

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS  
CON MIELOMA 14;16**

**AUTOR: GINER FONS, JAVIER**

**TUTOR: DR. PASCUAL FERNÁNDEZ ABELLÁN**

**Departamento medicina clínica. Hematología.**

**Curso Académico 2022-2023**

**Convocatoria: 24 de Mayo de 2023**

## ÍNDICE

<b>GLOSARIO ABREVIATURAS.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>CASO CLÍNICO.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
Mieloma múltiple.....	7
Alteraciones moleculares.....	9
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
Búsqueda bibliográfica.....	12
Revisión casuística.....	12
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
Búsqueda bibliográfica.....	13
Revisión casuística.....	19
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>FORTALEZAS Y DEBILIDADES.....</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>23</b>

## **GLOSARIO ABREVIATURAS**

MM: Mieloma múltiple.

CP: Células plasmáticas.

TASP: Trasplante autólogo de sangre periférica.

VTd: Bortezomib, talidomida y dexametasona.

MBRP: Muy buena respuesta parcial.

RCe: Remisión completa estricta.

EMR: Enfermedad mínima residual.

DVd: Daratumumab, bortezomib y dexametasona.

PVd: Pomalidomida, bortezomib y dexametasona.

CM: Componente monoclonal.

CLL: Cadenas ligeras libres.

MO: Médula ósea.

VRd: Bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

R-ISS: Revised International Staging System.

FISH: Hibridación in situ fluorescente.

IM: Inmunomoduladores.

IP: Inhibidores proteasoma.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

IC: Intervalo de confianza.

SG: Supervivencia global.

CR: Cociente de riesgo.

KRd: Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona

NA: No alcanzado.

## **ABSTRACT**

Introduction: MM is an abnormal and clonal growth of CP. Main symptoms are bone pain, asthenia and kidney failure. Newest drugs have succeeded in improving overall survival, however those with high risk MM continue to have poor prognosis. This study addresses 14;16 translocation.

Objectives: Main goals are to establish MM t(14;16) prognosis, to assess its main characteristics and to evaluate the different treatment possibilities.

Methods: We conducted a bibliographic review in the PubMed database. In addition, we also conducted a review of Hospital General Universitario Dr. Balmis' MM t(14;16) patients who underwent TASP.

Results: Studies showed, as well as hospital's casuistry, that this translocation is rather infrequent. Worse prognosis is proved due to less deep responses and early progressions. Regarding the available therapies, more research is needed to establish clear recommendations on this specific translocation.

Conclusions: The prognosis of MM t(14;16) patients remains poor despite the existing therapies. With current treatments, including TASP, deep responses are achieved, however, they are short-lasting, with frequent recurrences.

Key words: Multiple myeloma, t(14;16), High risk multiple myeloma, Prognosis, Multiple myeloma treatment.

## RESUMEN

Introducción: El MM es un crecimiento anormal y clonal de CP. Los principales síntomas que produce son dolor óseo, astenia y afectación renal. Los nuevos fármacos han logrado mejorar la supervivencia, sin embargo, aquellos con MM de alto grado siguen teniendo un pronóstico sombrío. En este estudio se aborda en profundidad la translocación 14;16.

Objetivos: A propósito de un caso clínico, se pretende establecer el pronóstico del MM t(14;16), evaluar las características del mismo y valorar las distintas alternativas terapéuticas.

Métodos: Realizamos una búsqueda bibliográfica sobre MM con translocación t(14;16), centrándonos en los aspectos clínicos, pronósticos y de tratamiento. Igualmente se buscó la incidencia de t(14;16) entre los pacientes trasplantados con MM sometidos a TASP en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

Resultados: En los estudios consultados se evidencia que se trata de una alteración infrecuente, así como en la casuística del hospital. También se objetiva un peor pronóstico debido en gran medida a las respuestas menos profundas y las progresiones tempranas. Por lo que respecta a los tratamientos disponibles, es necesaria más investigación para poder establecer recomendaciones claras sobre cómo tratar los pacientes con esta translocación específica.

Conclusión: El pronóstico de los pacientes con MM t(14;16) continúa siendo insatisfactorio a pesar de las terapias existentes, con una supervivencia mediana sobre los 4-5 años. Con los tratamientos actuales, incluido el TASP, se consiguen respuestas profundas, pero son poco duraderas, con recidivas frecuentes.

Palabras clave: Mieloma múltiple, t(14;16), Mieloma de alto grado, Pronóstico, Tratamiento del mieloma múltiple.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años diagnosticado de MM IgG kappa con translocación 14;16 y R-ISS II.

El paciente era alérgico al etofenamato, níquel y fenilendiamina. Sin embargo, no tenía ningún factor de riesgo cardiovascular, ni diabetes, ni hipertensión, ni dislipemia. Tampoco presentaba otros antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés.

Tras el diagnóstico, se decide iniciar tratamiento con VTd hasta completar seis ciclos, obteniendo una MBRP. Seguidamente se consolidó con TASP. Se alcanzó RCe con EMR negativa (<1:10.000), el paciente rechazó el TASP en tándem, y como tratamiento de mantenimiento se empleó lenalidomida.

Tras dos años de mantenimiento el paciente presentó progresión de la enfermedad, primero biológica, y posteriormente clínica, con aparición de lesiones óseas en PET. Se comenzó tratamiento de rescate con DVd hasta completar ocho ciclos. En este momento se realiza PET en el que no se evidencian lesiones metabólicas activas. En este caso, como mantenimiento, se empleó daratumumab mensual, hasta cuatro meses después. Es entonces cuando se detecta una nueva progresión.

Se comenzó entonces tratamiento de tercera línea con PVd. Se obtiene nueva respuesta, continuando tratamiento, reduciendo la dosis de bortezomib por toxicidad (neuropatía periférica). Aproximadamente 10 meses después presentó una nueva progresión.

Se ha comenzado tratamiento de 4ª línea con Isatuximab, Carfilzomib y Dexametasona.

Nos llama la atención el comportamiento del caso, con la buena respuesta, sobre todo a los tratamientos con inhibidor de proteasoma (bortezomib), pero la progresión al poco tiempo, una vez interrumpido este tratamiento.

La presencia de la translocación (14;16), nos hace pensar que pueda justificar este comportamiento, siendo además una translocación infrecuente.

Por ello nos planteamos una revisión bibliográfica sobre mieloma múltiple con esta alteración cromosómica, y revisión de nuestra casuística para ver la frecuencia y comportamiento de pacientes con esta alteración.

## **INTRODUCCIÓN**

### Mieloma múltiple

El MM es un crecimiento anormal y clonal de CP (células plasmáticas) que generan inmunoglobulinas monoclonales, detectables en sangre, orina o ambas.

La incidencia del MM en nuestro país es de aproximadamente 5 casos nuevos por cada 100,000 habitantes al año. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, género masculino, raza negra, exposición a radiación ionizante, antecedentes familiares de MM o neoplasia hematológica en familiares cercanos y gammapatía monoclonal previa<sup>1</sup>.

El MM se clasifica según la inmunoglobulina (Ig) producida por el clon anormal. Lo más común es que el CM sea IgG (50-60%), seguido de IgA (30%), IgD (2%), IgM (0,5%) y rara vez IgE. En un 15% de los pacientes, el CM está compuesto por CLL, y si solo se detecta en la orina, se denomina MM de Bence Jones<sup>1,2</sup>.

La infiltración clonal de CP provoca la supresión de las CP no patológicas, lo que lleva a inmunoparesia (reducción del 25% de las Ig no involucradas en comparación con su valor basal). La proliferación de las CP patológicas puede desplazar otras series hematopoyéticas, causando

citopenias. El aumento en la activación de osteoclastos e inhibición de osteoblastos conduce a dolores óseos, fracturas patológicas e hipercalcemia<sup>3</sup>.

Los tres principales síntomas indicadores de sospecha son: el dolor óseo, siendo el síntoma más común (75%) y la ubicación más frecuente en la región lumbar; la astenia debido al síndrome anémico; y la afección renal, principalmente en el túbulo proximal debido al aumento en la eliminación de las CLL y la obstrucción intratubular.

Para llegar al diagnóstico del MM sintomático es necesario la existencia de CP clonales en MO  $\geq 10\%$  o biopsia que confirme un plasmocitoma óseo o extramedular, y cualquiera de los siguientes sucesos: daño orgánico propio del MM como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas; CP clonales en MO  $\geq 60\%$ ; ratio o cociente CLL implicadas/CLL no implicadas  $\geq 100$ ; una resonancia magnética de cuerpo entero o de columna y pelvis con más de una lesión focal que sea  $\geq 5\text{mm}^1$ .

Por lo que respecta al tratamiento del MM, cabe destacar que este se reserva para el MM sintomático. Como terapia de inducción es de primera elección el triplete VRd seguido del VTd. Seguidamente, se lleva a cabo el TASP, previa recogida de las células progenitoras. El tratamiento de consolidación no está tan bien definido, existiendo ensayos contradictorios y siendo necesaria la realización de más intervenciones. Por último, en cuanto al mantenimiento, existen numerosas alternativas entre las que destacan la lenalidomida, el interferón, el bortezomib o la talidomida<sup>1,4</sup>.

No debemos de olvidar el tratamiento de soporte. Para el manejo de la insuficiencia renal se debe evitar los nefrotóxicos, forzar una adecuada diuresis con hidratación y bicarbonato para alcalinizar la orina, pudiendo llegar a emplear la diálisis. Para la enfermedad ósea son de gran utilidad los bisfosfonatos, así como la analgesia correspondiente, siendo en ocasiones necesaria la radioterapia. En el tratamiento de la hipercalcemia se deben emplear diuréticos de

asa, abundante hidratación e incluso corticoides. Por último, en el manejo de la anemia, se deben corregir todos los posibles déficits asociados, pudiéndose emplear transfusiones y/o agentes eritropoyéticos<sup>2</sup>.

Los factores pronósticos más importantes en la actualidad son dos. Por un lado, la calidad de la respuesta alcanzada con el tratamiento de inducción, siendo tanto la supervivencia global como la libre de enfermedad peor en aquellos pacientes que no alcanzan al menos una MBRP tras el TASP. Por el otro, la citogenética, existiendo numerosos marcadores tanto de buen pronóstico, como la t(11;14), como de mal pronóstico, que se explicarán más adelante.<sup>(3)</sup> La escala pronóstica más empleada para el MM es R-ISS que clasifica a los pacientes en tres categorías y tiene en cuenta: la  $\beta$ -microglobulina, la albúmina, las alteraciones moleculares y la LDH<sup>1,2</sup>.

#### Alteraciones moleculares

MM se desarrolla siguiendo múltiples procesos de inestabilidad genómica durante los cuales la progresión clonal ocurre. Las alteraciones genómicas observadas en casi la totalidad de las células clonales del MM presentadas al diagnóstico son consideradas el inicio de la enfermedad. Desde este punto de vista, la patogénesis del MM se inicia bien vía hiperdiploidía o bien a través de translocaciones que involucran al gen que codifica la cadena pesada de las inmunoglobulinas (situado en el cromosoma 14). Las alteraciones en el número de cromosomas y las mutaciones somáticas son consideradas eventos secundarios asociados a la progresión<sup>4</sup>.

Las alteraciones en el número de cromosomas son frecuentemente definidas por un número de cromosomas  $\geq 50$  en las células tumorales. En el MM, se caracterizan por las trisomías simultáneas de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 19 y 21. Estas se consideran de mejor pronóstico en los pacientes con diagnóstico reciente. Dentro de estos, aquellos con ganancia/pérdida de partes del cromosoma 1, delección de 17p, diploidías del cromosoma 11 o

trisomías del 21 han mostrado un pronóstico más pobre en comparación con aquellos que no las presentan<sup>4,5</sup>.

En el proceso de la diferenciación de la célula B, la región de la cadena pesada de la inmunoglobulina sufre: recombinación V(D)J, revisión de su receptor, hipermutación somática y recombinaciones de cambio de clase. De este modo, esta región es genéticamente inestable, siendo este tipo de alteraciones muy frecuentes en las neoplasias de células B. En las CP, la actividad del potenciador de esta región está fuertemente expresada. Las translocaciones primarias como t(11;14), t(6;14), t(4;14), t(14;16) y t(14;20) están asociadas con la patogénesis del MM en relación con la diferenciación de la célula B, y conducen a la sobreexpresión de CCND1, CCND3, MMSET/FGFR3, MAF y MAFB, respectivamente<sup>4,5</sup>.

El pronóstico ha cambiado a lo largo de los últimos años gracias a los avances terapéuticos y la identificación de nuevos indicadores. La técnica citogenética más empleada para el estudio de estos es la FISH, que se debe realizar siempre sobre CP purificadas. Varias alteraciones se han relacionado con pronósticos menos favorables como: t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp(1q), del(1p) y del(17p). La frecuencia con la que son halladas estas alteraciones sería la siguiente: amp(1q) 30-40%, del(1p) 20-30%, t(4;14) 15%, del(17p) 5-10%, t(14;16) 4-8% y, t(14;20) 2%<sup>1,2,4</sup>.

## Hipótesis

La presencia de la translocación (14;16), puede justificar el comportamiento clínico de la enfermedad en el paciente.

## Objetivos

Por ello nos planteamos una revisión bibliográfica sobre mieloma múltiple con esta alteración cromosómica, y revisión de nuestra casuística para ver la frecuencia y comportamiento de pacientes con esta alteración.

Como objetivos concretos nos planteamos los siguientes:

- Establecer el pronóstico de la paciente.
- Demostrar que el comportamiento clínico de la paciente era previsible con la t(14;16).
- Definir las características clínicas del mieloma múltiple con t(14;16).
- Evaluar las distintas terapias disponibles para los pacientes con mieloma múltiple con t(14;16).

## **METODOLOGÍA**

El trabajo se ha desarrollado en base a una búsqueda bibliográfica y consulta de la casuística de los pacientes con MM t(14;16) del Hospital General Universitario Dr Balmis de Alicante.

### Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed, para obtener así la información relevante en cuanto al tratamiento y pronóstico de los pacientes con MM portadores de esta translocación. Tras establecer el descriptor, la primera búsqueda que se llevó a cabo fue: "Multiple Myeloma" AND "t(14;16)". La base de datos arrojó un total de 263 artículos.

Como criterios de inclusión se emplearon el idioma, seleccionando así los artículos en español e inglés; y la fecha de publicación, teniendo en cuenta los de los últimos 5 años. El número se redujo a 109 artículos. A continuación, se procedió a la lectura de los títulos para excluir aquellos que no se centraran en las características clínicas, tratamiento o pronóstico. Por último, se llevó a cabo la lectura del abstract de los 54 artículos restantes, llegando a seleccionar un total de siete para una lectura más exhaustiva, que se centraban más directamente en nuestros objetivos.

### Revisión casuística

Se ha revisado la memoria de trasplante autólogo del Hospital General Universitario Dr Balmis (no publicada) de los últimos 3 años, para recoger los casos con t(14;16), detectados en el conjunto de resultados de estudios moleculares.

## RESULTADOS

### Revisión bibliográfica

Se procede a detallar las principales características de los estudios seleccionados:

- Goldman-Mazur et al (2020)<sup>6</sup>

Estudio retrospectivo multicéntrico que trata de definir las características y evaluar el pronóstico de pacientes diagnosticados de MM con t(14;16). Se recogieron los datos desde 2005 a 2018 de 25 instituciones en 11 países distintos. Se analizaron datos demográficos y clínicos, así como la respuesta al tratamiento de forma estandarizada.

Se recogieron 223 casos con t(14;16). Por lo que respecta al tratamiento, la información sobre la terapia de primera línea solo estaba disponible en 221. De todos ellos, 112 (51%) recibieron IM; 175 (79%) IP; y 77 (35%) ambas drogas. Aquellos que recibieron la doble terapia tenían mayor probabilidad de alcanzar la respuesta completa tras el tratamiento de primera línea ( $p = 0,049$ ) y menor riesgo de progresión ( $p = 0,037$ ).

La mediana de SLP fue de 2,05 años (IC 95%: 1,53-2,43). Para los que recibieron la combinación como primera línea, esta fue de 2,37 años (IC 95%: 1,89 - 5,42), mientras que la de los que no la recibieron fue de 1,69 años (IC 95%: 1,15 - 2,31).

Además, 40 (42%) pacientes recibieron TASP; 30 (75%) un único trasplante y 10 (25%) un trasplante en tándem. La mediana de SLP de los pacientes que recibieron TASP fue de 2,53 años (IC 95%: 1,75 - 13,33), mientras que la de aquellos que no lo recibieron fue de 1,66 años (IC 95%: 1,17 - 2,17).

La mediana de seguimiento realizado fue de 4,07 años, en los que la mediana de SG fue de 4,08 años (IC 95%: 3,25 - 5,49). En aquellos pacientes que recibieron la doble terapia, la SG

fue de 8.4 años (CI 95%: 4,08 - 8,92), siendo esta de 3,58 (IC 95%: 2,51 - 4,75) en los que no. Del mismo modo, en aquellos pacientes que recibieron TASP, esta fue de 7,0 años (CI 95%: 4,50 - 8,42), mientras que los que no lo recibieron fue de 3,27 años (CI 95%: 2,08 - 4,08).

- Giri et al (2020)<sup>7</sup>

Metaanálisis en el que se incluyen 6 ensayos clínicos con 4061 pacientes con MM, 580 de los cuáles eran de alto riesgo, es decir, con t(4;14), t(14;16) o del(17p). El objetivo principal era evaluar la eficacia del daratumumab para mejorar la SLP. Sin embargo, este estudio no incluye datos específicos de la t(14;16).

En los tres ensayos que estudiaron pacientes recién diagnosticados (MAIA, ALCYONE, CASSIOPEIA), añadir daratumumab al régimen terapéutico no evidenció una mejora en la SLP estadísticamente significativa.

Los otros tres ensayos se realizaron sobre pacientes con MM refractario. En el CASTOR el CR fue de 0,41 (IC 95%: 0,21 - 0,83) y en el POLLUX de 0,36 (IC95%: 0,18 - 0,76). No obstante, en el CANDOR no se alcanzó la significancia estadística.

Los hallazgos sugieren que incorporar daratumumab al tratamiento del MM mejora la SLP tanto para los pacientes con riesgo estándar como para aquellos con alto riesgo. En estos últimos, parece ser que el efecto es más evidente cuando se emplea sobre MM refractarios a otras líneas de tratamiento.

- Liu et al (2021)<sup>8</sup>

Estudio retrospectivo realizado en West China Hospital sobre pacientes con MM entre 2009 y 2018 que recibieron bortezomib en su esquema de tratamiento. Los pacientes se dividieron en grupos en base a los resultados de la FISH, incluyendo en el grupo de traslocaciones

de la cadena pesada (IGH): t(4;14) y t(14;16). Los principales parámetros empleados en el análisis fueron la SLP y la SG.

Los resultados muestran que la SLP para el grupo con translocaciones IGH ( $p = 0.184$ ) era similar a aquellos que no las poseían cuando se empleaba un esquema terapéutico que incluyese bortezomib. De mismo modo ocurría con la SG ( $p = 0,267$ ) en dicho grupo.

Además, el empleo de bortezomib demuestra mejorar tanto la SLP como la SG en otros grupos entre los que se incluyen distintas alteraciones citogenéticas de alto riesgo como la del(17q) ( $p = 0,003$ ).

- Mina et al (2020)<sup>9</sup>

Estudio multicéntrico desarrollado en Europa y América sobre pacientes con t(14;16), con el objetivo de describir las características clínicas así como el pronóstico. Los datos de los 123 pacientes con reciente diagnóstico se tomaron entre 2006 y 2017. Se analizaron datos demográficos y clínicos, así como la respuesta al tratamiento de forma estandarizada.

La mediana de edad al diagnóstico era de 66 años y todos habían recibido nuevos fármacos como IM, IP o una combinación de ambos. Hasta un 42% recibió TASP.

La respuesta a la primera línea de tratamiento fue: 26% respuesta parcial, 29% MBRP, 28% respuesta completa. La mediana de seguimiento fue de 4,41 años tras la cual la SLP fue de 19 meses (IC 95%: 16 - 30) y la SG de 53 meses (IC 95%: 36 - 63), con una supervivencia a los cinco años del 39%.

Los pacientes que además presentaban otras alteraciones como del(17q), del(13q) o amp(1q) presentaron una SLP ( $p = 0,04$ ) y una SG también menor, aunque no estadísticamente significativa. De este modo, el riesgo de progresión o muerte en estos pacientes aumentó un 1,35 en presencia de del(13q) ( $p = 0,23$ ); un 1,64 en presencia de del(13q) ( $p = 0,05$ ); y un 2,2 en

presencia de amp(1q) ( $p = 0,02$ ). Del mismo modo ocurrió con la SG, no siendo los datos estadísticamente significativos.

En aquellos pacientes que se sometieron a TASP, las medianas de SLP y SG fueron de 24 (IC 95%: 17 - 38) y 52 meses (IC 95%: 34 - 69), respectivamente. De tal manera que el TASP incrementó la SLP (CR: 0,5) ( $p = 0,036$ ) en comparación con la quimioterapia sin TASP. Asimismo, la terapia de mantenimiento prolongó la SLP en comparación con el no mantenimiento; 36 vs. 19 meses (CR: 0,59) ( $p = 0,045$ ).

Además, el estudio refleja el peor pronóstico de aquellos pacientes con t(14;16) y algún otro dato de alto riesgo como por ejemplo otra alteración citogenética, un R-ISS III o la elevación del LDH.

- Bumma et al (2023)<sup>10</sup>

El estudio compara el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida vs. bortezomib en los pacientes con MM de alto riesgo. Dentro de este grupo se incluyeron las siguientes alteraciones: del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) y amp(1q). Se identificaron 503 pacientes que recibieron TASP en los primeros 12 meses tras el diagnóstico, durante el periodo de 2013 a 2018.

De los 503 pacientes estudiados, 357 (67%) recibieron solo lenalidomida y 146 (33%) recibieron una terapia basada en bortezomib. Las características demográficas entre ambos grupos eran similares. Sin embargo, los pacientes con bortezomib presentaban mayor proporción de dos o más alteraciones citogenéticas (24% vs 15%), al igual que R-ISS III (30% vs. 22%). No existían diferencias en cuanto a la tasa de MBRP o superior entre ambos grupos (59% vs. 60%) ni en las respuestas 100 días post-TASP.

Aquellos tratados con lenalidomida tuvieron una mayor SLP a los 2 años (75% vs. 63%) ( $p = 0,009$ ). La SG a los 2 años también fue mayor en este grupo (93% vs. 84%) ( $p = 0,001$ ).

El estudio también hace distinción entre aquellos pacientes con solo alteraciones del 1q (grupo B) y aquellos con cualquier alteración, incluyendo o no 1q (grupo A). Es en este primer grupo en el que se demuestra una menor SLP y SG tanto al emplear el mantenimiento con lenalidomida como con bortezomib.

De este modo, se concluye que no existen diferencias significativas en la SLP entre el mantenimiento con uno u otro fármaco (CR: 1,28) (IC 95%: 0,76 - 2,16) ( $p = 0,36$ ) en el grupo A. De forma similar ocurre con la SG, no existiendo diferencias en el grupo A.

- Gaballa et al (2022)<sup>11</sup>

Estudio retrospectivo con pacientes diagnosticados de MM de alto riesgo, entre los que se incluían t(4;14), t(14;16), amp(1q) y del(17p), que recibieron KRd o VRd seguido de TASP desde 2016 a 2018.

Se estudiaron un total de 121 pacientes, 63 (52,06%) recibieron KRd y 58 (47,94%) VRd, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos. Dentro de ellos, el porcentaje de pacientes con t(14;16) fue del 0% en el KRd y del 6,9% en el VRd.

La media de seguimiento fue de 34,4 meses en ambos grupos. La SLP en el grupo que recibió KRd fue de 38,2 meses (IC 95%: 28,7 - NA) y en el grupo VRd fue de 45,9 meses (IC 95%: 43,2 - NA). De modo similar, la SG a los tres años, era del 95,2% (IC 95%: 90 - 100) y del 84,2% (IC 95%: 73,5 - 96,3), en los grupos KRd y VRd, respectivamente.

Tampoco existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de respuesta entre ambos grupos de tratamiento.

Se puede deducir que la elección de una terapia u otra como inducción, no tiene un impacto estadísticamente significativo en las tasas de SLP o SG en pacientes de alto riesgo que son sometidos a TASP y terapia de mantenimiento.

- Villalba et al (2022)<sup>12</sup>

Estudio retrospectivo multicéntrico sobre pacientes con MM de reciente diagnóstico y alto riesgo. Se compara la SLP cuando se recibe un TASP o en tándem, que se entiende como un segundo TASP al cabo de 3 - 4 meses sin que haya progresión en este tiempo. Los datos se recogieron entre 2015 y 2019, y dentro de las alteraciones de alto riesgo se consideraron del(17p), t(4;14), t(14;16) y amp(1q).

De los 213 pacientes se incluyeron en el estudio, 142 (66,7%) recibieron un único TASP, mientras que 71 (33,3%) recibieron TASP en tándem. Los pacientes con TASP en tándem eran más jóvenes, pero tenían un R-ISS más avanzado. En ambos grupos, el tratamiento más común de inducción fue con VTd, y el de mantenimiento lenalidomida.

La mediana de SLP fue de 41 meses en los pacientes con único TASP (IC 95%: 31,4 - 50,6) y de 48 meses en los pacientes que recibieron TASP en tándem (IC 95%: 25 - 72). La SG a los cinco años desde el primer trasplante fue del 58% en el grupo de único TASP (IC 95%: 51 - 65) mientras que en los que recibieron TASP en tándem fue del 78% (IC: 71 - 75).

La SLP en los pacientes con t(4;14) y t(14;16) fue de 40 meses tanto en el grupo de único TASP (IC 95%: 9,3 - 72,6) como en el TASP en tándem (IC 95%: 22 - 57,9). Las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

A continuación, se expone en la tabla 1 la supervivencia específica para los pacientes con MM t(14;16) de todos los artículos revisados.

Estudio	Tipo de estudio	Número pacientes t(14;16)	Mediana SLP, meses (rango)	Mediana SG, meses (rango)
Goldman-Mazur et al (2020) <sup>6</sup>	Retrospectivo	221	- General: 24,6 (18,3 - 29,2) - IM + IP: 28,5 (22,7 - 65,1) - IM o IP: 20,3 (13,8 - 27,7) - TASP: 30,4 (21 - 159,9) - No TASP: 19,9 (14,1 - 26,1)	- General: 48,9 (39 - 65,9) - IM + IP: 100,8 (48,9 - 107,1) - IM o IP: 42,9 (30,1 - 57) - TASP: 84 (54 - 101,1) - No TASP: 39,3 (24,9 - 48,9)
Giri et al (2020) <sup>7</sup>	Retrospectivo	-	-	-
Liu et al (2021) <sup>8</sup>	Retrospectivo	106 *t(4;14) y t(14;16)	-	-
Mina et al (2020) <sup>9</sup>	Retrospectivo	123	- General: 19 (16 - 30) -TASP: 24 (17 - 38)	- General: 53 (36 - 63) - TASP: 52 (34 - 69)
Bumma et al (2023) <sup>10</sup>	Retrospectivo	-	-	-
Gaballa et al (2022) <sup>11</sup>	Retrospectivo	-	-	-
Villalba et al (2022) <sup>12</sup>	Retrospectivo	30 *t(4;14) y t(14;16)	- TASP único: 40 (9,3-72,6) - TASP tándem: 40 (22-57,9)	-

Tabla 1. Mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

#### Datos casuística

Durante los últimos tres años, se han trasplantado 64 pacientes con mieloma múltiple. De ellos, un 30% su estudio molecular no fue valorable. La alteración más repetida es la hiperdiploidía con 13 casos (20%). Solo 1 caso (1,6%) presentaba la alteración t(14:16), con 2% si no se tiene en cuenta los casos no valorables.

## DISCUSIÓN

Por lo que respecta al MM con t(14;16) podemos afirmar que la incidencia en los últimos tres años en el Hospital General Universitario Dr. Balmis es similar a la reflejada en la literatura<sup>1,6,9</sup>. De tal modo, se puede considerar una alteración infrecuente, haciendo que el número de estudios relativos exclusivamente a la misma sea escaso en comparación con otras más frecuentes.

En cuanto a las características clínicas de esta translocación, los pacientes presentan tasas similares de anemia o hipercalcemia. Sin embargo, la proporción de fracaso renal al diagnóstico es más elevada<sup>6</sup>. Del mismo modo, también es típico que se asocien a diversos factores como otras alteraciones moleculares, tasas de respuestas menos profundas a los esquemas terapéuticos y progresiones más rápidas<sup>7</sup>. Todo esto les confiere a dichos pacientes una supervivencia libre de progresión y supervivencia global significativamente inferior, razón por la cual se les atribuye un pronóstico pobre. Asimismo, aquellos que además de la t(14;16) presentan alguna otra alteración molecular, un R-ISS III o niveles elevados de LDH poseen un pronóstico aún peor<sup>9,12</sup>.

Basándonos en los estudios consultados (tabla 1), se podría concluir que la SLP en los pacientes con MM t(14;16) es de aproximadamente unos 22 meses, cifra muy cercana a la que experimentó el paciente que motivó este estudio, que en su caso fue de 24 meses. En cuanto a la SG, esta sería de aproximadamente 49 meses, aumentando hasta los 57 meses en caso de recibir TASP, y siendo esta última la esperable en nuestro paciente.

Pasando al tratamiento, existen muchas enseñanzas extraídas de la revisión bibliográfica realizada. No obstante, la mayoría de los artículos se centran en el MM de alto riesgo, teniendo la t(14;16) una representación muy limitada.

En cuanto a la inducción, el uso de KRd no parece mejorar los resultados obtenidos con VRd, no existiendo diferencias en la profundidad de la respuesta alcanzada entre ambos. De este modo, no se establece una recomendación clara sobre la elección de la terapia de inducción en pacientes con MM de alto riesgo que se vayan a someter a TASP, seguido de una terapia de mantenimiento<sup>11</sup>. Bortezomib logra en pacientes con t(14;16) u otras como del(13q), amp(1q) o t(4;14) una SLP y SG similar a aquellos que no las poseen, pudiendo paliar el pronóstico desfavorable<sup>8</sup>. Del mismo modo, añadir daratumumab al esquema de tratamiento, sea cual sea, sí que se podría asociar con un mejor resultado, al mejorar la profundidad de la respuesta y la supervivencia global<sup>7</sup>.

Con relación al TASP en tándem, la información sobre su efectividad en pacientes con mieloma de alto riesgo es escasa y algo controvertida. En el estudio consultado, este sí que parece mejorar el pronóstico de los pacientes con alteraciones de alto riesgo<sup>12</sup>. En el caso de la t(14;16) este arroja una SLP idéntica para ambos grupos, pero la proporción de pacientes clasificados como R-ISS III y con más de una alteración molecular era algo mayor en el grupo que recibió en TASP en tándem.

Acerca de la terapia de mantenimiento, lenalidomida logra una SLP y SG mayor a los 2 años en comparación con bortezomib en los pacientes con MM de riesgo estándar. Comparando estos con los de alto riesgo, lenalidomida arroja peores resultados. Sin embargo, en los pacientes con MM de alto riesgo, lenalidomida no demuestra ninguna superioridad frente a bortezomib<sup>10</sup>. Es por ello que en estos pacientes se podría realizar el mantenimiento con bortezomib o lenalidomida indistintamente.

Por último, recalcar que son necesarios más investigación y esfuerzos para ampliar los estudios referentes a esta alteración en concreto y así poder mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

- La SG esperable en nuestro paciente es de aproximadamente 57 meses.
- La evolución clínica de la paciente puede ser explicada por la t(14;16).
- La t(14;16) le confiere al mieloma múltiple tasas de respuesta menos profundas, progresiones más rápidas, menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia global.
- La inducción en pacientes con MM t(14;16) puede realizarse con VRd o KRd.
- El uso de daratumumab mejora el pronóstico de los pacientes con MM de alto riesgo.
- El uso de bortezomib podría mejorar el pronóstico de los pacientes con MM t(14;16).
- Los pacientes con MM t(14;16) se benefician de TASP.
- El TASP en tándem podría mejorar el pronóstico de los pacientes con MM t(14;16).
- El mantenimiento en pacientes con MM t(14;16) puede realizarse con bortezomib o lenalidomida.
- No se encontraron resultados acerca de las nuevas inmunoterapias como CART o anticuerpos monoclonales biespecíficos para el MM t(14;16).

## FORTALEZAS Y DEBILIDADES

El trabajo realizado ha logrado responder a las preguntas iniciales a pesar de que la bibliografía específica disponible era reducida. Me hubiese gustado obtener un mayor número de artículos específicos sobre la t(14;16) y más datos procedentes de la casuística del hospital para poder compararlos con nuestro paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cejalvo MJ, de la Rubia, J. Guía Clínica 2021 Mieloma Múltiple (GREMI). Grupo de Estudios de Mieloma Múltiple de la Comunidad Valenciana y Murcia. 4ª Edición Npq Editores 2022.
2. De la Rubia, J, Mateos MV, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel J. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. Luzan 5. 2021.
3. Marneni N, Chakraborty R. Current Approach to Managing Patients with Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021; 16(2): 148-61.
4. Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. *Int J Hematol.* 2022; 115(6): 762-77.
5. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat.* 2021; 44(12): 672-81.
6. Goldman-Mazur S, Jurczynszyn A, Castillo JJ, Waszczuk-Gajda A, Grząsko N, Radocha J et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2020; 95(5): 503-9.
7. Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020; 6(11): 1759-65.

- 8.** Liu Z, Zeng Q, Xiang B. Bortezomib-based regimens improve the prognosis of newly diagnosed MM patients with chromosomal aberrations except for del(17q13): A retrospective study from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(18): e25834.
- 9.** Mina R, Joseph NS, Gay F, Kastritis E, Petrucci MT, Kaufman JL et al. Clinical features and survival of multiple myeloma patients harboring t(14;16) in the era of novel agents. *Blood Cancer J*. 2020; 10(4): 40.
- 10.** Bumma N, Dhakal B, Fraser R, Estrada-Merly N, Anderson K, Freytes CO et al. Impact of bortezomib-based versus lenalidomide maintenance therapy on outcomes of patients with high-risk multiple myeloma. *Cancer*. 2023; 1- 13.
- 11.** Gaballa MR, Ma J, Rauf M, Bassett R, Pasvolsky O, Tanner MR et al. KRD vs. VRD as induction before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57(7): 1142-9.
- 12.** Villalba A, Gonzalez-Rodriguez AP, Arzuaga-Mendez J, Puig N, Arnao M, Arguiñano JM et al. Single versus tandem autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma and high-risk cytogenetics. A retrospective, open-label study of the PETHEMA/Spanish Myeloma Group (GEM). *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(14): 3438-47.