

MIELOMA MÚLTIPLE: ALTERACIONES CITOGENÉTICAS

La presencia de características citogenéticas de alto riesgo es un factor de mal pronóstico, y estos pacientes suelen tener peores resultados que los pacientes con un riesgo normal^{1,2}

Los pacientes con características citogenéticas de alto riesgo no siempre están reflejados en los ensayos clínicos, por lo que los análisis de subgrupos se llevan a cabo con tamaños de muestra relativamente pequeños.³⁻⁵

Población general



Por este motivo, hay escasos datos relativos al tratamiento selectivo de pacientes con características citogenéticas de alto riesgo. Es necesario llevar a cabo ensayos aleatorizados en estas poblaciones.⁵

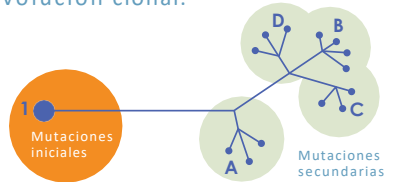
Población del ensayo



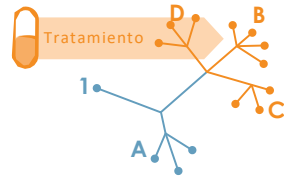
El mieloma múltiple se caracteriza por la inestabilidad y la heterogeneidad genéticas^{1,6}



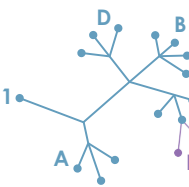
Casi todos los pacientes con mieloma múltiple presentan una o más alteraciones genéticas, y el tipo de alteraciones puede cambiar con la evolución clonal.^{1,6,7}



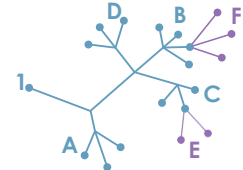
La heterogeneidad intraclonal puede influir en la respuesta al tratamiento: la presión selectiva del tratamiento puede hacer que desaparezcan algunos clones y otros no; estos últimos pueden proliferar y provocar la recaída del paciente.^{8,9}



El genoma de los pacientes con características citogenéticas de alto riesgo es menos estable y presenta mayor variabilidad que el de los pacientes con riesgo citogenético normal.¹⁰



A lo largo de los ciclos de adquirir nuevas anomalías cromosómicas que pueden empeorar el curso de la enfermedad.^{8,11}



Mieloma múltiple: alteraciones citogenéticas^{1,6,12}



Trisomías (45-50% de los casos)

Translocaciones (1-20% de los casos)



Duplicación de cromosomas enteros.
~50%



Una parte de un cromosoma se desprende y se une a otro cromosoma no homólogo
40-70%

Deleciones (7-50% de los casos)

Ganancias (~40% de los casos)



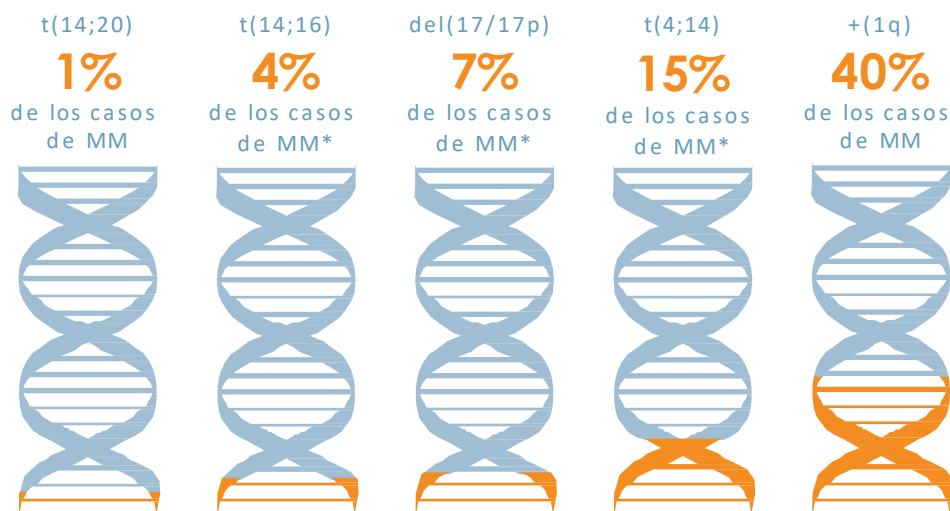
Pérdida de cromosomas o de porciones de cromosomas que da lugar a haploinsuficiencia
40-70%



Duplicación de cromosomas o de porciones de cromosomas.
~40%

En el momento del diagnóstico, se recomienda realizar un análisis citogenético de muestras de médula ósea mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (HISF) para la estratificación por riesgo^{1,13,14}

El IMWG utiliza las siguientes alteraciones citogenéticas detectadas por HISF para definir el mieloma múltiple con mal pronóstico:¹



* De alto riesgo según el modelo R-ISS para el mieloma múltiple¹⁵

La ganancia de 1q es habitual en los pacientes con MM y su frecuencia aumenta con la progresión tumoral^{15,16}

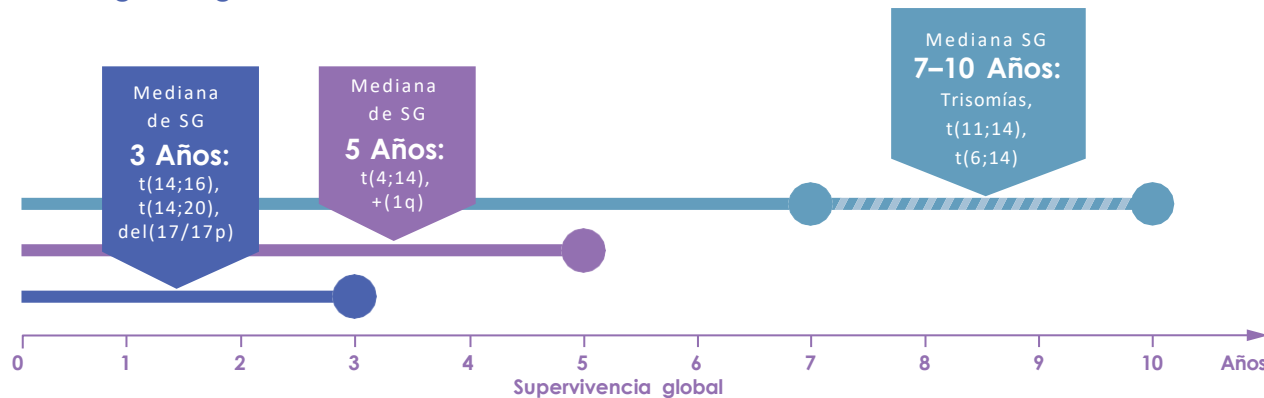
La ganancia de 1q es un factor de mal pronóstico que influye negativamente en los resultados de supervivencia, sobre todo cuando hay más de 4 copias o cuando la ganancia se asocia con otras alteraciones citogenéticas de alto riesgo.



Algunas alteraciones citogenéticas de alto riesgo tienen un mayor impacto en los resultados del paciente^{4,5}

Necesitamos una definición clara de diagnóstico de alto riesgo

Las tasas de respuesta y los resultados de supervivencia son inferiores en los pacientes con alteraciones genéticas en comparación con los pacientes con un riesgo citogenético normal.^{2,17}



La incorporación de las alteraciones citogenéticas de alto riesgo en las recomendaciones de las guías clínicas y los sistemas de estadiaje mejora la precisión del pronóstico¹⁸

Existe inconsistencia en los ensayos clínicos en el valor de corte utilizado para definir la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, que va desde la detección en una sola célula hasta el 60% de las células^{19,20}

Algunos ensayos clínicos se están centrando en investigar tratamientos específicamente para pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo para orientar las decisiones de terapéuticas²⁴

Los sistemas de estadificación, como R-ISS,²¹ R2-ISS,²² y MASS,²³ incluyen las alteraciones citogenéticas de alto riesgo para determinar el pronóstico y refinar la predicción de los resultados clínicos.

- LDH elevada
- Estadio ISS II-III
- Translocaciones IgH de alto riesgo
- ganancia/amp(1q)
- del(17p)