



TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

“Frecuencia de Plasmocitomas diagnosticados durante el Periodo 2007 al 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Reblagliati Martins y factores asociados a progresión a Mieloma Múltiple”

Nombre del Autor: Lourdes del Rosario David Salas

Nombre del Asesor: Daniel Rubén Del Carpio Jayo

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN

El Plasmocitoma (medular o extramedular) es una entidad rara y se tienen reportes aislados acerca de su frecuencia y factores de riesgo asociados a progresión a Mieloma Múltiple. El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati (Lima, Perú), a pesar de ser un centro de referencia nacional que regularmente atiende pacientes con este diagnóstico, no cuenta con un registro y desconoce las características globales de esta población. Objetivo General: Determinar la frecuencia de plasmocitomas (medulares y extramedulares) diagnosticados en el HNERM en el periodo 2007 al 2017. Objetivos secundarios: Establecer la supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de Plasmocitoma (medular y extramedular). Determinar el porcentaje de progresión a Mieloma Múltiple. Determinar los factores de riesgo relacionados a progresión a Mieloma Múltiple. Tipo de estudio: Estudio observacional, descriptivo, transversal. Población: Pacientes con diagnóstico histopatológico de Plasmocitoma durante el periodo 2007 al 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Materiales y Métodos: Revisión de historias clínicas de forma retrospectiva y obtención de datos a través del llenado de una ficha de recolección. La información obtenida será sometida a análisis estadístico a través de SPSS.

Palabras clave: Plasmocitoma, Mieloma Múltiple, Factores pronósticos

INTRODUCCIÓN

El Plasmocitoma es una proliferación neoplásica de células plasmáticas patológicas, ubicada en médula ósea o extramedularmente y cuyo diagnóstico requiere demostración de monoclonalidad.(1,2) Pueden presentarse como parte del cuadro de Mieloma Múltiple (MM) o como una tumoración aislada, Plasmocitoma Solitario (PS). Para establecer este último diagnóstico, se requiere no tener evidencia de infiltración monoclonal en médula ósea, ausencia de lesiones óseas a excepción de la lesión solitaria y ausencia de daño en órganos que puede ser atribuible a MM (criterios CRAB). (3)

Los plasmocitomas pueden tener 2 localizaciones: medular o extramedular. Los plasmocitomas medulares suelen ubicarse, por orden de frecuencia en: vértebras, costillas, cráneo, pelvis, fémur, húmero, clavícula y escápula. Por otro lado, los de localización extramedular se hallan comúnmente en mucosas de vías respiratorias altas, tracto gastrointestinal, nódulos linfáticos, vejiga, mamas, tiroide, testículos, glándula parótida, piel y sistema nervioso central. Ambas presentaciones pueden progresar a MM y por lo tanto la supervivencia global resulta afectada.(2,4) Se considera que el Plasmocitoma Solitario de Médula Ósea (PSMO) tiene peor pronóstico que el Plasmocitoma Solitario Extramedular (PSEM) debido a sus mayores tasas de progresión. (5)

El Plasmocitoma Solitario representa alrededor del 1-6% de las discrasias de células plasmáticas y la edad media de presentación está entre los 50 a 55 años, lo cual es una cifra menor a las edades de diagnóstico inicial de MM, que suele ser entre los 60 a 71 años.(2-4,6) La información epidemiológica varía mucho debido a que los estudios provienen de series de casos institucionales y los estudios poblacionales son escasos. Uno de los estudios poblacionales más representativo fue el realizado en Estados Unidos a partir de una base de datos poblacional de donde se extrajo información correspondiente al periodo 1992-2004, en donde el PS representó alrededor del 6.2% de las neoplasias de células plasmáticas, con una incidencia de 0.34 por cada 100 000 habitantes/año. En este grupo, el diagnóstico de PSMO fue más común que el PEM con incidencias de 0.15/100.000 y 0.10/100.000 respectivamente. (7)

El tiempo promedio de progresión a Mieloma Múltiple es de aproximadamente 21 meses. (8) Tras 10 años de seguimiento a partir del diagnóstico e inicio de tratamiento con radioterapia localizada, sólo un tercio de los pacientes no presenta progresión.(9-11) En un estudio multicéntrico observaron que, tras 2 años de seguimiento, el 35% de los pacientes con diagnóstico de PSMO y 7% de aquellos con diagnóstico de PEM progresaron a MM. Asimismo, cuando el seguimiento se prolongó a 5 años, este porcentaje se incrementó para el grupo PEM a 17%, mientras que para PSMO lo hizo hasta 39%.(12)

Son muchos los factores estudiados en relación con el riesgo de progresión a MM. Entre ellos, la ausencia de compromiso en médula ósea versus el compromiso leve (<10% células plasmáticas al diagnóstico) está relacionado a menores tasas de progresión tras 3 años de seguimiento; 10 vs 60% respectivamente. (3,9,13-15) Adicionalmente, tras 8 años de seguimiento, se observó que, para el grupo sin compromiso medular al diagnóstico, el 40% se encontraba libre de progresión. (15)

Pacientes con mayor edad o con masas mayores a 5cm o persistencia de pico monoclonal tras 1 año de seguimiento, posterior al inicio de radioterapia, tienen mayor incidencia de progresión. (3,4,6,11,14,16,17) La sobrevida a los 10 años, en aquellos en los que, tras 1 año de seguimiento, no se halló pico monoclonal detectable ($Ig M \geq 0.5 \text{ g/dL}$) fue mayor vs los que persistieron con resultados positivos, 91 vs 29%. También, se encontró que, el tener un ratio de cadenas ligeras alteradas al diagnóstico estaría relacionado a mayores tasas de progresión a MM. (18)

Se ha reportado también que, la detección de fenotipo clonal aberrante por citometría de flujo al diagnóstico, estuvo asociada a mayor porcentaje de progresión a MM a los 26 meses de seguimiento (70 vs 6-12%) (13,19)

Otros factores de progresión reportados son: presencia de cadenas ligeras libres en orina, niveles altos de calcio sérico, reducción de los valores de inmunoglobulinas no relacionadas a la predominante en la tumoración, alta tasa de angiogénesis de la tumoración, osteopenia (6,9,13,17,18,20). Por otro lado, la presencia de altos niveles de hemoglobina al diagnóstico podría tratarse de un factor protector. (12)

Se realizó la búsqueda bibliográfica sobre estudios publicados de Perú acerca de Plasmocitomas. Se halló información relacionada a reportes de casos en donde la presencia de plasmocitomas formaba parte de las manifestaciones clínicas presentes al diagnóstico de Mieloma Múltiple. (21–25) No se encontraron estudios publicados acerca de Plasmocitomas Solitarios ni de factores relacionados a su progresión a Mieloma Múltiple.

El servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebaglati Martins (HNERM), al ser un centro de referencia a nivel nacional, realiza el diagnóstico y manejo de forma regular de casos de Plasmocitomas. Hasta la fecha, no se tiene un estudio institucional acerca de la frecuencia de los casos diagnosticados o de factores relacionados a su progresión. Esta información podría sernos útil al distinguir a un subgrupo de mayor riesgo en los cuales se podría llevar un seguimiento más estricto para dar tratamiento oportuno en caso de progresión.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar la frecuencia de plasmocitomas (medulares y extramedulares) diagnosticados en el HNERM en el periodo 2007 al 2017.

Objetivos Secundarios:

Establecer la sobrevida global a los 3, 5 y 10 años tras el diagnóstico de Plasmocitoma

Determinar el porcentaje de progresión a Mieloma Múltiple a los 3, 5 y 10 años.

Determinar los factores de riesgo relacionados a la progresión a Mieloma Múltiple.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio: Se realizará un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal

Población

Pacientes con diagnóstico de Plasmocitoma durante el periodo 2007 al 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

i. Criterios de inclusión

Pacientes que tengan diagnóstico anatomopatológico realizado en el HNERM de Plasmocitoma durante el periodo 2007 – 2017

ii. Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de plasmocitosis reactiva

Pacientes con diagnóstico de neoplasia concomitante o patologías asociadas a plasmocitosis reactiva: VIH, sepsis severa

I. Definición Operacional de Variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADOR	CATEGORÍA
Plasmocitoma	Masa única con proliferación monoclonal de células plasmáticas	Cualitativa	Nominal	Estudio anatomopatológico	SI () No ()
Mieloma Múltiple (MM)	Neoplasia de células plasmáticas, que producen una proteína anormal o componente monoclonal (CM) que puede ser detectadas en sangre y/o orina.	Cualitativa	Nominal	Criterios Diagnósticos (IMWG)	SI () No ()
Edad	Tiempo en años desde el nacimiento	Cuantitativa	Nominal	Años	40 a 60 años 61 a 80 años Mayor a 80
Sexo	Característica biológica	Cualitativa	Nominal	Sexo	Masculino () Femenino ()
Localización de tumoración	Región anatómica donde se encuentre el tumor	Cualitativa	Nominal	Óseo Columna vertebral Costillas Húmero Fémur Clavícula Pelvis Otros Cráneo Extramedular Mucosa respiratoria Tracto gastrointestinal Mamas Tiroides Gland. Parótida Otros	SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No () SI () No ()
Calcio sérico	Trastorno hidroelectrolítico que consiste en la elevación de los niveles de calcio	Cuantitativo	Ordinal	Hipo/ Normal Hipercalcemia	< 12mg/dl Mayor a 12

	plasmático.				mg/dl
Componente monoclonal	Producción anormal de inmunoglobulinas	Cualitativo	Nominal	Inmunoglobulinas Ig G () Ig A () Ig M () Oros ()	Producción anormal de inmunoglobulinas Cualitativo Nominal Inmunoglobulinas Ig G () Ig A () Ig M () Oros ()
Dosaje de Inmunoglobulinas	Análisis bioquímico para determinación de niveles de Ig en sangre	Cuantitativo	Razón	Dosaje de Ig A, G, M	Normal
Tasa de Filtración Glomerular	Volumen de filtrado renal por unidad de tiempo (ml/min) determinado	Cuantitativo	Razón	TFG	Normal Alterada
Anemia	Concentración de glóbulos rojos o hematíes o hemoglobina disminuidos	Cuantitativo	Ordinal	Leve Moderada Severa	10 – 12 gr/dl 8 – 10 gr/dl < 8 gr/dl
B2 microgloulina	Proteína identificada como la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad HLAA, HLA-B y HLA-C.	Cuantitativo	Ordinal	Normal Elevado	SI () No () SI () No ()
Lesión ósea	Lesiones osteoblásticas en huesos planos	Cualitativa	Nominal	Lesión ósea	SI () No ()

II. Procedimiento y técnicas

Se realizará la revisión de Historias Clínicas de los pacientes con diagnóstico de plasmocitoma durante los años 2007 al 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins a partir de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica de la institución. Se extraerá la información requerida para lo cual se hará uso de una ficha de datos. (Anexo 1)

Los datos serán tabulados y se hallará la frecuencia del diagnóstico y los factores asociados a progresión a Mieloma Múltiple. Para la determinación de la supervivencia, se tendrán en cuenta los casos diagnosticados entre el año 2007 y el 2012; y así, poder establecer las tasas de supervivencia a los 5 años.

III. Aspectos éticos del estudio

El estudio requerirá la autorización del Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Los datos obtenidos a través de la revisión de Historias Clínicas se mantendrán en confidencialidad y no se revelará información que pueda estar en relación con la posible identificación del paciente.

IV. Plan de análisis:

La información recolectada será tabulada y usará el software estadístico SPSS para el hallazgo de frecuencias. Para la comparación de variables cualitativas se aplicarán las tablas de contingencia chi-cuadrado de Pearson. En cuanto, a las variables cuantitativas, el análisis se hará por prueba t de Student. El nivel de significancia a usar será $p < 0.05$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol* 2018;11:10.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
3. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet*. 2016;35:e418-423.

4. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiother Oncol.* 1999;52(3):245-9.
5. Finsinger P, Grammatico S, Chisini M, Piciocchi A, Foà R, Petrucci MT. Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma. *Br J Haematol.* 2016;172(4):554-60.
6. Dimopoulos M, Moulopoulos L, Maniatis A, Alexanian R. Solitary Plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Vol. 96. 2000. 2037 p.
7. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009;144(1):86-94.
8. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Dinçbas FÖ, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: A multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol.* 2006;64(1):210-7.
9. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 121(5):749-57.
10. Waal EGM, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WGJM, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol.* 2016;175(4):661-7.
11. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer.* 2006;6:118.
12. Manasanch EE, Claussen CM, Dong W, Shah J, Lee H, Thomas S, et al. Clinical characteristics, outcomes and predictors of progression to multiple myeloma (MM) in 61 patients with solitary plasmacytoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:e181-2.
13. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma | *Blood Journal* 2014 Aug 21;124(8):1300-3
14. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol.* 124(6):717-26.
15. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Buadi F, Dingli D, et al. Trends and Outcomes of Modern Staging of Solitary Plasmacytoma of Bone. *Am J Hematol.* 2012 July;87(7):647-51.

16. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 May 1;50(1):113-20.
17. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer*. 2002 March 1;94(5):1532-7.
18. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood Journal*. 2006 September 15;108(6):1979-83.
19. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. *Blood Journal*. 2014 August 21;124(8):1296-9.
20. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Wellik L, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood Journal*. 2003 March 1;101(5):1715-7.
21. Chiroque L, Delgado V, Mayta M, Arana AR, Guillermo D, Ventocilla I. Plasmocitoma extramedular primario colorrectal. *Rev Chil Cir*. 2016;68(2):176-9.
22. Vasquez S, Mejia E, Cipra R. Caso clínico 04-2017: Mujer de 70 años con dolor óseo, alteración del sensorio e hipercalcemia. *Rev Medica Hered*. 2017;28(4):268-75.
23. Pamo OG, Cumpa R, Chian C. Compresión del plexo lumbosacro por plasmocitoma: mieloma múltiple de cadenas ligeras tipo lambda. *Rev Medica Hered*. 2015;26(2):98-102.
24. Pow Sang M, Astigueta JC, Abad M, Sánchez J, León J. Testicular plasmacytoma as presentation of multiple myeloma: case report and review of the literature. *Arch Esp Urol*. 2013 Mar;66(2):242-8
25. Mechán-Méndez V, Chipana-Sotomayor M, Aguilar-Herrera S, Alfaro-Lozano A, Mechán-Escalante D. Mieloma múltiple (MM) a cadenas ligeras asociado a plasmocitomas óseos (PO). Evolución de PO a MM. *Rev Soc Peru Med Interna* 2011; vol 24 (4)

CRONOGRAMA

	2018								
	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Recolección de información a través de la ficha de datos	X	X	X	X					
Tabulación y análisis estadístico					X	X			
Discusión y conclusiones del estudio							X	X	
Presentación de trabajo final									X

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

SS: _____

Edad/ Fecha de Nacimiento: _____

Sexo: _____

Fecha de diagnóstico de Plasmocitoma (Mes/Año) _____

Localización: _____

Número de masas: _____

Progresión a Mieloma múltiple: Sí No

Fecha de progresión (Mes/Año): _____

Criterios para Mieloma Múltiple (marcar):

Calcio sérico: <8.5mg/dL 8.5-10.2 mg/dL 10.3-13 mg/dL >13mg/dL

Proteinograma electroforético (Pico monoclonal) Sí No Tipo: _____

Dosaje de Inmunoglobulinas: IgA _____ IgG _____ IgM _____

TFG (MDRD 4): <15 ml/min 15-29 ml/min 30-59 ml/min 60-89
ml/min

>90 ml/min

Lesiones óseas: Sí No