmente asociado a niveles elevados de B2-microglobulina. Además, un aumento de B2M además de reflejar una alta carga tumoral mielomatosa, está relacionada con una disminución de la función renal (10,34–36)

Un NLR > o igual a 2 tiene un impacto pronóstico negativo en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión en pacientes ancianos con MM o en estadios avanzados de la enfermedad. El nivel elevado de NLR puede predecir un mal resultado clínico en MM. (41)

Las células tumorales del MM inducen selectivamente linfopenia y trombocitopenia pero tienen menos impacto en células mieloides, especialmente monocitos. Pacientes de mieloma de reciente diagnóstico se caracterizan por un elevado NLR y MLR (monocito-linfocito). La suma de elevados NLR y MLR y el descenso en el PLR se asocian a características clínico-patológicas desfavorables y por tanto tienen un impacto negativo en la supervivencia del MM. (10,35)

Las células del MM no pueden simplemente desplazar a las células hematopoyéticas sobre la infiltración medular, pero pueden modular selectivamente el microambiente medular. Las células derivadas de monocitos son muy importantes tanto para supervivencia del MM como para el escape inmune. Especialmente, macrófagos,

células supresoras mieloides y células dendríticas son las que juegan ese papel crucial para la supresión inmune en el MM. Estas células son reclutadas por células del mieloma para crear un microambiente inmunosupresivo para la supervivencia tumoral, lo que explica por qué los pacientes tienen niveles normales de monocitos a pesar de la invasión medular. Los monocitos activados promueven la situación de privilegio inmune y la progresión de la enfermedad a través del PD-L1, razón que podría explicar que las células del MM preserven selectivamente un pool de células precursoras mieloides. (10,35)

HIPÓTESIS

La hipótesis de la que parte este estudio es que la ratio neutrófilo linfocito (NLR) en el MM de nuevo diagnóstico puede ser un marcador de una situación de inflamación e inmunosupresión basal en esta enfermedad, y puede estar relacionada con múltiples variables clínicas. Además, podría tener un impacto en el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

OBJETIVOS

- Analizar el valor de la NLR en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico y su posible implicación pronóstica en términos de SG
- Evaluar la relación de la NLR con diferentes variables al diagnóstico (sexo, edad, tipo de mieloma, ISS, R-ISS ...)
- Analizar la potencial influencia de los tratamientos recibidos (quimioterapia vs nuevos fármacos) en el impacto pronóstico de la NLR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para intentar responder las preguntas de nuestros objetivos diseñamos un estudio sobre un total de 342 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en el Hospital Marqués de Valdecilla desde 1 Enero 2011 a 31 Diciembre 2022. Se obtuvieron los datos considerados más relevantes de la historia clínica a través del “Visor Corporativo” del Servicio Cántabro de Salud para satisfacer los objetivos del trabajo, que se establecieron al inicio del mismo. Para ello, hemos realizado una base de datos en Excell que posteriormente se exportó a SPSS, con las siguientes variables de cada uno de los pacientes:

- Valores de neutrófilos y linfocitos, para determinar la ratio neutrófilo/linfocito.
- Valores de albumina y B2microglobulina para determinar el ISS, además de la LDH y la citogenética para determinar el R-ISS.
- Valores de creatinina, hemoglobina y calcio (síntomas CRAB)
- Cuantificación en suero del componente monoclonal.
- Cuantificación de los niveles de inmunoglobulinas G, A y M
- Cuantificación de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero.
- Cuantificación de componente monoclonal en orina (Proteinuria de Bences-Jones)
- Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea según el medulograma.
- Tratamiento de primera línea recibido, que agrupamos en 3 grupos: tratamiento sintomático, tratamiento quimioterápico (inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y combinación de inhibidores de proteasoma e inmunomoduladores) y por último tratamiento incluyendo anticuerpos monoclonales.

Con estos datos hemos ido comparando distintas variables:

- En primer lugar, se ha procedido a realizar un análisis descriptivo de cada una de las variables
- A continuación, se ha estudiado la supervivencia en función del sexo, edad, LDH, ISS, R-ISS, tipo de tratamiento de primera línea y fundamentalmente, la NLR.
- La NLR además se ha comparado con las distintas variables clínicas.
- Se ha comparado la supervivencia global en función de la NLR, según un punto de corte establecido como normal según nuestro laboratorio. Además, se ha comparado la supervivencia según los grupos creados en las distintas variables.
- Se ha comparado la NLR en función de los pacientes tratados con quimioterapia o mononoclonal, para poder observar si alguno de los tratamientos puede modificar el potencial impacto pronóstico de la NLR.

RESULTADOS

Tras la recogida de los datos se procedió a realizar su análisis estadístico. En primer lugar, se elaboró el análisis descriptivo de la población de estudio:

Estadística descriptiva

En SPSS se han recogido variables de una n= 342 pacientes. El análisis descriptivo se puede observar en la tabla (10).

Se han incluido 194 varones (56,7%) y 148 mujeres (43,3%) con una mediana de edad de 74 años y un rango de 41-96 años. La supervivencia (meses) de los pacientes presenta una mediana de 30,5 meses con un rango 0-144 meses. De los 342 pacientes, 150 (43,9%) son éxitus y 192 (56,1%) siguen vivos.

En cuanto a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, el 55% de los pacientes presentaban un mieloma IgG y 24% un mieloma IgA. Aquellos pacientes con un mieloma tipo IgG, presentan una mediana de esta inmunoglobulina de 3330 mg/dl con un rango 549 – 10.041 y aquellos mielomas tipo IgA presentan una mediana de 2.435 mg/dl con un rango 182 – 8.060 mg/dl.

En cuanto a los síntomas CRAB, 182 pacientes (53,2%) presenta algún síntoma y 160 pacientes (46,8%) no presenta ninguno al diagnóstico. La mediana de Calcio es de 9,4 mg/dl con un rango 7 – 15,80 mg/dl, teniendo un calcio mayor o igual a 11 mg/dl un 7,6% de los pacientes. La mediana de creatinina es 0,98 mg/dl con un rango 0,38 – 14,63 mg/dl, teniendo una creatinina mayor o igual a 2 mg/dl un 19,9 % de los pacientes. La mediana de hemoglobina es 11 g/dl con un rango de 3,4 – 17,9 g/dl, teniendo una hemoglobina menor o igual 10 g/dl un 38,9% de los pacientes.

Si analizamos otros datos: en cuanto a la albúmina, la mediana es de 3,8 g/dl con un rango 1,9 – 5,10 g/dl y un 29,4% presenta un valor inferior a 3,4 mg/dl, la LDH presenta una mediana de 175 U/L con un rango de 70 – 1396 U/L, estando elevada en un 25% de los pacientes. La B2M presenta una mediana de 4,18 mg/dl con un rango de 0,21 –

68,30 mg/dl y un 59% de los pacientes presenta un valor superior a 3,5 mg/dl. Los pacientes con proteinuria de Bences Jones (199 pacientes) presenta una mediana de 207,5 con un rango de 0 – 11.200 mg/dl.

En cuanto a la citogenética de alto riesgo, sin tener en cuenta el 1q, 34 pacientes (11,7%) la presentan y 257 pacientes (88,3%) no. Si tenemos en cuenta la citogenética de alto riesgo incluyendo el 1q, 113 pacientes (39,4%) la presentan y 175 pacientes (60,8%) no.

En cuanto al ISS, se ha podido recoger esta variable de un total de 315 pacientes, presentando los siguientes resultados:

- 97 de los pacientes (30,8%) presenta un ISS 1
- 91 de los pacientes (28,9%) presenta un ISS 2
- 127 de los pacientes (40,3%) presenta un ISS3

En cuanto al R-ISS se ha podido recoger esta variable de un total de 286 pacientes, presentando los siguientes resultados

- 62 de los pacientes (21,7%) presenta un R-ISS 1
- 177 de los pacientes (61,9%) presenta un R-ISS 2
- 47 de los pacientes (16,4%) presenta un R-ISS 3

Tabla 10: Características descriptivas de las variables a estudio

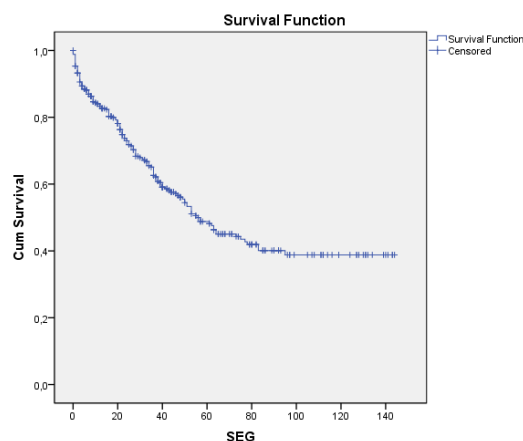
CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES	
Edad, años	
Mediana (rango)	74 (41-96)
≥ 65, n (%)	259 (75,7)
Sexo, n (%)	
Hombres	194 (56,7)
Mujeres	148 (43,4)
Tipo de mieloma, n (%)	
IgG	188 (54,7)
IgA	82 (24)
IgD	4 (1,2)
Bence-Jones	67 (19,6)
Oligosecretor	2 (0,6)
Dosificación de Ig patológica - Mediana (rango)	
MM IgG	3.330 (549 - 10.041)
MM IgA	2.435 (182 – 8.060)
Proteinuria Bences Jones	
Mediana (rango)	207,5 (2 – 11,200)
CRAB al inicio del tratamiento, n (%)	
SI	182 (53,2)
NO	160 (46,8)
ISS, n (%)	
1	97 (30,8)
2	91 (28,9)
3	127 (40,3)

R-ISS, n (%) 1 2 3	62 (21,7) 177 (61,9) 47 (16,4)
Hemoglobina Mediana (rango) </= 10 mg/dl, n (%)	11 (3,4 – 17,9) 133 (38,9)
Creatinina Mediana (rango) >/= 2 mg/dl, n (%)	0,98 (0,38 – 14,63) 68 (19,9)
Calcio Mediana (rango) >/= 11 mg/dl, n (%)	9,4 (7- 15,80) 26 (7,6)
B2Microglobulina Mediana (rango) > 3,5 mg/dl, n (%)	4,18 (0,21 – 68,30) 183 (59)
Albúmina, Mediana (rango) </= 3,4 mg/dl, n (%)	3,8 (1,9 – 5,10) 100 (29,4)
LDH, Mediana (rango) LDH elevada	175 (70 - 1396) 25%
Citogenética de alto riesgo IMWG, n (%) SI NO Missing	34 (9,9) 257 (75,1) 51 (14,9)
Citogenética de alto riesgo IMWG y/o 1q+, n (%) SI NO Missing	113 (33) 175 (51,2) 54 (15,8)

Estadística inferencial:

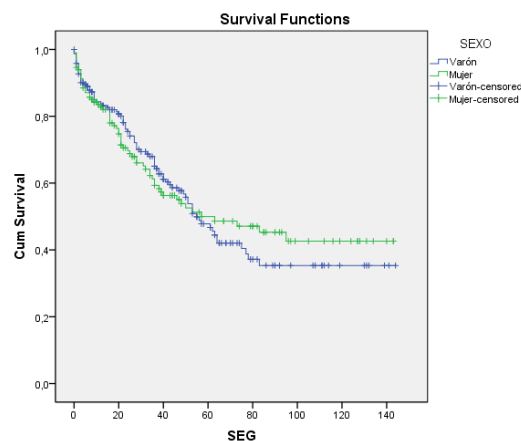
Análisis de Supervivencia (KAPLAN MEIER)

La curva de supervivencia global de nuestros pacientes es la que se muestra a continuación. Presentan una mediana de supervivencia (meses) 56 meses [42-70]



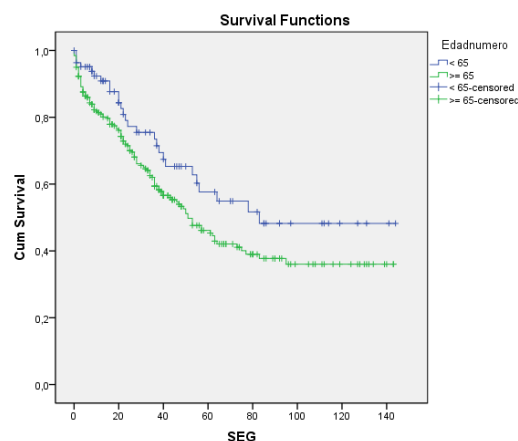
Al comparar la supervivencia respecto al sexo, el hecho de ser hombre o mujer no conlleva diferencias significativas, con un nivel de significación $p=0,88$. La mediana de supervivencia (meses) en varones es de 55 meses [45-65] y la mediana en mujeres es de 57 meses [42-70]

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
<u>Hombres</u>	55 meses [45-65]
<u>Mujeres</u>	57 meses [42-70]
$p=0,88$	



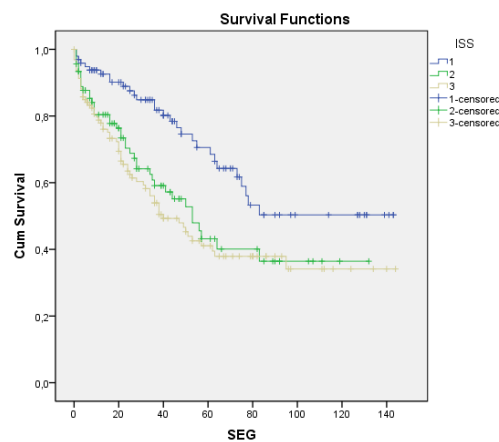
Al comparar la supervivencia con respecto a la edad (≥ 65 años VS < 65 años), vemos que tener mayor o igual a 65 años afecta a esta, con una significación estadística de $p=0,05$. La mediana de supervivencia en menores de 65 años es de 83 meses y en mayores o igual de 65 años la mediana de supervivencia es de 51 meses [39-63].

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
<u>≥ 65 años</u>	51 meses [39-63]
<u>< 65 años</u>	83 meses
$p=0,05$	



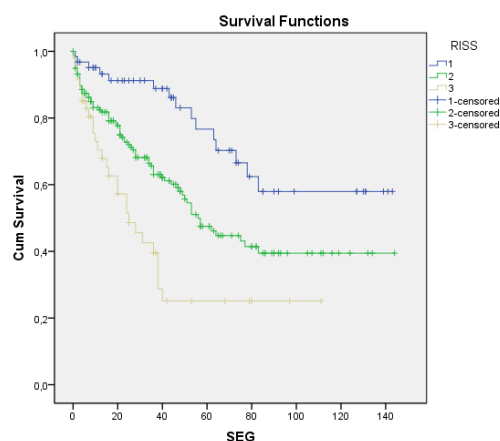
Al comparar la supervivencia con respecto al ISS, vemos que existen diferencias significativas entre los distintos niveles de esta, con una significación estadística de $p=0,001$. Con ISS 1 la mediana de supervivencia (meses) no es alcanzada (seguimiento de 36 meses), con ISS 2 la media de supervivencia es de 53 meses [39-67] y con ISS 3 la media de supervivencia es de 40 meses [26-54].

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
<u>ISS 1</u>	No alcanzada con una mediana de seguimiento de 36 meses.
<u>ISS 2</u>	53 meses [39-67]
<u>ISS 3</u>	40 meses [26-54]
p=0,001	



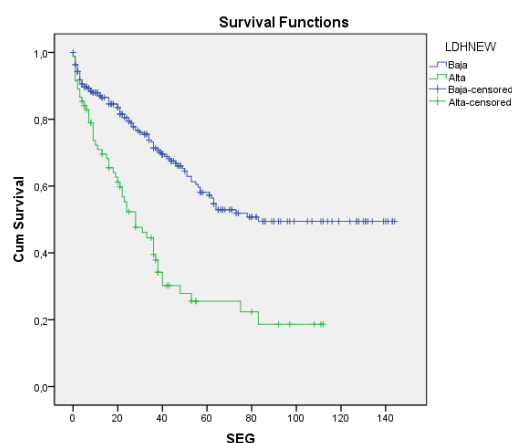
Al comparar la supervivencia con respecto al R-ISS, vemos que con una $p \leq 0,001$ de significación estadística, aquellos que presenta un R-ISS 3 presentan una menor supervivencia que aquellos con un R-ISS 2 y R-ISS1. En aquellos con R-ISS 1 la mediana de supervivencia no es alcanzada (seguimiento de 36 meses), aquellos con R-ISS 2 la mediana de supervivencia es de 56 meses [44-68] y aquellos con un R-ISS 3 la mediana de supervivencia es de 25 meses [13-37]

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
<u>R-ISS 1</u>	No alcanzada con una mediana de seguimiento de 36 meses.
<u>R-ISS 2</u>	56 meses [44-68]
<u>R-ISS 3</u>	25 [13-37]
P<=0,001	



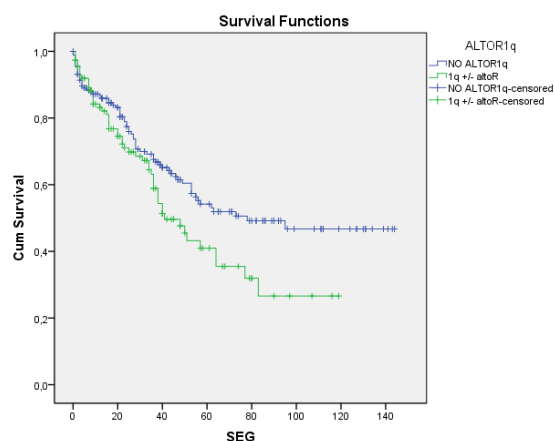
Al comparar la supervivencia con la LDH, podemos observar que aquellos que presentan una LDH alta presentan menor supervivencia, con una significación estadística de $p \leq 0,001$. Aquellos con LDH alta presentan una media de supervivencia de 41 meses [32-51] y aquellos que presentan una LDH baja presentan una mediana de supervivencia de 88 meses [79-97].

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
<u>LDH alta</u>	41 meses (IC95%:32-51)
<u>LDH baja</u>	88 meses (IC95%:79-97)
P<=0,001	



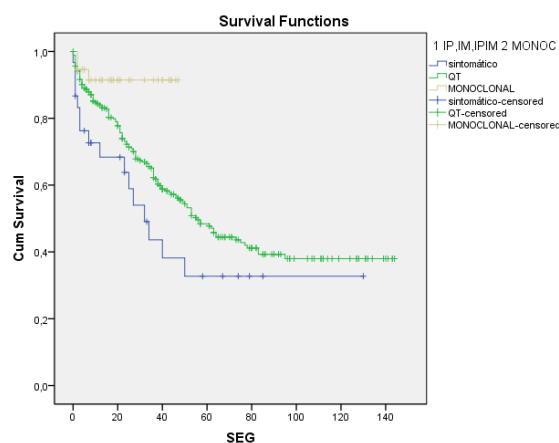
Al comparar la supervivencia con presentar o no citogenética que incluya el 1q, vemos que cuando los pacientes las presentan, la supervivencia es menor, con una $p = 0,04$, es decir estadísticamente significativa.

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
<u>Citogenética de alto riesgo IMWG y/o 1q</u>	41 meses [30-52]
<u>No Citogenética de alto riesgo IMWG y/o 1q</u>	78 meses
p=0,04	



Al comparar la supervivencia con el tipo de tratamiento de primera línea, vemos que cuando el tratamiento es sintomático, la supervivencia es menor. Cuando el tratamiento de primera línea lleva incluido un anticuerpo monoclonal, la supervivencia de los pacientes crece de manera considerable, con una $p = 0,013$, es decir, estadísticamente significativa. La mediana de supervivencia con el tratamiento sintomático es de 32 meses [20-44], la mediana de supervivencia con quimioterapia es de 56 meses [46-66] y la mediana de supervivencia incluyendo un anticuerpo monoclonal es no alcanzada, con una mediana de seguimiento de 36 meses.

Variable	Mediana de supervivencia (meses)
<u>Sintomático</u>	32 meses [20-44]
<u>Quimioterapia</u>	56 meses [46-66]
<u>Quimioterapia más monoclonal</u>	No alcanzada con una mediana de seguimiento de 36 meses.
p=0,013	



PAPEL DE LA RATIO NEUTRÓFILO/LINFOCITO

Nuestra principal variable a estudio es la NLR, que en una n=342 pacientes, presenta una mediana de 2,24 con un rango (0,5-51,4). La mediana de neutrófilos en valores absolutos es de 3,4 con un rango 0,05 - 22,9 y la mediana de linfocitos es de 1,53 con un rango 0,10 - 8,40.

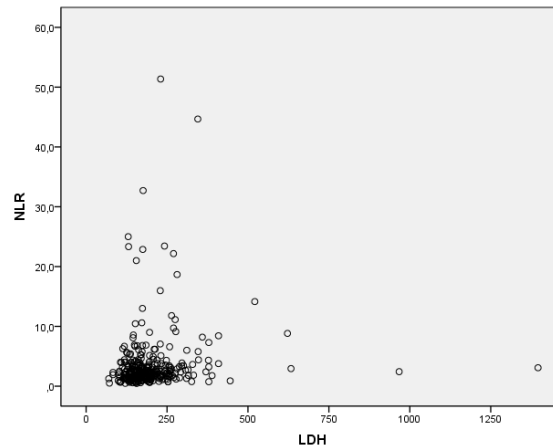
Considerando un punto de corte de 2,5 en nuestro estudio, presentan un 59,9% una NLR menor a 2,5 (205 pacientes) y un 40,1% una NLR superior a 2,5 (137 pacientes).

En primer lugar, analizaremos la NLR de forma descriptiva, en función del punto de corte que hemos establecido. En la última columna de la tabla se representa el nivel de significación estadística. Como podemos observar, el nivel de p se encuentra en cada una de las variables, menos en aquella correspondiente al tratamiento, debido a que la NLR es previa a este:

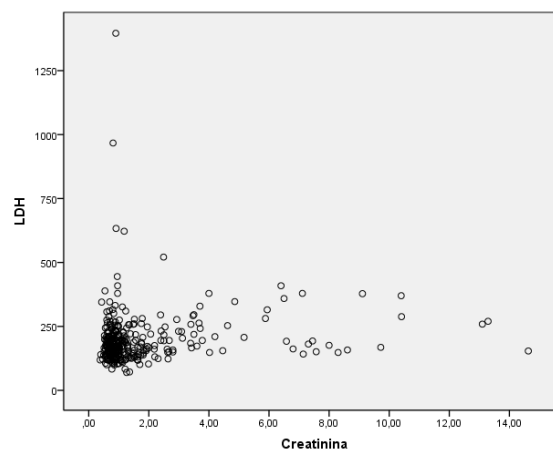
	NLR<2.5	NLR>2.5	p
Sexo			
Varón	53%	61%	0,22
Mujer	47%	39%	
Edad (mediana, SD)	74 (11,15)	74 (13)	0,51
LDH (mediana, SD)	170 (80,7)	185 (138)	0,02
Albumina (mediana, SD)	3,8 (0,56)	3,6 (0,70)	0,02
B2M (mediana, SD)	3,8 (8)	5,1 (8)	0,21
Creatinina (mediana, SD)	0,89 (1,6)	1,2 (2,6)	0,04
Hemoglobina (mediana, SD)	11,2 (2,06)	10,4 (2,23)	0,5
ISS (n, %)			0,05
1 n, %	68, 35,8%	29, 23,2%	
2	54, 28,4%	37, 29,6%	
3	68, 35,8%	59, 47,2%	
R-ISS (n, %)			0,007
1	43, 24,9%	19, 16,8%	
2	108, 62,4%	69, 61,1%	
3	22, 12,7%	25, 22,1%	
Alto Riesgo 1q	44,3%	31,6%	0,7
Alto Riesgo	14,9%	6,9%	0,6
Tipo de mieloma			0,9
IgG	53,7%	56,2%	
IgA	24,9%	22,6%	
Tratamiento 1ª línea			
Sintomático	7,3%	10,9%	
QT	79,5%	81,8%	
Monoclonal	13,2%	7,3%	

Gráficas de correlación de Pearson:

La carga tumoral, está representada entre otras, por la LDH. Al compararla con la NLR, podemos deducir que cuando tenemos un elevado nivel de inmunosupresión basal ($NLR > 2,5$), la carga tumoral también está aumentada (LDH alta).



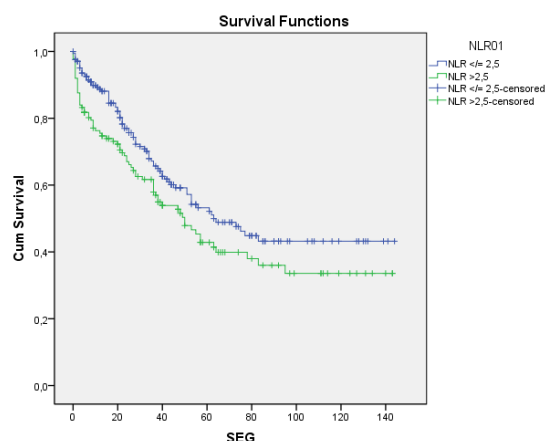
Si comparamos la LDH con la función renal, podemos observar que aquellos pacientes con alta carga tumoral, presentan valores de creatinina mayor (media de 2,4 mg/dl en comparación con 1,5 mg/dl). Además, de estar relacionados ($p=0,05$), podemos ver en la gráfica que su correlación es directa, es decir cuando la LDH sube, la creatinina también lo hace.



PAPEL DE LA NLR EN LA SUPERVIVENCIA

Al comparar la supervivencia global con la NLR, podemos observar que aquellos que presentan una NLR > 2,5 presentan una menor supervivencia, con una significación estadística de $p=0,045$. Aquellos con NLR menor o igual a 2,5 presentan una mediana de supervivencia de 63 meses [45-81] a diferencia de aquellos que presentan una NLR mayor a 2,5 que presentan una mediana de supervivencia de 50 meses [37-63].

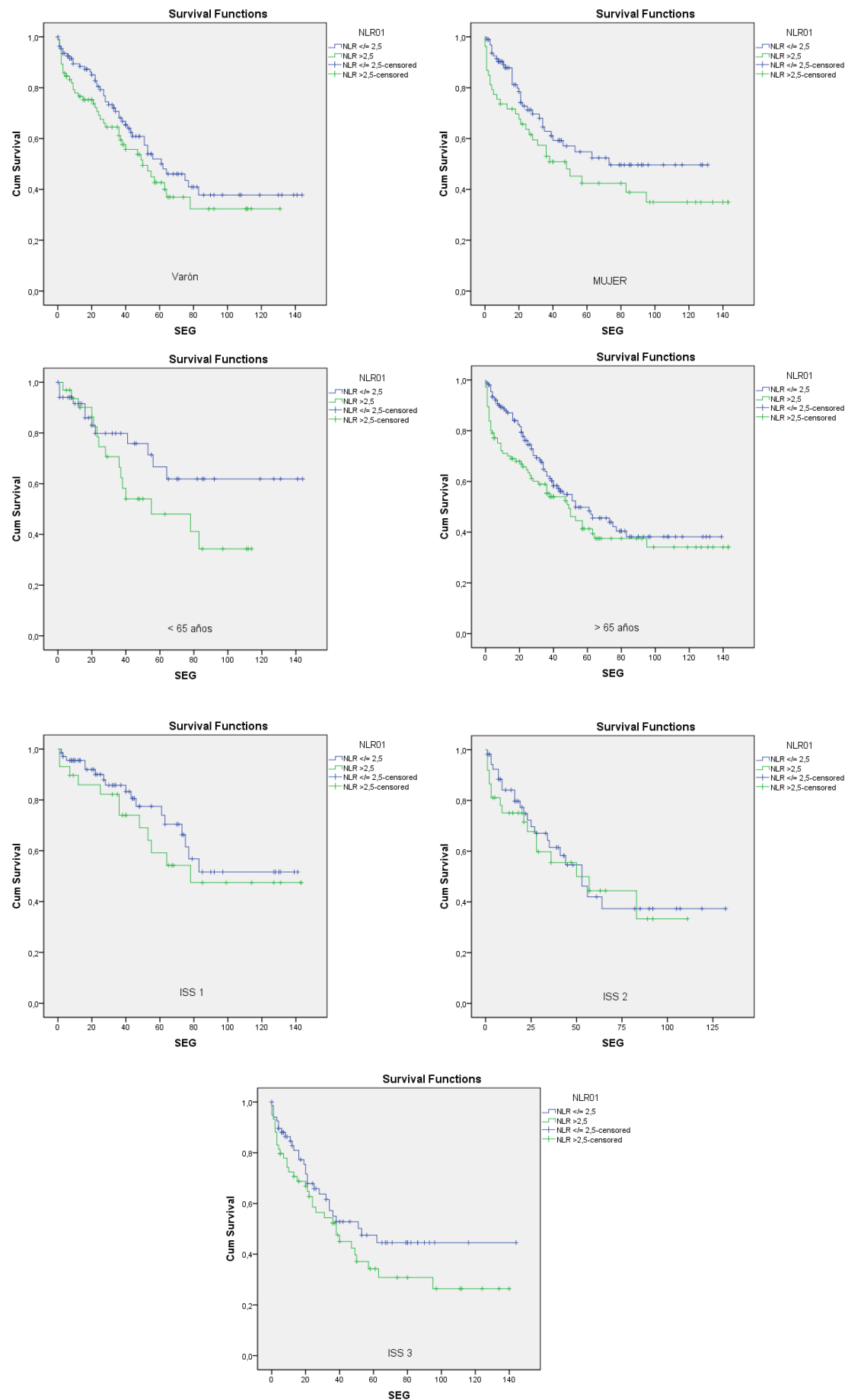
Variable	Mediana de supervivencia (meses, SD)
<u>NLR ≤ 2,5</u>	63 meses (9,34)
<u>NLR > 2,5</u>	50 meses (7)
p=0,045	

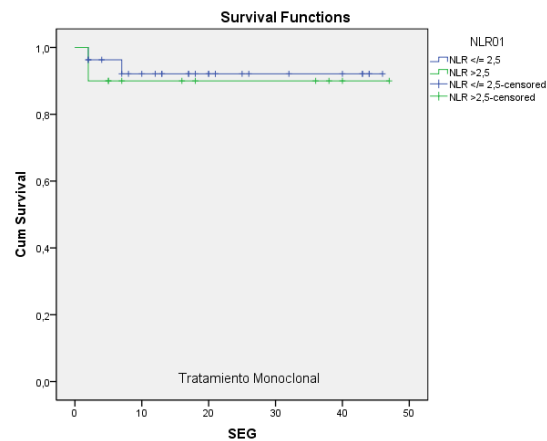
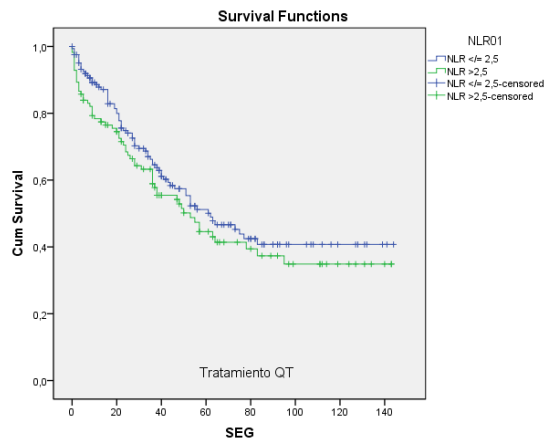
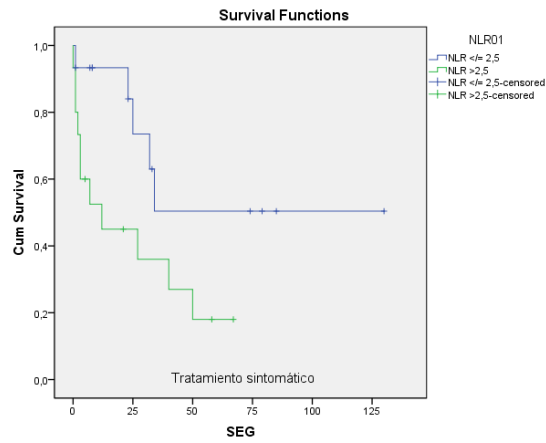
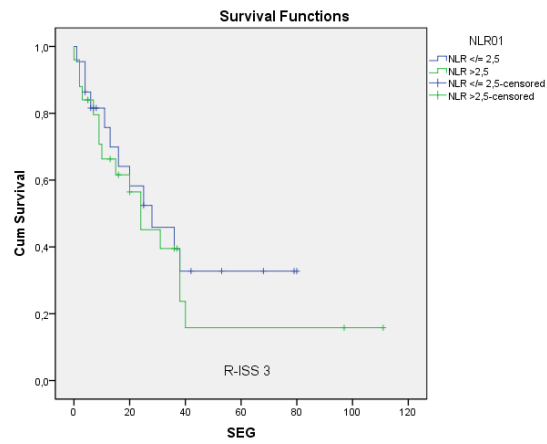
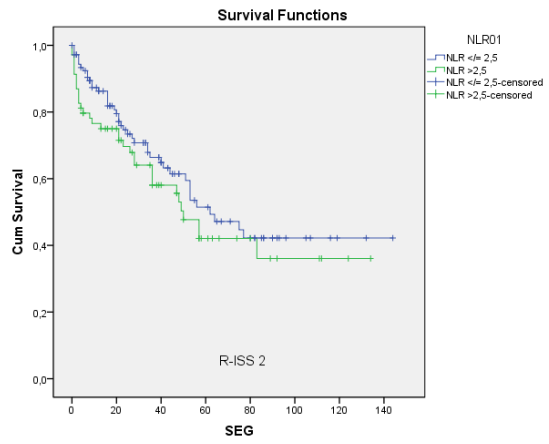
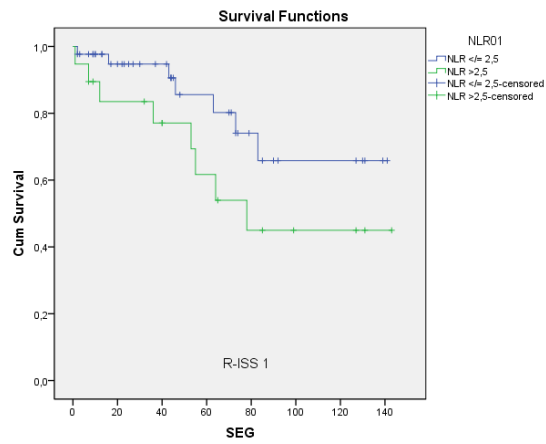


En cuanto a la supervivencia por grupos (meses) en función de la NLR:

Grupos	NLR < 2,5	NLR > 2,5	p
Sexo			
Varón (meses, SD)	62 (10,5)	50, (9)	0,17
Mujer (meses, SD)	73	48 (13)	0,11
Edad (Meses, SD)			
<65 años	No alcanzada	55 (25)	0,13
>65 años	53 (12)	49 (8,5)	0,12
ISS (Meses, SD)			
1	No alcanzada	78	0,4
2	53 (8)	50 (19)	0,7
3	53 (16)	38 (11)	0,2
R-ISS (Meses, SD)			
1	No alcanzada	78 (19)	0,09
2	62 (10)	50 (5)	0,3
3	28 (10)	24 (7)	0,5
Tratamiento de 1ª línea (Meses, SD)			
Sintomático	No alcanzada	12 (8)	0,04
QT	62 (10)	53 (9)	0,3
Monoclonal	No alcanzada	No alcanzada	0,8

Graficas de supervivencia por grupos según la NLR:





DISCUSIÓN

Los datos anteriormente presentados constituyen un estudio realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) desde el 1 Enero 2011 al 31 Diciembre 2022, para determinar si la ratio neutrófilo/linfocito podría ser un marcador bioquímico eficaz en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico.

Puesto que se trata de un estudio observacional, está sometido a limitaciones. La principal limitación que he encontrado deriva de su naturaleza retrospectiva, de modo que la obtención de todos los valores para todas las variables estudiadas no siempre es posible, debido a la falta de agrupación de las distintas variables antes de la implantación de LISCAN en nuestro hospital.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia al comparar por sexos, pero Boyd et al. (19) sí que observan diferencias en términos de supervivencia en hombres y mujeres, y según Waxman et al. (18) se observa una mayor incidencia en hombres que en mujeres, hecho que sí que ocurre en nuestro estudio.

En cuanto a los síntomas CRAB, se ha visto que el que presenta mayor prevalencia en este trabajo es la anemia (40%) al igual que ocurre con el 60% en otros estudios (2) Hemos podido observar una asociación positiva entre la LDH elevada y la insuficiencia renal, hecho que ya señalaban Peña et al (20). La lactato deshidrogenasa representa una de las variables pronósticas más relevantes en los pacientes con mieloma. Se sabe que es una de las variables que representa la carga tumoral del paciente, y en nuestro estudio hemos observado que cuando el paciente presenta una inmunosupresión basal ($NLR > 2,5$) esta variable está elevada. Además, aquellos que presentan una LDH normal presentan una mediana de supervivencia mayor que aquellos que la tienen elevada. Para aquellos que no tienen disponible la evaluación de anomalías cromosómicas, el uso combinado de la LDH junto con el ISS estratifica muy bien el riesgo de los pacientes. (8)

Durante años el ISS superó las limitaciones que presentaba el sistema de estadificación de Durie-Salmon. Actualmente, es el R-ISS el sistema de estadificación más aceptado y empleado en los pacientes con MM. Sin embargo, el progreso clínico de los pacientes con MM y su supervivencia son tan variables que no podemos obtener el pronóstico exacto basándonos únicamente en este modelo internacional revisado. Además, cuenta con otras limitaciones como son la necesidad de realizar una técnica invasiva como es la biopsia y el coste económico de la FISH. (42)

En términos de supervivencia, si comparamos el ISS con el R-ISS, podemos observar que la citogenética de alto riesgo confiere un valor pronóstico negativo, 40 y 25 meses respectivamente. También hemos obtenido que la citogenética que incluye el 1q presenta de forma estadísticamente significativa un impacto en la supervivencia de los pacientes, ya que cuando la presentan, la mediana de supervivencia cae de 78 a 41 meses ($p=0,04$). Estos datos también los reportó la revista "Journal of Clinical Oncology" (2022) (42), pues mostraron que la ganancia de 1q (tres copias de 1q) o la

amplificación ($\geq$ cuatro copias de 1q), que no estaban incluidas en el R-ISS, también son factores de mal pronóstico independientes. (42)

Con respecto a los tratamientos recibidos, vemos que la introducción de los anticuerpos monoclonales a la primera línea de tratamiento ha sido una revolución en cuanto a supervivencia. Dar un anticuerpo monoclonal o un tratamiento quimioterápico sí que influye en esta. Con el tratamiento monoclonal, se obtienen datos de mediana de supervivencia no alcanzada en un periodo de seguimiento de 36 meses, mientras que con la quimioterapia la mediana de supervivencia fue de 56 meses. Esto también lo reportaron estudios anteriores dónde comprueban la eficacia del Daratumumab en el MM de nuevo diagnóstico, como son el ensayo ALCYONE (43) y el ensayo MAIA (44), obteniendo medianas de supervivencia no alcanzada con el anticuerpo monoclonal en comparación con el tratamiento control (quimioterapia).

El principal objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la ratio neutrófilo/linfocito en nuestro hospital, evaluando si contribuía a un estado de inflamación e inmunosupresión basal del paciente y si eso podía afectar a su supervivencia.

Se sabe que existe una estrecha relación entre inflamación crónica y la malignidad. Estudios previos han demostrado la importancia biológica y pronóstica de un microambiente tumoral proinflamatorio en la progresión del cáncer, debido a que la inflamación sistémica se ha presentado como un componente crítico de la progresión tumoral. La NLR elevada genera un microambiente inmunitario favorable, que promueve la invasión vascular y la inmunosupresión del huésped, lo que se correlaciona con un mal pronóstico de los pacientes (42)

El primer metanálisis que evaluó la asociación entre NLR y parámetros clinicopatológicos, así como el pronóstico en MM, incluyó un total de 1791 pacientes y demostró que la NLR es un biomarcador de pronóstico prometedor para los pacientes con MM de nuevo diagnóstico (42)

En el análisis descriptivo y analítico de nuestro trabajo, se evaluó el papel de la ratio en función de diversas variables (edad, sexo, síntomas CRAB, tipo de mieloma y sistemas internacionales pronósticos: ISS, R-ISS). De manera significativa se ha podido observar que las variables que se distribuyeron de manera heterogénea ($p < 0,05$) pudiendo decir con ello que están relacionadas con la NLR y son; LDH, albumina, creatinina, ISS y R-ISS, variables que confieren mal pronóstico al MM. Zeng et al (45) y Mu et al (46) también encontraron una asociación entre ISS y NLR. Sin embargo, en variables como sexo, edad, B2M, hemoglobina, alto riesgo y tipo de MM se distribuyeron de manera homogénea en cuanto al grupo de ratio elevada y ratio disminuida ($p > 0,05$)

Si analizamos ISS y R-ISS de forma descriptiva la mayoría de nuestros pacientes tienen un ISS 3 y R-ISS 2. Este hecho ya lo relata Journal of Clinical Oncology (2022) (42) exponiendo que la principal limitación de la R-ISS fue que el 62% de los pacientes se clasificaron en la categoría de riesgo intermedio (R-ISS II), pudiendo incluir pacientes con diferentes niveles de riesgo de progresión y muerte. Además, varios

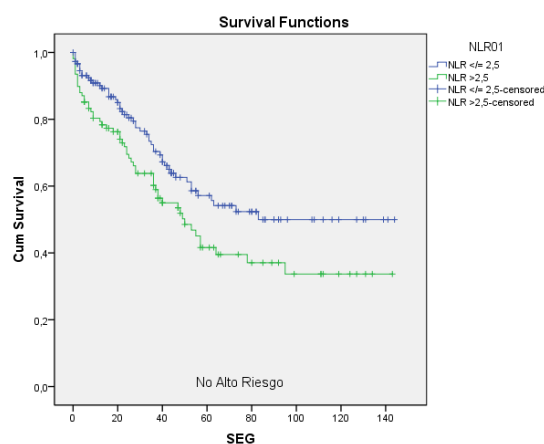
estudios (42) indicaron una correlación significativa entre NLR alto y estadificación ISS y R-ISS avanzada de pacientes con MM.

En cuanto a supervivencia, hemos observado en nuestro estudio que esta es menor cuando la NLR está elevada; 63 meses frente a 50 meses. Mu et al (46) también encontraron una asociación lineal entre el NLR aumentado y el riesgo de mortalidad en pacientes con MM.

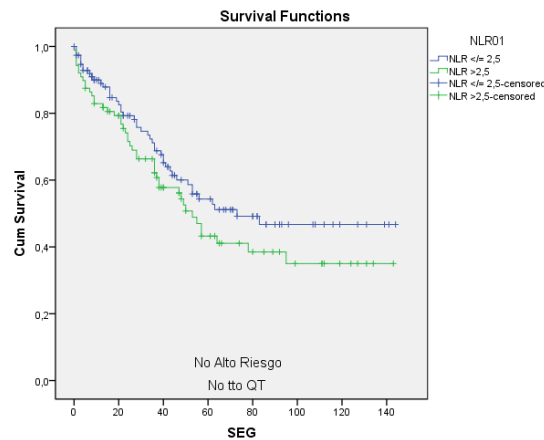
Resultados previos indicaron que la NLR elevada antes del tratamiento, se asoció significativamente con estadios tumorales avanzados. (42)

Parece que la NLR podría tener un impacto directo en la elección del régimen de tratamiento más apropiado. Algunos autores afirman que la NLR alta es un factor de mal pronóstico solo en pacientes tratados con talidomida y lenalidomida (47) Otros estudios afirman que la NLR en el momento del diagnóstico se ha descrito como un factor pronóstico, que refleja el resultado de supervivencia independientemente de la terapia, en múltiples tipos de cáncer. Sin embargo, el valor predictivo de NLR, no ha sido bien definido para la inmunoterapia. (48)

En nuestro estudio, si comparamos el tipo de tratamiento recibido con la NLR, en función de si está o no elevada, podemos observar que al tener una NLR elevada, la mediana de supervivencia es menor en el grupo de quimioterapia y que en el grupo de anticuerpos monoclonales la mediana de supervivencia es no alcanzada en ambos grupos de NLR. Sin embargo, no se podría decir que el uso de terapia biológica pueda modificar el mal pronóstico de la elevación de esta, debido a que se encuentra distribuida de forma homogénea ($p>0,05$). Por tanto, es necesario un seguimiento mayor, ya que los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales están aún libres de progresión. Cuando nos referimos al R-ISS ocurre lo mismo, tener un nivel de inmunosupresión basal ($NLR > 2,5$) no afecta en cuanto a supervivencia, ya que presentan una distribución homogénea ($p>0,05$). Es decir, la NLR no podría suplir el sistema pronóstico revisado para valorar la supervivencia de los pacientes, ya que la citogenética tiene un alto papel. Por tanto, siguiendo en la misma línea se ha comparado la supervivencia de los pacientes con la NRL cuando la citogenética no está presente. Podemos decir que cuando se obvia la citogenética de alto riesgo, la NLR podría ser un factor pronóstico en cuanto a esta ($p=0,02$).



Del mismo modo, al obviar la citogenética y el tratamiento QT podemos observar que, aunque presenta una $p=0,2$, existe una tendencia significativa en las curvas de Kaplan Meier.



Como conclusión a esta discusión podríamos decir que, aunque la citogenética de alto riesgo hoy en día juega un gran papel a la hora de identificar el pronóstico de los pacientes, la NLR tiene la ventaja de un bajo coste económico y una amplia disponibilidad, que nos puede ayudar a evaluar el riesgo de los pacientes con MM y orientar a un tratamiento más activo, siempre y cuando los pacientes tengan una citogenética estándar.

CONCLUSIONES

- La NLR es factor pronóstico importante en el MM de nuevo diagnóstico. Tener una NLR elevada confiere menor supervivencia de los pacientes.
- Aunque se ha observado que la NLR es un factor pronóstico en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico, la citogenética de alto riesgo tiene una influencia mayor en cuanto a supervivencia.
- Se debería incluir la citogenética 1q en la R-ISS, ya que tanto en nuestro estudio, como en estudios anteriores tiene importancia a nivel pronóstico y supervivencia de los pacientes.
- El tratamiento de primera línea que incluye anticuerpos monoclonales podría revertir el mal pronóstico de la elevación de la NLR en cuanto a supervivencia, pero es necesario un seguimiento mayor de los pacientes.
- Se ha podido observar una asociación de la NLR con LDH, albumina, creatinina, ISS y R-ISS, variables que confieren mal pronóstico al MM.
- Con los resultados de nuestro estudio se podría decir que parámetros simples y disponibles de forma rutinaria como es la NLR, pueden ser marcadores pronósticos de gran utilidad para estimar la progresión y supervivencia de pacientes con MM de nuevo diagnóstico, siempre que la citogenética no sea de alto riesgo.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a las personas que marcaron mi trayectoria académica, por contagiarnos su interés y entusiasmo por la salud, pero más aún por la enfermedad, por enseñarnos a ver a los pacientes como personas, con sus miedos, inquietudes y ganas de vivir.

En segundo lugar, quiero dar las gracias a mis directores de TFG, a Enrique y a Carmen por su constante entrega y por ser un ejemplo a seguir en su dedicación asistencial, docente e investigadora. A Alberto, porque sin su ayuda en el inmenso mundo de las bases de datos y la estadística todo este trabajo no hubiese llegado a su fin.

Finalmente, gracias a mi familia y amigos si es que no sois lo mismo. A mis padres por su cariño, por ser un ejemplo a seguir y por apoyarme siempre en mis decisiones. A mi abuela, por su infinito apoyo y por hacerme creer siempre que puedo con todo. Y por supuesto también a los que ya no están.

Este trabajo es de todos vosotros, unos folios que ponen fin a uno de los mayores logros de mi vida, conocer y entregarme a la medicina en cuerpo y alma. Porque después de 6 años, puedo decir que lo he conseguido. Infinitas gracias.

'Science and everyday life cannot and should not be separated. Science, for me, gives a partial explanation of life. In so far as it goes, it is based on fact, experience, and experiment... I agree that faith is essential to success in life. In my view, all that is necessary for faith is the belief that by doing our best we shall come nearer to success and that success in our aims (the improvement of the lot of mankind, present and future) is worth attaining'.

--Rosalind Franklin in a letter to her father, Ellis Franklin. Summer 1940.

ABREVIATURAS

ASCT: trasplante autólogo de células madre

B2M: beta 2 microglobulina

CD: cluster of differentiation

CM: componente monoclonal

CMH: células madre hematopoyéticas

CMM: células madre multipotentes.

CPT: células plasmáticas tumorales

CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones líticas.

CyBorD: Bortezomib, dexametasona, ciclofosfamida

DC: células dendríticas

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FDG: fluorodesoxiglucosa

FISH: Hibridación fluorescente in situ

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto

HCL: Hevylite Chain

Ig: inmunoglobulina

IgH: cadena pesada de inmunoglobulina

IL-6: interleuquina-6

IL17: interleuquina 17

Imid: inmunomoduladores

IMWG: International Myeloma Working Group

IP: inhibidores del proteasoma

ISS: sistema de estadificación internacional

KRd: Carfilzomib, Lenalidomida y Dexametasona

LB: linfocitos T

LDH: lactato deshidrogenasa

LT: linfocitos T

M: Melfalán

MDR: enfermedad mínima residual

MEC: matriz extracelular

MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto

MLR: ratio monocito-linfocito

MM: Mieloma Múltiple.

MMQ: mieloma múltiple quiescente.

MO: médula ósea

MP: Melfalán-Prednisona

MP: mortalidad precoz

MSC: células mesenquimales

NF-KB: Factor nuclear KB

NGS: Secuenciación de nueva generación

NLR: Ratio Neutrófilo/Linfocito

NK: Natural Killer

OB: osteoblastos.

OC: osteoclastos

PBJ: proteinuria de Bence Jones.

PC: Células Plasmáticas.

PCR: proteína C reactiva

PD-L1: Programmed death-ligand 1

PET: tomografía emisión de positrones

PETHEMA: Programa español de tratamientos en hematología.

PFS: supervivencia libre de progresión

PLR: ratio plaqueta linfocito

QMM: Mieloma múltiple latente

Rd: lenalidomida-dexametasona

R-ISS: sistema de estadificación internacional revisado

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de enfermedad

TAC: tomografía axial computarizada

TFG-B: Transforming Growth Factor B

Th17: Linfocitos T helper 17

TPH autólogo: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Treg: linfocitos T reguladores

VRD: Bortezomib, dexametasona y lenalidomida

VTD (Bortezomib, dexametasona y talidomida)

BIBLIOGRAFÍA

1. Hidalgo CO. De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica. . Patología Revista Latinoamericana. 2011;120–31.
2. De La Peña-Celaya JA, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuellar I, Añorve-Hernández E, et al. Mexican consensus of multiple myeloma. Gac Med Mex. 2020;156:S1–45.
3. Lakhwani Lakhwani S. VALOR PRONÓSTICO DE LA RECUPERACIÓN DE LA INMUNOPARESIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. 2017.
4. Aguado B, Ocio EM, González García E, Puig N, Gutierrez N, Ríos Tamayo R. Guía de Mieloma Múltiple Grupo Español de Mieloma [Internet]. 2021st ed. 2021. 1–94 p. Available from: <http://www.luzan5.es>
5. de la Rubia Comos J, Gutiérrez Gutiérrez N, Rodríguez Otero P, Cadena Romero T, Casado LF. Conceptos biológicos y diagnósticos en gammopatías monoclonales.
6. Mera Azaín CA, Vargas Pasquel JL. MICROAMBIENTE EN MIELOMA MÚLTIPLE: PAPEL DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES Y PLAQUETAS RETICULADAS EN EL DESARROLLO, MANTENIMIENTO Y PROGRESIÓN DEL TUMOR. Tr. 2021.
7. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2021 Sep 23;14(1):151.
8. Cuervo-García J, Jaramillo Arbelaez PE, Gálvez-Cárdenas KM. Factores pronósticos que afectan la supervivencia en el paciente con mieloma múltiple. CES Medicina. 2021 Oct 29;35(3):284–95.
9. Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma. Vol. 100, Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2021.
10. Ernesto Figueredo Peguero Y, Bárbara Cuétara Lugo E, Jesús Pérez Benitez M. Predictores de mortalidad precoz en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico [Internet]. Available from: <https://orcid.org/0000-0001-6634-4576>
11. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. Vol. 129, Medicina Clinica. Ediciones Doyma, S.L.; 2007. p. 104–15.
12. Rawstron AC, Davies FE, Dasgupta R, John Ashcroft A, Patmore R, Drayson MT, et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: The relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. Blood. 2002 Nov 1;100(9):3095–100.
13. San Miguel JF, Almeida J, Mateo G, Bladé J, López-Berges C, Caballero D, et al. Immunophenotypic evaluation of the plasma cell compartment in multiple myeloma: a tool for comparing the efficacy of different treatment strategies and predicting outcome. 2002.

14. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. Vol. 90, Cytometry Part B - Clinical Cytometry. John Wiley and Sons Inc; 2016. p. 61–72.
15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug 1;97(8):1086–107.
16. De Revisión A, Conte G, Braggio E, Figueroa G, Fonseca R. Genetic markers as prognostic factors in multiple myeloma. Vol. 137, *Rev Méd Chile*. 2009.
17. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2021 Sep 23;14(1):151.
18. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5501–6.
19. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Aug;20(8):1703–7.
20. Peña C, Valladares X, Gajardo C, Russo M, Morales Á, Correa G, et al. Prognostic impact of renal failure recovery in patients with newly diagnosed multiple mieloma. *Rev Med Chil*. 2019 Nov;147(11):1374–81.
21. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):508–17.
22. Hernán Lopez V, Soto P, Rojas C, Roa M, Vinés E. PROTOCOLO CLÍNICO MIELOMA MÚLTIPLE Y OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. 2020.
23. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35:3279–89. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
24. Gay F, Musto P, Rota Scalabrini D, Galli M, Belotti A, Zamagni E, et al. Survival Analysis of Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients in the Randomized Forte Trial. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):35–7.
25. Kumar SK, Facon T, Usmani SZ, Plesner T, Orlowski RZ, Touzeau C, et al. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):24–6.

26. Aguilar C, Báñez A, Dávila J, Escalante F, García A, García A, et al. Hematoguía Mieloma. Versión 4.1. 2020.
27. Suarez-Almazor M, Sang T K, Abdel-Wahab N, Diab A. Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis Rheumatol*. 2017;687–9.
28. Hanahan D, Weinberg R. Hallmark of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;645–74.
29. Finn O. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol*. 2012;
30. Claudia D, Carrasco I. Anti-tumoral immunotherapy advances.
31. Vinay D, Ryan E, Pawelec G, Talib W, Stagg J, Elkord E. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015;185–98.
32. Chow M, Möller A, Smyth M. Inflammation and immune surveillance in cancer. . *Semin Cancer Biol*. 2012;23–32.
33. Adama J, Odhavb B, Bhoolac K. Immune responses in cancer. *Pharmacol Therapeut*. 2003;113–32.
34. Kim DS, Yu ES, Kang KW, Lee SR, Park Y, Sung HJ, et al. Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2017 Jul 1;32(4):711–21.
35. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
36. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies – a narrative review. Vol. 12, *Cancer Management and Research*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 2961–77.
37. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, *Cell*. 2011. p. 646–74.
38. Kocoglu M, Badros A. The role of immunotherapy in multiple myeloma. . *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016;
39. Dhodapkar M, Krasovsky J, Osman K, Geller M. Vigorous premalignancy-specific effector T cell response in the bone marrow of patients with monoclonal gammopathy. *J Exp Med*. 2003;1753–7.

40. Noonan K, Borrelo I. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenviron*. 2011;4:313–23.
41. Li Y, Li H, Li W, Wang L, Yan Z, Yao Y, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma. *J Clin Lab Anal*. 2017 Sep 1;31(5).
42. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Oct 10;40(29):3406–18.
43. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):518–28.
44. Chari A, Usmani SZ, Krishnan A, Lonial S, Comenzo R, Wu K, et al. Daratumumab (DARA) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MMY1001): Updated Results from an Open-Label, Phase 1b Study. 2017; Available from: http://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.3110.3110
45. Zeng Q, Liu Z, Li Q, Liu T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological characteristics for multiple myeloma. *Medicine*. 2018 Oct;97(41):e12678.
46. Mu S, Ai L, Fan F, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio in multiple myeloma: a dose–response meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018 Jan;Volume 11:499–507.
47. Romano A, Laura Parrinello N, Cerchione C, Letizia Consoli M, Parisi M, Calafiore V, et al. The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. *Blood Cancer J*. 2017 Dec 15;7(12):649.
48. Valero C, Lee M, Hoen D, Weiss K, Kelly DW, Adusumilli PS, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors. *Nat Commun*. 2021 Feb 1;12(1):729.