

## Las traslocaciones de IGH que no afectan al gen de la CCND1 y las pérdidas del gen RB1 predicen un pronóstico desfavorable en el mieloma múltiple

M Castellanos, B González, NC Gutiérrez, A Rasillo, G Mateo, PE Leone, JL García, JM Hernández, ML Martín, J de la Rubia, J Bladé, J Díaz-Mediavilla, JJ Lahuerta, JF San Miguel en representación del Grupo GEM 2000.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca y Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca.

**Objetivos:** Evaluar el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas de las regiones 14q32 (IGH), 13q14 (RB1) y 17p13 (P53) detectadas mediante hibridación in situ fluorescente (HISF) en enfermos diagnosticados de mieloma múltiple (MM).

**Pacientes y Métodos:** Se estudiaron 271 pacientes con MM de nuevo diagnóstico que han sido tratados homogéneamente según el esquema quimioterápico del protocolo GEM 2000. La mediana de edad de los enfermos fue 61 años (rango: 40-70). Todos los pacientes tenían una infiltración por células plasmáticas en médula ósea superior al 8%. Los análisis de HISF se realizaron con sondas de doble color para la detección de los reordenamientos de IGH (LSI IGH) y de la t(11;14)(q13;q32) (LSI IGH/CCND1) y con sondas específicas de locus para los genes RB1 (LSI 13 (RB1)) y P53 (LSI p53) (Vysis, Stuttgart, Alemania). El análisis de supervivencia se realizó en los 172 pacientes que disponían de datos clínicos, biológicos y de seguimiento de la enfermedad.

**Resultados:** La HISF detectó anomalías cromosómicas en 182 de los 271 casos (67%). El 40% de los enfermos tenía reordenamientos de IGH de los cuales la tercera parte correspondía a la t(11;14)(q13;q32). La delección más frecuente fue la de RB1 (43%) mientras que el gen P53 se perdía en el 11%. La pérdida del gen RB1 se asoció significativamente con las traslocaciones de IGH que no afectaban a 11q13 ( $p < 0.001$ ). Las variables clínicas que influenciaron negativamente la supervivencia fueron:  $\beta_2$ -microglobulina  $> 8$  mg/L ( $p = 0.03$ ), calcio  $> 11$  mg/dL ( $p = 0.02$ ), ECOG  $> 2$  ( $p = 0.04$ ), número de células plasmáticas en fase S  $> 1,5\%$  ( $p = 0.02$ ) y hemoglobina  $< 9$  g/dL ( $p = 0.01$ ). La mediana de supervivencia de los pacientes con reordenamientos de IGH que no afectaban a 11q13 y de los que presentaban delección del gen RB era significativamente inferior que la de los enfermos sin estas alteraciones (50 meses vs 25 meses,  $p < 0.001$  y 50 meses vs 36 meses,  $p = 0.014$  respectivamente). Estas dos alteraciones de mal pronóstico eran más frecuentes en pacientes de menor edad ( $p < 0.02$ ). En el análisis multivariante los reordenamientos de IGH que no afectaban a CCND1 ( $p = 0.007$ ) se asociaron con menor supervivencia.

**Conclusiones:** Los reordenamientos de IGH que no involucraron al gen CCND1 y las pérdidas de RB1 se asociaron con pronóstico desfavorable en los pacientes con MM. El análisis mediante técnicas de HISF de las traslocaciones de IGH debería incluirse en el estudio citogenético rutinario del MM.

Financiado por la Red Temática G03/136 y AECC 2002