

## Predictores de mortalidad precoz en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

### Predictors of early mortality in the new diagnosis multiple myeloma

Yrving Ernesto Figueredo Peguero<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2973-0560>

Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6634-4576>

Mario Jesús Pérez Benitez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1037-8501>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [irvingfp2016@gmail.com](mailto:irvingfp2016@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células B caracterizada por una proliferación clonal incontrolada de células plasmáticas. Se define como mortalidad precoz en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, al porcentaje de muerte que ocurre dentro de los primeros seis meses y afecta entre el 10 y 14 % de los casos. Los biomarcadores han evolucionado desde la caracterización del tumor hasta el reconocimiento de las aberraciones cromosómicas y moleculares que desempeñan un papel en la supervivencia.

**Objetivo:** Describir los principales predictores identificados con relación a la mortalidad precoz y su función en la patogénesis de la enfermedad.

**Métodos:** Se analizó la literatura científica publicada. Se utilizaron motores de búsqueda como *Google Scholar*, *PubMed* y *ScienceDirect*. Se consultaron un total de 80 artículos y se incluyeron 52, en su mayoría de los últimos cinco años.

**Análisis y síntesis de la información:** Se evidenciaron mecanismos genéticos y epigenéticos que contribuyen de manera decisiva en la mortalidad precoz de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

**Conclusiones:** El aumento del riesgo de mortalidad precoz en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico está asociado a factores clínicos y biológicos, por lo que existe la necesidad

de estratificación de los pacientes para un manejo personalizado que impone el uso de datos clínicos y biológicos de una forma integrada.

**Palabras clave:** mieloma múltiple; mortalidad precoz; nuevo diagnóstico; biomarcadores.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Multiple Myeloma is a malignant B-cell neoplasm characterized by uncontrolled clonal proliferation of plasma cells. Early mortality in newly diagnosed Multiple Myeloma is defined as the percentage of death that occurs six months or less after diagnosis and, it affects 10 to 14 % of the cases. Biomarkers have evolved from the characterization of tumor to the recognition of chromosomal and molecular aberrations that play a role in survival.

**Objective:** To describe the main predictors identified related to early mortality and their role in the pathogenesis of the disease.

**Methods:** The scientific literature was analyzed using search engines such as Google Scholar, PubMed and ScienceDirect. Consulted articles were 80 and included articles were 52, mostly from the last five years.

**Analysis and information synthesis:** Genetic and epigenetic mechanisms that contribute decisively in the early mortality in new diagnosis Multiple Myeloma patients were evidenced.

**Conclusions:** The increased risk of early mortality in patients with newly diagnosed Multiple Myeloma is associated with clinical and biological factors and there is a need to stratify patients in terms of early mortality risk for personalized management, for which it is imposed the use of clinics and biological data in an integrative way.

**Keywords:** multiple myeloma; early mortality; new diagnosis; biomarkers.

Recibido: 18/01/2022

Aceptado: 24/03/2022

## **Introducción**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas aberrantes mayor o igual al 10 %, la detección de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina y la presencia de anemia, lesiones óseas, hipercalcemia o insuficiencia renal (*CRAB*, siglas en inglés).<sup>(1)</sup>

Se define como mortalidad precoz (MP) en el MM, al porcentaje de muertes que ocurren dentro de los primeros seis meses antes del diagnóstico y se estima entre el 10 y el 14 %. La MP se atribuye a efectos combinados de la enfermedad activa y los factores de comorbilidad.

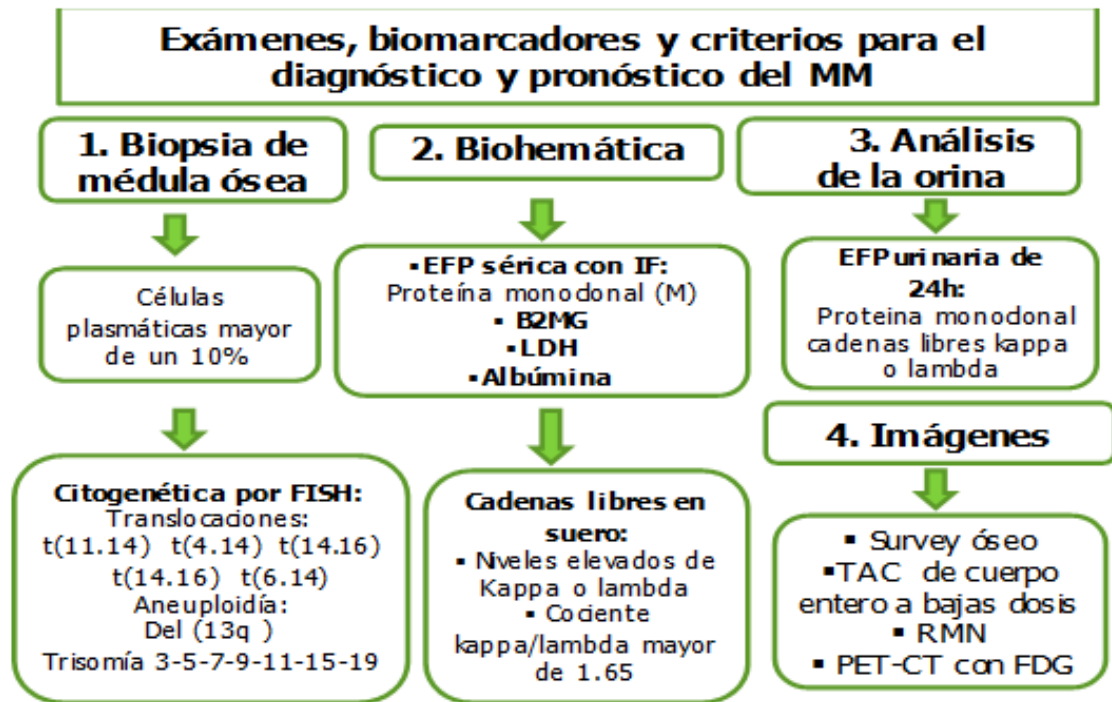
Los factores pronósticos en el MM se agrupan en cuatro categorías, los dependientes de la biología del tumor, del estadio, de la respuesta al tratamiento y los relacionados con las características individuales de los pacientes. Los factores pronósticos en el MM se suelen medir en términos de supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), calidad de vida relacionada con salud y MP.<sup>(2)</sup>

A nivel mundial, el Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma Múltiple (IMWG, por sus siglas en inglés) publicó en el 2005, la primera clasificación pronóstica del MM que incluyó dos marcadores biológicos, entre ellos la  $\beta$ -2 microglobulina y la albúmina por sistema de estadificación internacional (ISS, por sus siglas en inglés).<sup>(3)</sup>

En el año 2015, se realizó una revisión de la clasificación (R-ISS, por sus siglas en inglés) y se decidió incluir la dosificación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH).<sup>(4)</sup> Los estudios citogenéticos no convencionales por hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés) y los estudios de reordenamientos.<sup>(5)</sup>

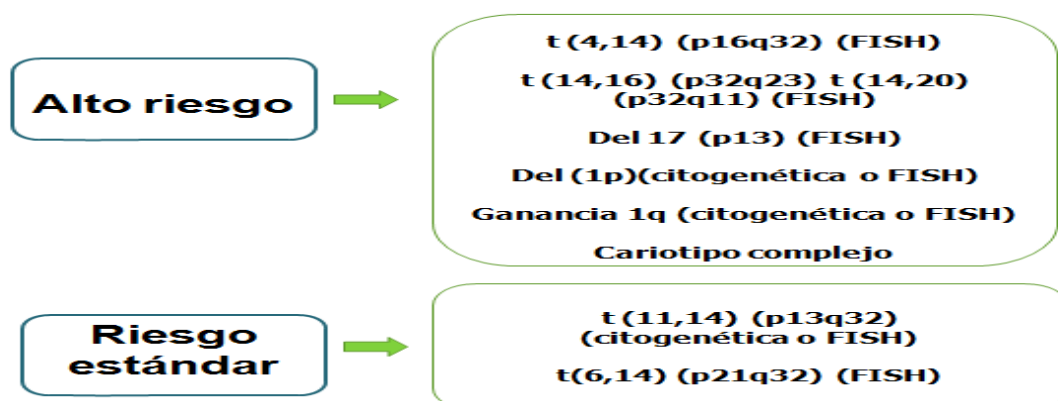
Los biomarcadores que más se utilizan para la estratificación de riesgo son la LDH, la beta-2 microglobulina, la albúmina, las anormalidades cromosómicas por citogenética no convencional (FISH) y las lesiones osteolíticas, estas últimas confirmadas por radiología convencional, resonancia magnética nuclear y la tomografía de emisión de positrones / tomografía computarizada (PET-CT).<sup>(6)</sup>

Los exámenes, biomarcadores y criterios que actualmente son utilizados para el diagnóstico y pronóstico del MM se muestran en la Fig. 1.



**Fig. 1** – Exámenes, biomarcadores y criterios para el diagnóstico y pronóstico en el mieloma múltiple (MM). FISH: Hibridación fluorescente in situ. EFP: Electroforesis de proteínas. IF: Inmunofijación. B2MG:  $\beta$  2 microglobulina. TAC: Tomografía axial computarizada. PET-CT: Tomografía de emisión de positrones-Tomografía computarizada. FDG: Fluordexoxiglucosa. RMN: Resonancia magnética nuclear.

El estudio de las alteraciones genéticas ha provisto las bases para la identificación de genes involucrados en la iniciación y progresión del MM y ha permitido establecer grupos de riesgo citogenético<sup>(2)</sup> (Fig. 2).



**Fuente:** Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(5):548-67<sup>(2)</sup>  
<https://doi.org/10.1002/ajh.25791>

**Fig. 2** – Grupos de riesgo citogenético en el mieloma múltiple (MM). FISH: Hibridación inmunofluorescente *in situ*.

En la actualidad los estudios de caracterización inmunológica y de secuenciación masiva han permitido profundizar en el conocimiento sobre la patogénesis del MM y su relación con el diagnóstico, pronóstico y la supervivencia. Existe una asociación entre los componentes del síndrome metabólico (obesidad central, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia e hipertensión arterial) y el desarrollo del cáncer, entre ellos el MM.<sup>(7)</sup>

Las células tumorales se caracterizan por una desregulación del metabolismo energético, conocido como el efecto Warburg, el cual consiste en la conversión de la glucosa a ácido láctico en presencia de oxígeno.<sup>(8)</sup> Estas alteraciones le confieren a las células tumorales una mayor proliferación y supervivencia. Otro de los tejidos involucrados en la patogénesis del MM es el tejido adiposo que produce hormonas llamadas adipoquinas (leptina, resistina, visfatina, IL6, factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento similar a la insulina 1, entre otras).

Se ha demostrado que estas adipoquinas favorecen la evolución de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) hacia un MM, además contribuyen al desarrollo de la enfermedad ósea e influye negativamente en el pronóstico y en la supervivencia en el MM.<sup>(9,10)</sup>

La presencia de comorbilidades en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico está muy asociada a una alta mortalidad. Para muchos de los pacientes estas comorbilidades son una causa directa de muerte, pero también constituyen factores de riesgo de MP relacionada con la enfermedad por comprometer la capacidad de brindarles un tratamiento efectivo.<sup>(11)</sup>

El objetivo del artículo es describir los principales predictores relacionados con mortalidad precoz y su función en la patogénesis de la enfermedad.

## Métodos

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos *PubMed*, *Wiley*, *Google Scholar* y *DirectScience*.

Los criterios de búsqueda incluyeron artículos publicados sobre patogénesis y alteraciones metabólicas en el MM, principalmente en los últimos cinco años. Se incluyeron artículos científicos clásicos y recientes sobre predictores inmunológicos, citogenéticos y metabólicos del MM.

Las palabras claves empleadas fueron: mieloma múltiple, mortalidad precoz, nuevo diagnóstico y biomarcadores. El número de artículos seleccionados fue 80 de los que se utilizaron 52.

## **Análisis y síntesis de la información**

### **La citogenética en la patogénesis del mieloma múltiple**

El mieloma múltiple representa la evolución final de las neoplasias derivadas de las células B y es el resultado de eventos genéticos y epigenéticos. Los primeros se producen en el centro germinal del nódulo linfático durante los procesos de hipermutación genómica y cambio de isotipo de las células del MM. Posteriormente el microambiente de la médula ósea induce inestabilidad genómica (translocaciones en IgH, hiperdiploidía, deleciones), que favorece la transformación desde una discrasia premaligna (gammapatía monoclonal de origen indeterminado / mieloma asintomático) hacia un MM sintomático.<sup>(12)</sup>

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 MP.

Los estudios citogenéticos en el MM constituyen herramientas de gran utilidad en la comprensión de dicha heterogeneidad así como en la identificación de marcadores que permitan definir en forma más precisa el curso clínico de la enfermedad y su respuesta al tratamiento, siendo primordiales al momento del diagnóstico.<sup>(13)</sup>

Se han podido identificar alteraciones citogenéticas en el número o en la estructura de los cromosomas entre el 20 y 60 % de los casos. Las alteraciones citogenéticas primarias se relacionan directamente con la patogénesis de la enfermedad y las secundarias con el pronóstico.<sup>(14)</sup>

### **Las citoquinas en el desarrollo del mieloma múltiple**

Los plasmocitos malignos presentan un bajo índice mitótico y se diferencian completamente, pero para su supervivencia, su proliferación y su diferenciación dependen de citoquinas, entre ellas los factores de crecimiento y las interleuquinas.<sup>(15)</sup>

Las interleuquinas se consideran biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento y factores pronóstico en términos de supervivencia libre de eventos.<sup>(16,17)</sup> Dentro de ellas la Interleuquina 6 (IL6) es crucial en la inducción de la expresión de proteínas de la familia BCL-2.<sup>(18)</sup>

Se ha aprobado que los niveles elevados de los factores de crecimiento dan lugar al uso de las drogas antiangiogénicas en la curación del MM y son buenos candidatos como factores pronósticos de la enfermedad.<sup>(19)</sup>

Se ha demostrado que disminuciones de los niveles de los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y de fibroblatos-2 (FGF-2) en pacientes con MM, han sido asociados a una inhibición de la progresión en el MM.<sup>(20)</sup>

Otro de los factores estudiados son el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y derivados de la plaquetas (PDGF-b), los cuáles se consideran que sus niveles elevados son un factor de mal pronóstico en el MM, con un impacto en la mortalidad precoz y en la respuesta al tratamiento.<sup>(21,22)</sup>

### **Influencia del metabolismo en el desarrollo del mieloma múltiple**

Como la mayoría de las células tumorales experimentan una glicólisis aerobia aumentada en presencia de oxígeno, también conocido como el efecto Warburg,<sup>(8)</sup> El paso final de esta consiste en la conversión de fosfoenolpiruvato en piruvato y ATP, donde el fosfoenolpiruvato en piruvato es catalizado por la piruvato quinasa en el citosol de la célula. El oncogen c-MYC también induce una expresión elevada de PKM2, la misma juega un rol importante en la progresión tumoral y en la supresión apoptótica.<sup>(23)</sup>

El tejido adiposo produce adipoquinas involucradas en el control de la inflamación y la homeostasis energética; regulan la angiogénesis, la oxidación y señalización celular favoreciendo la supervivencia de las células mielomatosas y la evolución de una GMSI hacia un MM,<sup>(24,25)</sup> además contribuye al desarrollo de la enfermedad ósea e influye negativamente en el pronóstico y en la supervivencia en el MM.<sup>(9)</sup>

La hiperlipidemia es otro de los componentes del SM y ha sido reportado su asociación en pacientes con GMSI y MM, específicamente el subtipo IgA.

Las paraproteínas producidas por las células plasmáticas malignas se unen a las lipoproteínas séricas, a los receptores tisulares y a la lipasa de lipoproteína, con la consecuente reducción del aclaramiento de estas e inducción de la hiperlipidemia.<sup>(26)</sup>

Se ha reportado que las células del MM dependen del colesterol exógeno para la supervivencia y que el colesterol unido a la LDL tienen un efecto antiapoptótico relevante.<sup>(27)</sup>

### **Factores pronósticos de mortalidad precoz**

En el año 1975 se desarrolló un primer sistema de estadiamiento con la utilización de simples parámetros clínicos, donde se demostró su correlación con la masa mielomatosa.<sup>(28)</sup>

El sistema de estadiamiento internacional desarrollado en el 2005 por el Grupo Internacional de Trabajo de MM (IMWG, por sus siglas en inglés) es un algoritmo para la estratificación de riesgo

basado en los niveles de  $\beta 2$  microglobulina ( $\beta 2$ MG) y albúmina. Los altos niveles de  $\beta 2$ MG reflejan una alta masa tumoral mielomatosa, además de una disminución de la función renal.<sup>(29)</sup> En estudio realizado por *Cuervo-García* y otros, se identificó factores pronósticos relevantes en pacientes con MM y su influencia en la mortalidad. Entre ellos: factores asociados al huésped, factores asociados al microambiente tumoral, factores asociados a variables clínicas (función renal, enfermedad focal o difusa de la médula, los niveles de albúmina, de  $\beta 2$ MG y LDH) y los factores relacionados con las características del tumor (inmunofenotipo y las alteraciones citogenéticas).<sup>(30)</sup>

### **Factores asociados al huésped**

Se encuentran: edad, sexo y color de la piel.

El aumento de la edad confiere a los pacientes un alto riesgo de adquirir enfermedades malignas y a un aumento en la incidencia de comorbilidades, además de una menor tolerancia de respuesta al tratamiento.<sup>(31,32)</sup> El MM es la neoplasia hematológica más común entre personas de raza negra. En estudio realizado por *Waxman* y otros, en el período comprendido entre 1973 y 2005, se estudiaron 5 798 pacientes de raza negra y 28 939 pacientes de raza blanca, en la prevalencia del MM los pacientes de raza negra fueron el doble de los de raza blanca, con incidencia superior en 50 % en el sexo masculino.<sup>(33)</sup>

### **Factores asociados al microambiente tumoral**

El microambiente de la médula ósea incluye una mezcla de factores de crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la IL-6, que se han identificado como los factores de crecimiento más potentes para MM. La unión del ligando al receptor del IGF-1 desencadena la autofosforilación de la subunidad  $\beta$  del IGF-1 e induce el reclutamiento de los sustratos del receptor de insulina y de la proteína transformadora, lo que promueve la activación de las cascadas de P3IK-AKT, mediador potencial de la expansión tumoral en MM.<sup>(34,35)</sup>

La IL 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: BCLXL y MCL-L, que poseen una función antiapoptótica.<sup>(36)</sup> Se ha observado una correlación relevante entre el nivel sérico de IL 6 y un incremento de LDH, de la  $\beta 2$ MG y a un recuento elevado de células plasmáticas aberrantes en médula ósea.<sup>(37)</sup>



## Factores asociados a variables clínicas

Los factores asociados a variables clínicas relacionados con MP incluyen la función renal, la enfermedad focal o difusa de la médula, y los niveles de albúmina,  $\beta$ 2MG y LDH.

La insuficiencia renal (IR) es una complicación común del mieloma múltiple. Se asocia con mayor carga tumoral, una enfermedad más agresiva, disminución de la calidad de vida, desarrollo de complicaciones y aumento de la mortalidad que confieren un mal pronóstico.<sup>(38)</sup>

Se estima que la incidencia de IR en los pacientes con MM oscila entre 20 y el 50 %.

Las causas más frecuentes de IR en el MM son la excreción de cadenas ligeras (90 %), la hipercalcemia, la deshidratación, la hiperuricemia y las secundarias al uso de las drogas nefrotóxicas.<sup>(39)</sup> El daño renal asociado a una discrasia de células plasmáticas puede manifestarse como un fracaso renal agudo (FRA) y se considera un factor de mal pronóstico en relación con la SG en pacientes con MM de nuevo diagnóstico. El tipo más frecuente de FRA en los pacientes con MM es el riñón de mieloma o nefropatía por cilindros.

En estudio de *Peña* y otros identificaron que la IR en pacientes con MM está asociada con parámetros adversos como LDH elevada, hipercalcemia, anemia y un estadio avanzado por el sistema de estadificación internacional.<sup>(40)</sup>

Otro de los predictores de SLP y SG reducida es la presencia de células plasmáticas aberrantes con distribución focal o difusa en la médula ósea, con destrucción ósea y la presencia de lesiones osteolíticas. Las lesiones focales de gran tamaño se asocian a una mortalidad precoz.<sup>(41)</sup> Se ha observado que los bajos niveles de albúmina (menores de 3 g/dL), los valores elevados de  $\beta$ 2MG sérica y de LDH se han asociado a un ISS grado III y a una a una mortalidad temprana en pacientes con MM de nuevo diagnóstico.<sup>(4)</sup>

En el mieloma múltiple sintomático se presentan signos de daño orgánico establecido (CRAB), donde se han identificado varios biomarcadores asociados aproximadamente a 80 % de riesgo de MP y de una progresión hacia un daño orgánico terminal. Entre ellos la presencia de más del 60 % de células plasmáticas clonales en la médula ósea, el índice  $\kappa\lambda$  mayor o igual a 1,75 (dosificación de cadenas ligeras libres séricas) y la evidencia de más de una lesión focal en la resonancia magnética nuclear.<sup>(42)</sup>

## Factores relacionados con las características del tumor

La identificación de los niveles de expresión de antígenos aberrantes se han asociado a un alto recuento de células plasmáticas (mayor a 10 % CD38+/CD138+) y a un aumento en la

mortalidad precoz en el MM de nuevo diagnóstico, entre ellos CD56<sup>+</sup>, CD27<sup>-</sup>, CD45<sup>-</sup>, CD19<sup>-(43)</sup> y la presencia de CD19, CD28 y la ausencia de CD117.

Según estudios de *Paiva* y otros, los pacientes con MM presentan un mal pronóstico si expresan CD20<sup>+</sup> y CD 28<sup>+</sup> en las células plasmáticas aberrantes.<sup>(44)</sup>

Desde el punto de vista citogenético la Del17p13 es considerada como el factor adverso más importante en el MM y como una alteración citogenética de alto riesgo por el sistema de estadificación revisado. El gen TP53 funciona como un promotor de la apoptosis y su pérdida se relaciona con una enfermedad agresiva con presentación de una enfermedad extramedular, hipercalcemia, con un compromiso del sistema nervioso central y con una disminución de la supervivencia en estos pacientes.<sup>(45,46,47,48,49)</sup>

Otras de las alteraciones citogenéticas descritas en el MM que no están incluidas en los grupos de riesgo citogenéticos (Fig. 2), es el MM *doble hit*. Entre ellas se encuentra la inactivación bialélica de TP53 (deleción en un alelo y mutación en el otro) y un estadio III por ISS con amplificación de la subunidad 1B regulatoria de la proteína cinasa CDC28 con más de cuatro copias (gen CKS1B). Este grupo constituye el 6 % de las anomalías citogenéticas en el MM y cursa con una enfermedad muy agresiva con una disminución en la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP).<sup>(50)</sup>

En el mieloma múltiple recién diagnosticado la enfermedad de riesgo estándar se caracteriza por una mediana de supervivencia global de 50,5 meses. En el caso de la enfermedad de alto riesgo por la presencia de al menos una de las aberraciones genéticas del(17p), t(4;14)(p16;q32) o t(14;16)(q32;q23), presenta una mediana de supervivencia global de 24,5 meses.<sup>(5)</sup>

*Zhuang* y otros, identifican que los pacientes con mieloma múltiple que presentaban amplificación 1q21 y deleción 17p tenían un riesgo ultra alto, incluyendo características clínicas del sistema de estadificación internacional grado III, insuficiencia renal, hipercalcemia, lactato deshidrogenasa elevada y leucemia de células plasmáticas secundaria.<sup>(51)</sup>

## Consideraciones finales

El aumento en la mortalidad precoz en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se ha asociado a la alteración de diversos factores tales como la disminución de la función renal, la presencia de enfermedad focal o difusa de la médula, los niveles séricos bajos de albúmina y de altos de β2MG y LDH.

La presencia de las alteraciones citogenéticas, entre ellas la del(17p13), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) y el MM *doble hit* son marcadores que le confieren al paciente peor

pronóstico. Se comportan de igual manera el aumento de los niveles de IL 6 y de los factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblatos-2 (FGF-2), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento derivado de la plaquetas (PDGF-b), así como la expresión de antígenos CD38<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> y de antígenos aberrantes como el CD56<sup>+</sup>, CD27<sup>-</sup>, CD45<sup>-</sup>, CD19<sup>-</sup>, la presencia CD19, CD28 y la ausencia de CD117.<sup>(52)</sup>

La presencia de comorbilidades está asociada a una alta MP por constituir causa directa de muerte y comprometer la capacidad de recibir un tratamiento óptimo. Adicionalmente, la presencia de células plasmáticas aberrantes con distribución focal o difusa en la médula ósea, con destrucción ósea y la presencia de lesiones osteolíticas contribuyen a una MP.

## Referencias bibliográficas

1. González-Calle V, Fonseca R. Retos y avances hacia la medicina de precisión en el mieloma múltiple. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(3):222-6. PMID: 28643680
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *AJH*. 2020;95(5):548-67. DOI: <https://10.1002/ajh.25791>
3. Garrido DI, Bove V, Matosas V, Riva E. Comparative survival analysis using the International Stratification Score (ISS) in newly-diagnosed multiple myeloma in the Uruguayan population. *Med Pharm Rep*. 2021;94(1):48. DOI: <https://10.15386/mpr-1750>
4. Gu Y, Yuan Y-H, Xu J, Shi Q-L, Qu X-Y, Guo R, *et al*. High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017;8(29):48350. Disponible en: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, *et al*. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863. DOI: <https://10.1200/JCO.2015.61.2267>
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-34. DOI: <https://10.1002/ajh.24402>
7. Ragbourn SC, Maghsoodi N, Streetly M, Crook MA. The association between metabolic syndrome and multiple myeloma. *Acta haematológica*. 2021;144(1):23-31. DOI: <https://10.1159/000505992>
8. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004;4(11):891-9. DOI: <https://10.1038/nrc1478>

9. Nagata Y, Ishizaki I, Waki M, Ide Y, Hossen MA, Ohnishi K, *et al.* Palmitic acid, verified by lipid profiling using secondary ion mass spectrometry, demonstrates anti-multiple myeloma activity. *Leukemia Res.* 2015;39(6):638-45. DOI: <https://10.1016/j.leukres.2015.02.011>
10. Allegra A, Innao V, Gerace D, Allegra AG, Vaddinelli D, Bianco O, *et al.* The adipose organ and multiple myeloma: Impact of adipokines on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Eur J Intern Med.* 2018;53:12-20. DOI: <https://10.1016/j.ejim.2018.05.033>
11. Terebelo H, Srinivasan S, Narang M, Abonour R, Gasparetto C, Toomey K, *et al.* Recognition of early mortality in multiple myeloma by a prediction matrix. *Am J Hematol.* 2017;92(9):915-23. DOI: <https://10.1002/ajh.24796>
12. Hemminki K, Liu X, Ji J, Försti A. Origin of B-cell neoplasms in autoimmune disease. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158360. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0158360>
13. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, *et al.* Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(12):1685-717. DOI: <https://10.6004/jnccn.2020.0057>
14. Rajan A, Rajkumar S. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J.* 2015;5(10):e365-e. DOI: [https://10.1016/S1286-935X\(03\)72291-6](https://10.1016/S1286-935X(03)72291-6)
15. Bouscary D, Roux C, Ravaud P. Mieloma múltiple: Fisiopatología. *EMC-Aparato Locomotor.* 2003;36(4):1-10. DOI: [https://10.1016/S1286-935X\(03\)72291-6](https://10.1016/S1286-935X(03)72291-6)
16. Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance: the role of cytokines in multiple myeloma. *Mediators Inflamm.* 2017;2017. DOI: <https://10.1155/2017/1852517>
17. Bębnowska D, Hryniewicz R, Grywalska E, Pasiarski M, Sosnowska-Pasiarska B, Smarz-Widelska I, *et al.* Immunological Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3587. DOI: <https://10.3390/ijms22073587>
18. Karadag A, Oyajobi BO, Apperley JF, Russell R, Croucher PI. Human myeloma cells promote the production of interleukin 6 by primary human osteoblasts. *Br J Haematol.* 2000;108(2):383-90. DOI: <https://10.1046/j.1365-2141.2000.01845.x>
19. de la Puente P, Muz B, Azab F, Luderer M, Azab AK. Molecularly targeted therapies in multiple myeloma. *Leuk Res Treatment.* 2014;2014. DOI: <https://10.1155/2014/976567>
20. Späth F, Wibom C, Krop EJ, Santamaria AI, Johansson A-S, Bergdahl IA, *et al.* Immune marker changes and risk of multiple myeloma: a nested case-control study using repeated pre-diagnostic blood samples. *Haematologica.* 2019;104(12):2456. DOI: <https://10.3324/haematol.2019.216895>

21. Børset M, Seidel C, Hjorth-Hansen H, Waage A, Sundan A. The role of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in multiple myeloma and other blood malignancies. *Leuk Lymphoma*. 1999;32(3-4):249-56. DOI: <https://10.1182/blood.V88.10.3998.bloodjournal88103998>
22. Kara IO, Sahin B, Gunesacar R, Unsal C. Clinical significance of hepatocyte growth factor, platelet-derived growth factor-AB, and transforming growth factor- $\alpha$  in bone marrow and peripheral blood of patients with multiple myeloma. *Adv Ther*. 2006;23(4):635-45. DOI: <https://10.1007/BF02850052>
23. Tamada M, Suematsu M, Saya H. Pyruvate kinase M2: multiple faces for conferring benefits on cancer cells. *Clin Cancer Research*. 2012;18(20):5554-61. DOI: <https://10.1158/1078-0432.CCR-12-0859>
24. Chang S-H, Luo S, Thomas TS, O'Brian KK, Colditz GA, Carlsson NP, *et al*. Obesity and the transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5). DOI: <https://10.1093/jnci/djw264>
25. Marinac CR, Birmann BM, Lee I-M, Rosner BA, Townsend MK, Giovannucci E, *et al*. Body mass index throughout adulthood, physical activity, and risk of multiple myeloma: a prospective analysis in three large cohorts. *Br J Cancer*. 2018;118(7):1013-9. DOI: <https://10.1172/JCI112684>
26. Corsini A, Roma P, Sommariva D, Fumagalli R, Catapano AL. Autoantibodies to the low density lipoprotein receptor in a subject affected by severe hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1986;78(4):940-6. DOI: <https://10.1038/s41416-018-0010-4>
27. Tirado-Vélez JM, Benítez-Rondán A, Cózar-Castellano I, Medina F, Perdomo G. Low-density lipoprotein cholesterol suppresses apoptosis in human multiple myeloma cells. *Ann Hematol*. 2012;91(1):83-8. DOI: <https://10.1007/s00277-011-1246-8>
28. Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, *et al*. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20. DOI: <https://10.1200/JCO.2005.04.242>
29. Dimopoulos M, Kastritis E, Michalis E, Tsatalas C, Michael M, Pouli A, *et al*. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function. *Ann Oncol*. 2012;23(3):722-9. DOI: <https://10.1093/annonc/mdr276>

30. Cuervo-García J, Arbeláez PEJ, Gálvez-Cárdenas KM. Factores pronósticos que afectan la supervivencia en el paciente con mieloma múltiple. *CES Medicina*. 2021;35(3):284-95. DOI: <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6278>
31. Bila J, Jelacic J, Djurasinovic V, Vukovic V, Sretenovic A, Andjelic B, *et al.* Prognostic effect of comorbidity indices in elderly patients with multiple myeloma. *Clin Lymph Myeloma Leuk*. 2015;15(7):416-9. DOI: <https://10.1016/j.clml.2015.03.004>
32. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, *et al.* Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519-29. DOI: <https://10.1182/blood-2011-06-358812>
33. 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;116(25):5501-6. DOI: <https://10.1182/blood-2010-07-298760>
34. Bieghs L, Johnsen HE, Maes K, Menu E, Van Valckenborgh E, Overgaard MT, *et al.* The insulin-like growth factor system in multiple myeloma: diagnostic and therapeutic potential. *Oncotarget*. 2016;7(30):48732. DOI: <https://10.18632/oncotarget.8982>
35. Hakuno F, Takahashi S-I. 40 years of IGF1: IGF1 receptor signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):T69-T86. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0311>
36. Côté S, Lemieux R, Simard C. The survival of IL-6-dependent myeloma cells critically relies on their capability to transit the G1 to S phase interval of the cell cycle. *Cell Sign*. 2005;17(5):615-24. DOI: <https://10.1016/j.cellsig.2004.10.004>
37. Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 2003;97(10):2440-52. DOI: <https://10.1002/cncr.11072>
38. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, Abudayyeh A. Paraprotein-related kidney disease: evaluation and treatment of myeloma cast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2273-9. DOI: <https://10.2215/CJN.01640216>
39. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, *et al.* International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544-57. DOI: <https://10.1200/JCO.2015.65.0044>
40. 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 méd Chile*. 2019;1374-81. DOI: <https://10.4067/S0034-98872019001101374>

41. Rasche L, Angtuaco EJ, Alpe TL, Gershner GH, McDonald JE, Samant RS, *et al.* The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(1):59-66. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-842880>
42. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, Bladé J, Merlini G, Mateos MV, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e48. DOI: [https://10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
43. Meddour Y, Cherif Rahali M, Eddine Belakehal S, Benfenatki N, Zohra Ardjoune F, Chaib S, *et al.* Plasma Cell Immunophenotyping Improve Prognostic Stratification of Multiple Myeloma Patients. *Int J Cancer Manag*. 2018;11(1). DOI: <https://10.5812/ijcm.5350>
44. Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, *et al.* Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):239-52. DOI: <https://10.1002/cyto.b.20512>
45. Avet-Loiseau H, Corre J, Lauwers-Cances V, Chretien M-L, Robillard N, Leleu X, *et al.* Evaluation of minimal residual disease (MRD) by next generation sequencing (NGS) is highly predictive of progression free survival in the IFM/DFCI 2009 trial. *Blood*. 2015;126(23):191. DOI: <https://10.1182/blood.V126.23.191.191>
46. Chang H, Qi C, Yi Q-L, Reece D, Stewart AK. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2005;105(1):358-60. DOI: <https://10.1182/blood-2004-04-1363>
47. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13. 1 (p53) deletions. *Br J Haematol*. 2004;127(3):280-4. DOI: <https://10.1111/j.1365-2141.2004.05199.x>
48. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, *et al.* Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002;100(4):1417-24. DOI: [https://10.1182/blood.V100.4.1417.h81602001417\\_1417\\_1424](https://10.1182/blood.V100.4.1417.h81602001417_1417_1424)
49. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(2):100-13. DOI: <https://10.1038/nrclinonc.2016.122>
50. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, *et al.* A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019;33(1):159-70. DOI: <https://10.1038/s41375-018-0196-8>

51. Zhuang J, Da Y, Li H, Han B, Wan X, Zhu T, *et al.* Cytogenetic and clinical risk factors for assessment of ultra high-risk multiple myeloma. *Leukemia Res.* 2014;38(2):188-93. DOI: <https://10.1016/j.leukres.2013.11.010>
52. Rincón-Vásquez NJ, Jaramillo-Arbeláez PE, Llanos-Albornoz CM. Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple. *Med Lab.* 2017;23(09-10):443-58. DOI: <https://10.36384/01232576.22>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

### **Contribuciones de los autores**

Yrving Ernesto Figueredo Peguero: *conceptualización, curación de datos, redacción del borrador original, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.*

Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo: *investigación, redacción del borrador original, visualización, edición, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.*

Mario Jesús Pérez Benítez: *investigación, visualización, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.*