

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

La genética como factor pronóstico y terapéutico en el mieloma múltiple

Guillermo Conte L^{1,4}, Esteban Braggio², Gastón Figueroa¹, Rafael Fonseca³.

Genetic markers as prognostic factors in multiple myeloma

The search for prognostic factors in multiple myeloma has identified the genetic profile of the tumor as the main determinant of patient survival and response to treatment. There is an association between a dismal prognosis and the presence of t(4:14) translocations or 17p deletion, determined by fluorescent in situ hybridization (FISH) or the detection of chromosome 13 deletion using conventional cytogenetic techniques. These alterations define a subpopulation that comprises 25% of patients with a bad prognosis even if they are treated with high dose chemotherapy. These patients should be early derived to more specific therapies. In the other hand, the other 75% of patients without a genetic risk factor, have a higher probability of success with conventional treatment (Rev Méd Chile 2009; 137: 552-8).

(Key words: *Citogenetics; Genetic markers; Multiple myeloma)*

Recibido el 23 de noviembre, 2007. Aceptado el 7 de julio, 2008.

¹Sección de Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago de Chile. ²Mayo Clinic Scottsdale, Collaborative Research Building, Scottsdale, Arizona, USA. ³Division of Hematology and Oncology, Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center, Scottsdale, Arizona, ⁴International Myeloma Foundation Latin America.

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y la presencia de una paraproteína en el suero u orina. Sus principales manifestaciones clínicas son anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y lesiones osteolíticas¹. La incidencia reportada internacionalmente varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes-año². En Chile se estima una incidencia de 2,2 casos por 100.000 habitantes, lo que representa unos 330 casos nuevos al año³.

El MM tiene una fase premaligna que incluye la gamopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) y el mieloma múltiple asintomático (MMA). Los criterios diagnósticos de GMSI, MM asintomático y MM sintomático han sido recientemente actualizados y se presentan en la Tabla 1⁴. La diferenciación en etapas de progresión es crítica para poder distinguir el MM activo de las fases que lo preceden, ya que el tratamiento usualmente no se inicia hasta que no sea evidente la sintomatología relacionada con el MM. Los estudios clínicos realizados no han conseguido demostrar ningún tipo de ventaja cuando el tratamiento es iniciado en las etapas más precoces de la enfermedad. Si a lo anterior se le suma la falta de una estrategia curativa, iniciar el tratamiento hasta la aparición de los síntomas clínicos continúa siendo un abordaje razonable^{5,6}.

Correspondencia a: Dr. Guillermo Conte L. Sección de Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Fax: 7777618. E mail: gfconte@gmail.com

Tabla 1. Criterios diagnóstico de GMSI, MM asintomático y MM sintomático - International Myeloma Working Group⁴

| |
|---|
| <p>Gamopatía Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) Se requieren los 3 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paraproteína monoclonal en el suero <3 gr/dL o en la orina <1 gr/24hr. 2. Plasmocitosis en médula ósea inferior a 10%. 3. Calcio, hemoglobina y creatinina normales. Ausencia de lesiones óseas, ausencia de datos clínicos de amiloidosis. <p>Mieloma Múltiple Asintomático Se requieren los 2 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paraproteína monoclonal en el suero >3gr/dL o infiltración plasmática de la médula ósea >10%. 2. Ausencia de síntomas o evidencias de disfunción orgánica en relación con el mieloma (CRAB) <p>Mieloma Múltiple Sintomático Se requieren los 3 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plasmocitosis monoclonal en médula ósea o plasmocitoma. 2. Presencia de paraproteína monoclonal en el suero o en la orina. 3. Disfunción orgánica en relación con el mieloma (1 o más criterios) <ul style="list-style-type: none"> C) Elevación del calcio >0,5 mmol/L (1 mg/dL) sobre el límite normal o >2,75 mmol/L (11mg/dL). R) Insuficiencia renal: Creatininemia >173 mmol/L (1,96 mg/dL). A) Anemia: Hemoglobina <10 gr/dl o 2 gr/dl por debajo de la normalidad. B) Lesiones líticas u osteoporosis con fracturas de compresión. <p>Otros: Hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (>2 episodios en 12 meses).</p> |
|---|

El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable, con una mediana de sobrevida de 2,5 a 3 años⁷. En una serie de 245 pacientes tratados en 6 centros nacionales la sobrevida a 5 años fue de solamente 23%⁸. A pesar de la aparición de importantes avances terapéuticos^{9,10}, la enfermedad continúa siendo incurable y hay una importante proporción de pacientes (10%-20%) que fallecen precozmente luego del diagnóstico^{11,12}.

Durante las últimas décadas se han logrado importantes avances en la identificación de factores pronósticos. Entre éstos, aparece el perfil genético del tumor como el más importante determinante de la sobrevida de los pacientes y de la respuesta al tratamiento^{13,14}. En las próximas páginas describiremos el conocimiento actual sobre la genética del mieloma y comentaremos los primeros intentos en realizar terapias individualizadas basándose en el conocimiento de las alteraciones genéticas.

GENÉTICA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El MM es un tumor maligno de células B de origen post-centro germinal. Las células neoplásicas se caracterizan por presentar mutaciones en las regiones variables de las cadenas pesadas (IgH) y livianas (IgL) de inmunoglobulinas, consecuencia de los procesos de hipermutación somática y selección antigénica. La mayoría de los tumores presentan el *switch* de isotipo de la cadena de IgH y expresan con mayor frecuencia IgG e IgA y raramente IgD e IgE. Muy infrecuentemente expresan sólo IgM (1%) y hasta 15% de los casos expresan sólo cadenas livianas¹⁵.

Una de las principales características genéticas de MM es la presencia de translocaciones que involucran el locus de *IgH* (14q32) o uno de los loci de *IgL* (*Igk* 2p12 e *Igd* 22q11)¹⁶. Se piensa que estas translocaciones resultan de errores en uno de los tres procesos específicos de las células B que

modifican el ADN: (1) recombinación VDJ; (2) hipermutación somática y (3) *switch* de isotipo de IgH. La consecuencia de estas translocaciones es la desregulación o aumento en la expresión de un oncogén que se posiciona cerca de uno o más segmentos reguladores (*enhancers*) de los genes de Ig¹⁷.

Un evento inicial en el origen de muchos casos de MM es la translocación cromosómica que involucra las regiones *switch* del gen de *IgH* (14q32) y varias otras regiones no aleatorias, en las cuales se hayan localizados los genes de la familia de las *ciclinas D* (ciclina D3 6p21, ciclina D1 11q13), los miembros de la familia *MAF* (c-MAF 16q23, MAFB 20q12) y el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (*FGFR3* 4p16) (13-14)¹⁶. Estas translocaciones recurrentes han sido identificadas en aproximadamente 50% de las muestras primarias de pacientes con MM. La otra mitad de los pacientes se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (hiperdiploidia), más comúnmente de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21^{16,18}. La evolución oncogénica del grupo hiperdiploide es menos comprendida¹⁸. Estos eventos genéticos primarios o tempranos (translocaciones de *IgH* e hiperdiploidia) presentan en común la sobreexpresión de una o más *ciclinas D* (*D1-D3*) en la casi totalidad de los pacientes con MM por lo que se ha propuesto que la sobreexpresión de ciclina D es un evento clave en la patogenia del MM¹⁹.

Luego de estas alteraciones genéticas primarias la progresión de la enfermedad se caracteriza por la ocurrencia de eventos secundarios (translocaciones, deleciones, mutaciones) consecuencia de la inestabilidad genómica de las células neoplásicas¹⁷. Entre éstas destacan la monosomía/delección del cromosoma 13, la delección del cromosoma 17 y la amplificación del cromosoma 1^{16,20}, todas con importantes implicancias pronósticas. Otras alteraciones genéticas comunes son las mutaciones somáticas en genes tales como *P53* (con la consiguiente pérdida de función), *FGFR3*, *NRAS* y *KRAS* (produciendo la sobreactivación en los 3 casos) u otras translocaciones secundarias que se originan por medio de mecanismos no involucrados en la diferenciación de las células B¹⁶. Una región que comúnmente se encuentra presente en las translocaciones secundarias es la 8q24, donde está localizado el gen *MYC*²¹.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL MM

Prácticamente en todos los casos de MM es posible identificar anomalías citogenéticas cuando son estudiados por FISH (*fluorescent in situ hybridization*). Por el contrario utilizando citogenética convencional solamente un tercio de los casos tiene un cariotipo anormal, el que usualmente es muy complejo, alcanzando un promedio de 11 anomalías cromosómicas²². Utilizando FISH es posible agrupar los cariotipos en dos grupos: hiperdiploide y no-hiperdiploide¹⁵. El subtipo hiperdiploide se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (más comúnmente los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21) y una baja frecuencia de translocaciones que incluyan IgH. El subtipo no-hiperdiploide se caracteriza por una alta frecuencia de translocaciones IgH y una frecuente pérdida de cromosomas, especialmente los cromosomas 13, 14, 16 y 18.

Hiperdiploidia. La presencia de la hiperdiploidia es considerada generalmente un evento favorable. Hasta el momento, todos los estudios realizados han demostrado una mayor supervivencia global y libre de progresión en los pacientes que presentan hiperdiploidia, detectada mediante la determinación del contenido de ADN por citometría de flujo o por análisis cariotípico^{13,23,24}. Esta diferencia en la supervivencia no se refleja en el tipo de respuesta inicial al tratamiento utilizando estrategias basadas en el uso del melfalán, sino que se manifiesta en una duración más prolongada de la remisión²⁵. La supervivencia más prolongada del grupo hiperdiploide no puede ser explicada por los factores pronósticos clásicos (albúmina, proteína C reactiva, beta-2-microglobulina), ya que éstos no demuestran diferencias significativas cuando son comparados con el grupo de pacientes no hiperdiploide. Toda esta información plantea que el principal factor relacionado con la diferente supervivencia del grupo de MM hiperdiploide sea intrínseco a sus características genéticas¹⁸.

t(11;14)(q13;q32). La *t(11;14)(q13;q32)* se detecta por cariotipo de metafase en 5% y por FISH en 15%-20% de los pacientes con MM¹⁶. Esta translocación produce la sobreexpresión del gen de ciclina D1 y este subgrupo de pacientes tienen

con frecuencia un mieloma oligosecretor o de cadenas livianas, expresan CD20 y morfología linfoplasmocitaria²⁶. Aunque inicialmente la presencia de t(11;14)(q13;q32) caracterizaba un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, estudios recientes en pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) sugieren un efecto neutro^{24,27}.

t(4;14)(p16.3;q32). Esta translocación, críptica para la citogenética convencional, se detecta por FISH en 15% de los pacientes con MM. Genéticamente se caracteriza por la formación de un gen de fusión *IgH-MMSET* y sobreexpresión de *FGFR3*²⁸. Por análisis de expresión génica global se ha detectado cambios en la expresión de 127 genes²⁹. Varios estudios han demostrado que la translocación t(4;14) está asociada con una supervivencia menor en los pacientes tratados con quimioterapia convencional o TAMO^{24,27,30,31}. Un estudio reciente investigó la frecuencia de la t(4;14) y su relevancia en el pronóstico en un grupo de 238 pacientes con MM que recibieron melfalán en altas dosis (200 mg/m²) seguido de trasplante autólogo de médula ósea²⁴. La t(4;14) fue detectada en 26 de 153 pacientes (17%). El grupo de pacientes con la translocación presentó una menor supervivencia libre de eventos post-TAMO (mediana 8,2 vs 17,8 meses; *p* <0,001) y una supervivencia global significativamente menor (mediana 18,8 vs 43,9 meses; *p* <0,001) que los pacientes sin la translocación.

t(14;16)(q32;q23). La t(14;16) es detectada en 2% a 10% de los pacientes y en cerca de 25% de las líneas celulares de MM¹⁶. Como resultado de la translocación, el factor de transcripción *c-maf* es sobreexpresado a nivel transcripcional³². La sobreexpresión de *c-maf* estimula la progresión en el ciclo celular mediante la sobreexpresión de ciclina D2 y promueve la interacción con el microambiente de la médula ósea vía la sobreexpresión de la integrina β7, interacción que aumenta significativamente la secreción de VEGF, fenómenos importantes en la supervivencia de la célula mielomatosa³³. En una serie se demostró la asociación entre la presencia de la t(14;16)(q32;q23) y una supervivencia menor en pacientes tratados con quimioterapia convencional²³.

d13q14. La delección 13q14/monosomía del cromosoma 13 es detectada por citogenética en 10% a 20% de los casos de MM, mientras que con FISH es posible identificarlas en 30% a 55% de los casos en todas las fases del mieloma, incluso en la GMSI y en el MMA¹⁶. Diversos estudios han reportado una fuerte asociación entre delección del 13q identificada por citogenética convencional con una menor tasa de respuestas, resistencia a drogas y corta supervivencia^{25,34,35}. Por el contrario las anomalías detectadas por FISH no han sido claramente asociadas a mal pronóstico³⁵, la razón de esta diferencia no ha sido aclarada. Estudios de análisis de expresión génica global han demostrado una sobreexpresión de genes relacionados al control del ciclo celular en pacientes con esta delección, explicando quizás el peor pronóstico asociado³⁶.

Delección de 17p13 (p53). La delección de la región 17p13 está presente en 10% de los pacientes con MM y está asociada con una supervivencia menor en pacientes tratados con quimioterapia convencional³⁷. Datos recientes obtenidos de varias series de pacientes tratados con TAMO han confirmado el pronóstico muy desfavorable de los pacientes con la delección de p53^{24,27}.

Anormalidades del cromosoma 1. Las anomalías del cromosoma 1 son una de las alteraciones estructurales más frecuentes en el MM^{20,38} y solo recientemente se ha podido identificar un gen relacionado con estas alteraciones. En recientes estudios se ha correlacionado la amplificación de la región cromosómica 1q21 con la sobreexpresión del gen *CKS1B*. El producto de este gen forma parte de un complejo sistema que regula la entrada a la fase S del ciclo celular³⁹. En estudios con pacientes tratados con TAMO la sobreexpresión del gen *CKS1B* se ha asociado a menor supervivencia^{40,41}.

Mutaciones Ras. Mutaciones activadoras de *Ras* han sido detectadas en 35% a 50% de los pacientes^{42,43}. La frecuencia de las mutaciones puede aumentar en las fases más avanzadas de la enfermedad. Mutaciones en *K-ras*, pero no en *N-ras*, han sido asociadas con una supervivencia menor⁴².

VALOR CLÍNICO DE LOS TESTS GENÉTICOS Y SUS
IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

Existen informaciones suficientes para que se recomiende la adopción de tests genético-moleculares en la rutina del estudio de los pacientes con MM. Sin embargo, se requerirá que estas técnicas citogenéticas y de perfiles de expresión génica sean suficientemente validadas y consensuadas entre los diferentes centros de investigación para que puedan ser incorporadas en el manejo clínico habitual. Estudios independientes han identificado una asociación entre un pronóstico desfavorable y la presencia de translocaciones que involucran la cadena pesada de las inmunoglobulinas, con la excepción de (11;14) que parece tener un pronóstico neutro^{24,27,31,35}. La detección de las t(4;14), t(14,16) o de la delección de p53 por FISH, así como la detección de la delección del cromosoma 13 por citogenética define una subpoblación constituida por 25% de pacientes que tienen un pronóstico desfavorable aun si son tratados con TAMO y que deberían ser guiados precozmente hacia terapias más dirigidas. Por otro lado, el restante 75% de pacientes que carece de los factores de riesgo más desfavorables tiene una mayor probabilidad de beneficiarse con el TAMO.

Estas consideraciones han sido la base de la propuesta del grupo de expertos de la Clínica Mayo para un abordaje terapéutico del MM basado en grupos de riesgo definidos por características genéticas (*Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy o mSMART*, Tabla 2)⁴⁴. Bajo esta perspectiva, los pacientes de alto riesgo debieran ser enrolados en estudios clínicos que

evalúen combinaciones de nuevos medicamentos que han demostrado alta actividad en mieloma múltiple (ej. bortezomib, lenalidomida, doxorubicina liposomal) tanto en la fase de inducción como de mantención. Es así como recientes estudios avalan esta estrategia terapéutica. En un análisis de pacientes con MM en recaída o refractario tratados con bortezomib, la respuesta fue similar en los pacientes con o sin del(13), lo que sugiere que esta droga puede contrarrestar el efecto negativo de esta delección⁴⁵. Otro estudio que evaluó la respuesta a un esquema de inducción con bortezomib y dexametasona antes del TAMO, la presencia de del(13) o t(4;14) no modificaron la respuesta⁴⁶. En una serie de pacientes no candidatos a TAMO tratados con melfalán, prednisona y lenalidomida, la sobrevida libre de enfermedad fue similar en los pacientes con o sin t(4;14)⁴⁷.

CONCLUSIONES

El los últimos años se han logrado muy importantes avances en el tratamiento de los pacientes con MM, lográndose tasas de respuesta nunca antes vistas. Este creciente arsenal terapéutico nos obliga a definir de la mejor forma posible el pronóstico de los pacientes. El detallado conocimiento de la biología del mieloma nos ha permitido identificar a la genética de las células neoplásicas como el principal determinante de la respuesta al tratamiento y la sobrevida de los pacientes. Por esto se ha propuesto un abordaje terapéutico basado en la clasificación de grupos pronósticos determina-

Tabla 2. Clasificación de MM basado en grupos de riesgo definidos por características genéticas (mSMART)⁴⁴

| Alto riesgo (~25% de los pacientes) | Riesgo estándar (~75% de los pacientes) |
|--|--|
| Presencia de cualquiera de lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> • Del(17p) x FISH • Translocación (4;14) x FISH • Translocación (14;16) x FISH • Del(13q) x citogenética • Hipodiploidía x citogenética • PCLI ≥3% | Todas las otras anomalías identificadas por FISH o citogenética, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperdiploidía • Translocación (11;14) x FISH • Translocación (6;14) x FISH |

dos por características genéticas. Los pacientes en que al momento del diagnóstico se identifiquen características genéticas de alto riesgo pueden ser rápidamente enrolados en estudios clínicos o ser tratados con esquemas terapéuticos que incluyan

drogas de alta actividad antimieloma. Por otro lado, los pacientes de riesgo estándar obtienen buenas respuestas a los esquemas terapéuticos actuales y se pueden reservar las drogas nuevas para el momento de la recaída o progresión.

REFERENCIAS

1. KYLE RA, RAJKUMAR SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
2. SIROHI B, POWLES R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1671-83.
3. GLOBOCAN 2002 project. International Agency for Research on Cancer. <http://www-dep.iarc.fr/> [Consultado el 30 de junio de 2007].
4. INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
5. HIORTH M, HELLQUIST L, HOLMBERG E, MAGNUSSON B, RODIER S, WESTIN J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur J Haematol* 1993; 50: 95-102.
6. RICCARDI A, MORA O, TINELLI C, VALENTINI D, BRUGNATELLI S, SPANEDDA R ET AL. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82: 1254-60.
7. DISPENZIERI A, LACY M, GREIPP P. Multiple Myeloma. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader BE (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th Edition. Lippincot Williams and Wilkins, 2004; 2583-636.
8. CONTE G, FIGUEROA G, LOIS V, CABRERA ME, LEÓN A, GARCÍA H, ROJAS H. Mieloma múltiple en Chile. Características Clínicas y Sobrevida. *Rev Méd Chile* 135: 1111-17.
9. ANDERSON KC, PAZDURN R, FARRELL AT. Development of Effective New Treatments for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7207-11.
10. KYLE RA. Five decades of therapy for multiple myeloma: a paradigm for therapeutic models. *Leukemia* 2005; 19: 910-2.
11. CONTE G, FIGUEROA G, LOIS V, CABRERA ME, LEÓN A, GARCÍA H, ROJAS H. Factors of Early Mortality in Patients with Multiple Myeloma (MM). Multicentric Study in Chile (1998-2002). *Blood* 2006; 108: Abstract #5007.
12. AUGUSTSON BM, BEGUM G, DUNN J, BARTH NJ, DAVIES F, MORGAN G ET AL. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials between 1980 and 2002 -Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219-26.
13. STEWART AK, FONSECA R. Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6339-44.
14. CONTE G, ARAOS D, FIGUEROA G. Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Arch Med Interna* 2007; XXIX (Supl 1): S35-S39.
15. BERGSAGEL PL, KUEHL WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6333-8.
16. FONSECA R, BARLOGIE B, BATAILLE R, ET AL. Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546-58.
17. GABREA A, BERGSAGEL PL, KUEHLA WM. Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. *DNA Repair* 2006; 5: 1225-33.
18. CHNG WJ, KUMAR S, VANWIER S, AHMANN G, PRICE-TROSKA T, HENDERSON K ET AL. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Res* 2007; 67: 2982-9.
19. BERGSAGEL PL, KUEHL WM, ZHAN F, SAWYER J, BARLOGIE B, SHAUGHNESSY J JR. Cyclin D dysregulation: An early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 296-303.
20. HANAMURA 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: 1724-32.
21. SHOU Y, MARTELLI ML, GABREA A, QI Y, BRENTS LA, ROSCHKE A ET AL. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Nat Acad Sci NA* 2000; 97: 228-33.
22. TRICOT G, SAWYER JR, JAGANNATH S, DESIKAN KR, SIEGEL D, NAUCKE S ET AL. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2659-66.
23. FONSECA R, BLOOD E, RUE M, HARRINGTON D, OKEN MM, KYLE RA ET AL. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569-75.
24. GERTZ MA, LACY MQ, DISPENZIERI A, GREIPP PR, LITZOW MR, HENDERSON KJ ET AL. Clinical implications of

- t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and 17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106: 2837-40.
25. FONSECA R, HARRINGTON D, OKEN MM, DEWALD GW, BAILEY RJ, VAN WIER SA ET AL. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer Res* 2002; 62: 715-20.
 26. FONSECA R, BLOOD EA, OKEN MM, KYLE RA, DEWALD GW, BAILEY RJ ET AL. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32): evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood* 2002; 99: 3735-41.
 27. AVET-LOISEAU H, ATTAL M, MOREAU P, CHARBONNEL C, GARBAN F, HULIN C ET AL. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109: 3489-95.
 28. KEATS J, REIMAN T, BELCH A, PILARSKI L. Ten years and counting: so what do we know about t(4;14)(p16;q32) multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 2289-300.
 29. DRING AM, DAVIES FE, FENTON JA, RODDAM PL, SCOTT K, GONZÁLEZ D ET AL. A global expression-based analysis of the consequences of the t(4;14) translocation in myeloma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5692-701.
 30. CHANG H, SLOAN S, LI D, ZHUANG L, YI QL, CHEN CI ET AL. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol* 2004; 125: 64-8.
 31. GUTIÉRREZ NC, CASTELLANOS MV, MARTÍN ML, MATEOS MV, HERNÁNDEZ JM, FERNÁNDEZ M ET AL. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007; 21: 143-50.
 32. CHESI M, BERGSAGEL PL, SHONUKAN O, MARTELLI ML, BRENTS LA, CHEN T ET AL. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood* 1998; 91: 4457-63.
 33. HURT EM, WIESTNER A, ROSENWALD A, SHAFFER AL, CAMPO E, GROGAN T ET AL. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell* 2004; 5: 191-9.
 34. CHNG WJ, SANTANA-DÁVILA R, VAN WIER SA, AHMANN GJ, JALAL SM, BERGSAGEL PL ET AL. Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations. *Leukemia* 2006; 20: 807-13.
 35. CHIECCHIO L, PROTHEROE RK, IBRAHIM AH, CHEUNG KL, RUDDUCK C, DAGRADA GP ET AL. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1610-7.
 36. AGNELLI L, BICCIATO S, FABRIS S, BALDINI L, MORABITO F, INTINI D ET AL. Integrative genomic analysis reveals distinct transcriptional and genetic features associated with chromosome 13 deletion in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 56-65.
 37. DRACH J, ACKERMANN J, FRITZ E, KROMER E, SCHUSTER R, GISSLINGER H ET AL. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998; 92: 802-9.
 38. MARZIN Y, JAMET D, DOUET-GUILBERT N, MOREL F, LE BRIS MJ, MORICE P ET AL. Chromosome 1 abnormalities in multiple myeloma. *Anticancer Res* 2006; 26: 953-9.
 39. REED S. Ratchets and clocks: the cell cycle, ubiquitylation and protein turnover. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 855-64.
 40. FONSECA R, VAN WIER SA, CHNG WJ, KETTERLING R, LACY MQ, DISPENZIERI A ET AL. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent *in situ* hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 2034-40.
 41. CHANG H, QI X, TRIEU Y, XU W, READER JC, NING Y ET AL. Multiple myeloma patients with CKS1B gene amplification have a shorter progression-free survival post-autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006; 135: 486-91.
 42. LIU P, LEONG T, QUAM L, BILLADEAU D, KAY NE, GREIPP P ET AL. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: Analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. *Blood* 1996; 88: 2699-706.
 43. BEZIEAU S, DEVILDER MC, AVET-LOISEAU H, MELLERIN MP, PUTHIER D, PENNARUN E ET AL. High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. *Hum Mutat* 2001; 18: 212-24.
 44. DISPENZIERI A, RAJKUMAR SV, GERTZ MA, FONSECA R, LACY MQ, BERGSAGEL PL ET AL. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 323-41.
 45. JAGANNATH S, RICHARDSON PG, SONNEVELD P, SCHUSTER MW, IRWIN D, STADTMAUER EA ET AL. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007; 21: 151-7.
 46. ROSIÑOL L, ORIOL A, MATEOS MV, SUREDA A, GARCÍA-SÁNCHEZ P, GUTIÉRREZ N ET AL. Phase II Pethema Trial of Alternating Bortezomib and Dexamethasone As Induction Regimen Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Younger Patients With Multiple Myeloma: Efficacy and Clinical Implications of Tumor Response Kinetics. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4452-8.
 47. PALUMBO A, FALCO P, CORRADINI P, FALCONE A, DI RAIMONDO F, GIULIANI N ET AL. Melphalan, Prednisone, and Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Myeloma: A Report From the GIMEMA Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 15: 4459-65.