

Aplicación de la separación celular para la identificación de factores de riesgo genético en mieloma múltiple: un estudio de la vida real

Application of cell sorting for genetic risk factors identification in patients with multiple myeloma: a real life study

Lang C^{1,2}, Maradei J^{2,3}, Beccacece M^{2,4}, Furque A^{2,5}, Encina T¹, Pombo P^{1,6}, Remaggi G^{7,8}, Ochoa P⁹, López Ares L^{2,10}, Colucci M^{2,11}, De Paul N¹², Rios Sant F¹², Vázquez M¹², Lemuñir P¹², Boughen S^{2,13}, Brandt M^{2,6,14}, Calmet, R^{2,15}, Castello C^{2,16,17}, Ferreras R C^{2,18,19,27}, Giarini P¹⁹, Jones L^{2,20,21}, Martin N²⁷, Moro D^{2,22}, Pasquali J^{2,23}, Rios Part M^{2,24}, Di Chiara R², Taborda G^{2,25}, Venchi R^{2,10}, Sandoval M²⁸, Iommi M^{1,2}, Torreguitart F^{1,2}, Agriello E^{1,2,6,28}, Milone J²⁹.

¹ Laboratorio de Especialidades Bioquímicas (LEB), Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

² Grupo Hematológico del Sur (GHS).

³ Hospital Emilio Ferreyra, Necochea, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Hospital Privado Dr. Raúl Matera, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

⁵ Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro, Argentina.

⁶ H.I.G.A. Dr. José Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

⁷ Fundaleu, C.A.B.A., Buenos Aires, Argentina.

⁸ Centro de Hematología Pavlovsky, C.A.B.A., Buenos Aires, Argentina.

⁹ Instituto Alexander Fleming, C.A.B.A., Buenos Aires, Argentina.

¹⁰ Sanatorio Juan XXIII, General Roca, Río Negro, Argentina.

¹¹ Conciencia, Neuquén, Neuquén, Argentina.

¹² Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón, Neuquén, Neuquén, Argentina.

¹³ Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

¹⁴ Instituto Lavalle, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

¹⁵ Hospital Municipal "Eustoquio Díaz Vélez", Rauch, Buenos Aires, Argentina.

¹⁶ Hospital Privado Regional del Sur, Bariloche, Río Negro, Argentina.

¹⁷ Consultorios de Especialidades Médicas Morales (CEMM), Bariloche, Río Negro, Argentina.

¹⁸ Clínica Privada Pueyrredón, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

¹⁹ H.I.G.A. Dr. Oscar E. Alende, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

²⁰ Hemocentro Esquel, Esquel, Chubut, Argentina.

²¹ Hospital Zonal de Esquel, Esquel, Chubut, Argentina.

²² HemoMadryn, Chubut, Argentina.

²³ Hospital Zonal Dr. Ramón Carrillo, Bariloche, Río Negro, Argentina.

²⁴ Clínica Del Valle Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.

²⁵ Policlínico Modelo de Cipolletti, Río Negro, Argentina.

²⁶ Clínica Colon, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

²⁷ Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

²⁸ Cátedra de Hematología Clínica, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

²⁹ Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

citogenetica@leblaboratorio.com.ar; cecilang11@gmail.com;
maradeijuan@hotmail.com

Fecha recepción: 30/5/2022

Fecha aprobación: 30/6/2022



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 2: xx-xx
Mayo - Agosto 2022

Palabras claves: separación celular, mieloma múltiple, hibridación in situ, alteraciones citogenéticas.

Keywords: cell sorting, multiple myeloma, in situ hybridization, cytogenetic abnormalities.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica maligna que se caracteriza por su gran heterogeneidad biológica y por su evolución clínica variable. Los factores pronósticos (FP) constituyen una herramienta fundamental que permiten estimar la supervivencia y elaborar una estrategia de tratamiento, entre los cuales se destacan: a) las alteraciones citogenéticas (AC) y el perfil de expresión génica (GEP), y b) la respuesta al tratamiento, a través del dosaje de cadenas livianas libres en suero, los estudios de imágenes y la detección de enfermedad residual medible (ERM) por citometría de flujo multiparamétrica. Las AC tienen un impacto directo sobre el pronóstico y las decisiones terapéuticas, y pueden dividirse en primarias y secundarias. Las AC primarias comprenden la hiperdiploidía (HD), es decir trisomías de algunos cromosomas impares, y las translocaciones que involucran al gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGH) en 14q32. De las trisomías posibles, sólo tres han demostrado modular el ries-

go: la trisomía de los cromosomas 3 y 5 mejoran la supervivencia global en comparación con los MM no hiperdiploides, mientras que la trisomía 21 provoca el efecto contrario. Las AC secundarias incluyen la delección de 17p (*TP53*), las aneuploidías del cromosoma 1 (delecciones de 1p y/o ganancias de 1q), las translocaciones del gen *MYC* y la monosomía del cromosoma 13 o delección de 13q14. Estas alteraciones secundarias suelen aparecer en subpoblaciones de células plasmáticas y se asocian con menor supervivencia, curso clínico agresivo y presencia de enfermedad extramedular⁽¹⁾. El significado pronóstico de estos subclones depende de su tamaño: para el caso de la delección de 17p (*TP53*) algunos autores sostienen que 50-60% sería el punto de corte que afecta realmente como factor de riesgo adverso para los pacientes⁽²⁾.

Las AC permiten dividir a los pacientes en 2 grupos de riesgo con diferente pronóstico y enfoque terapéutico (ver tabla 1). Los pacientes de riesgo alto presentan peor pronóstico que los de riesgo estándar.

Tabla 1. Alteraciones citogenéticas en MM. Modificado de Rajkumar⁽³⁾

Riesgo alto (20-25%)	Genes involucrados	Frecuencia
t(4;14)(p16;q32) (FISH)	<i>IGH-FGFR3/MMSET</i>	15%
t(14;16)(q32;23) (FISH)	<i>IGH-MAF</i>	5%
t(14;20)(q32;q11) (FISH)	<i>IGH-MAFB</i>	1%
Ganancia 1q (citogenética o FISH)	<i>CKS1B</i> y otros	35-40%
del(1p) (citogenética o FISH)	<i>CDKN2C</i> y otros	30%
del(17)(p13.1) (FISH)	<i>TP53</i>	10%
Double Hit *	<i>TP53, CKS1B</i> y otros	6%
Cariotipo Complejo **		
Riesgo estándar (75-80%)		
Hiperdiploidía ***		42%
t(11;14)(q13;q32) (citogenética o FISH)	<i>IGH-CCND1</i>	15%
t(6;14)(p21;q32) (FISH)	<i>IGH-CCND3</i>	5%

*Double Hit: a) inactivación bialélica de *TP53* (delección en un alelo y mutación en el otro) o, b) estadio clínico ISS III con amplificación de 1q21 (≥ 4 copias). (Walker et al. 2019)

** Más de 3 anomalías cromosómicas.

*** Trisomías 3, 5, 9, 11, 15, 19 y/o 21

CCND: *cyclin D*; IGH: *immunoglobulin heavy chain*; FGFR3: *fibroblast growth factor receptor 3*; MMSET: *multiple myeloma SET domain*; MAF: *musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene*

dar, con una sobrevida estimada de 3 vs. 10 años respectivamente, por lo cual es importante identificarlos para ofrecerles estrategias terapéuticas más agresivas.

El estudio citogenético convencional por bandejo G proporciona una visión global de las posibles anomalías cromosómicas (presencia de trisomías, cariotipo complejo, alteraciones asociadas a displasia concomitante), mientras que la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) usando sondas específicas permite la evaluación de AC específicas, mejorando sustancialmente la sensibilidad de detección de las mismas. Actualmente la técnica de elección para la detección de AC en el MM, tanto en la evaluación diagnóstica inicial como en las evaluaciones posteriores, es FISH sobre células plasmáticas seleccionadas, es decir, sobre una muestra con muy alta pureza de las células plasmáticas⁽⁴⁾. Existen diferentes métodos para la separación de células (*cell sorting*), de los cuales el más eficiente es la citometría de flujo multiparamétrica (CFM).

Los sistemas de estadificación de riesgo en MM han ido evolucionando con el conocimiento de la enfermedad. El índice de Durie-Salmon fue sustituido primero por el *International Staging System* (ISS), basado en el nivel de β 2microglobulina y albúmina en suero⁽⁶⁾, y luego en 2016 por el *Revised International Staging System* (R-ISS). El R-ISS es el primer índice que incluye a las AC como factor de riesgo, junto con la LDH, dividiendo a los pacientes en 3 grupos con diferente pronóstico (SLP: 62 meses para el estadio I, 44 meses para el estadio II y 29 meses para el estadio III)^(3,7) (ver tabla 2).

Sin embargo, la definición actual de riesgo citogenético resulta demasiado simple por estar basada en unas pocas AC, a las cuales además se les asigna

igual importancia como factor pronóstico, ya sean favorables o adversas. Perrot et al. desarrollaron y validaron un índice de pronóstico (IP) citogenético que incluye las trisomías 3, 5, 21 y la del(1p32) que hasta el momento no habían sido incorporadas debido a que no se había demostrado aún su impacto en el pronóstico. Pero este IP se desarrolló dentro del contexto de ensayos clínicos, por lo cual resta aún adaptarlo a la práctica clínica diaria⁽⁸⁾. La incorporación de tecnologías más avanzadas para el estudio de las alteraciones genéticas en el MM permitirá una definición más precisa de los marcadores pronósticos, posibilitando la implementación de mejores estrategias terapéuticas.

Los objetivos del presente estudio fueron: a) demostrar la utilidad de la separación celular previa a los estudios de FISH para aumentar la sensibilidad de detección de AC en pacientes con MM, aplicándolo en la práctica de la vida real; b) mostrar los resultados obtenidos luego de 4 años de experiencia a través de la evolución de las técnicas de separación celular y FISH, y compararlos con los reportados en la literatura.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo a partir de la revisión de resultados de pacientes con diagnóstico de MM entre los años 2018 y 2021. Los criterios para el diagnóstico de MM se basaron en las manifestaciones clínicas, los estudios de imágenes y de laboratorio, de acuerdo a los lineamientos de IMWG⁽⁹⁾. Se evaluaron las características de la presentación clínica y las variables biológicas cuantitativas a través de la recopilación de datos, y la estadificación de riesgo de acuerdo al R-ISS⁽⁷⁾. La identificación y cuantificación de células plasmáticas aberrantes se realizó por

Tabla 2. Estadificaciones de riesgo ISS y R-ISS

ISS	SG a 5 años (%)
Estadio I: β 2M < 3.5 mg/L; albúmina sérica \geq 3.5 g/dL	77
Estadio II: β 2M < 3.5 mg/L; albúmina sérica < 3.5 g/dL; o β 2M 3.5 a 5.5 mg/L, independientemente del valor de albúmina	62
Estadio III: β 2M > 5.5 mg/L	47
R-ISS	
Estadio I: ISS I y riesgo citogenético estándar por FISH y LDH normal	82
Estadio II: no R-ISS I ni R-ISS III	62
Estadio III: ISS III y alto riesgo citogenético* por FISH o LDH mayor al LSN	40

SG: sobrevida global; LSN: límite superior normal; *AC de alto riesgo: del17p, t(4;14) y t(14;16).

citometría de flujo multiparamétrica (CFM) con panel a 8 colores según EuroFlow. Las alteraciones citogenéticas con impacto sobre el pronóstico fueron evaluadas por FISH, y el estudio del índice de ADN (ploidía) se realizó por CFM. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a si los estudios por FISH se realizaron sobre la población de células plasmáticas purificadas (grupo S) o sobre la muestra entera (grupo NS). El análisis estadístico se realizó utilizando las herramientas del programa SPSS 23. Para el análisis de proporciones independientes se aplicó el test Chi Cuadrado y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Separación de células plasmáticas por CFM (Sorting)

El proceso de separación celular consiste en la separación física de las células plasmáticas del total de células presentes en la muestra de médula ósea en base a la expresión diferencial de parámetros analizables (tamaño y granularidad, marcación inmunofenotípica). Se realiza en un citómetro separador que permite identificarlas y colectarlas en un tubo distinto del resto de las células de la muestra, obteniendo así una suspensión celular con alta pureza de CP. Con las células colectadas se realizan los estudios para la evaluación de las AC por FISH (ver Figura 1).

En nuestro laboratorio se utilizaron dos citómetros separadores: un citómetro FACS Sort Melody (BD) en una primera etapa (años 2019-2019, 62 pacientes), y luego un FACS Aria (BD) (año 2020-2021, 147 pacientes).

Hibridación fluorescente in situ (FISH)

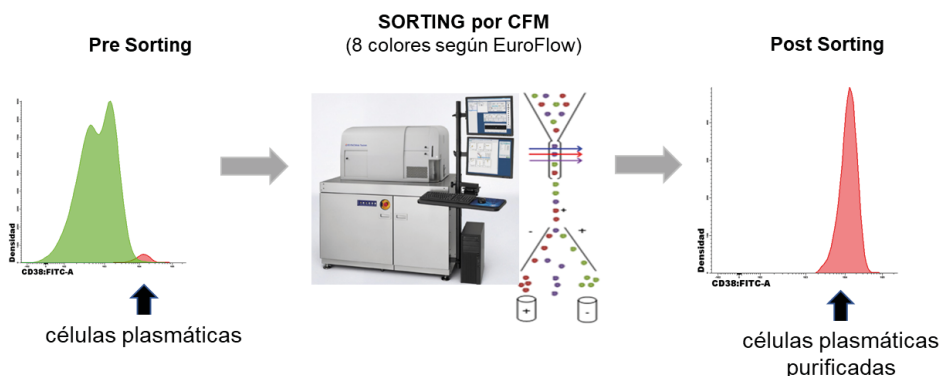
El estudio por FISH se realizó sobre núcleos interfásicos, de acuerdo con especificaciones del fabricante, utilizando un panel básico de mieloma múltiple:

IGH BA (sonda de dos colores, para detectar reordenamientos del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina); TP53/CEP17 (sonda de dos colores, para monosomía 17/delección 17p); CDKN2C/CKS1B (sonda de dos colores, para detectar aneuploidías de 1p y/o 1q). Los pacientes que presentaban rearrreglos de IGH fueron estudiados para evaluar la presencia de traslocaciones con impacto pronóstico/terapéutico con sondas específicas de dos colores y doble fusión: IGH/FGFR3, t(4;14)(p16.3;q32.3); IGH/MAF, t(14;16)(q32;23); IGH/MAFB, t(14;20)(q32;q12) e IGH/CCND1 XT, t(11;14)(q13;q32). La observación microscópica se realizó en un microscopio de fluorescencia bajo lente de inmersión en aceite (100X) (Nikon Eclipse 50i), usando diferentes filtros de acuerdo al fluorocromo, y las imágenes fueron capturadas y analizadas mediante el programa *Applied Spectral Imaging Systems* (FISH View version 6.0). En los pacientes del grupo NS se observaron 200 núcleos para cada sonda y en los del grupo S al menos 50 núcleos en interfase para las alteraciones primarias (IGH y traslocaciones) y 100 núcleos para las secundarias (del17p y del1p/gan1q)⁽²⁾. Los resultados fueron interpretados de acuerdo a los lineamientos de *European Myeloma Network*, siendo el valor de corte positivo $>10\%$ para la detección de alteraciones primarias, y $>20\%$ para las secundarias⁽⁴⁾.

Resultados

Se incluyeron 350 pacientes con una edad promedio de 61 años (rango: 28-89), 200 hombres y 150 mujeres, con una relación entre ambos de 1,3:1. La estratificación de riesgo se distribuyó de acuerdo a Durie y Salmon: 29% (I), 27% (II), 44% (III), y de acuerdo al RISS: 29% (I), 61% (II), 10% (III). Se observó anemia (Hb <10.5 gr/dL) en 53% y niveles de

Figura 1. Selección de células plasmáticas por CFM, con pureza $>90\%$.



LDH superiores al normal en 22% de los pacientes. El 68% presentó compromiso óseo, y 25% compromiso renal (creatininemia >2 mg/dL), la mitad de ellos clasificados como estadios avanzados (IIIB). El componente monoclonal identificado demostró que el isotipo más frecuente fue IgG (53%, 37% kappa y 16% lambda) seguido de IgA (29%, 21% kappa y 8% lambda), dos casos presentaron el isotipo IgD y un caso IgM. El 16% fueron MM a cadenas livianas, 10% lambda y 6% kappa. Las características clínicas se muestran en la tabla 2.

El estudio del índice de ADN mostró 32% de pacientes con hiperdiploidía (índice de ADN >1.08). Todos los pacientes fueron estudiados para evaluar la presencia de AC por FISH sobre núcleos interfásicos, divididos en dos grupos: 209 pacientes con separación previa a la hibridación (S) y 141 pacientes

sobre la muestra total (NS). Utilizando la separación celular se obtuvieron muestras enriquecidas en células plasmáticas con una pureza de 87 a 96%. Se detectaron AC en 36% de los pacientes en el grupo NS y en 61% de los pacientes del grupo S. Es importante destacar que, por ser una experiencia de la vida real, no todos los pacientes fueron estudiados para todas las AC y, por lo tanto, los resultados estarán expresados con respecto al número de pacientes estudiados en cada caso. Considerando como valor de corte la presencia de más de 10% de núcleos positivos para rearrreglos de IGH y más de 20% de núcleos positivos para las AC secundarias (*TP53* y anomalías del cromosoma 1), la incidencia de cada una de las alteraciones estudiadas para el grupo NS vs. S fue: 2.9% vs. 10.9% (4/140 vs. 22/201) para la delección de *TP53*; 22.2% vs. 48.1% (24/108 vs. 64/133) para rearrreglos

Tabla 2. Características demográficas y de laboratorio*

Característica	NS (sin separación)	S (con separación)
Isotipo	n=54	n=81
IgG	57%	58%
IgA	33%	29%
IgD	2%	1%
IgM	0%	1%
Cadenas livianas	7%	11%
Kappa	0%	7%
Lambda	7%	4%
Estadio ISS	n=59	n=76
I	27%	42%
II	39%	32%
III	34%	26%
Enfermedad ósea	n=59	n=88
No	32%	32%
Si	68%	68%
Creatinina (mg/dl)	n=61	n=89
<2	77%	79%
>2	23%	21%
LDH	n=56	n=84
normal	86%	71%
>1.5 LSN	11%	23%
>2 LSN	4%	4%
>3 LSN	0%	2%

LSN: límite superior normal, *la variabilidad del n en cada caso depende de los datos recolectados.

del gen *IGH*; y 18.6% vs. 31% (16/86 vs. 49/158) para del1p/gan1q. Si, en cambio, se considera como valor de corte la presencia de más de 50% de núcleos positivos para la delección de TP53 los resultados obtenidos serían 0.7% vs. 7.5% (1/140 vs. 15/201) para el grupo NS y S respectivamente (ver figura 2).

En el total de los pacientes con rearrreglos de *IGH* se identificaron las traslocaciones t(4;14) en 11%, t(14;16) en 2% y t(11;14) en 7%, mientras que no se hallaron pacientes con t(14;20), y dos pacientes presentaron otra translocación de *IGH* en la que no fue posible identificar el gen emparentado con las sondas utilizadas. Tomando únicamente los pacientes del grupo S, se identificaron las traslocaciones t(4;14) en 16%, t(14;16) en 2% y t(11;14) en 11%. De las alteraciones del cromosoma 1 la más frecuentemente hallada fue la ganancia de 1q (CKS1Bx3) (27%), y con menor frecuencia la delección de 1p (4%) y amplificación de 1q (CKS1Bx≥4) (4%), y se observó un 3% de los pacientes con presencia concomitante de gan1q y del1p. Dos de los 10 pacientes que presentaron amp1q

tenían un índice de riesgo ISS de 3, y pertenecerían al grupo denominado *MM Double Hit* de acuerdo a la publicación de Walker et al⁽⁵⁾. El número de AC halladas en un mismo paciente para el grupo NS vs. S fue: 1 AC en 25% vs. 44% (23/92 vs. 75/170); 2 AC en 10% vs. 14% (9/92 vs. 24/170); 3 AC en 1% vs. 2% (1/92 vs. 4/170) (ver Figura 3).

La presencia de rearrreglos de *IGH* de forma concomitante a la hiperdiploidía se observó en 17% de los pacientes estudiados.

Si se comparan los resultados obtenidos en los períodos 2018-2019 y 2020-2021 podemos ver que la sensibilidad de detección de AC mejoró en la segunda etapa, en la cual la incidencia para el grupo NS vs. S fue: 7.1% vs. 11.5% para la delección de *TP53* (1.8% vs. 9.7% considerando más de 50% de núcleos positivos); 41.3% vs. 58.7% para rearrreglos del gen *IGH*; y 39.5% vs. 27.8% para del1p/gan1q. La presencia de 2 y 3 AC en un mismo paciente fue hallada en 11.8% vs. 15% y 0% vs. 3.3% respectivamente en ambos períodos (ver figura 4).

Figura 2. Frecuencia de AC en los grupos S y NS

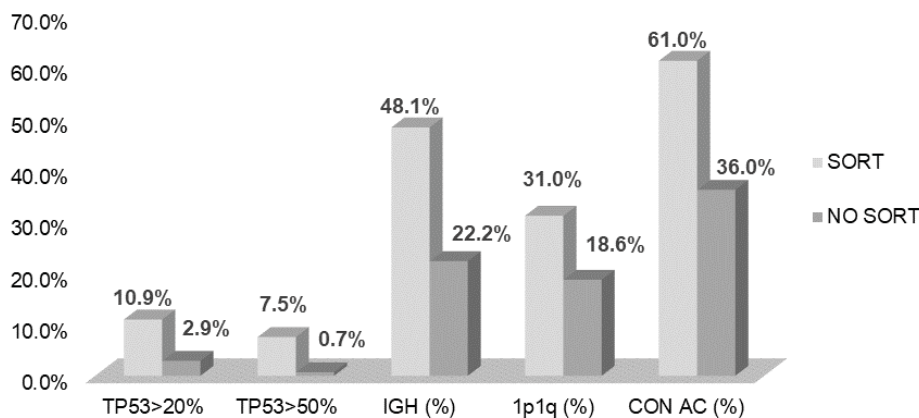
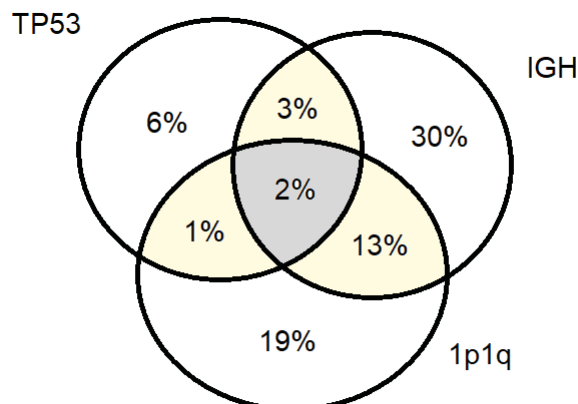


Figura 3. Frecuencia de alteraciones citogenéticas concomitantes.



Discusión

El presente es un análisis retrospectivo en el cual se comparan resultados de estudios citogenéticos entre dos grupos (NS y S) que, si bien tienen diferencias en el número total de pacientes, presentan características clínicas y demográficas semejantes. La mediana de edad general de los pacientes es más baja en comparación con la de los países desarrollados, pero coincide con la reportada en otros estudios de pacientes latinoamericanos, así como también los parámetros clínicos al diagnóstico.

La proporción de pacientes con hiperdiploidía es más baja que la reportada en la literatura (32% vs ~40%), lo que puede explicarse por el promedio de edad de los pacientes en esta cohorte, ya que los hiperdiploides son por lo general los de mayor edad. El estudio del índice de ploidía por CFM no requiere de células purificadas y debido a su relevancia como factor pronóstico debería ser incluido en la evaluación inicial de todos los pacientes con MM.

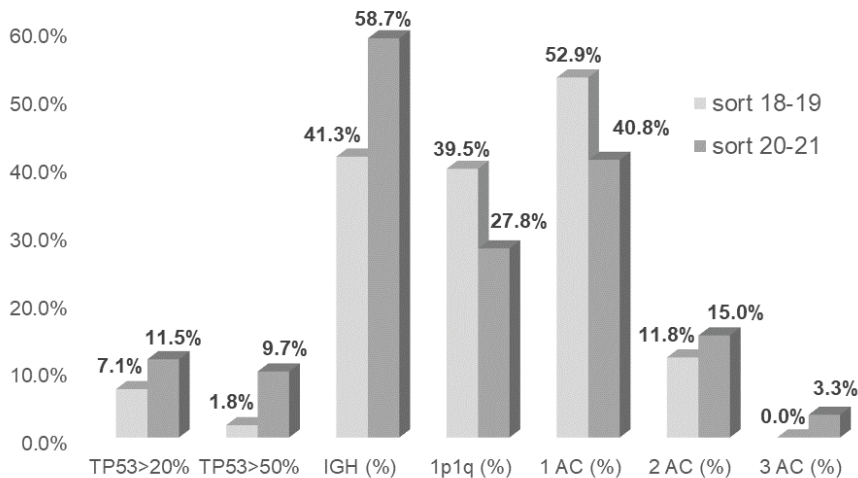
La purificación de células plasmáticas por citometría de flujo permitió mejorar la sensibilidad de detección de alteraciones citogenéticas en general, logrando duplicar (de 36% a 61%) el porcentaje de pacientes con alguna AC. En particular, esas diferencias fueron estadísticamente significativas para la detección de deleciones de *TP53* ($p=0.004$) y rearrreglos de *IGH* ($p<0.001$).

Para evaluar la frecuencia de AC en nuestra cohorte de pacientes solo analizamos los resultados obtenidos en el grupo S debido a que la separación celular es el estándar para la detección de las mis-

mas en todos los trabajos publicados. La frecuencia de las translocaciones $t(4;14)$ y $t(14;16)$ son comparables a los reportados en la literatura, mientras que para la $t(11;14)$ es un poco inferior (11% vs. 15%). Esta diferencia puede ser debida a que 17% de pacientes con rearrreglo de *IGH* no fueron estudiados posteriormente por FISH para identificar la translocación, o sólo se evaluaron las $t(4;14)$ y $t(14;16)$ (de mal pronóstico). La ausencia de $t(14;20)$ puede explicarse por su baja incidencia global en MM. La frecuencia de $del(17p)$ (*TP53*), tomando como valor de corte el 20% de núcleos positivos, es similar a la reportada por otros autores (10.9%). Al elevar el punto de corte a 50% de núcleos positivos, indicado como el valor por encima del cual la $del(17p)$ afecta realmente como factor de riesgo adverso⁽²⁾, el porcentaje de nuestros pacientes con la deleción es de 7.5%.

Para el análisis de los resultados con la implementación de la separación celular hemos dividido el tiempo en dos períodos, 2018-2019 y 2020-2021, ya que se utilizaron dos citómetros distintos (FACS Sort Melody (BD) y FACS Aria (BD)). En la segunda etapa se observó un aumento en la sensibilidad de detección de deleciones de *TP53* y rearrreglos de *IGH*, y también en la detección de alteraciones combinadas, siendo mayor la cantidad de pacientes con más de 1 AC (2 y 3 AC concomitantes) con respecto al primer período. Contrariamente, las alteraciones del cromosoma 1 se detectaron en mayor porcentaje de pacientes en la primera etapa con respecto a la segunda. Esto se debe probablemente a que en

Figura 4. Frecuencia de AC en el grupo S, obtenidos en los períodos 2018-2019 y 2020-2021.



la primera etapa se evaluaron sólo ciertos pacientes que tenían más posibilidades de tener la alteración por sus características clínicas, aumentando así la proporción de pacientes positivos. En la segunda etapa, en cambio, y en base a las evidencias demostradas con respecto a su impacto en el pronóstico, las alteraciones del cromosoma 1 fueron incorporadas al estudio de rutina junto a la del17p y a los rearrreglos de IGH, alcanzando a mayor número de pacientes y reduciendo el porcentaje de pacientes positivos.

El presente estudio demuestra que el avance en el desarrollo de los recursos técnicos y la experiencia adquirida en el uso y la interpretación de los mismos son determinantes en los resultados obtenidos.

Conclusión

Este análisis demuestra que la utilización de la separación celular previa a los estudios por FISH aumenta significativamente la sensibilidad de detección de AC en pacientes con MM. La combinación de ambas técnicas permite realizar una identificación rápida de AC en más del 60% de los casos, dando resultados similares a los descritos en la literatura y logrando así definir grupos de riesgo para la implementación de enfoques de tratamiento individualizados en el manejo de pacientes con mieloma. Por lo tanto, la selección y purificación de células plasmáticas previo al estudio por FISH debería ser realizada de rutina como parte de la caracterización de los pacientes con MM.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J.* 2015 Oct 30;5(10):e365.
2. Thakurta A, Ortiz M, Bleuca P et al. High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Blood.* 2019 Mar 14;133(11):1217-1221.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 May;95(5):548-567.
4. Ross FM, Avet-Loiseau H et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica.* 2012 Aug;97(8):1272-7.
5. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia.* 2019;33:159-170.
6. Greipp PR, San Miguel J et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6281.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
8. Perrot A, Avet-Loiseau H, Corre J et al. Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1657-1665.
9. Rajkumar SV, Miguel JF et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.