

## Mieloma múltiple: del genoma a la medicina de precisión

### Multiple myeloma: from the genome to precision medicine

»Virginia Abello Polo<sup>1,2</sup>



»Paola Omaña Orduz<sup>1,2</sup>



»Jorge Daza Buitrago<sup>1,2</sup>



»Carlos Gómez Calcetero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad Funcional Clínica de leucemia, linfoma y mieloma, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido el 5 de septiembre de 2025. Aceptado el 19 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.847>

### Resumen

**Introducción:** el mieloma múltiple (MM) es un trastorno de proliferación clonal de células plasmáticas. Se caracteriza por una marcada heterogeneidad biológica y clínica. La inestabilidad genómica asociada a la maduración de las células plasmáticas origina alteraciones recurrentes, desempeñan un papel central en la patogénesis del MM. El objetivo de esta revisión es describir la arquitectura genética del MM y su impacto en el pronóstico y el tratamiento.

**Métodos:** se realizó una revisión de la literatura centrada en los avances recientes sobre las bases moleculares del MM, integrando hallazgos en genómica, epigenética, inmunología y microambiente tumoral con énfasis en su aplicabilidad clínica.

**Resultados:** las alteraciones genéticas del MM se clasifican en eventos primarios y secundarios, responsables de la iniciación y progresión de la enfermedad, asociados o no a hiperdiploidia. La interacción con el microambiente medular favorece la progresión tumoral y la evasión inmunológica. El conocimiento detallado de estas alteraciones ha permitido desarrollar escalas pronósticas que identifican a pacientes de alto riesgo candidatos a terapias más intensivas. Asimismo, se han identificado nuevos blancos terapéuticos, que han impulsado el desarrollo de terapias linfodireccionadas, incluyendo CAR-T y anticuerpos biespecíficos, con respuestas profundas y sostenidas. Un subgrupo de pacientes con citogenética favorable y respuestas duraderas alcanza supervivencias superiores a

\* **Autor para correspondencia:** Virginia Abello, MD Msc. Hematóloga en Fundación CTIC, Bogotá, Colombia.

**Correo electrónico:** vabello@fctic.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.847>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

10 años, apoyando el concepto de cura funcional.

**Conclusión:** la integración de datos multiómicos y la actualización de las escalas pronósticas permitirán avanzar hacia una medicina de precisión, incrementando las remisiones prolongadas y reduciendo la toxicidad del tratamiento continuo.

**Palabras clave:** mieloma múltiple; genómica; aberraciones cromosómicas; medicina de precisión; regulación de la expresión génica en neoplasias.

## Abstract

**Introduction:** multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell proliferative disorder characterized by marked biological and clinical heterogeneity. Genomic instability associated with plasma cell maturation leads to recurrent genetic alterations that play a central role in MM pathogenesis. The aim of this review is to describe the genetic architecture of MM and its impact on prognosis and treatment.

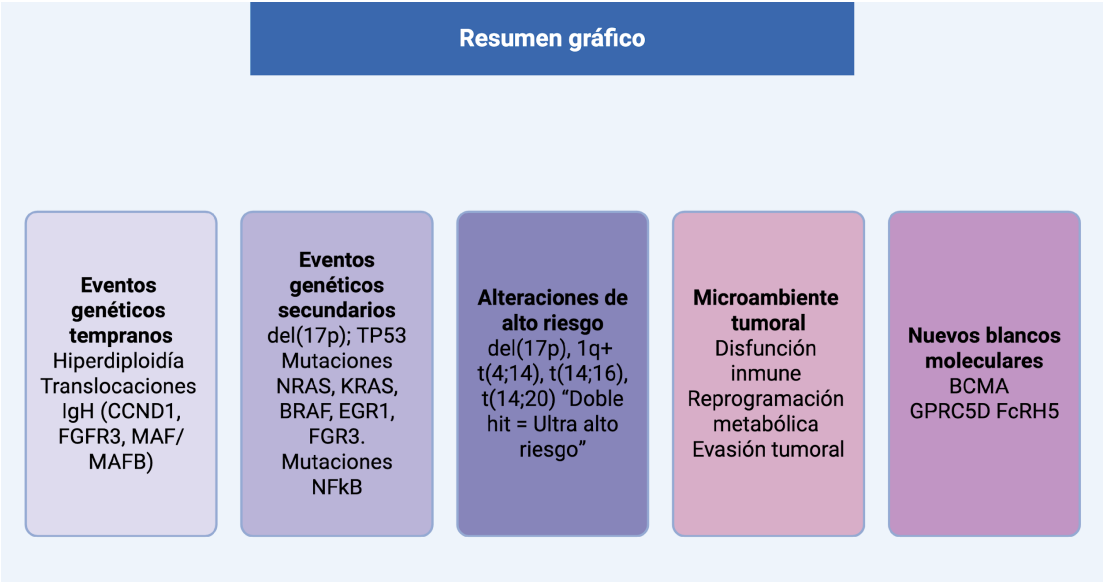
**Methods:** a literature review was conducted focusing on recent advances in the molecular basis of MM, integrating findings from genomics, epigenetics, immunology, and the bone marrow microenvironment, with emphasis on clinical applicability.

**Results:** genetic alterations in MM are classified as primary and secondary events, which are responsible for disease initiation and progression and may occur in the presence or absence of hyperdiploidy. Interactions with the bone marrow microenvironment promote tumor progression and immune evasion. Detailed molecular characterization has enabled the development of prognostic scoring systems that identify high-risk patients who may benefit from more intensive therapeutic strategies. In addition, novel therapeutic targets have been identified, leading to the development of T-cell–redirecting therapies, including CAR T-cell therapies and bispecific antibodies, which have demonstrated deep and durable responses. A subset of patients with favorable cytogenetics and sustained responses achieves survival beyond 10 years, supporting the concept of functional cure.

**Conclusion:** integration of multi-omic data and updated prognostic models will enable further advances toward precision medicine, increasing the proportion of patients with long-term remissions while reducing the toxicity associated with continuous treatment.

**Keywords:** multiple myeloma; genomics; chromosomal aberrations; precision medicine; gene expression regulation, neoplastic.

Resumen gráfico



Created in BioRender. Abello, V. (2026) <https://BioRender.com/srjin2j>

Puntos clave	
Punto clave	Descripción
Heterogeneidad biológica	El mieloma múltiple es una enfermedad muy diversa en su presentación clínica y en sus bases moleculares, lo que impacta el pronóstico y la respuesta al tratamiento.
Eventos genéticos iniciales	La hiperdiploidía y las translocaciones de la cadena pesada de inmunoglobulina son alteraciones tempranas clave en la patogénesis.
Alteraciones de alto riesgo	Lesiones como del(17p), ganancia de 1q y translocaciones t(4;14), t(14;16) y t(14;20) se asocian con peor desenlace y definen subgrupos de muy alto riesgo.
Microambiente tumoral	La interacción entre células tumorales e inmunidad condiciona la progresión y la resistencia, ofreciendo nuevas oportunidades terapéuticas.
Nuevas terapias dirigidas	Blancos como BCMA y GPRC5D han impulsado el desarrollo de anticuerpos biespecíficos y terapias CAR-T que muestran resultados prometedores en pacientes con MM refractario y probablemente cambiarán los algoritmos terapéuticos a mediano plazo al integrarse a líneas más tempranas de tratamiento.

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es un desorden de proliferación clonal de células plasmáticas, incurable, cuya patogénesis no es completamente conocida. Corresponde a la segunda neoplasia hematológica más frecuente y se caracteriza por ser una enfermedad de alta heterogeneidad en su presentación clínica, anomalías genéticas y respuesta al tratamiento. Se estima que su incidencia mundial fue de 160.000 casos en 2018, con una mortalidad de 106.000<sup>1</sup>. Para Estados Unidos se estimaron 361.100 casos nuevos y 12.030 muertes por MM en 2025<sup>2</sup>. En Colombia, Globocan 2022 reportó 1.362 casos nuevos, 1.039 muertes y una prevalencia de 7,5 por 100.000 habitantes<sup>3</sup>; mientras que la Cuenta de Alto Costo reportó para el 2023 4.450 casos prevalentes, 573 incidentes y 548 fallecidos, en el marco del aseguramiento<sup>4</sup>. Clínicamente se caracteriza por la afectación en múltiples sistemas, que producen alteraciones óseas, renales, hematológicas, neurológicas e infecciones frecuentes<sup>5</sup>. A pesar de seguir considerándose una enfermedad incurable, la supervivencia ha mejorado notablemente gracias a los avances en el tratamiento en los últimos 20 años. Tiempo en el que, para supervivencia a 5 años, según el registro SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) de Estados Unidos, se pasó de 28% a finales de los años 80 a 62.4% entre 2015-2021<sup>6</sup>. A pesar del curso clínico clásicamente descrito en la mayoría de los pacientes, consistente en múltiples recaídas y remisiones, aproximadamente 10-15% de ellos sobreviven por más de 10 años después de una sola línea de tratamiento<sup>7,8</sup>, esta heterogeneidad clínica refleja un trasfondo genético complejo. En el mieloma múltiple (MM), la inestabilidad genómica constituye un rasgo biológico fundamental que sustenta la diversidad clonal, la progresión de la enfermedad y la resistencia al tratamiento. Esta característica está relacionada con la disregulación mitótica, las anomalías en los centrosomas y la deficiencia en la

capacidad de reparación del ADN, agravadas por el estrés oxidativo inducido por la hipoxia. En conjunto, estos procesos favorecen la aparición de alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales que mantienen la evolución tumoral<sup>9</sup>.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en bases de datos biomédicas, priorizando estudios genómicos, multiómicos y revisiones recientes sobre las bases moleculares del mieloma múltiple y su relevancia pronóstica y terapéutica.

## Resultados

### Eventos iniciadores en la patogénesis del mieloma múltiple

Los linfocitos B del centro germinal pueden diferenciarse a células B de memoria o células plasmática. Los plasmocitos son la etapa terminal de diferenciación del linaje B. Se ha postulado que la célula precursora/iniciadora de MM es probablemente un linfocito B de memoria, CD19+, estos ya expresan proteína monoclonal de superficie, presentan anomalías citogenéticas y son resistentes a quimioterapia convencional. Se ha postulado que precursores/iniciadores actúan como un reservorio resistente a la terapia que podría ser responsable de las recaídas. A pesar de los múltiples estudios en favor de esta teoría, también hay alguna evidencia de que los plasmablastos CD138+CD19- podrían ser las células iniciadoras de MM<sup>10</sup>.

La diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas requiere mecanismos fisiológicos

fundamentales, entre los que se incluyen la recombinación V(D)J, la maduración de la afinidad, la hipermutación somática y la recombinación de cambio de clase. Si bien estos procesos son esenciales para la diversidad y especificidad de la respuesta inmunológica, también generan inestabilidad genómica que puede manifestarse en forma de deleciones cromosómicas y rearrreglos del ADN. Errores en los procesos de corte y reensamblaje del ADN pueden originar translocaciones cromosómicas que afectan al locus IGH (cadena pesada de las inmunoglobulinas) en el cromosoma 14 (14q32.33). Si hay oncogenes específicos involucrados en estas translocaciones, los coloca bajo la influencia del potente potenciador de IgH, lo que promueve su activación aberrante y desempeña un papel clave en la patogénesis tumoral<sup>11</sup>. Por lo tanto, la inestabilidad cromosómica (CIN) es un factor determinante muy relevante en el complejo panorama genómico del MM, que se caracteriza por alteraciones en el número de copias cromosómicas, variaciones estructurales y mutaciones determinantes del cáncer. La hiperdiploidía y las translocaciones IGH se consideran convencionalmente como los eventos genéticos primarios en el mieloma<sup>10</sup>.

### Evolución del mieloma múltiple

Prácticamente todos los casos de MM son precedidos por una gamapatía monoclonal de origen incierto (MGUS por sus siglas en inglés, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), que está presente en 2-4% de los individuos mayores de 50 años<sup>12</sup>. La tasa de progresión a MM es de 1% por año, así que la mayoría de los pacientes nunca progresarán a la forma sintomática de la enfermedad<sup>13</sup>. Se considera que la MGUS se origina de células

plasmáticas postgerminales que han recuperado su capacidad de proliferar. Hay dos modelos de patogénesis que se cree son los iniciadores de la proliferación de células plasmáticas. El 50% de los casos son hiperdiploides, por su parte, la mayoría de los MGUS/MM no hiperdiploides se caracterizan por traslocaciones que compromete el locus IGH. Muchas de estas pasan desapercibidas, excepto cuando un oncogén se yuxtapone cerca de los potentes potenciadores de IgH, que suelen involucrar genes de ciclina D, factores de transcripción MAF o NSD2/FGFR3<sup>14</sup>.

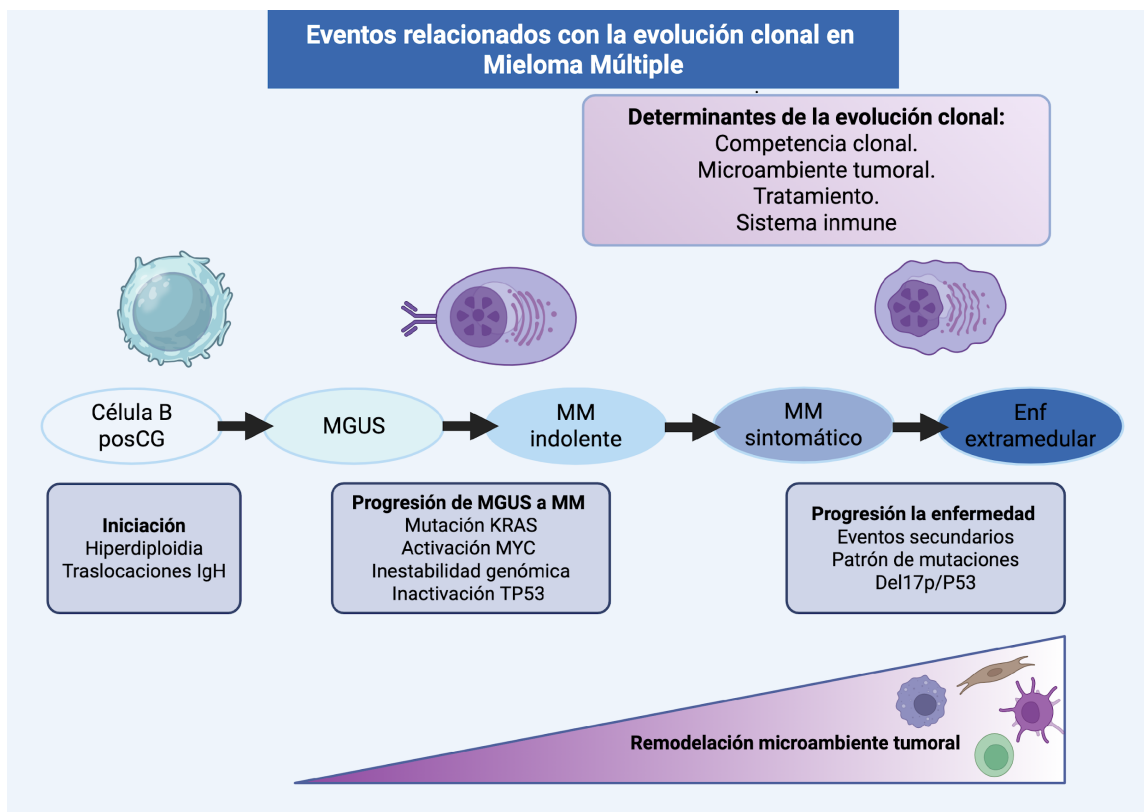
El plasmocito premaligno de un MGUS requiere traslocaciones secundarias, variantes de copias, mutaciones oncogénicas, alteraciones epigenéticas y cambios del microambiente para que el cuadro evolucione de un MGUS a MM. Los eventos primarios y secundarios producen un fenotipo particular y están implicados en las diferencias en curso clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento<sup>14</sup>. Las traslocaciones IgH sirven como el evento primario inmortalizante (MM no hiperdiploide)<sup>15</sup>.

La evolución clonal es una característica primordial en la progresión de MGUS a MM, la cual es acompañada de cambios transcriptómicos. Se ha identificado un aumento de la activación de las vías de señalización proliferativas y metabólicas durante la progresión de la enfermedad.

En el MM se ha descubierto que las células tumorales que experimentan selección clonal evolucionan rápidamente, compiten con otros clones, se intravasan en la vasculatura tumoral, se adaptan al entorno. La complejidad genética aumenta en la progresión de MGUS a MM<sup>10</sup>. (Figura 1).

**Figura 1.**

Eventos relacionados con la evolución clonal en Mieloma Múltiple

Created in BioRender. Abello, V. (2026) <https://BioRender.com/srjin2j>Modificado de Kumar, et al 2017<sup>38</sup>

### Arquitectura genómica y citogenética

Las alteraciones genéticas en MM pueden ser clasificadas como eventos primarios que contribuyen a la inmortalización de las células plasmáticas, o eventos secundarios que son los que contribuyen a la progresión de la enfermedad<sup>16</sup>. Según el tipo de aberración genética observada en la fase primaria, el MM se puede clasificar en dos grupos de acuerdo con un

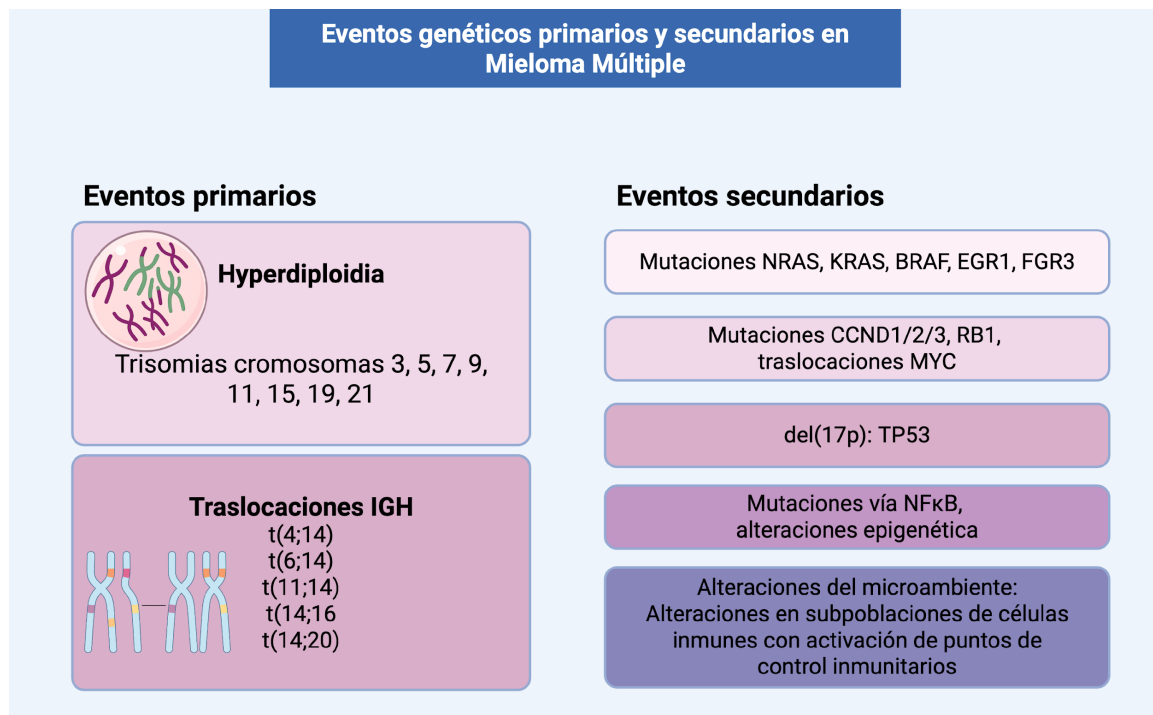
concepto acuñado a finales de los años 90<sup>17</sup>: hiperdiploide o no hiperdiploide.

Una anomalía temprana clave en el desarrollo del MM, en los casos con o sin hiperdiploidia, es la sobreexpresión de genes relacionados con la ciclina D1, que produce una desregulación del punto de transición del ciclo celular de fase G<sub>1</sub> a S<sup>16</sup>. (Figura 2)



**Figura 2.**

Eventos genéticos primarios y secundarios en Mieloma Múltiple

Created in BioRender. Abello, V. (2026) <https://BioRender.com/srjin2j>

Modificado de Chesi, et al. 2013

**Eventos genéticos primarios**

**Mieloma múltiple hiperdiploide:** la hiperdiploidia en MM se caracteriza por la ganancia recurrente de cromosomas, denominada anormalidad cromosómica numérica (CNA). Estos tumores tienen entre 48 y 75 cromosomas, con copias extra en tres o más cromosomas. A diferencia de los mielomas no hiperdiploides, solo en una minoría de casos (alrededor del 10%) se identifican translocaciones primarias del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH). El mecanismo molecular que conduce a la hiperdiploidia parece estar relacionado con errores en la segregación cromosómica durante la fase de alta proliferación del centro germinal en la ontogenia de la célula plasmática, lo que puede originarse a partir de un evento mitótico catastrófico único o de múltiples episodios

aberrantes de segregación cromosómica. Los cromosomas más frecuentemente implicados en la hiperdiploidia son el 19, el 15 y el 9. Además, en este grupo se encuentran también ganancias de otros, como son los cromosomas 5, 11, 3, 7 y 21<sup>18</sup>.

La delección del cromosoma 13 es el evento de delección más frecuente y se presenta en cerca de dos tercios de los casos. El 90% de los tumores hiperdiploides presentan ganancias de al menos dos de los tres cromosomas más frecuentemente relacionados<sup>18</sup>.

Los pacientes con hiperdiploidia suelen tener mejores tasas de supervivencia cuando se tratan con agentes novedosos; sin embargo, la hiperdiploidia no compensa el mal pronóstico de las alteraciones citogenéticas de alto riesgo

cuando se presentan de forma concurrente<sup>18</sup>.

**Mieloma no hiperdiploide:** este grupo de MM incluye traslocaciones de alelos que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (traslocaciones IgH) en varios cromosomas incluyendo 4, 6, 11, 16 y 20. Estas, están presentes en 60% de los pacientes<sup>15</sup>. Estas traslocaciones primarias se producen debido a una recombinación de cambio de clase (CSR) aberrante en los centros germinales de los ganglios linfáticos y actúan para yuxtaponer los onco-

genes cromosómicos asociados bajo la influencia de la región potenciadora IGH@<sup>16</sup>. Dentro de este grupo, los MM hipodiploide se asocian con monosomías y, en general, con peores supervivencias<sup>15</sup>.

**Traslocaciones cromosómicas recurrentes en MM:** las traslocaciones cromosómicas influyen de forma muy importante el fenotipo tumoral y representan 40-50% de los eventos primarios. (Ver tabla 1)

**Tabla 1.**

Traslocaciones citogenéticas primarias y su impacto pronóstico<sup>11, 18</sup>

Traslocaciones primarias	Traslocación IgH asociada Mecanismo asociado	Frecuencia	Asociación con otras alteraciones	Impacto pronóstico
t(11;14) <sup>19</sup>	Ciclina D1 Disregulación BL	15-20%	Aumento mutaciones DIS3 Disminución mutaciones BRAF Menos CNAs	Sin impacto en la SLP y SG. Muy mal pronóstico cuando se asocia con del(17p)
t(4;14)	FGFR3/NSD2	14-18%	Anormalidades cromosoma 13 Enriquecimiento de mutaciones en FGFR3, MMSET y PRK2D, ganancia en 1q21, deleciones en 1p, 4q, 11q, 12p, 13q y 14q; las mutaciones en KRAS y NRAS son menos frecuentes.	Mal pronóstico. Asociación con del(17p), del(1p) y ganancia(1q) empeoran el pronóstico.
t(6;14)	Ciclina D3 (CCND3)	5-7%		Riesgo estándar
t(14;16)	MAF	4-6%	Ganancia (1q), del(17p), del(1p32)	Puntos de ruptura en NSD2, tempranos o tardíos, peor pronóstico. Coexistencia con anomalías de alto riesgo, peor SLP y SG; sin ellas desenlaces similares
t(14;20)	MAFB	2-3%	No explorado	Alto riesgo



**t(11;14):** las traslocaciones que alteran la regulación de la expresión de ciclina D son el tipo más recurrente de traslocaciones; la t(11;14) involucra la ciclina D1. El MM con esta traslocación representa un subtipo particular de enfermedad con propiedades biológicas específicas, que se evidencia en la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL-2<sup>18</sup>.

El valor pronóstico de esta traslocación ha sido controversial. Inicialmente se consideró que los pacientes con t(11;14)(q13;q32) tenían un pronóstico desfavorable, sin embargo, estudios posteriores sugirieron unos mejores desenlaces<sup>15</sup>. Una de las características más relevantes es su relación con desregulación del BCL2, por lo cual, estos pacientes son susceptibles al tratamiento con BCL2. En una publicación reciente se analizaron 1.007 pacientes de un solo centro, de los cuales 70 (6.9%) tenían una t(11;14). Se encontró que, en la era de tratamientos modernos, los pacientes con esta traslocación aislada no parecen tener un pronóstico distinto en términos de supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP). La asociación con del(13q) o del(17p) fue lo que afectó el pronóstico en estos pacientes<sup>19</sup>.

**t(4;14) en MM:** la t(4;14) es la segunda traslocación más frecuente, su presencia produce alteración de la regulación de dos genes de potencial oncogénico: FGFR3 y MMSET. Esta traslocación se asocia con mucha frecuencia a anormalidades del cromosoma 13<sup>18</sup>.

El análisis del panorama genómico en pacientes con MM de reciente diagnóstico portadores de la translocación t(4;14) ha mostrado un enriquecimiento de mutaciones en FGFR3 (38%) y PRK2D (7%). Asimismo, se ha observado la asociación frecuente con amplificaciones en la región 1q21 y deleciones recurrentes en 1p, 4q, 11q, 12p, 13q y 14q. En contraste, las mutaciones en KRAS y NRAS fueron menos frecuentes en

los casos con t(4;14) que en aquellos sin esta alteración<sup>18</sup>.

Aunque la traslocación clásicamente se ha considerado de mal pronóstico, hay cierta heterogeneidad en los desenlaces. En 2015 un grupo de investigadores liderados por B. Hebraud, publicó el análisis por técnica de Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), de 242 pacientes con traslocación t(4;14) (n=157), del(17p) (n=110) o las dos (n=25). De los 157 pacientes con t(4;14), 144 recayeron y 103 murieron. La mediana de SLP fue 1,4 años y la SG 3,5 años. En comparación con la población general, estos pacientes presentaron con mayor frecuencia cariotipo complejo, del(13q14), ganancias 1q, del(12p), monosomía 14 y del(14q). En el análisis, la SLP fue más corta en pacientes con t(4;14) y del(1p32), del(22q) y un número grande de anormalidades estructurales. Para la SG la asociación fue con del(13q14), del(1p32) y el número de anormalidades estructurales. Estos hallazgos sugieren que, la heterogeneidad en la supervivencia de los pacientes con t(4;14) puede explicarse por la presencia de otras anomalías citogenéticas, las cuales se han asociado de manera independiente con la progresión de la enfermedad o la muerte<sup>20</sup>.

**t(14;16) y t(14;20):** estas dos son las traslocaciones menos frecuentes e involucran el locus IGH y los oncogenes cMAF y MAFB. El c-MAF se asocia con la t(14;16) e induce la expresión de CCND2 e integrina B7, que estimulan la proliferación de células de MM. Usando estudios de secuenciación de nueva generación (NGS) se ha demostrado asociación con ganancia 1q (69%), del(1p32) (20,7%), del(17p) (22.5%) y mutaciones TP53 (14,2%). Los pacientes con una t(14;16) no tienen mayor impacto en el pronóstico cuando esta se presenta de forma aislada; sin embargo, cuando se asocia con anormalidades de mal pronóstico la SLP disminuye a 14,3 meses y la SG 61,3 meses<sup>18</sup>.

## Anormalidades citogenéticas secundarias

**del(17p):** en el grupo estudiado por el grupo del Dr. Hebraud, de los 110 pacientes con del(17p), 99 recayeron y 83 murieron. La mediana de SLP fue 1,3 años y la SG 2,7 años. El análisis citogenético reveló una gran heterogeneidad, con ausencia de hiperdiploidía en 72 pacientes, hiperdiploidía leve en 18 y extensa en 20 casos, y una mediana de 17 alteraciones estructurales (rango 0–74). La delección 13q14 fue la más frecuente (79,1%), seguida por del(1p32) (28,2%), del(1p12) (52,7%), ganancias de 1q (34,5%), del(6q) (46,4%), del(8p) (41,8%), del(12p) (30%), del(14q) (52,7%), monosomía 14 (23,6%), del(16q) (47,3%) y del(22q) (46,4%). En los cromosomas sexuales se observaron ganancias de Xq en 41,4% y nulisomía Y en 22,4% de los hombres, mientras que en las mujeres predominó la del(Xp) (63,5%). En el análisis multivariado, ajustado por edad, tipo de tratamiento y  $\beta$ 2-microglobulina, la del(6q) se asoció con peor supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la trisomía 15 y la monosomía 14 tuvieron un efecto protector. En cuanto a la supervivencia global (SG), la del(1p32) se relacionó con peor pronóstico, en contraste con la presencia de más de ocho alteraciones numéricas, que mostró efecto protector. En el subgrupo masculino, la ganancia de Xq se asoció con menor SLP<sup>20</sup>.

**Anormalidades del cromosoma 1:** las anomalías del cromosoma 1 son los cambios genéticos más frecuentes en MM recién diagnosticado, ocurren en 30-40% de los casos. En especial la ganancia 1q y la amplificación 1q, definido como la presencia de una o más copias adicionales de la región 1q, tienen un impacto negativo en el pronóstico, que empeora a medida que hay más copias de la región 1q<sup>21</sup>. Las delecciones del 1p32, que se presentan en menos de 10% de los pacientes, también se asocian con pronóstico adverso<sup>21</sup>.

## Mecanismos moleculares y biológicos

Chapman et al. publicaron en el 2011 los resultados de un trabajo en que secuenciaron el genoma completo (WGS) de 23 pacientes, realizaron secuenciación del exoma completo (WES), evaluando de 164.687 exones en 16 pacientes y analizaron a un paciente mediante ambos métodos. La WES es una técnica más costo efectiva, que permite identificar mutaciones en zonas que codifican proteínas, pero no puede detectar rearrregos ni mutaciones en regiones que no codifican. Los patrones de mutaciones somáticas encontradas sugirieron mecanismos oncogénicos que incluyen la mutación de genes relacionados con traslación de proteínas, genes involucrados en la metilación y genes relacionados con la coagulación. El 4% de los casos presentó mutaciones que activan la kinasa BRAF. Se detectaron 11 mutaciones en el relacionadas con factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B)<sup>22</sup>.

## Alteraciones del microambiente en MM

Al estar localizadas en la médula ósea, las células de MM tienen una relación estrecha con el nicho medular que las soporta. Las interacciones célula a célula con otros elementos celulares adyacentes a través de la secreción de citoquinas o por interrelación directa, determina en gran parte la supervivencia de las células de MM. Por su parte, las células MM también modulan el microambiente para crear un espacio adecuado para la supervivencia. Desde las etapas tempranas de la enfermedad (MGUS, MM indolente o MM sintomático temprano) ya se observa disfunción inmune, con aumento de la expresión de CXCR4, NR4A2 y CD69 que se relacionan con la residencia de los linfocitos T en la médula ósea. En el compartimiento mieloide, los monocitos CD14+ muestran alteraciones en la presentación de antígenos, lo que confiere

una ventaja de proliferación a los plasmocitos tumorales<sup>10</sup>.

En la progresión a MM sintomático, el perfil inmunológico de la médula ósea está caracterizado por aumento de las células NK, T y CD16+, disminución de neutrófilos inmaduros, monocitos CD14+ y otros progenitores<sup>10</sup>. Se ha demostrado una alteración dinámica del componente celular de sistema inmune dentro de la médula ósea que se asocia con la infiltración por plasmocitos neoplásicos. Las células inmunes están activadas en los pacientes con baja infiltración por MM, mientras que están suprimidas cuando la densidad tumoral es más alta. En mieloma múltiple, la alta infiltración tumoral se asocia con supresión inmunitaria y evasión tumoral, mediada no solo por PD-1 sino también por la expresión aberrante de cinasas PIM, KLRB1 y KLRC1. Alteraciones metabólicas (aminoácidos y lípidos) contribuyen a la disfunción de linfocitos T CD8, NK y células dendríticas. Las cinasas PIM, como puntos de control metabólico, se perfilan como dianas prometedoras para la inmunoterapia en MM<sup>10</sup>.

### Determinantes moleculares del pronóstico en mieloma múltiple

Como se ha mencionado, las células plasmáticas tumorales presentan aberraciones cromosómicas recurrentes, algunas de las cuales se asocian con un mal pronóstico. La presencia de más de una alteración genética empeora significativamente el pronóstico. Teniendo en cuenta que muchas de estas alteraciones se producen en un porcentaje de pacientes, la única forma de realizar un análisis robusto del impacto pronóstico de las mismas es mediante el análisis de una muestra grande tratada de manera uniforme. En 2018, el grupo liderado por V. Shah realizó un metaanálisis que incluyó 1.905 tratados en dos estudios fase III multicéntricos del Reino Unido. En los dos estu-

dios los pacientes con del(17p), ganancia(1q), y t(4;14) se asociaron con una supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) más cortas. Además, la t(14;16) y t(14;20), que involucran MAF y MAFB se asocian a una SG más corta<sup>23</sup>.

La concurrencia de por lo menos dos de las siguientes alteraciones se consideró como un MM doble hit: a) traslocaciones de mal pronóstico t(4;14), t(14;16), t(14;20), b) ganancia (1q) y c) del(17p).

En los dos estudios (Myeloma XI y Myeloma IX), así como en el análisis conjunto de todos los pacientes, este grupo de pacientes con MM doble hit, presentaron unos desenlaces particularmente desalentadores con una mediana SLP de solo 17-19 meses en comparación con 31-44,8 meses para pacientes sin ninguna alteración de alto riesgo y una mediana de SG a dos años de 66,1-72,3% vs 86,4-92,2% respectivamente<sup>23</sup>.

En los dos ensayos el impacto pronóstico de la presencia de dos o más alteraciones fue independiente del ISS y la integración del ISS y la presencia de doble hit, permite definir un grupo de ultra alto riesgo con impacto pronóstico en SLP y SG [SLP: HR 2.85 ( $P=8.32 \times 10^{-31}$ ) y SG: 4.12 ( $P=2.85 \times 10^{-36}$ )]

Por último, este estudio define dos subgrupos distintos de MM hiperdiploide con ganancia(1q21) y sobre-expresión CCND2 ( $P=0.0001$ ) o ganancia (11q25) y sobre-expresión CCND1 ( $P=0.0001$ )<sup>23</sup>.

Como parte del Proyecto Genoma del Mieloma (MGP), un grupo liderado por el Dr. Brian Walker analizó el genoma de 1.273 pacientes menores de 75 años recién diagnosticados usando NGS, y combinó esta información con variables clínicas como la edad y el riesgo según el sistema internacional de estadificación (ISS), para identificar de forma más precisa un grupo de pacientes

con un riesgo muy alto de recaída y muerte. Usando un modelo de Cox que integró los impulsores alteraciones genéticas conductoras (DNA drivers), el ISS, la edad, la SG y SLP en 784 de los 1.273 casos, identificaron un pequeño grupo de pacientes (6% aproximadamente) que denominaron MM doble hit, en quienes se identificó simultáneamente una inactivación bialélica del TP53 o una amplificación (>4 copias) CKS1B (1g21) y un ISS III. Estos pacientes tienen una SLP de 15,4 meses y SG de 20,7 meses a pesar de tratamientos novedosos y deberían ser considerados tempranamente para terapias más intensivas<sup>24</sup>.

La Red Europea de Mieloma (EMN), dentro del proyecto HARMONY, teniendo en cuenta la evidencia del impacto pronóstico negativo de las ganancias/amplificaciones del cromosoma 1q, hacen una propuesta de ajuste al R-ISS, después de analizar información de 10.843 pacientes en 16 estudios clínicos. El R2-ISS asigna un valor a cada factor de riesgo según su impacto en la SG (ISS-III 1,5, ISS-II 1, del(17p) 1, LDH elevada 1, y 1q+ 0,5 puntos)<sup>25</sup>.

En el 2025, el IMWG actualizó la definición de MM recaído/refractario (MMRR) de alto riesgo, basado en nueva información de ensayos moleculares y genómicos. Según el panel de expertos el uso de FISH en plasmocitos separados ya no es suficiente para definir el riesgo, recomiendan en especial el uso de NGS para evaluar las mutaciones en TP53 y las alteraciones en el cromosoma 1. Es fundamental realizar una evaluación del riesgo tanto al diagnóstico como en la recaída. Las características de riesgo deben reevaluarse en el momento de la recaída y antes de la participación en un ensayo clínico. El estatus de riesgo en la recaída reemplaza al

definido al diagnóstico, excepto en los pacientes que ya habían sido clasificados como de alto riesgo desde el inicio<sup>26</sup>.

La tabla 2 resume las principales clasificaciones pronósticas que involucran factores moleculares.

### **Determinantes moleculares de la supervivencia a largo plazo**

La supervivencia a largo plazo (SLP) se define como la supervivencia durante más de 10 años tras el diagnóstico con un solo tratamiento<sup>9</sup>. Varios estudios han demostrado que existe un subgrupo de pacientes con MM que responden muy bien al tratamiento y que podrían considerarse funcionalmente curados<sup>7,8,27</sup>. La mayoría de estos pacientes tienen una citogenética de bajo riesgo, son más jóvenes y gozan de mejor salud en el momento del diagnóstico. Además, suelen recibir tratamiento con tripletas y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos<sup>27</sup>. La supervivencia a largo plazo (SLP) está determinada por las características intrínsecas de las células plasmáticas tumorales y sus interacciones con el microambiente inmunológico de la médula ósea<sup>9</sup>.

La hiperdiploidia es una característica frecuente en la SLP: casi el 80% de estos pacientes presentan hiperdiploidias o trisomías<sup>28</sup>. La traslocación (11;14) se asocia con un curso indolente; las células que expresan esta alteración tienen un comportamiento biológico único, con un aumento de la expresión de la proteína antiapoptótica BCL2, una menor expresión de MCL1 y susceptibilidad a los inhibidores de BCL2, como venetoclax<sup>29</sup>.



**Tabla 2.**

Escalas pronósticas que involucran factores genéticos

Autor/año	Clasificación	Categorías de riesgo	Categoría	Definición	Riesgo
V. Shah, 2008 <sup>23</sup>	Doble-Hit ISS	Favorable	ISS I	0-1 lesión alto riesgo	
			ISS II	Ninguna lesión alto riesgo	
		Intermedio	ISS I	Doble-Hit	
			ISS II	1 lesión alto riesgo	
			ISS III	Ninguna lesión alto riesgo	
P. Moreau, 2014 <sup>40</sup> .	Puntaje de riesgo IFM	Ultra alto riesgo	ISS II o III	Doble-Hit	
		Puntaje 0	Ningún factor adverso		Bajo riesgo
		Puntaje 1	Un factor adverso		Riesgo intermedio
		Puntaje 2	ISS III	LDH elevada	Alto riesgo
		Puntaje 3	ISS III	t(4;14), y/o del(17p) LDH elevada	Muy alto riesgo
A. Palumbo, 2015 <sup>41</sup> .	R-ISS	Estadio I	ISS I	LDH normal	Riesgo citogenético estándar
		Estadio II	ISS II	LDH normal	Riesgo citogenético estándar
		Estadio III	ISS III	LDH elevada	Riesgo citogenético alto.
D'Angostino, 2022 <sup>25</sup> .	R2-IIS EMN**	R2-ISS I	0 puntos		Bajo riesgo
		R2-ISS II	0.5-1 punto		Riesgo intermedio bajo
	HARMONY	R2-ISS III	1.5-2.5 puntos		Riesgo intermedio alto
		R2-ISS IV	3-5 puntos		Alto riesgo
H. Avet-Loiseau, 2025 <sup>26</sup> .	Definición IMVG HRMM***	Alto riesgo	Del(17p) y/o mutación TP53 Una de las siguientes: t(4;14) o t(14;16) o t(14;20) concurrente con 1q1 y/o del(1p32). del(1p32) monoalélica con 1q1, o del(1p32) bialélica B2M (>5.5 mg/dL) elevado con creatinina normal (<1.2 mg/dL)		
Zanwar, 2025 <sup>42</sup>	Criterios suplementarios Clínica Mayo para HRMM	Alto riesgo	Leucemia de células plasmáticas al diagnóstico Enfermedad extramedular al diagnóstico Fracción de células plasmáticas en fase S elevada (≥2%)		
	Criterios suplementarios Clínica Mayo MM doble-HIT	MM doble HIT	2 o más de las anomalías de mal pronóstico según IMS/IMWG (excepto elevación de la B2 microglobulina)		

Nota: ISS= Sistema de estadiaje internacional; ISS I= B2 microglobulina <3.5mg/L, albúmina >3.5g/dL; ISS II= β2 microglobulina < 3.5 mg/L, albúmina < 3.5 mg/L o β2M 3.5–5.5 mg/L; LDH= Deshidrogenasa láctica; ISS III= ≥5.5mg/L; alto riesgo citogenético= del(17p), t(4;14), t(14;16) por FISH en plasmocitos separados.

\*\*European Myeloma Network

\*\*\*International Myeloma Working Group

El MM progresivo se distingue por la presencia de metilación aberrante y remodelación de la cromatina, procesos que inducen una reprogramación transcripcional y facilitan la evasión de la vigilancia inmunológica. En contraste, en la SLP, las células de MM exhiben una mayor estabilidad epigenética, la cual restringe su plasticidad fenotípica y limita su capacidad de adaptación frente al estrés oxidativo y la hipoxia. Esta condición incrementa la vulnerabilidad de las células a la intervención terapéutica<sup>9</sup>.

## Blancos moleculares en el tratamiento del MM

### Receptor acoplado a proteína G, clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D)

El GPRC5D está localizado en el cromosoma 12p13 y es un receptor *coupled* de proteína G, lo que significa que su ligando no se conoce y su función y mecanismo de señalización está por definir. Ya que tiene un fragmento extracelular corto, los epítopes expuestos del GPRC5D para unión con agentes redirectores de células T están muy cerca a la membrana plasmática, facilitando uniones más firmes y posiblemente mayor citogenicidad. La proteína en estructuras epiteliales de la piel y la lengua; en el compartimento inmunológico se expresa predominantemente en las células plasmáticas. Un aumento de la expresión de GPRC5D en la médula ósea se ha relacionado con peores desenlaces<sup>30</sup>; sin embargo, existe controversia sobre su valor pronóstico, ya que podría reflejar un alto porcentaje de células plasmáticas<sup>31</sup>.

Se han diseñado dos anticuerpos biespecíficos (talquetamab y forimtamig) y tres constructos de CAR-T (MCARH109, OriCAR-017 y BMS-986393) que tienen como diana GPRC5D. Junto con los eventos adversos (EA) típicos de este tipo de terapias, se destacan los efectos

sobre las uñas, la piel y el gusto, que suelen ser de bajo grado y, en la mayoría de los casos, no requieren cambios en la dosis o la interrupción del tratamiento. En las terapias CAR-T se han descrito eventos cerebelosos en algunos pacientes. Los datos preliminares sobre la eficacia muestran tasas de respuesta sobre el 60% en pacientes previamente tratados, mayormente con respuestas mejores a una muy buena remisión parcial (MBRP). En un futuro próximo, los estudios combinatorios y en diferentes modalidades permitirán definir el uso óptimo de las terapias inmunodirigidas basadas en GPRC5D<sup>32</sup>.

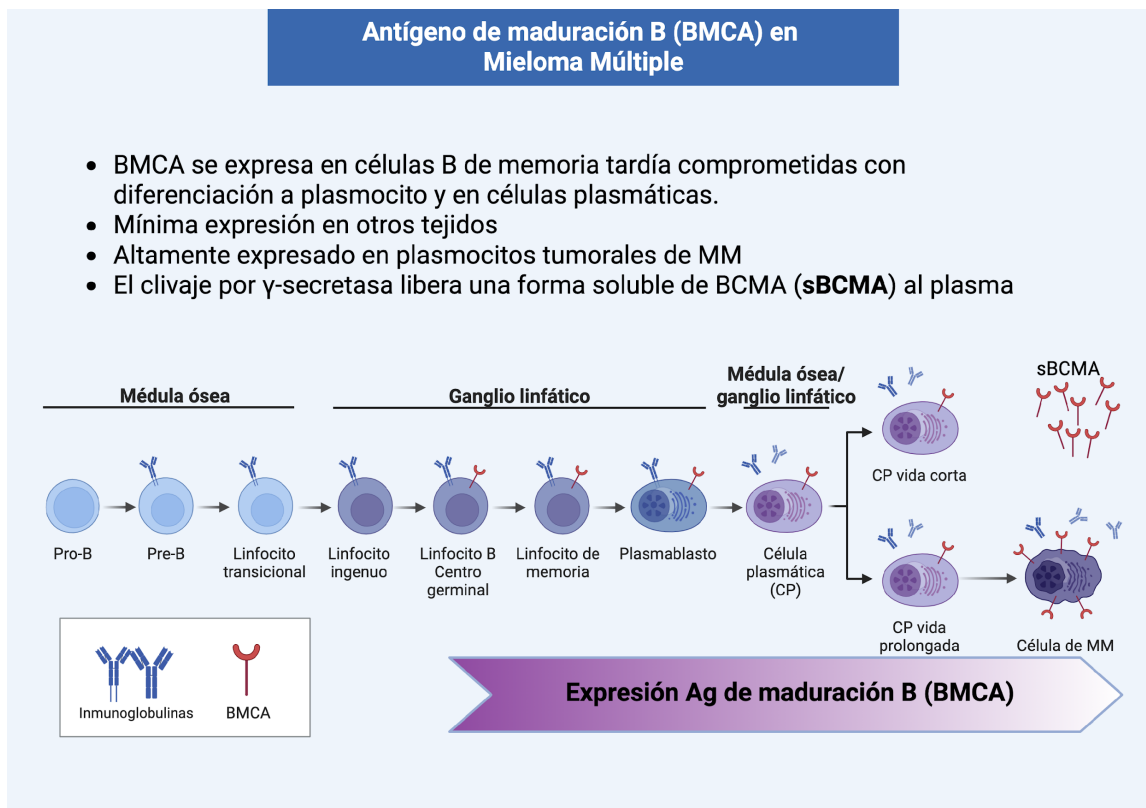
### Antígeno de maduración del linfocito B

El antígeno de maduración del linfocito B (BCMA) es un factor de necrosis tumoral ligado a la membrana celular, miembro de una familia de receptores expresado en un pequeño subgrupo de células B maduras normales, células plasmáticas y células de MM. El BCMA está involucrado en la diferenciación de las células B normales a plasmocitos. La expresión selectiva del BCMA en plasmablastos y plasmocitos normales, lo hace un nuevo blanco molecular de interés en el tratamiento del MM<sup>33</sup> (Figura 3). Se han aprobado tres terapias dirigidas al BCMA, estas son Belantamab mafodotin (Conjugado anticuerpo-medicamento) y dos Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T): Idecabtagen vicleucel y Ciltacabtagene autoleucel. En la población de pacientes resistentes a inmunomoduladores, inhibidores de proteosoma y anticuerpos anti-CD38, la tasa de respuesta con el Belantamab es aproximadamente 31%<sup>34</sup>. Con la terapia CAR-T las respuestas son significativamente mejores (67 y 83% respectivamente), pero este tipo de tratamiento está limitado por el difícil acceso, el costo, los criterios de elegibilidad y los efectos adversos<sup>35,36</sup>.



**Figura 3.**

BMCA como blanco molecular en Mieloma Múltiple

Created in BioRender. Abello, V. (2026) <https://BioRender.com/srjin2j>

### Receptor homólogo a Fc $\gamma$ 5

FcRH5 es una proteína de membrana tipo I que se expresa en los linfocitos B y en los plasmocitos, con una prevalencia del 100% en estas células. El Cevostamab es el primer anticuerpo biespecífico en su clase, es un antecuerpo contra FcRH5 y CD3. En el estudio fase I logró una tasa de respuesta global en pacientes con MMRR con múltiples líneas de tratamiento previo del 54%. En una cohorte de seguimiento se determinó que 14/18 pacientes (78%) permanecieron en remisión después de 17 ciclos. En el estudio fase 1/2 CAMMA-2, que incluyó pacientes que habían recibido terapias dirigidas a BCMA, se reportó una tasa de respuesta global de 67% con muy buena remisión parcial de casi

40%, con respuestas superiores a 50% en pacientes que recibieron terapias CAR-T<sup>37</sup>.

### Conclusiones

El mieloma múltiple es una neoplasia con gran heterogeneidad clínica y biológica, cuyo entendimiento ha avanzado gracias a su caracterización genómica, epigenética e inmunológica. La identificación de eventos genéticos tempranos (como la hiperdiploidía y las translocaciones IgH) y secundarios (como la delección 17p, la ganancia 1q y las mutaciones en RAS/MYC) ha permitido comprender mejor la evolución clonal, estratificar el riesgo y definir sub grupos

de muy alto riesgo, en particular aquellos con un perfil de doble-HIT.

Los estudios recientes confirman que el microambiente tumoral y la reprogramación metabólica son determinantes en la progresión y la resistencia, y constituyen nuevos objetivos terapéuticos. Del mismo modo, la combinación de terapias dirigidas e inmunoterapias contra BCMA y GPRC5D está transformando el panorama terapéutico, ya que ofrece respuestas más profundas y duraderas. La mayoría de los estudios hasta ahora se han centrado en MMRR, pero su incorporación en etapas más tempranas de la evolución cambiará seguramente los algoritmos de tratamiento, incluido el papel del trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

La combinación de perfiles moleculares, herramientas multiómicas y terapias innovadoras permitirá avanzar hacia una medicina de precisión con el potencial de cambiar la historia natural de la enfermedad.

En este contexto, los esfuerzos futuros deben dirigirse a consolidar modelos de predicción robustos, implementar tecnologías de secuenciación avanzada y garantizar el acceso equitativo a terapias de alto impacto, con el objetivo de aumentar la proporción de pacientes que logren remisiones sostenidas y, eventualmente, la cura funcional.

## Referencias

1. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple myeloma incidence and mortality around the globe: interrelations between health access and quality, economic resources, and patient empowerment. *Oncologist* [Internet]. 2020;25(9):e1406–e1413. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0141>
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2025;75(1):10–45. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Colombia fact sheet. Global Cancer Observatory [Internet]. 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int>.
4. Cuenta de Alto Costo. Informe especial: neoplasias hematológicas en el marco del aseguramiento en Colombia. [Internet]. 2025. Disponible en: <https://cuentadealto-costo.org>
5. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(11):1046–1060. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: myeloma. [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
7. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(16):1949–1952. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5726>
8. Pasvolsky O, Wang Z, Milton DR, et al. Multiple myeloma patients with a long remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cancer J* [Internet]. 2024;14(1):82. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01062-2>

9. Kasomva K, Yadav K, Janz S, Dhakal B, Rao S. Molecular and immunological determinants of long-term survival in multiple myeloma. *Blood Adv* [Internet]. 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016829>.
10. Gong L, Qiu L, Hao M. Novel insights into the initiation, evolution, and progression of multiple myeloma by multi-omics investigation. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(3):498. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16030498>
11. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple myeloma: molecular pathogenesis and disease evolution. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2021;44(12):672–681. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000520312>
12. Xu A, Guo T, Zhang S, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Shenzhen, China. *Hematology* [Internet]. 2024;29(1):2352686. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2352686>
13. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* [Internet]. 2009;113(22):5412–5417. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>
14. van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells. *Cancer Res* [Internet]. 2018;78(10):2449–2456. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3115>
15. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2003;102(7):2562–2567. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0493>
16. Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol* [Internet]. 2014;2014:864058. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/864058>
17. Smadja NV, Fruchart C, Isnard F, et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia* [Internet]. 1998;12(6):960–969. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401041>
18. Testa U, Pelosi E, Castelli G, Leone G. Recent advances in the definition of the molecular alterations occurring in multiple myeloma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2024;16(1):e2024062. Disponible en: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2024.062>
19. Ntanas-Stathopoulos I, Terpos E, Malandrakis P, et al. Prognostic impact of t(11;14) in newly diagnosed patients with multiple myeloma in the era of modern treatments. *Blood* [Internet]. 2024;144:6968. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-202627>
20. Hebraud B, Magrangeas F, Cleyne A, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2015;125(13):2095–2100. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587964>
21. De Novellis D, Scala P, Giudice V, Selleri C. High-risk genetic multiple myeloma: from

- molecular classification to innovative treatment with monoclonal antibodies and T-cell redirecting therapies. *Cells* [Internet]. 2025;14(11). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells14110776>
22. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature* [Internet]. 2011;471(7339):467–472. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature09837>
  23. Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(1):102–110. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.179>
  24. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia* [Internet]. 2019;33(1):159–170. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0196-8>
  25. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(29):3406–3418. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.21.02614>
  26. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2025;43(24):2739–2751. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco-24-01893>
  27. Terebello HR, Omel J, Wagner LI, et al. Characteristics and Treatment Patterns of Long-surviving Patients With Multiple Myeloma: Over 13 Years of Follow-up in the Connect MM Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2025;25(1):58–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.11.001>
  28. Vu T, Gonsalves W, Kumar S, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomide-based therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2015;5(10):e363. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.91>
  29. Paner A, Patel P, Dhakal B. The evolving role of translocation t(11;14) in multiple myeloma. *Blood Rev* [Internet]. 2020;41:100643. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100643>
  30. Atamaniuk J, Gleiss A, Porpaczy E, et al. Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2012;42(9):953–960. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02679.x>
  31. Rodríguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, et al. Correction: GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2024;14(1):40. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01018-6>
  32. Rodríguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, et al. GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2024;14(1):24. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01018-6>

33. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, et al. Preclinical activity of JNJ-7957, a novel BCMA×CD3 bispecific antibody. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020;26(9):2203–2215. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-2299>
34. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(2):207–221. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
35. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(8):705–716. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>
36. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* [Internet]. 2021;398(10297):314–324. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
37. Waldschmidt JM, Rasche L, Kortüm KM, Einsele H. Comprehensive review of bispecific antibody constructs in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2025;25(5):309–315. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.11.012>
38. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017;3:17046. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
39. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol* [Internet]. 2013;97(3):313–323. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1291-2>
40. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of International Scoring System 3, High Lactate Dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) Identifies Patients With Multiple Myeloma (MM) Treated With Front-Line Autologous Stem-Cell Transplantation at High Risk of Early MM Progression-Related Death. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(20):2173–2180. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.53.0329>
41. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(26):2863–2869. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
42. Zanwar S, Rajkumar SV. Current risk stratification and staging of multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Leukemia* [Internet]. 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02654-y>