



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Impacto pronóstico de la amplificación 1q21 en
el mieloma múltiple**

Alumno: Javier López Marín

Tutor: Pascual Fernández Abellán

Curso: 2018/2019

RESUMEN

Introducción. El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica de la médula ósea constituida por células plasmáticas. A pesar de considerarse una enfermedad incurable, pero su pronóstico es muy variable en cuanto a tiempo de supervivencia. Numerosos factores han sido asociados al pronóstico de la enfermedad, incluyendo las alteraciones citogenéticas de las células neoplásicas. Las alteraciones del cromosoma 1 son unas de las más frecuentemente halladas, en especial la amplificación de la banda 21 del brazo largo, y han sido relacionadas con un peor pronóstico. Sin embargo, en la actualidad no están incluidas en los scores de riesgo más utilizados, como el R-ISS, y la evidencia disponible no es homogénea en cuanto a sus resultados. En este estudio intentamos explorar el papel de la amplificación 1q21 en el pronóstico del mieloma múltiple.

Material y métodos. Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron pacientes con mieloma múltiple diagnosticados y en seguimiento por el Hospital General Universitario de Alicante entre los años 2012 y 2016. Se dividieron en dos grupos en función de la presencia de la amplificación 1q21 y se comparó supervivencia global y supervivencia libre de progresión mediante Kaplan-Meier y log rank. Posteriormente se llevó a cabo una regresión de Cox para tratar de identificar el impacto pronóstico de la alteración de forma independiente.

Resultados. Se seleccionaron 81 pacientes con una mediana de edad de 68 años (56-76,5). La incidencia de amplificación 1q21 fue del 35,8% (29 pacientes). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 0 (0-34,5) entre los que presentaron la alteración y de 40 (24-65) entre los que no (p 0,02). La mediana de supervivencia global fue de 31 (13,25-60 y de 61 (35,25-71,75) respectivamente (p 0,02). Se realizó un modelo multivariante con la amplificación 1q y el R-ISS, sin poder demostrar asociación independiente entre supervivencia y amplificación.

Conclusiones. La incidencia de la amplificación 1q21 entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico es elevada. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron inferiores. Sin embargo, no se demostró como un factor pronóstico independiente.

Palabras clave: mieloma múltiple, pronóstico, amplificación 1q21, ganancia 1q

ABSTRACT

Background. Multiple myeloma is a neoplastic disease characterized by a monoclonal expansion of plasma cells in the bone marrow. Although it is still considered an incurable disease, there is high variability in its prognosis. Several factors have been associated to different survival rates, including cytogenetic abnormalities in the neoplastic cells. Alterations affecting chromosome 1 are frequently found, especially the amplification of the band 21 of the long arm, and they have been related to a poor prognosis. However, these alterations are not currently included in the main risk scores, such as R-ISS, and there is a lack of consensus between studies about their significance. In this work, we aim to explore the prognostic impact of 1q21 amplification in multiple myeloma.

Material and methods. Retrospective cohort study. Patients diagnosed of multiple myeloma and in follow-up up by the General University Hospital of Alicante between 2012 and 2016 were included. The patients were divided into two groups depending on the presence of 1q21 amplification. For each group, progression free survival and overall survival were determined and compared by Kaplan-Meier method and log rank. Also, a Cox regression analysis was performed to try to identify the independent prognostic impact of 1q21 amplification.

Results. 81 patients were selected with a median age of 68 years (56-76.5). Incidence of 1q21 amplification was 35.8% (29 patients). Median of progression free survival in patients with the amplification was 0 (0-34.5), and 40 (24-65) among those without the alteration (p 0.02). Median of overall survival was 31 (13.25-60) and 61 (35.25-71.75), respectively (p 0.02). In the multivariate model we included R-ISS and 1q21 amplification, but independent association between the amplification and a shorter survival could not be demonstrated.

Conclusions. Incidence of 1q21 amplification in patients with multiple myeloma is high. There were shorter progression free survival and overall survival in those patients compared to patients without the amplification, but an independent prognostic impact could not be established.

Key words: multiple myeloma, prognosis, 1q21 amplification, 1q gain

ÍNDICE

Resumen/abstract	1
Introducción	4
Hipótesis	7
Objetivos	7
Material y métodos	8
Diseño del estudio	8
Sujetos y ámbito del estudio	8
Variables y recogida de datos	9
Plan de trabajo	10
Análisis estadístico	10
Presupuesto	11
Aspectos éticos y legales	11
Resultados	13
Discusión	17
Limitaciones del estudio	18
Conclusiones	18
Conflicto de intereses	19
Agradecimientos	19
Bibliografía	20
Anexo	23

INTRODUCCIÓN

El mieloma de células plasmáticas o mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica de la médula ósea constituida por células plasmáticas. Estas células presentan usualmente una morfología al microscopio óptico y/o un inmunofenotipo atípicos o aberrantes y condicionan una ocupación superior al 10% de las células nucleadas de la médula ósea. Generalmente producen una paraproteína en forma de inmunoglobulina (componente monoclonal), si bien un hasta un 5% de los mielomas han sido considerados no secretores en función del método de detección utilizado.^{1,2} Sus síntomas y signos más habituales incluyen: lesiones óseas líticas e hipercalcemia debidas a la ocupación descontrolada de los espacios del hueso, anemia y/o trombopenia debido a la interferencia con el tejido hematopoyético normal y la presencia de insuficiencia renal secundaria a daño glomerular por parte de la paraproteína secretada. Este conjunto de manifestaciones clínicas se recogen con el acrónimo CRAB (Calcium, Renal, Anemia, Bone) y su presencia constituye uno de los principales criterios definitorios de mieloma sintomático e indicación de tratamiento³.

Si bien en la actualidad está considerada una enfermedad incurable, existen numerosos tratamientos que persiguen el objetivo de retrasar la progresión de la enfermedad y maximizar la supervivencia del paciente. Estos tratamientos incluyen tanto agentes quimioterápicos clásicos como el melfalán como otros más novedosos entre los que se encuentran los inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib), fármacos inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida, pomalidomida), anticuerpos monoclonales (daratumumab) y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en aquellos pacientes considerados candidatos. No obstante, el comportamiento de esta neoplasia es altamente heterogéneo, con supervivencias que varían desde los pocos meses hasta más de una década.^{4,5}

Numerosos factores pronósticos han sido establecidos para asignar el riesgo de progresión. Dichos factores hacen referencia tanto a las características del paciente (edad, situación funcional, afectación de órganos, citopenias...) como a la biología de la enfermedad (grado de infiltración, magnitud del componente monoclonal sérico, ratio de cadenas ligeras libres, tasa proliferativa de las células

plasmáticas...). Dentro de este segundo grupo, son de especial importancia las anomalías citogenéticas detectables por hibridación fluorescente in situ (FISH),^{6,7} que llevan a la clasificación y caracterización del mieloma múltiple a otro nivel de profundidad.

Aproximadamente un 40% de los mielomas se caracteriza por la presencia de trisomías en las células neoplásicas (mieloma hiperdiploide). En el resto generalmente existe una translocación que afecta al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) situado en el cromosoma 14. Adicionalmente se describen otras alteraciones citogenéticas, primarias o secundarias, que pueden condicionar el pronóstico de la enfermedad. En las principales clasificaciones que la Organización Mundial de la Salud (OMS) acepta (Tabla 1) se utiliza este criterio. Así, por ejemplo, la clasificación incluye la translocación que se produce entre el cromosoma 14 y el 16, dando lugar a la reordenamiento del gen oncogen MAF con el gen IgH [t(14;16)]. Otras alteraciones, como la t(4;14) también se han relacionado con un pronóstico pobre pero una enfermedad quimiosensible y, en algunos casos, como la t(11;14), el pronóstico está considerado más favorable que en otras alteraciones⁸.

Categoría genética	Proporción de casos
Hiperdiploide	45%
No hiperdiploide	40%
Translocación ciclina D	18%
t(11;14)(q13;q32)	16%
t(6;14)(p25;q32)	2%
t(12;14)(p13;q32)	<1%
NSD2 (translocación MMSET)	15%
T(4;14)(p16;q32)	15%
Translocación MAF	8%
t(14;16)(q32;q23)	5%
t(14;20)(q32;q11)	2%
t(8;14)(q24;q32)	1%
Inclasificable	15%

Tabla 1. Clasificación molecular del mieloma múltiple. Adaptado de Fonseca et al.⁹

En base todos estos factores se han establecido diversos scores de riesgo que combinan parámetros citogenéticos de conocido impacto pronóstico como la delección del brazo corto del cromosoma 17, que afecta al gen p53 [del(17p)], con otros datos de laboratorio, así como grupos de riesgo basados exclusivamente en

estos hallazgos. En el caso del International Staging System (ISS), ha sido extensamente contrastado como indicador pronóstico utilizando los niveles de albúmina sérica y B₂-microglobulina. Posteriormente se añadieron determinadas alteraciones citogenéticas para dar lugar al Revised International Staging System (R-ISS) (Tabla 2), el cual también tiene un largo recorrido como indicador pronóstico en el mieloma múltiple.¹⁰

Factor pronóstico	Criterio
ISS	
I	β_2 -microglobulina sérica < 3,5 mg/L, albúmina sérica \geq 3,5 g/dL
II	No ISS I ni III
III	β_2 -microglobulina sérica \geq 5,5 mg/L
Anomalías citogenéticas por FISH	
Riesgo estándar	Sin anomalías citogenéticas de alto riesgo
Alto riesgo	Presencia de del(17p) y/o translocación t(4;14) y/o translocación t(14;16)
LDH	
Normal	LDH sérica por debajo del límite superior de normalidad
Elevada	LDH sérica por encima del límite superior de normalidad

Tabla 2. Revised International Staging System (R-ISS) para el mieloma múltiple. Adaptado de Palumbo et al.¹⁰ ISS: Internacional Staging System. FISH: hibridación fluorescente in situ. LDH: lactato deshidrogenasa.

Sin embargo, existen otros hallazgos por FISH que no se encuentran recogidos en estos scores y que se han relacionado en algunos estudios con una enfermedad más avanzada, un comportamiento más agresivo o una menor supervivencia a largo plazo. En este contexto encontramos las anomalías que afectan al cromosoma 1.^{11,12,13} Estas alteraciones han sido descritas hasta en un 50% de los casos.¹⁴ Entre ellas podemos encontrar deleciones, translocaciones balanceadas, amplificaciones, etcétera, que han sido generalmente asociadas a un peor pronóstico. Es muy habitual dentro de este grupo el hallazgo de la amplificación o ganancia génica, habitualmente afectando a la banda 21 del brazo largo (Amp 1q21).

Pese a que muchos grupos consideran esta alteración como un hallazgo pronóstico relevante y desfavorable, existen otros trabajos que no apoyan este impacto pronóstico y su presencia no está considerada en los grupos de riesgo reconocidos

por la OMS como un factor pronóstico para la supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP).^{15,16,17}

Hipótesis

- La incidencia de amplificación 1q21 por hibridación fluorescente in situ en los pacientes diagnosticados de mieloma de células plasmáticas entre los años supone un porcentaje elevado de casos
- La presencia de amplificación 1q21 en los pacientes diagnosticados de mieloma de células plasmáticas se asocia a una menor supervivencia global, en relación a aquellos pacientes que no la presentan
- La presencia de amplificación 1q21 en los pacientes diagnosticados de mieloma de células plasmáticas se asocia a una menor supervivencia libre de progresión, en relación a aquellos pacientes que no la presentan

Objetivos

- Determinar la incidencia de amplificación 1q21 por hibridación fluorescente in situ en los pacientes diagnosticados de mieloma de células plasmáticas en el Hospital General Universitario de Alicante entre los años 2012 y 2016
- Evaluar el impacto en el pronóstico en términos de supervivencia global de los pacientes con amplificación 1q21 por hibridación fluorescente in situ al diagnóstico de mieloma de células plasmáticas en el Hospital General Universitario de Alicante entre los años 2012 y 2016
- Evaluar el impacto en el pronóstico en términos de supervivencia libre de progresión de los pacientes con amplificación 1q21 por hibridación fluorescente in situ al diagnóstico de mieloma de células plasmáticas en el Hospital General Universitario de Alicante entre los años 2012 y 2016

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo (observacional, longitudinal, analítico), unicéntrico, para estudiar el tiempo transcurrido hasta la progresión o la muerte en dos grupos de pacientes: aquellos que presentaban Amp 1q21 y los que no.

Sujetos y ámbito del estudio

Fueron incluidos de forma consecutiva todos pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Diagnóstico de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group (IMWG), en la actualidad utilizados por la OMS¹⁸
- Seguimiento por el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)
- FISH realizada al diagnóstico de la enfermedad entre los años 2012 y 2016, incluyendo Amp 1q21, del(17p) y reordenamiento del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH), realizándose en los casos procedentes (es decir, aquellos que presentaban reordenamiento IgH) las t(4;14) y t(14;16).

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con un diagnóstico principal que no cumplía criterios de mieloma múltiple (por ejemplo, casos de gammapatía monoclonal de significado incierto o amiloidosis primaria). Tampoco se incluyeron casos cuyo seguimiento correspondió a otro centro, o a los que se realizó el estudio de FISH en un centro diferente al HGUA.

El HGUA es un hospital de tercer nivel situado en la ciudad de Alicante, Comunidad Valenciana, en España con una población de referencia de aproximadamente 275000 habitantes. Debido a que fueron incluidos todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión durante el periodo considerado para el estudio, no se calculó previamente el tamaño muestral.

Variables y recogida de datos

Las variables resultado del estudio fueron:

- Supervivencia libre de progresión: meses hasta progresión de la enfermedad a nivel biológico o clínico. La variable fue calculada en función de las fechas de diagnóstico y progresión. En aquellos casos en los que no hubo respuesta o el paciente fue éxitus antes de evaluarla, se consideró como fecha de progresión la misma fecha del diagnóstico.
- Supervivencia global: meses hasta éxitus por cualquier causa. La variable fue calculada a raíz de las fechas de diagnóstico y de éxitus.

La principal variable a estudio fue la presencia de la Amp 1q21 por FISH al diagnóstico, estratificando los pacientes en dos grupos en función de que la presentaran o no.

De cada paciente se recogieron también las variables:

- Edad en años
- Sexo
- Grupo de riesgo según el ISS. Se calculó a raíz de los valores de albúmina y B₂-microglobulina al diagnóstico
- Grupo de riesgo según el R-ISS. Se calculó a raíz del ISS, valor de lactato deshidrogenasa al diagnóstico y presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo [del(17p), t(4;14) o t(14;16)]
- Isotipo de la paraproteína secretada
- Tipo de cadenas ligeras secretadas
- Citogenética de alto riesgo [del(17p), t(4;14) o t(14;16)]
- Hipercalcemia al diagnóstico
- Insuficiencia renal al diagnóstico
- Anemia al diagnóstico

- Lesiones ósea líticas al diagnóstico
- Porcentaje de infiltración medular por células plasmáticas al diagnóstico
- Leucemia de células plasmáticas en cualquier momento
- Tratamiento con bortezomib en primera línea
- Tratamiento con lenalidomida en primera línea
- Realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Todos los datos fueron obtenidos por el investigador principal mediante revisión de historia clínica electrónica e introducidos en una plantilla diseñada para tal fin (Anexo 1), creando finalmente una base de datos que fue depurada y revisada antes de proceder al análisis de los mismos.

Plan de trabajo

Cronograma:

Abril-mayo 2019. Revisión de la literatura y recogida de datos

Junio 2019. Análisis de los datos

Julio 2019. Redacción del trabajo

Investigadores:

- Javier López Marín: recogida de datos, análisis de datos, redacción del trabajo
- Pascual Fernández Abellán: tutor y supervisor del trabajo

Análisis estadístico

Para analizar la evolución de cada paciente, se calculó SLP y SG a raíz de las fechas de diagnóstico, primera recaída o progresión y éxitus.

Para comparar los tiempos de supervivencia entre los grupos de pacientes, se calculó la mediana y rango intercuartílico para cada uno de ellos y se utilizó el estimador de Kaplan-Meier con el test log rank para comparar ambos estratos (pacientes con Amp 1q21 y sin amplificación).

Para analizar las posibles covariables, estas se definieron en función de su naturaleza: aquellas que fueron recogidas como variables cualitativas se presentaron de forma dicotómica o con 3 o 4 categorías según las posibles opciones. Aquellas que fueron recogidas como variables cuantitativas se sometieron a la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la hipótesis de normalidad. En aquellos casos en los que la distribución fue normal, se representaron mediante la media y la desviación estándar. En los que la distribución no fue normal, se representaron mediante la mediana y el rango intercuartílico. Posteriormente se utilizó el modelo de regresión de Cox para comprobar su asociación a las variables resultado, inicialmente de forma individual y a continuación incluyendo en un modelo multivariante aquellas que habían sido significativas y se consideraron relevantes.

Los valores p considerados significativos fueron aquellos inferiores a 0,05.

Todos los análisis fueron realizados con el programa IBM SPSS Statistics 25.0 © (International Business Machines Corporation. Armonk, Nueva York)

Presupuesto

Al tratarse de un estudio observacional realizado con datos preexistentes, no requirió de financiación adicional.

Aspectos éticos y legales

Debido al carácter observacional y retrospectivo del estudio, la participación en el mismo no implicó ningún riesgo para los pacientes incluidos. Al tratarse un estudio con pacientes con pérdida de seguimiento, pacientes fallecidos o no localizables durante la realización del mismo, no se solicitó consentimiento informado.

Los datos de los pacientes se almacenaron asociados a un código único cuya correlación con los datos reales del paciente sólo podía ser conocida por el investigador principal.

Para la utilización y custodia de los datos obtenidos se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298, de 14-12-1999, p. 43088-43099).

El estudio fue enviado a revisión por el Comité Ético de Investigación Clínica del HGUA, encontrándose pendiente de aprobación.



RESULTADOS

Entre el año 2012 y 2016 un total de 81 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 68 años (56-76,5). De ellos, 39 (48,1%) fueron mujeres y la manifestación clínica más frecuente al diagnóstico fue la anemia (36,4%).

Incidencia de Amp 1q21

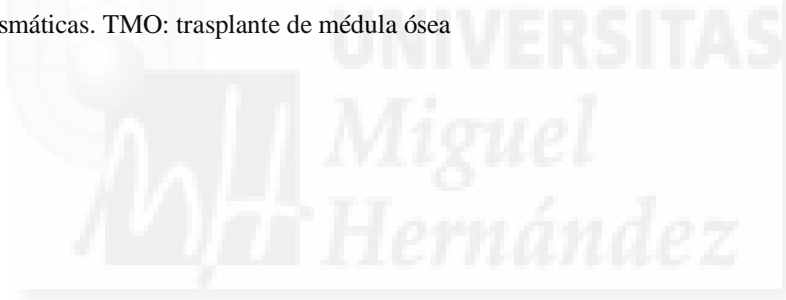
29 de los 81 pacientes de la muestra (35,8%) presentaron la Amp 1q21, 44,8% de los cuales fueron mujeres. Entre ellos, la mediana de edad fue de 67 años (57-76,5). Un 17,2% presentó un estudio citogenético de alto riesgo y la mayoría se encontraba en el estadio I de ISS (42,9%) y II de R-ISS (46,4%).

El resto de características de los pacientes se muestran en la Tabla 3.

Variable	Global	Amp 1q21	No Amp 1q21
Características basales			
Mediana de edad	68 (56-76,5)	67 (57-76,5)	68 (55,25-76,5)
Sexo			
Mujer	48,1	44,8	50
Hombre	51,9	55,2	50
Mediana % CP		27 (17-46,25)	30 (15-45)
Componente monoclonal			
Isotipo CP			
IgA	27,2	34,5	23,1
IgG	51,9	58,6	48,1
Cadenas ligeras	13,6	6,9	17,3
Otro	7,4	0	11,5
Tipo CLL			
Kappa	59,3	58,6	59,6
Lambda	35,8	41,4	32,7
No secretor	4,9	0	7,7
Manifestaciones clínicas			
Hipercalcemia	3,8	7,1	2
Insuficiencia renal	32,1	42,9	26
Anemia	34,6	41,3	30
Lesiones líticas	34,2	25	39,6
LCP	6,2	10,3	3,8

Scores pronósticos			
ISS			
I	46,7	42,9	48,9
II	34,7	28,6	38,3
III	18,7	28,6	12,8
R-ISS			
I	44	35,7	48,9
II	45,3	46,4	44,7
III	10,7	17,9	6,4
Citogenética alto riesgo	13,6	17,2	11,5
Tratamiento			
TMO	19,8	20,7	19,2
Bortezomib	38,5	55,6	29,4
Lenalidomida	16,7	18,5	15,7

Tabla 3. Características de los pacientes incluidos en el estudio. %CP: porcentaje de infiltración por células plasmáticas. Isotipo CP: isotipo de cadenas pesadas. Tipo CLL: tipo de cadenas ligeras libres. ISS: International Staging System. R-ISS: Revisited International Staging System. LCP: leucemia de células plasmáticas. TMO: trasplante de médula ósea



Supervivencia libre de progresión

La mediana global de SLP fue de 26 meses (rango intercuartílico 0-49,5)

La mitad de los pacientes con la Amp 1q21 presentaron progresión desde el diagnóstico de la enfermedad [mediana de SLP 0 (0-34,5)]. La mediana de SLP de los pacientes sin Amp 1q21 fue de 40 (24-65).

Para comparar SLP entre los dos grupos de pacientes se construyeron sendas curvas de Kaplan-Meier (Figura 1), complementadas con el test de log rank. El valor p para SLP fue de 0,01.

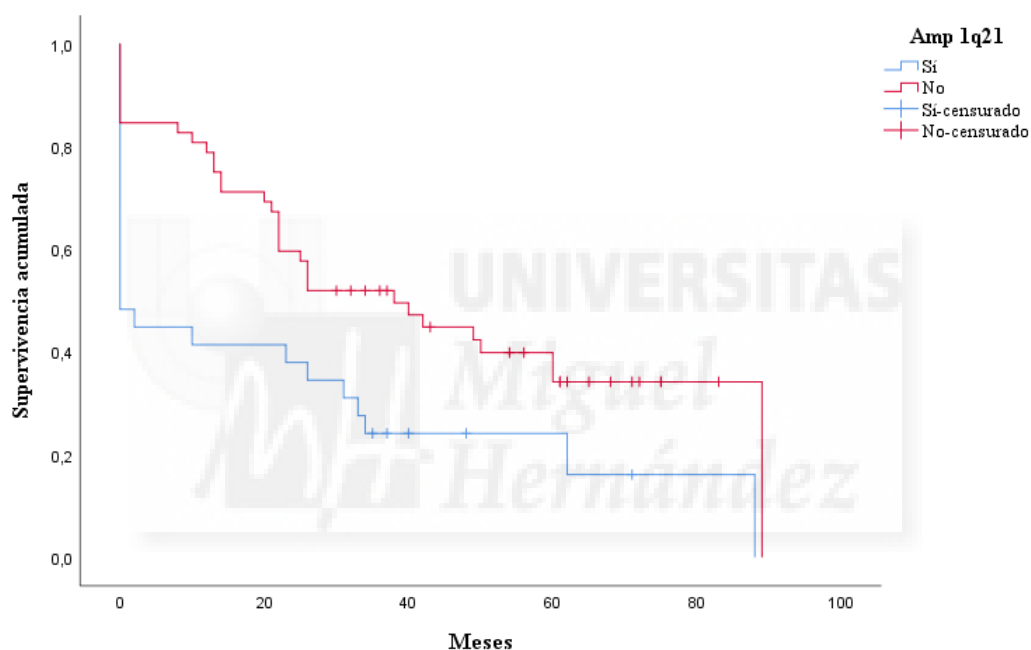


Figura 1. Kaplan-Meier para SLP en pacientes con y sin Amp 1q21

Para analizar la presencia de covariables, se utilizó el modelo de regresión de Cox. Las variables que se asociaron a una menor SLP en el análisis univariante fueron el R-ISS ($p < 0,01$), el ISS ($p < 0,01$), la insuficiencia renal al diagnóstico ($p < 0,01$), anemia al diagnóstico ($p 0,02$) y la presencia de leucemia de células plasmáticas en cualquier momento ($p 0,01$). El valor p para la Amp 1q21 en el análisis univariante fue 0,02.

Se incluyeron en el modelo multivariante el R-ISS y la Amp 1q21, resultando estadísticamente significativo el R-ISS ($p < 0,01$), mientras que el valor p para la Amp 1q21 fue de 0,07.

Supervivencia global

La mediana global de SG fue de 54 meses (33-69).

La SG de los pacientes con la Amp 1q21 fue de 31 meses (13,25-60) y del resto de pacientes fue de 61 meses (35,25-71,75).

La curva de Kaplan-Meier para SG entre los dos grupos de pacientes se muestra en la Figura 2. En el test de log rank, el valor p fue de 0,02.

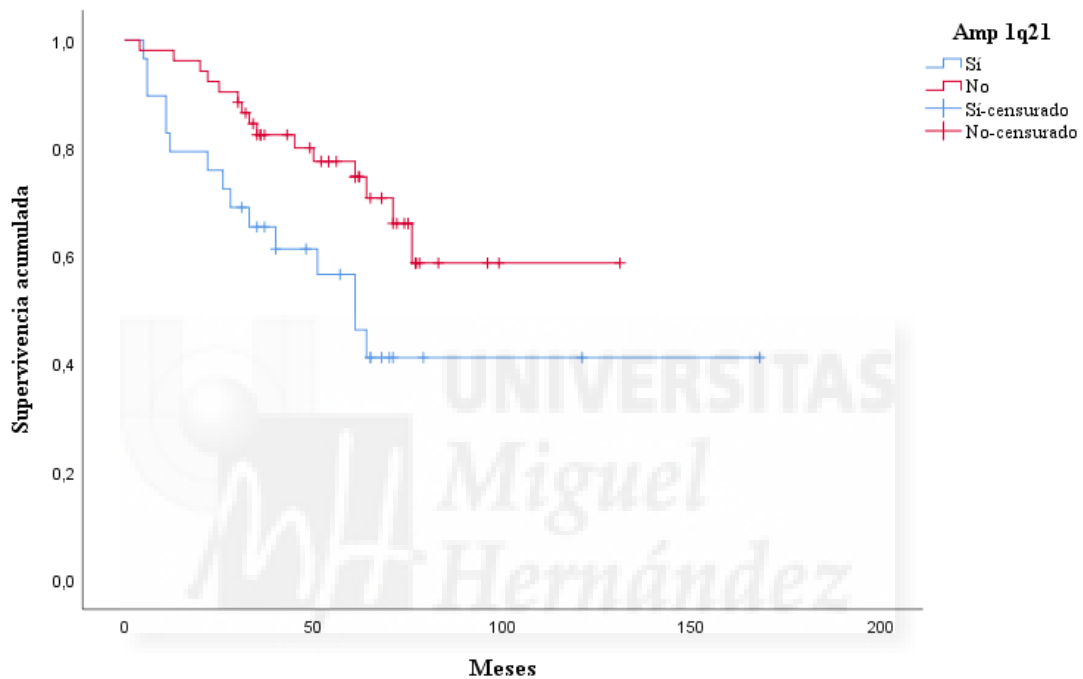


Figura 2. Kaplan-Meier para SG en pacientes con y sin Amp 1q21

En la regresión de Cox, las variables asociadas de forma univariante a una menor SG fueron la edad (p 0,02), el R-ISS (p < 0,01), el ISS (p < 0,01), la citogenética de alto riesgo (p 0,03), la anemia al diagnóstico (p < 0,01), la leucemia de células plasmáticas en cualquier momento (p < 0,01) y el porcentaje de infiltración por células plasmáticas (p 0,03). El valor p para la Amp 1q21 en este análisis univariante fue de 0,02.

Se incluyeron en el modelo multivariante el R-ISS y la Amp 1q21, resultando estadísticamente significativo el R-ISS (p < 0,01), mientras que el valor p para la Amp 1q21 fue de 0,26.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio existió una elevada incidencia de alteraciones detectables por FISH, con una detección superior al 30% de Amp 1q21, lo que se acerca a la incidencia de otras series publicadas donde se describen, por ejemplo, incidencias entre el 45 o el 21%.^{15,16}

Los pacientes con esta alteración mostraron una SLP y SG inferior a aquellos que no la expresaban. Sin embargo, la significación estadística desapareció al realizar el análisis multivariante con el R-ISS, por lo que no se pudo demostrar que se tratara de un factor de mal pronóstico independiente.

En otros estudios existentes en la literatura, como el de Shah et al¹⁶, la Amp 1q21 sí fue un factor pronóstico adverso independiente, tanto en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como en los que no. Sin embargo, este estudio incluyó el ISS en lugar del R-ISS entre las variables recogidas para análisis y tampoco se analizaron estadísticamente otras alteraciones citogenéticas.

Otros estudios recientes, como el de Chen et al¹⁷ no encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto entre aquellos que fueron tratados con bortezomib, en los que la supervivencia fue mayor tras recibir al menos 4 ciclos. Este resultado contrasta con el estudio previo de Gang et al¹⁹ en el que el pronóstico fue inferior precisamente en pacientes tratados con bortezomib, mientras que no hubo diferencia en el caso de la lenalidomida, hecho que atribuyen a un perfil de expresión génica en estos pacientes que podría conferir resistencia a los inhibidores del proteasoma. En estos estudios no se procedió al ajuste por R-ISS o citogenética de alto riesgo.

Estos resultados aparentemente opuestos y que motivaron la realización de este trabajo son la razón por la que el papel de esta alteración en el mieloma múltiple no ha sido totalmente aclarado. En nuestro caso, la existencia de diferencias claras entre los dos grupos, sin poder demostrar la asociación independiente, da lugar a intuir que podrían existir diferencias entre los grupos asociadas a esta alteración citogenética.

En nuestra muestra, la distribución por alteraciones citogenéticas de alto riesgo y R-ISS fue diferente entre los pacientes que presentaron la Amp 1q21 y los que no. Mientras que el mayor porcentaje de los que no la tenían permanecieron en el estadio I, la mayoría de los pacientes con Amp 1q21 se encontraban en el estadio II y el porcentaje de estadio III era superior. Siendo el R-ISS una reconocida herramienta como estimador pronóstico,^{20,21} se explica por qué el grupo con mayor R-ISS presenta una SG y SLP inferior.

A raíz de los resultados obtenidos en nuestro estudio, consideramos que podría ser un punto de partida de cara a un estudio mayor, en el que se estratificaran los grupos de pacientes por R-ISS. Con un tamaño muestral superior, podría analizarse la supervivencia dentro de aquellos que presentarían la Amp 1q21 y se encontrarían en un mismo estadio de R-ISS para tratar de evaluar el impacto pronóstico independiente de esta alteración. Asimismo, podrían crearse grupos de pacientes en función del tratamiento recibido, lo cual no se realizó por el limitado tamaño muestral. Si bien no existen en la actualidad tratamientos dirigidos a la Amp 1q21 como diana terapéutica, los resultados de los otros estudios sugieren que podrían existir diferencias de supervivencia en función del agente recibido.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones del estudio fueron: su tamaño muestral, que limitó las posibilidades de análisis estadístico; su carácter retrospectivo, con el inevitable riesgo de la existencia de datos perdidos; el hecho de ser unicéntrico, lo cual además de limitar el tamaño de la muestra puede incrementar la posibilidad de errores sistemáticos (a nivel del diagnóstico o a nivel del manejo clínico).

Conclusiones

La incidencia de la amplificación 1q21 entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico es elevada, pudiendo suponer más de un tercio de ellos.

El pronóstico a nivel de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fue inferior, con supervivencias más cortas en aquellos casos que presentaron la amplificación. Sin embargo, no se demostró como un factor pronóstico independiente.

Conflicto de intereses

No existió conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Servicio de Hematología del HGUA.



BIBLIOGRAFÍA

- ¹Chawla SS, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2015;95(1):57–64.
- ²Bladé J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13(6):1259–1272
- ³Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV et al. Multiple mieloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17046
- ⁴Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016 Dec;43(6):676-681.
- ⁵Landgren O, Rajkumar SV. New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov ;22(22):5428-5433.
- ⁶Ooi MG, de Mel S, Chng WJ. Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Apr;11(2):137-47
- ⁷Ziogas DC, Dimopoulos MA, Kastritis E. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol*. 2018 Nov;11(11):863-879.
- ⁸Fonseca R, Blood EA, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Bailey RJ. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3735-41.
- ⁹Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2210-21
- ¹⁰Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst H, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10; 33(26): 2863–2869.
- ¹¹Caltagirone S, Ruggeri M, Aschero S, Gilestro M, Oddolo D, Gay F et al. Chromosome 1 abnormalities in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with novel therapies. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1611-7

- ¹²Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007;109(6):2276
- ¹³Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, Picken E, Santana-Dávila R, González-Paz N et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003;17(2):427
- ¹⁴Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, Barlogie B. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1995; 82:41–49
- ¹⁵Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood*. 2006;108(5):1724
- ¹⁶Shah GL, Landau H, Londono D, Devlin SM, Kosuri S, Lesokhin AM. Gain of chromosome 1q portends worse prognosis in multiple myeloma despite novel agent-based induction regimens and autologous transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 Aug;58(8):1823-1831
- ¹⁷Chen D, Zhou D, Xu J, Zhou R, Ouyang J, Chen B. Prognostic Value of 1q21 Gain in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Mar;19(3):e159-e164
- ¹⁸Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48
- ¹⁹Gang An, Yan Xu, Lihui Shi, Zhong Shizhen, Shuhui Deng, Zhenqing Xie et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value. *Haematologica*. 2014 Feb; 99(2): 353–359.
- ²⁰Calle V, Slack A, Keane N, Luft S, Pearce KE, Ketterling RP et al. Evaluation of Revised International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients. *Ann Hematol*. 2018 Aug;97(8):1453-1462

²¹Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou E et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):593-599



ANEXO 1
 Plantilla
 de recogida
 de datos

1	NOMBRE	SIP	Q	EDAD	SEXO	ISOTIPO	CAERNAS	ISS	RISS	HIGHISK	CA	RENAL	ANEMIA	BONE	LOP	OP	TASP	VELO	LEMA	FECHAON	PROG	MUENTE	SLPM	SLFS	SGM	SGS	MUENTEC	PROGOC	
2																													
3																													
4																													
5																													
6																													
7																													
8																													
9																													
10																													
11																													
12																													
13																													
14																													
15																													
16																													
17																													
18																													
19																													
20																													
21																													
22																													
23																													
24																													
25																													
26																													
27																													
28																													
29																													
30																													
31																													
32																													
33																													
34																													
35																													
36																													
37																													
38																													
39																													
40																													
41																													
42																													
43																													
44																													
45																													
46																													
47																													
48																													
49																													
50																													
51																													
52																													
53																													
54																													
55																													
56																													
57																													
58																													

