

ARTÍCULO ORIGINAL

DATOS DE ECUADOR EN LA RED IBEROAMERICANA PARA LA INVESTIGACIÓN DE MIELOMA MÚLTIPLE.

ECUADOR DATA IN LATIN AMERICAN NETWORK FOR RESEARCH ON MULTIPLE MYELOMA.

Ph.D. Paola E. Leone^(a), BSc. Belén Montesdeoca^(a), Dra. Diana Chiluiza^(b), Dr. Iván Morales^(b), MSc. María Eugenia Sánchez^(a), Dra. María Elena Buenaño^(b), Dr. Francisco Cevallos^(c), Dr. Víctor Hugo Espín^(d), Dra. Ligia Ocampo^(e), Dr. César Paz-y-Miño^(a).

^(a)Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad de las Américas.

^(b)Laboratorio de Hematología, SOLCA, Núcleo de Quito.

^(c)Laboratorio de Hematología, Cruz Roja Ecuatoriana.

^(d)Laboratorio de Genética, Hospital Carlos Andrade Marín.

^(e)Laboratorio de Genética, SOLCA, Núcleo de Quito.
Quito - Ecuador.

RESUMEN

Introducción.- El mieloma múltiple es un tumor de las células plasmáticas, se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres y se ha informado de diferencias en la incidencia según el grupo étnico. Con respecto a las causas relacionadas al desarrollo de mieloma, se ha descrito que la exposición a diferentes agentes químicos podrían constituir factores de riesgo. Los estudios epidemiológicos y genéticos del mieloma en Latinoamérica son escasos, por lo que se conformó una red entre diferentes países de Iberoamérica.

Material y Métodos.- En este estudio multicéntrico de Ecuador, se analizaron los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple entre 1984 y 2013 a los que se realizó el estudio genético. Estos pacientes correspondieron al grupo étnico mestizo y fueron clasificados: I (8%), II (21%) y III (71%) según los estadios de Durie y Salmon.

Resultados.- La supervivencia global fue de 42,6 meses. El estudio citogenético mostró una frecuencia más alta de las alteraciones estructurales (68%) frente a las numéricas (32%).

ABSTRACT

Introduction.- Multiple myeloma is a plasma cells tumor, more common in men than in women and it has reported differences in incidence by ethnicity. Some factors like exposure to different chemical have been related with the origin and development of myeloma, and could be considered as risk factors. Epidemiological and genetic studies of myeloma in Latin America are scarce, so a network was formed between different Latin American countries.

Material and Methods.- This multicentre ecuadorian study included patients diagnosed with multiple myeloma between 1984 and 2013. These patients corresponded to mestizo ethnic group and were classified: I (8%), II (21%) and III (71%) according to Durie and Salmon staging system.

Results.- Overall survival was 42.6 months. Cytogenetic study showed a higher frequency of structural abnormalities (68%) than the numerical ones (32%).

CORRESPONDENCIA:

Ph.D. Paola E. Leone - Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas - José Queri S/N y Av Granados, Bloque 5, 2° piso. Quito - Tel. 3970000 Ext. 690 - Fax. 3340229
E-mail: paola.leone@udla.edu.ec

Fecha de recepción: 23 abril de 2013 - Fecha de aprobación: 4 de junio de 2013

Conclusiones.- La incidencia de mieloma en Ecuador es inferior a lo informado a nivel mundial. En relación al efecto de los genotóxicos con el desarrollo de mieloma se determinó que 14% de los casos tenían exposición a agentes químicos por su trabajo en agricultura. El análisis de historias clínicas evidenció insuficiente información, por lo que se recomienda mejorar la introducción de datos, porque repercutiría en el manejo adecuado de los pacientes. Es preciso introducir la realización de los estudios citogenéticos a partir de células plasmáticas seleccionadas.

Palabras clave.- Mieloma Múltiple, Ecuador, Red Iberoamericana de Mieloma, Genética.

Conclusions.- The incidence of myeloma in Ecuador is lower than data reported worldwide. As regards to genotoxic impurities with myeloma development, it was found that 14% of the cases had exposure to chemicals agents due to their work in agriculture. The analysis of medical records revealed insufficient information. It is recommended to improve data entry to ensure proper patient management. Also, cytogenetic analysis from selected plasma cells, should be introduced in the routine examinations.

Keywords.- Multiple Myeloma, Ecuador, Latin American Network of Myeloma Genetics.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es un tumor maligno de las células plasmáticas. Representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres, del 10 al 15% de las neoplasias hematopoyéticas y el 2% de las muertes por cáncer. La base de datos de la Sociedad de Leucemia y Linfoma de Estados Unidos (actualización 2013) muestra una tasa de 5,9 por 100.000 habitantes para MM en todo el mundo¹.

El MM incide principalmente en personas mayores de 60 años, se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres y se ha informado de diferencias en la incidencia según el grupo étnico², situación que podría explicarse por la influencia de factores genéticos. Con respecto a las causas relacionadas al desarrollo de MM, se ha descrito que la exposición a diferentes agentes genotóxicos podrían constituir factores de riesgo³.

Desde el punto de vista genético es una enfermedad compleja⁴, clasificada citogenéticamente en casos no-hiperdiploides, que presentan principalmente translocaciones que afectan al locus de la inmunoglobulina de cadena pesada y casos hiperdiploides, con ganancias de la mayoría de los cromosomas impares. Las alteraciones que definen estos grupos citogenéticos tienen relación con el pronóstico de los enfermos, siendo el grupo de no-hiperdiploides el de peor evolución⁵⁻⁸.

Los estados hiperdiploides y no-hiperdiploides también se pueden encontrar en pacientes con

Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI)⁹⁻¹¹ y en los estadios finales de la enfermedad como la Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) y en Líneas Celulares de Mieloma (HMCLs) las cuales se caracterizan además por mutaciones de los genes p53 y RAS y metilación de CDKN2A¹²⁻¹⁴.

Con la utilización de arrays de expresión se ha planteado una nueva clasificación, TC classification, basada en los niveles de expresión de las ciclinas y genes localizados cerca de los puntos de rotura de las translocaciones^{15,16}. La introducción de tecnologías de alta resolución ha confirmado alteraciones descritas previamente y sobre todo han delimitado regiones alteradas, identificando regiones mínimas delecionadas y ganadas que albergan genes importantes en los procesos de instauración y progresión del MM.

Se ha definido en MM el efecto de delecciones homocigóticas, delecciones hemicigóticas y se han identificado situaciones de delecciones alélicas biclonales y disomía uniparental¹⁷⁻²⁶. Más recientemente la secuenciación masiva ha planteado nuevos genes candidatos y ha confirmado otros identificados con los estudios de arrays²⁷.

A pesar de todos los avances tecnológicos empleados en la caracterización del genoma del MM nos enfrentamos a la falta de información básica en varias poblaciones humanas. Los estudios epidemiológicos y genéticos del MM en Latinoamérica son escasos, situación que se evidencia al revisar las publicaciones internacionales indexadas sobre MM procedentes de Latinoamérica,

en donde Argentina^{28,29}, Brasil³⁰, Chile³¹ y México³²⁻³⁴ son los únicos países que presentan información clínica y/o genética de esta enfermedad.

Existen estudios de grupos norteamericanos en los que se describe la incidencia de esta enfermedad incluyendo pacientes procedentes de Puerto Rico y Haití^{35,36}. En publicaciones de índices regionales se encuentran trabajos de Colombia, Cuba, Ecuador y Perú³⁷⁻⁴².

Esto planteó el reto de generar una red entre diferentes países de Iberoamérica para el intercambio de conocimientos y experiencias sobre esta enfermedad e implementar y estandarizar los protocolos de diagnóstico, manejo del paciente y muestras biológicas, información de los resultados y correlaciones clínico-genéticas. Se integraron a este objetivo cuatro instituciones de Ecuador que reciben pacientes de diferentes regiones del país y en este trabajo se presentan los resultados preliminares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes de mieloma múltiple

Se consideraron todos los pacientes diagnosticados de MM, excluyendo a los que no tuvieron diagnóstico de MM, entre 1984 y 2013, procedentes de diferentes ciudades de Ecuador que acudieron a cuatro centros: Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana – Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Instituto de Investigaciones Biomédicas – Universidad de las Américas, SOLCA – Núcleo de Quito, Cruz Roja – Quito y Hospital Carlos Andrade Marín y que solicitaron el estudio genético.

Análisis de registros nacionales

Se revisaron los datos de MM recogidos en el Registro Nacional de Tumores (RNT) de SOLCA⁴³ el cual trabaja en colaboración con el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) y el Ministerio de Salud.

Análisis de historia clínica y laboratorio clínico

Se analizaron datos de edad, género, procedencia, ocupación y tratamiento.

Se determinaron los valores de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, urea, creatinina, calcio, albúmina, Lático deshidrogenasa (LDH), beta 2-microglobulina ($\beta 2M$), proteína C reactiva (PCR), IgG, IgA, IgM y cadenas ligeras libres. Se determinó también el grado de afectación ósea y se clasificó cada caso según el sistema de estadiaje Durie y Salmon⁴⁴, basado en los valores de hemoglobina, calcio sérico y producción de inmunoglobulina.

Análisis de citogenética convencional

Para este análisis se empleó el protocolo estándar de citogenética convencional para muestras de médula ósea. Se aplicó la técnica directa y se realizó un cultivo de 24 horas con medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino. En ambos casos, se realizó la cosecha con colcemida, choque hipotónico y fijador de Carnoy, finalmente se aplicó la técnica de bandedo GTG y se analizaron como mínimo 20 metafases⁴⁰.

Correlación de los datos clínicos y genéticos

Se buscaron asociaciones entre los datos genéticos y clínicos del grupo de pacientes. La supervivencia global se calculó desde el día del diagnóstico de la enfermedad con el programa IBM SPSS Advanced Statistics 20.0.

RESULTADOS

La Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple se creó en el 2010 y hasta este momento se han incorporado 18 instituciones de Argentina, Brasil, Costa Rica, Cuba, Ecuador, España, Perú y Venezuela, de las cuales cuatro son de Ecuador.

De los 212 pacientes diagnosticados con MM, 115 (54%) individuos fueron de sexo masculino y 97 (46%) fueron de sexo femenino, con una relación de hombres y mujeres de 1,18:1. La edad estuvo en el rango entre 44 y 88 años con una media de 61 años y una mediana de 60 años.

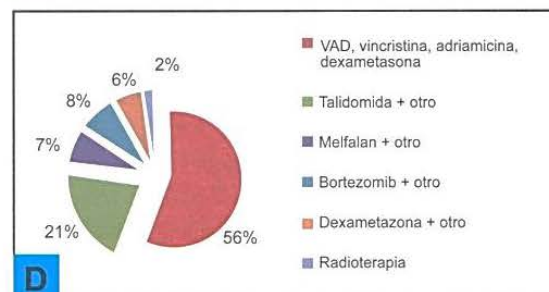
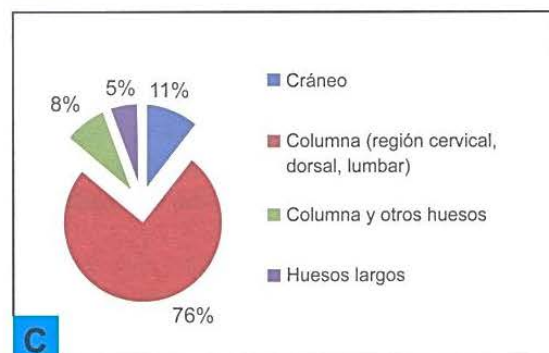
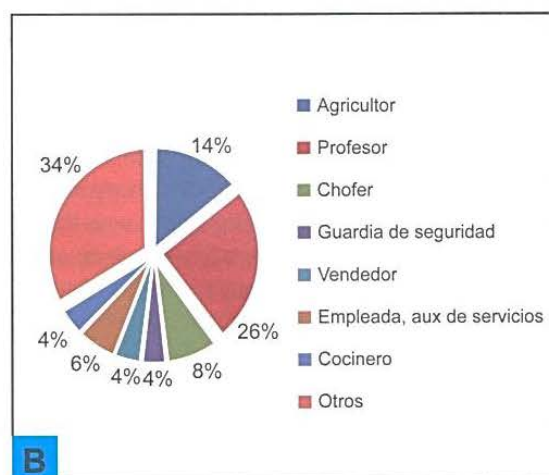
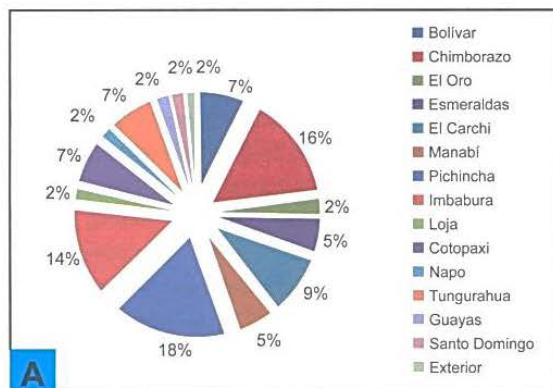
En cuanto al tipo de inmunoglobulina monoclonal se identificaron los tipos IgG, IgA e IgM como los más frecuentes seguidos del tipo IgE y cadenas

ligeras. Aunque en un 16,5% de los pacientes no se contó con la información. Todos los casos fueron clasificados en estadios de Durie y Salmon: I (8%), II (21%) y III (71%). Ninguno de los casos tuvo antecedentes de GMSI. Los datos clínicos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos Clínicos de 212 pacientes con Mieloma Múltiple.

Parámetro	Frecuencia
Edad: media/mediana (rango)	61/60 (44-88)
Género: hombre/mujer (%)	54/46
Grupo étnico: Mestizo (%)	100
Isotipo Inmunoglobulina (%) (Ig)	
IgG	23,6
IgA	22,6
IgM	22,2
IgE	12,7
Cadenas ligeras	2,4
Sin información	16,5
Estadio Durie - Salmon (%)	
I	8
II	21
III	71

Todos los pacientes analizados pertenecen al grupo étnico mestizo y se especifica la provincia de procedencia y su ocupación, siendo más frecuente de las provincias de Pichincha (18%), Chimborazo (16%), e Imbabura (14%), y se destacó como principales actividades, la docencia (26%) y la agricultura (14%) (Figuras 1A y 1B).



Figuras 1.- Datos clínicos y demográficos de los pacientes con Mieloma Múltiple. (A) Distribución por provincia de origen. (B) Distribución por ocupación. (C) Localización de lesiones óseas. (D) Tipo de tratamiento recibido.

Cabe resaltar el descenso de la hemoglobina y la albúmina, así como el aumento de urea, creatinina, calcio, LDH, β 2M, PCR y proteínas totales. La localización de daño óseo más frecuente fue en los huesos largos (Figura 1C) y el tipo de tratamiento más administrado fue la combinación de Vincristina, Adriamicina y Dexametasona (VAD) (Figura 1D).

Los valores obtenidos en el laboratorio clínico de las pruebas sanguíneas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Pruebas sanguíneas en pacientes con Mieloma Múltiple.

Característica (unidades)	Rango Normal	Pacientes con MM		
		Media	Mediana	Rango
Hemoglobina (g/dL)	12,0 - 16,0	11,8	11,9	6,3 - 18,1
Glóbulos blancos (K/microL)	4,50 - 10,00	6,05	5,3	1,14 - 18,6
Plaquetas (K/microL)	130 - 400	245	236	69 - 512
Neutrófilos (%)	40,0 - 65,0	54,0	53,2	19,8 - 89,1
Linfocitos (%)	30,5 - 45,5	35,7	34,3	9,1 - 87,5
Urea (mg/dL)	10,0 - 50,0	43,8	39,0	10,0 - 110,0
Creatinina (mg/dL)	0,5 - 1,4	1,43	0,9	0,5 - 6,5
Calcio (mg/dL)	8,1 - 11,8	9,26	9,0	6,7 - 15,5
Albumina (g/dL)	3,5 - 5,5	3,4	3,6	1,3 - 4,7
LDH (U/L)	240 - 480	359,4	339	138 - 705
β 2M (ng/ml)	1.010 - 1.730	5.495	3.399	1.148 - 20.000
PCR (mg/dL)	0,00 - 1,10	4,32	0,46	0,16 - 15,5
Proteínas totales (g/dl)	6,6 - 8,7	8,8	8,3	5,0 - 16,1

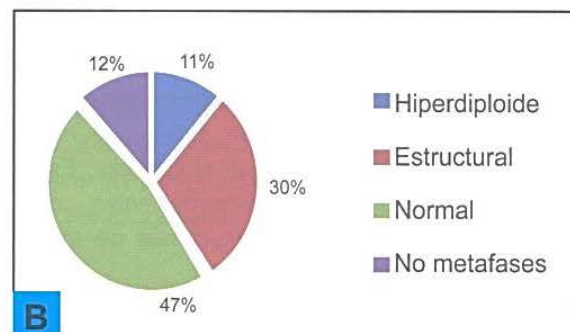
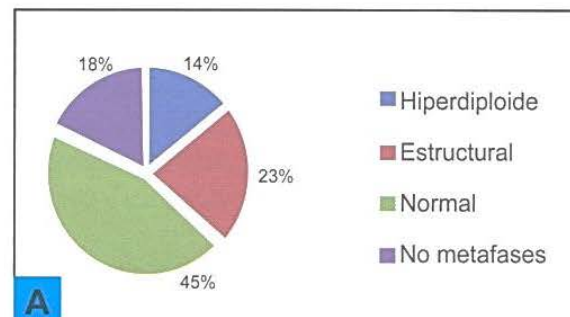
Abreviaturas: LDH, lactato deshidrogenasa; β 2M, beta 2-microglobulina; PCR, proteína C reactiva.

Una vez clasificados los casos según el estadiaje de Durie y Salmon se analizó la supervivencia global para cada estadio (Tabla 3) y la mediana de supervivencia global para el total de pacientes fue de 42,6 meses.

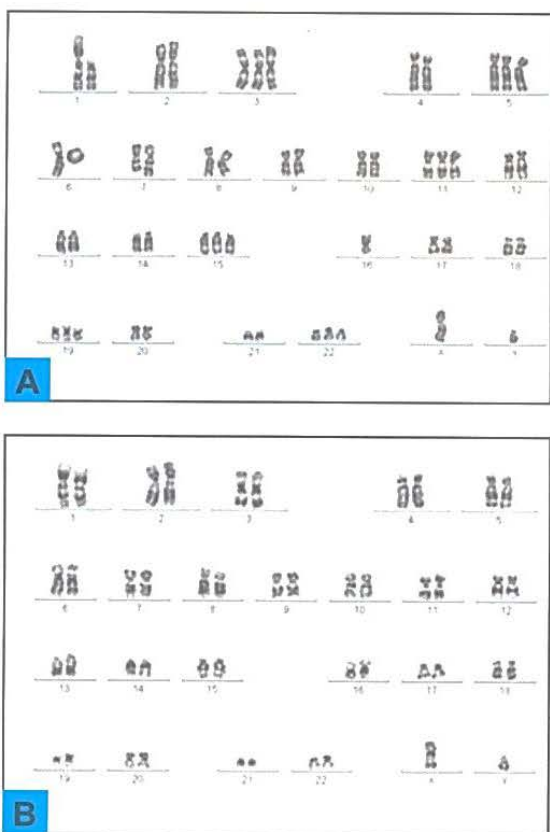
Tabla 3: Supervivencia global en meses de los pacientes con Mieloma Múltiple según el estadiaje Durie y Salmon.

Estadio Durie-Salmon	Media	Mediana	Rango
I	79,9	61,5	41,6 - 81,4
II	41,0	41,0	39,4 - 42,6
III	27,7	25,3	14,9 - 33,8

Las alteraciones cromosómicas se detectaron en el 39% de las metafases analizadas, mientras 46% de las metafases fueron normales. Las alteraciones cromosómicas se dividieron en numéricas y estructurales a razón de 0,47:1. El resto de hallazgos citogenéticos correspondieron a no metafases (15%) (Figuras 2 y 3).



Figuras 2.- Hallazgos citogenéticos en pacientes con Mieloma Múltiple según el género. (A) en población masculina. (B) en población femenina.



Figuras 3.- Cariotipo en mosaico clasificado como hiperdiploide, (A, Hiperdiploide y B, Normal) 51,XY,del(1)(pter→p11),+3,+5,r(6),del(7)(q32),+11,+15,-16,+19,+22[12]/46,XY[9].

Discusión

La escasa información sobre el MM en Latinoamérica nos impulsó a crear una Red Iberoamericana para la investigación del MM. En este estudio presentamos los datos de los pacientes con MM a los que se realizaron cariotipo, procedentes de cuatro centros de referencia de Quito desde 1984, año en el que se inicia la citogenética en el Ecuador. Estos centros analizaron sus propios pacientes como los remitidos desde diez instituciones de varias ciudades ecuatorianas.

Los pacientes con MM estudiados tenían una edad media de 61 años y una relación 1,18:1 de hombres y mujeres. Se ha informado de variaciones en la edad al momento del diagnóstico y el género afectado según el grupo étnico, describiéndose una

edad media de 65,8 y 69,8 en caucásicos y afro-descendientes respectivamente⁴⁵ y una relación en afro-descendientes de 1,5:1 y en caucásicos de 1,3:1, en hombres y mujeres respectivamente⁴⁶.

En cuanto a la incidencia, el RNT⁴³ muestra la tasa cruda de incidencia promedio anual por 100.000 habitantes de 2,1 para hombres y de 1,5 para mujeres, aunque los datos para Ecuador, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer a través del proyecto GLOBOCAN, señala una incidencia estimada (2008) de 0,9 que es menor comparada con los datos mundiales de 1,5².

Se ha planteado que entre las causas relacionadas al desarrollo de MM, está la exposición a agentes químicos; Ecuador es un país con amplios cultivos de flores y una fuerte tradición de curtidores de cuero, que en caso de pocas medidas de seguridad podrían convertirse en agentes genotóxicos y aumentar el riesgo de desarrollar MM y explicar que este tumor se encuentre dentro de los 25 más frecuentes (RNT).

Para determinar si los agentes genotóxicos de tipo químico se correlacionan con la aparición de MM, analizamos la ocupación del grupo de estudio encontrando que 14% de los casos eran agricultores. Estos resultados sugieren que los agentes genotóxicos podrían constituir factores de riesgo.

En el estudio, solo 2% de los pacientes provenían de Loja (ciudad al sur del Ecuador), pero en el RNT⁴³ resalta una incidencia elevada de MM en esta zona, posiblemente asociada a la actividad minera que se desarrolla en la región. Esto demanda un análisis más profundo en diferentes zonas del Ecuador.

En 2010 nos interesamos en conocer el estado del MM en Latinoamérica, y en Ecuador, participan hasta ahora cuatro instituciones, pudiendo incluirse a todas las interesadas en este estudio.

Entre los factores de riesgo se consideró el hecho de que los pacientes con MM hubieran presentado previamente una GMSI, puesto que existe el riesgo de transformación anual a MM del 1% dentro de los 25 años del diagnóstico⁴⁷. Sin embargo, ninguno de los pacientes con MM era una progresión de GMSI.

En cuanto a la incidencia de GMSI, ésta es muy baja en la población ecuatoriana⁴⁰, lo que podría asociarse con el grupo étnico mestizo, muy similar a México, en que se ha observado baja incidencia de GMSI⁴⁸ en su población mestiza.

En relación a las pruebas sanguíneas se observó un descenso de la hemoglobina y de la albúmina, las cuales desde hace muchos años se han considerado factores pronósticos^{44,49}.

También se encontró un aumento de $\beta 2M$ y PCR, en cuanto a $\beta 2M$ este parámetro junto con el de albúmina determinan el estadio en el Sistema Internacional de Estadaje (ISS-International Stage System)⁵⁰, un sistema de clasificación pronóstico.

Aunque en Ecuador se sigue utilizando la clasificación de Durie y Salmon. Considerando los valores de media y mediana, los pacientes con MM estuvieron dentro del rango normal de algunas características, sin embargo, vale resaltar que un grupo de pacientes presentaron cifras elevadas de glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, urea, creatinina, calcio, LDH y proteínas totales. De éstos, plaquetas, creatinina y LDH, también están descritos como factores pronósticos.

En cuanto al isotipo de inmunoglobulina presente en los casos de MM, los tipos más frecuentes fueron IgG, IgA e IgM con porcentajes similares (23,6%, 22,6% y 22,2% respectivamente). Seguidos de casos con IgE (12,7%) y cadenas ligeras (2,4%). Se ha descrito en general que los tipos más comunes son IgG en alrededor del 60-70% de los pacientes e IgA en alrededor del 20%, con escasos casos de MM IgD o IgE⁵¹.

Con respecto a la localización de las lesiones óseas, éstas se presentaron principalmente en la columna vertebral y en el cráneo, tal como se ha descrito en otros estudios⁵².

Para el tratamiento de los pacientes se encontró que se emplea la quimioterapia convencional con dexametasona sola o combinada, siendo el esquema más utilizado el VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona).

El tiempo de supervivencia de los pacientes con

MM es similar a lo informado en otros países de Latinoamérica y algo inferior a lo descrito en Estados Unidos y Europa, posiblemente asociado a diagnósticos no muy modernos, al momento de asistencia a consulta de los pacientes y por la eficacia del tratamiento.

Los resultados del estudio citogenético han permitido clasificar a cada paciente en los grupos hiperdiploide y no-hiperdiploide. El alto porcentaje de metafases no-hiperdiploides 23% y 30% versus metafases hiperdiploides 14% y 11% en hombres y mujeres, dato relacionado con el peor o mejor pronóstico respectivamente.

Recientemente hemos informado sobre la caracterización citogenética y molecular de diferentes neoplasias hematológicas en población ecuatoriana entre las cuales se incluye el MM, y hay similitud con los datos en cuanto a la proporción de casos con cariotipo normal y cariotipo alterado con hiperdiploidías, hipodiploidías, translocaciones y cariotipos complejos⁴⁰.

Quince por ciento de las muestras correspondieron a no metafases y por lo tanto no fueron clasificados por esta técnica, lo que sugiere la implementación de nuevas técnicas como Hibridación in situ Fluorescente (FISH) para evaluar el estado de IgH, RB, p53 y las ganancias de cromosomas impares.

Este estudio evidenció la necesidad de impulsar la realización de los estudios citogenéticos en MM, así como la implementación del estudio sobre células plasmáticas seleccionadas, con el marcador CD138, de la médula ósea total, ya que al estudiar la muestra total de médula ósea sube el porcentaje de metafases normales. Igualmente, la necesidad de emplear la FISH cuando no se obtenga un resultado claro por citogenética convencional.

Las diferencias observadas en la edad media al momento del diagnóstico de MM, la distribución por género, la incidencia de GMSI y la frecuencia de los isotipos de inmunoglobulinas pueden deberse a la base genética de la población estudiada, mestiza, y que adicionalmente manifestaría un comportamiento clínico diferente.

CONCLUSIONES

- La incidencia de mieloma en Ecuador es inferior a lo informado a nivel mundial.
- En relación al efecto de los genotóxicos con el desarrollo de mieloma se determinó que 14% de los casos por ser agricultores están expuestos a pesticidas.
- El análisis de historias clínicas evidenció insuficiente información sobre los pacientes, lo que determina dificultad en el análisis, por un lado, y en el manejo adecuado por otro.
- Debería incorporarse los estudios citogenéticos de células plasmáticas seleccionadas, que muestran mejores posibilidades diagnósticas que la médula ósea total.

Bibliografía

1. Leukemia & Lymphoma Society American Medical Association [Internet]. White Plains: The Society; c2013 [citado 12 Ene 2013]. Facts 2013. Disponible en: <http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/generalcancer/pdf/facts.pdf>
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. International Agency for Research on Cancer (IARC) [Internet]. Lyon: IARC; c2010. [citado 12 Ene 2013]. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Cancer Base No. 10. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Alavanja M, Ross M, Bonner M. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63(2):120-42.
4. Zandecki M, Lai J, Falcon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol.* 1996; 94:217-27.
5. Carrasco D, Tonon G, Huang Y. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell.* 2006; 9:313-25.
6. Debes-Marun C, Dewald G, Bryant S. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia.* 2003; 17:427-36.
7. Smadja N, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2001; 98:2229-38.
8. Willeme S, Robillard N, Lode L. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia.* 2005; 19:275-8.
9. Fonseca R, Bailey R, Ahmann G. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2002; 100:1417-24.
10. Konigsberg R, Ackermann J, Kaufmann H. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2000; 14:1975-9.
11. Bergsagel P, Kuehl W. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene.* 2001; 20:5611-22.
12. Schultheis B, Kramer A, Willer A, Hegenbart U, Goldschmidt H, Hehlmann R. Analysis of p73 and p53 gene deletions in multiple myeloma. *Leukemia.* 1999; 13:2099-103.
13. Bezieau S, Devilder M, Avet-Loiseau H. High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. *Hum Mutat.* 2001; 18:212-24.
14. Mateos M, García-Sanz R, López-Pérez R. Methylation is an inactivating mechanism of the p16 gene in multiple myeloma associated with high plasma cell proliferation and short survival. *Br J Haematol.* 2002; 118:1034-40.
15. Bergsagel P, Kuehl W, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood.* 2005; 106:296-303.

16. Zhan F, Huang Y, Colla S. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108:2020-8.
17. Carrasco D, Tonon G, Huang Y. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2006; 9:313-25.
18. Walker B, Leone P, Jenner M. Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms, and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108:1733-43.
19. Jenner M, Leone P, Walker B. Gene mapping and expression analysis of 16q loss of heterozygosity identifies WWOX and CYLD as being important in determining clinical outcome in multiple myeloma. *Blood*. 2007; 110:3291-3300.
20. Largo C, Sáez B, Álvarez S. Multiple myeloma primary cells show a highly rearranged unbalanced genome with amplifications and homozygous deletions irrespective of the presence of immunoglobulin-related chromosome translocations. *Haematologica*. 2007; 92:795-802.
21. Leone P, Walker B, Jenner M. Deletions of CDKN2C in Multiple Myeloma: Biological and Clinical Implications. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:6033-41.
22. Elosua C, Catalina P, Palma C, Walker B, Dickens N, González D, et al. Molecular Characterization of Human Multiple Myeloma Cell Lines by genome-wide profiling. *Blood*. 2009; 114(22):1793.
23. Dickens N, Walker B, Leone P. Homozygous deletion mapping in Myeloma samples identifies genes and an expression signature relevant to pathogenesis and outcome. *Clin Cancer Res*. 2010; 16:1856-64.
24. Walker B, Leone P, Chiecchio L. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood*. 2010; 116:56-65.
25. Chng W, Gertz M, Chung T-H. Correlation between array-comparative genomic hybridization-defined genomic gains and losses and survival: identification of 1p31-32 deletion as a prognostic factor in myeloma. *Leukemia*. 2010; 24:833-42.
26. Gutiérrez N, Sarasquete M, Misiewicz-Krzeminska I. Deregulation of microRNA expression in the different genetic subtypes of multiple myeloma and correlation with gene expression profiling. *Leukemia*. 2010; 24:629-37.
27. Chapman M, Lawrence M, Keats J. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011; 471(7339):467-72.
28. Stella F, Pedrazzini E, Rodríguez A, Baialardo E, Kusminsky G, Arbelbide J, et al. New recurrent chromosome alterations in patients with multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cytogenet Genome Res*. 2011; 134(4):249-59.
29. Stella F, Weich N, Panero J, Fantl D, Schutz N, Fundia A, et al. Glutathione S-transferase P1 mRNA expression in plasma cell disorders and its correlation with polymorphic variants and clinical outcome. *Cancer Epidemiol*. 2013; 37(5):671-4.
30. Hungria V, Maiolino A, Martinez G. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008; 93(5), 791-2.
31. Conte G, Figueroa G, Lois V. Mieloma múltiple en Chile: Características clínicas y sobrevida. *Rev Méd Chile*. 2007; 135:1111-7.
32. Ruiz-Delgado G, Gómez J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Mexican mestizos: one institution's experience. *Gac Med Mex*. 2004; 140(4):375-9.

33. Baena-Ocampo L del C, Ramirez-Perez E, Linares-Gonzalez L, Delgado-Chavez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol.* 2009; 13(1):16-21.
34. Ruiz- Argüelles G, Gómez-Rangel J, Ruiz-Delgado G, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution. *Arch Med Res.* 2004; 35(2):163-7.
35. Seidman H. Cancer death rates by site and sex for religious and socioeconomic groups in New York City. *Environ Res.* 1970; 3(3):234-50.
36. Moskowitz L, Kory P, Chan J, Haverkos H, Conley F, Hensley G. Unusual causes of death in Haitians residing in Miami. High prevalence of opportunistic infections. *JAMA.* 1983; 250(9):1187-91.
37. Abello V, Rodríguez M, Combariza J. Consenso colombiano sobre el tratamiento de mieloma múltiple. *Rev Colomb Cancerol.* 2006; 10(4), 234-56.
38. Ramón L, Agramonte O, Hernández C. Mieloma múltiple y embarazo: Primer reporte de caso en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2010 26(1): 70-5.
39. Arce A, Villaescusa R, Morera L. Distribución de tipos de paraproteínas en una muestra de enfermos con mieloma múltiple. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 29(2):183-188.
40. Paz-y-Miño C, Sánchez M, Araujo S, Ocampo L, Espín V, Leone P. Cytogenetic and molecular characterization of hematological neoplasm in an Ecuadorian population. *Open J Blood Dis.* 2013; 3:108-15.
41. Jeri A. Mieloma múltiple: una revisión de 150 casos clínicos. *Diagnóstico (Perú).* 1994; 33(1/2):30-9.
42. Mechán-Méndez V, Chipana-Sotomayor M, Aguilar-Herrera S. Mieloma múltiple (MM) a cadenas ligeras asociado a plasmocitomas óseos (PO): Evolución de PO a MM. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2011; 24(4):212-7.
43. Registro Nacional de Tumores. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003 – 2005. Quito: Sociedad de Lucha contra el Cáncer(SOLCA); 2009.
44. Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975; 36:842-54.
45. Waxman A, Mink P, Devesa S. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010; 116(25):5501-6.
46. Ries L, Eisner M, Kosary C. SEER Cancer statistics review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2005.
47. Kyle R, Rajkumar V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006; 134:573-89.
48. Ruiz-Delgado G, Gómez J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Mexican mestizos: one institution's experience. *Gac Med Mex.* 2004; 140(4):375-9.
49. Matzner Y, Benbassat J, Polliack A. Prognostic factors in multiple myeloma: a retrospective study using conventional statistical methods and a computer program. *Acta Haematol.* 1978; 60:257-68.
50. Greipp P, San Miguel J, Durie B. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3412-20.
51. Pandey S, Kyle R. Unusual myelomas: a review of IgD and IgE variants. *Oncology (Williston Park).* 2013; 27(8):798-803.
52. Hernández J, Fisac R, Oliver C. Enfermedad ósea mielomatosa. En: Calvo-Villas J, editor. *Mieloma múltiple: Actualización.* Madrid: Momento médico Iberoamericana; 2009; p. 133-50.