

Factores pronósticos que afectan la supervivencia en el paciente con mieloma múltiple

Prognostic factors affecting survival in the patient with multiple myeloma

Jeniffer Cuervo-García ¹ ✉ [ORCID CVLAC](#), Patricia E. Jaramillo-Arbeláez ² ✉ [ORCID CVLAC](#), Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas ³ ✉ [ORCID CVLAC](#)

¹ Microbióloga y Bioanalista. Estudiante de maestría en Microbiología. Universidad de Antioquia. Grupo de investigación HEMO Hematopatía Molecular de la U de A.

² Bacterióloga, magíster en Microbiología con énfasis en Hematología, Docente Universidad de Antioquia. Grupo de investigación HEMO Hematopatía Molecular de la U de A.

³ Médico Internista – Hematólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Fecha correspondencia:

Recibido: junio 01 de 2021.

Revisado: septiembre 09 de 2021.

Aceptado: septiembre 27 de 2021.

Forma de citar:

Cuervo-García J, Jaramillo-Arbeláez PE, Gálvez-Cárdenas KM. Factores pronósticos que afectan la supervivencia en el paciente con mieloma múltiple. Rev CES Med. 2021; 35(3). 284-295.

<https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6278>

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: 10.21615/cesmedicina.6278

Resumen

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y se caracteriza por la expansión aberrante de las células plasmáticas monoclonales, en la mayoría de los casos con la producción de una paraproteína anormal conocida como proteína monoclonal o por evidencia de daño orgánico, manifestado por hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas. Los factores pronósticos han evolucionado desde la caracterización de la carga tumoral utilizando el sistema de estadificación Durie y Salmon y el sistema de estadificación internacional, hasta el análisis molecular y el perfil de expresión génica, debido al reconocimiento de aberraciones cromosómicas y moleculares que desempeñan un papel en el desarrollo del mieloma múltiple y la progresión del mismo. El sistema de estadificación internacional se revisó en 2015 agregando anomalías genéticas de alto riesgo, tales como la presencia de mutaciones t(4;14), t(14;16) y del(17p) junto con la adición de la deshidrogenasa láctica. Es así como, a lo largo del tiempo, se han identificado factores pronósticos importantes de esta

ISSNe 2215-9177
ISSN 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

neoplasia que se encuentran asociados al huésped y al microambiente tumoral, además de variables clínicas y anomalías de las células tumorales.

Palabras clave: mieloma múltiple; pronóstico; supervivencia; factores de riesgo.

Abstract

Multiple myeloma is the second most frequent hematological neoplasm, characterized by the aberrant expansion of monoclonal plasma cells, in most cases with the production of an abnormal paraprotein known as monoclonal protein and/or evidence of organic damage manifested by hypercalcemia, renal failure, anemia and/or bone lesions. Prognostic factors have evolved from the characterization of tumor burden using the Durie and Salmon and International Staging System, to molecular analysis and gene expression profiling due to the recognition of chromosomal and molecular aberrations, which play a role in the development of multiple myeloma and its progression. The International Staging System was revised in 2015 by adding high risk genetic abnormalities such as the presence of t(4;14), t(14;16) and del (17p) mutations along with the addition of lactic dehydrogenase. Thus, over time, important prognostic factors of this neoplasm have been identified that are associated with the host and the tumor microenvironment, in addition to clinical variables and abnormalities of the tumor cells.

Keywords: multiple myeloma; prognosis; survival; risk factors.

Introducción

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (aproximadamente 13 %)⁽¹⁾ y se caracteriza por la expansión aberrante de células plasmáticas monoclonales, en la mayoría de casos con la producción de una proteína monoclonal o evidencia de daño orgánico manifestado por hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas⁽²⁾.

El sistema de estadificación más utilizado para pacientes con mieloma múltiple es el sistema de estadificación internacional (ISS, por sus siglas del inglés) que divide los pacientes en tres categorías de riesgo ([tabla 1](#))⁽³⁾.

Tabla 1. Sistema de estadificación internacional (ISS).

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

Ha habido un progreso significativo en la comprensión del mieloma múltiple, lo que ha llevado al reconocimiento de anomalías cromosómicas y moleculares que desempeñan un papel en el desarrollo y progresión de la enfermedad. En 2015 fue revisado el sistema de estadificación internacional agregando alteraciones de riesgo genético como la t(4;14), t(14;16) y del(17p) junto con la adición de lactato deshidrogenasa ([tabla 2](#))⁽⁴⁾.

Tabla 2. Sistema de estadificación internacional revisado (R-ISS).

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

Los factores pronósticos han evolucionado 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 el perfil de expresión génica⁽⁵⁾.

Se realizó una revisión de la literatura utilizando los documentos encontrados en PubMed, SciELO, Scopus y Lilacs sobre los factores pronósticos del mieloma múltiple. Como criterios de búsqueda se incluyeron los descriptores: mieloma múltiple, pronóstico y supervivencia, que fueron combinados al momento de la exploración con el objetivo de ampliar los criterios de búsqueda. Gran parte de las publicaciones fueron de los últimos diez años; sin embargo, debido a la relevancia sobre temas contenidos en esta revisión se tomaron artículos de años anteriores.

Como resultado se observó que los factores pronósticos significativos en esta enfermedad son los asociados al huésped, microambiente tumoral, variables clínicas y características de las células tumorales.

Factores asociados al huésped

Edad

La población mundial está envejeciendo: se espera que el número de personas mayores de 65 años se duplique entre 2000 y 2030. Entre los tipos de cáncer que se espera por el aumento en su incidencia entre 2010 y 2030 se encuentra el mieloma múltiple con un incremento del 57 %⁽⁶⁾. El aumento de la edad confiere alto riesgo de adquirir tumores malignos y aumenta la incidencia de comorbilidades, lo que se asocia con una supervivencia global reducida. Los pacientes de edad avanzada presentan con mayor frecuencia neuropatía, anemia, e hipercalcemia además, tienen menor tolerancia al tratamiento^(7,8).

Sexo

La incidencia en hombres es más alta que en mujeres. Waxman *et al.* observan que tanto los hombres de raza negra como blanca presentaban una tasa de incidencia del mieloma múltiple un 50 % más alta respecto a las mujeres⁽⁹⁾. Por otro lado, Boyd *et al.* observan diferencias en la supervivencia al comparar ambos sexos: en mujeres la mediana de supervivencia global fue de 44,8 meses, mientras que en hombres fue de 49,9 meses. Lo anterior se asoció con la prevalencia de daños genéticos adversos, la t(4; 14) fue de 14,7 % en mujeres versus 9,3 % en hombres, y la t(14; 16) fue de 5,7 % en mujeres versus 1,6 % en hombres⁽¹⁰⁾.

Raza

El mieloma múltiple es la neoplasia hematológica más común entre personas de raza negra⁽¹¹⁾. Waxman *et al.* examinan las diferencias en las tasas de incidencia entre 1973 y 2005 y analizan los datos de 5 798 pacientes de raza negra y 28 939 pacientes de raza blanca, y encuentran un aumento del doble en la prevalencia de mieloma múltiple entre pacientes de raza negra. Además, la edad media al diagnóstico fue significativamente menor para personas de raza negra que para personas de raza blanca: 65,8 años versus 69,8 años, respectivamente⁽⁹⁾.

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 y la interleucina-6, que se han identificado como los factores de crecimiento más potentes para mieloma múltiple⁽¹²⁾.

Factor de crecimiento similar a la insulina 1

La unión del ligando al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 desencadena la autofosforilación de la subunidad beta del factor de crecimiento similar a la insulina 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 fosfatidilinositol 3 Kinasa AKT, mediador potencial de la expansión tumoral en mieloma múltiple^(13,14). Por otro lado, el fenotipo CD45 negativo está asociado con un aumento del factor de crecimiento similar a la insulina 1 y la señalización del receptor de insulina, lo que se asocia a una presentación más agresiva y avanzada del mieloma múltiple⁽¹⁵⁾.

Interleucina 6

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^(16,17). La interleucina 6 es un potente factor de resorción ósea que puede estar implicada en la formación de lesiones osteolíticas, además de comportarse como mediadora de la proteína del retinoblastoma, implicada en el crecimiento de las células plasmáticas neoplásicas⁽¹⁷⁾. Se observa una fuerte correlación entre el nivel sérico de Interleucina 6 y parámetros asociados con mayor actividad tumoral como recuento elevado de plasmocitos en médula ósea e incremento de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina⁽¹⁷⁾.

Factores asociados a variables clínicas

Función renal

La insuficiencia renal es una complicación común del mieloma múltiple. El depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina en los túbulos renales es la causa principal de disfunción renal y está presente entre el 20 % y 50 % de los pacientes con mieloma múltiple. Se asocia con mayor carga tumoral, enfermedad más agresiva, disminución de la calidad de vida, desarrollo de complicaciones y aumento de la mortalidad confiriendo un mal pronóstico⁽¹⁸⁾.

Eleftherakis *et al.* reportan una mediana de supervivencia en pacientes con insuficiencia renal de 19,5 meses versus 40,4 meses para pacientes sin insuficiencia renal ($p < 0,001$)⁽¹⁹⁾. Gonsalves *et al.* encuentran que los pacientes que lograron mejorar la función renal después del tratamiento tenían mejores desenlaces en comparación con los pacientes sin respuesta⁽²⁰⁾. Por otro lado, Peña *et al.* encuentran que la insuficiencia renal en pacientes con mieloma múltiple está asociada con parámetros adversos como lactato deshidrogenasa elevada, hipercalcemia, anemia y estadio avanzado de sistema de estadificación internacional⁽²¹⁾.

Enfermedad focal o difusa en la medula ósea

Las células plasmáticas atípicas se distribuyen en medula ósea de forma focal o difusa, en ocasiones provocando destrucción ósea^(22,23). Mouloupoulos *et al.* identifican que pacientes con patrones difusos obtenidos por resonancia magnética se asociaban más frecuentemente con enfermedad en estadio III del sistema de estadificación internacional, mientras que la mitad de los pacientes evaluados con patrones focales estaban en estadio I⁽²³⁾. Rasche *et al.* identifican la presencia de múltiples lesiones focales grandes como un factor pronóstico adverso asociado a una supervivencia global y supervivencia libre de progresión reducida con una mediana 3,6 y 2,3 años, respectivamente⁽²⁴⁾.

Albúmina

Los niveles de albúmina sérica menores de 3,5 g/dL se correlacionan con aumento de las concentraciones séricas de interleucina 6, indicando un pronóstico desfavorable y suelen encontrarse en pacientes de mayor edad⁽²⁵⁾. Rodríguez *et al.* observan que los pacientes que al diagnóstico tenían una albúmina menor de 3 g/dL tuvieron una menor supervivencia global (3,4 años) comparada con pacientes con niveles mayores a 3g/dL (5,8 años)⁽²⁶⁾.

Beta 2 microglobulina

Los valores menores de 3,5 mg/L de beta 2 microglobulina sérica se correlacionan con menor proliferación tumoral y menor porcentaje de células tumorales que infiltran la medula ósea^(4,27). Dado que la beta 2 microglobulina no solo refleja la carga tumoral sino también la disfunción renal, surge la duda si los niveles elevados de esta en pacientes con estadio III del sistema de estadificación internacional se relacionan con la carga tumoral o con el grado de disfunción renal⁽²⁷⁾. Dimopoulos *et al.* demuestran que el sistema de estadificación internacional conserva su importancia pronóstica incluso entre pacientes con disfunción renal moderada o grave⁽²⁷⁾, determinando que la beta 2 microglobulina elevada sigue siendo un fuerte indicador de la carga tumoral, a pesar de su aumento debido a insuficiencia renal⁽²⁸⁾.

Lactato deshidrogenasa

Es una de las variables pronósticas más relevantes en pacientes con mieloma múltiple^(29,30). Gu *et al.* realizan un análisis de los niveles séricos de lactato deshidrogenasa en 105 pacientes adultos mayores con mieloma múltiple recién diagnosticado, donde la mediana de supervivencia global fue de 52,5 meses en el grupo con lactato deshidrogenasa normal, mientras que en el grupo con niveles elevados fue de 15,5 meses⁽²⁹⁾. Por otro lado, Lopes *et al.* evalúan el factor pronóstico lactato deshidrogenasa y el sistema de estadificación internacional

en 252 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple e identifican que su uso combinado es una herramienta simple y útil para estratificar a los pacientes con mieloma múltiple en los centros que no tienen acceso a la evaluación de anomalías cromosómicas⁽³⁰⁾.

Factores asociados con las características del tumor

Inmunofenotipo

El perfil de expresión antigénica de las células plasmáticas neoplásicas es heterogéneo⁽³¹⁾. Se ha evaluado el impacto de los niveles de expresión de antígenos aberrantes en la mediana de supervivencia de pacientes con mieloma múltiple⁽³¹⁾. Meddour *et al.* encuentran que los pacientes con mieloma múltiple que eran CD45-/CD19-/CD56+/CD27- con alto recuento de células plasmáticas (mayor a 10 % CD38+/CD138+) tenían una supervivencia menor, y los que presentaban combinaciones de cuatro o cinco de estos antígenos aberrantes, tenían un pronóstico desfavorable, un sistema de estadificación internacional de alto riesgo (III), Durie y Salmon estadio III, valores más bajos de hemoglobina y niveles elevados de beta 2 microglobulina⁽³¹⁾. Del mismo modo, Paiva *et al.* demuestran que la presencia de CD19 y CD28, así como la ausencia de CD117 en células plasmáticas neoplásicas, estaba asociado a tasas de supervivencia global y libre de progresión significativamente más cortas⁽³²⁾. En el mieloma múltiple la expresión de CD20+ parece tener un peor pronóstico y la expresión de CD28 aparece en formas muy agresivas^(31,32).

Aberraciones genéticas

Algunas de estas son predictoras de pronóstico de alto riesgo en mieloma múltiple como delección 17p, amplificación 1q21 y las translocaciones t(14;16), t(14;20) y t(4;14)⁽³³⁾. En el mieloma múltiple recién diagnosticado la enfermedad de riesgo estándar se caracteriza por la ausencia de del(17p), t(4;14)(p16;q32) o t(14;16)(q32;q23) y una mediana de supervivencia global de 50,5 meses; la enfermedad de alto riesgo por la presencia de al menos una de estas aberraciones genéticas, con una mediana de supervivencia global de 24,5 meses⁽⁴⁾. Zhuang *et al.* identifican que los pacientes con mieloma múltiple que presentaban amplificación 1q21 y delección 17p tenían un riesgo ultra alto, incluyendo características clínicas del sistema de estadificación internacional III, insuficiencia renal, hipercalcemia, lactato deshidrogenasa elevada y leucemia de células plasmáticas secundaria⁽³⁴⁾.

Neben *et al.* observan que tanto la amplificación 1q21 como del(13q14) se relaciona con la presencia de aberraciones cromosómicas de alto riesgo; sin embargo, al evaluar la amplificación 1q21 y la del(13q14) como factores pronósticos independientemente de las aberraciones de alto riesgo se pudo evidenciar que perdían importancia pronóstica, y que solo la t(4;14) y del(17p13) se asociaron con una supervivencia global y libre de progresión desfavorable⁽³³⁾. Hervé *et al.* observan que no había diferencia significativa en cuanto a la supervivencia global de pacientes con mieloma múltiple y t(14;16), y pacientes con mieloma múltiple sin esta translocación⁽³⁵⁾.

Conclusiones

La importancia de obtener información sobre la identificación y evaluación del comportamiento de los factores pronósticos del mieloma múltiple radica en que su presencia determinará una menor o mayor supervivencia, al igual que a una mejor o peor respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento. Se observa la asociación entre algunas comorbilidades como la insuficiencia renal con parámetros adversos como lactato deshidrogenasa elevada, hipercalcemia, anemia y estadio avanzado de sistema de estadificación internacional.

Esta información orienta a preguntas de investigación que permitan evaluar factores pronósticos que impacten en la generación de predicciones más precisas, incluso de manera individual, de la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple, y cómo estos factores influyen en la respuesta a las terapias actuales.

Bibliografía

1. Zweegman S, Palumbo A, Brinchen S, Sonneveld P. Age and aging in blood disorders: Multiple myeloma. *Haematologica*. 2014; 99(7): 1133–37. doi: 10.3324/haematol.2014.110296.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-34. doi: 10.1002/ajh.24402.
3. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017;33(3)225-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.05.012>.
4. 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):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

5. Biran N, Jagannath S, Chari A. Risk Stratification in Multiple Myeloma, Part 1: Characterization of High-Risk Disease. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(8):489-503.
6. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2758-65. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983.
7. 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 Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2015;15(7):416-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.03.004>.
8. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos M V., 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): 4519–4529. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358812>.
9. 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: 10.1182/blood-2010-07-298760.
10. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1703-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0157.
11. Myeloma — Cancer Stat Facts [Internet]. [citado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
12. Lemaire M, Deleu S, De Bruyne E, Van Valckenborgh E, Menu E, Vanderkerken K. The Microenvironment and Molecular Biology of the Multiple Myeloma Tumor. *Adv Cancer Res*. 2011; 110:19-42. doi: 10.1016/B978-0-12-386469-7.00002-5.
13. 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): 48732–52. doi: 10.18632/oncotarget.8982.
14. Hakuno F, Takahashi SI. 40 YEARS OF IGF1: IGF1 receptor signaling pathways. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1): 69-86. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0311>.

15. Descamps G, Wuillème-Toumi S, Trichet V, Venot C, Debussche L, Hercend T, et al. CD45 neg but Not CD45 pos Human Myeloma Cells Are Sensitive to the Inhibition of IGF-1 Signaling by a Murine Anti-IGF-1R Monoclonal Antibody, mAVE1642 . J Immunol. 15 de septiembre de 2006;177(6):4218-23. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.6.4218>.
16. 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 Signal. 2005;17(5):615-24. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2004.10.004>.
17. Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Cancer. 2003;97(10):2440-2452. doi: 10.1002/cncr.11072.
18. 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://doi.org/10.2215/CJN.01640216>.
19. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. Leuk Lymphoma. 2007;48(2):337-341. doi: 10.1080/10428190601126602.
20. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Cancer J. 2015;5(3):e296. doi: 10.1038/bcj.2015.20
21. 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 myeloma. rev Med chile. 2019, 147(11):1374-81. doi: 10.4067/s0034-98872019001101374.
22. Lee SY, Kim HJ, Shin YR, Park HJ, Lee YG, Oh SJ. Prognostic significance of focal lesions and diffuse infiltration on MRI for multiple myeloma: a meta-analysis. Eur Radiol. 2017;27(6):2333-47. doi: 10.1007/s00330-016-4543-8.
23. Mouloupoulos LA, Gika D, Dellasale K, Weber D, Anagnostopoulos A, Alexanian R, et al. Prognostic Significance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Bone Marrow in Previously Untreated Patients with Multiple Myeloma. Blood. 2004;104(11):1485-85. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.1485.1485>.

24. 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. doi: 10.1182/blood-2018-04-842880.
25. Kim JE, Yoo C, Lee DH, Kim SW, Lee JS, Suh C. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2010;89(4):391-397. doi: 10.1007/s00277-009-0841-4.
26. Rodríguez L, Rivera C, Arencibia A, Avila O, Izquierdo L, Espinosa E, et al. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2013;29(4):382-97.
27. Dimopoulos MA, 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. *Annals of Oncology*. 2012;23(3):722-9. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr276>.
28. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal Failure in Multiple Myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*. 1990;150(8):1693-5. doi: 10.1001/archinte.1990.00040031693017.
29. Gu Y, Yuan YH, Xu J, Shi QL, Qu XY, Guo R, et al. High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017;8(29):48350-48361. doi: 10.18632/oncotarget.16237.
30. Lopes M, Higashi F, Cury P, de Queiroz Crusóé E, Hungria V, Cançado RD, et al. The impact of lactate dehydrogenase (LDH) in association with the International Staging System (ISS) on patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(10):e93. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.151.
31. 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 : 10.5812/ijcm.5350.
32. Paiva B, Almeida J, Pérez M, Gema M, López A, Basillo 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: 10.1002/cyto.b.20512.

33. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the international staging system classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010;95(7):1150-7. doi: 10.3324/haematol.2009.016436.
34. 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. *Leuk Res*. 2014;38(2):188-193. doi: 10.1016/j.leukres.2013.11.010.
35. Hervé A, Florent M, Loic C, Magrangeas F, Sebban C, Lioure B, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor?. *Blood*. 2011;117(6):2009-2011. doi: 10.1182/blood-2010-07-295105.