

Análisis prospectivo del valor pronóstico de la identificación y cuantificación de células tumorales circulantes mediante citometría de flujo de alta sensibilidad en pacientes con mieloma múltiple de vida real al diagnóstico y en recaída.

Correlación con la citología convencional.

Importancia y aplicabilidad del estudio

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica con un comportamiento clínico heterogéneo, siendo un factor pronóstico relevante la detección y cuantificación de células tumorales circulantes (CTCs). La aplicabilidad clínico-asistencial del presente proyecto es múltiple:

La realización de un frotis de sangre periférica es esencial en todos los pacientes con MM de nuevo diagnóstico para confirmar/descartar la presencia de $\geq 5\%$ de CTCs, y por tanto de una LCPp. No obstante, según datos retrospectivos, sólo en un 2-20% de estos pacientes se identifican CTCs por citología convencional. Además, Jelinek y colaboradores (DOI: 10.1200/JCO.22.01226), han demostrado que aquellos pacientes con un $\geq 2\%$ de CTCs por citometría de flujo presentaban el mismo pronóstico que los pacientes con $\geq 5\%$ de CTCs por citología. **Como ambos datos son relativamente elevados y similares, nuestro proyecto, que pretende correlacionar los resultados de citología y citometría de forma prospectiva y doble ciega, nos permitiría conocer si el análisis de un frotis de sangre periférica es suficiente para identificar los pacientes con MM de muy alto riesgo o con LCPp.** Este hallazgo tendría un impacto costo-económico muy significativo, ya que el frotis de sangre periférica está disponible en todos los laboratorios de hematología, es más barato y no requiere de un personal especializado para la realización de la citometría. **En caso de que la citología demuestre no ser suficiente** para detectar a la mayoría de los pacientes de alto riesgo, determinaremos la sensibilidad que es necesaria alcanzar por citometría de flujo para detectar los pacientes con una leucemización de células plasmáticas que se traduzca en un impacto clínico relevante (SG

12 - 24 meses). En ese sentido, **este estudio podría reabrir el debate sobre la redefinición de la LCP, posicionando a la citometría de flujo como la técnica como la técnica *gold standard* para su diagnóstico.**

Además, diferentes estudios retrospectivos han demostrado la importancia de la detección de CTCs por citometría de flujo de alta sensibilidad, y su impacto en la supervivencia de los enfermos con MM. **No obstante, todos los estudios son retrospectivos, e incluyen mayoritariamente a paciente candidatos a trasplante, que representan alrededor del 30% de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico.** Con este trabajo se pretende identificar un punto de corte de CTCs por citometría de flujo multiparamétrica con un valor pronóstico, y que pueda ser un punto de partida para el desarrollo de estrategias adaptadas al riesgo, y que sea aplicable en todos los pacientes, independientemente de su elegibilidad para el trasplante. De la misma forma, se pretende identificar pacientes con un pronóstico muy favorable, aquellos en los que no se detecta leucemización de células plasmáticas con técnicas de alta sensibilidad. Con esta técnica, también pretendemos utilizarla en pacientes en primera recaída, escenario menos investigado que el nuevo diagnóstico. **Hasta el momento, no se ha establecido ningún punto de corte de CTCs en los pacientes en recaída, por tanto, queremos posicionarnos como uno de los primeros grupos en dar valor pronóstico a su detección en los pacientes en recaída.**

Objetivos del estudio

1. Conocer el patrón de aparición de las CTCs en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico y en recaída.
2. Analizar prospectivamente el valor de los puntos de corte del $\geq 5\%$ y del $\geq 2\%$ de CTCs detectadas por citología y por citometría de flujo respectivamente en pacientes con MM de nuevo diagnóstico.
3. Determinar el punto de corte de CTCs mediante ambas técnicas con mayor valor pronóstico, y determinar si puede establecerse en base a la citología convencional o requiere mayor sensibilidad y en tal caso qué nivel de sensibilidad mínimo es necesario para investigarlo con fiabilidad.
4. Elaborar un índice pronóstico robusto y aplicable en la práctica clínica habitual que incorpore las CTCs a los biomarcadores clásicos del MM y permita adaptar el manejo de los pacientes al comportamiento de la enfermedad.

Diseño del estudio

- Estudio observacional y prospectivo incluirá a pacientes con MM de nuevo diagnóstico y tras la primera recaída.
- Los pacientes incluidos deben cumplir los criterios diagnósticos de MM establecidos según el documento de consenso del IMWG de 2016.
- Los pacientes en primera recaída se podrán incluir independientemente de si el criterio de progresión es clínico o biológico, o de la presencia o no de enfermedad medible en suero u orina.

Muestras biológicas

- La extracción de las muestras se realizará **idealmente antes de iniciar el tratamiento anti-mieloma**, y tras la firma del consentimiento informado.
- Las muestras que se necesitan para participar en el estudio:
 - **Frotis de sangre periférica** teñido con la técnica de citología convencional (por ejemplo: Wright-Giemsa).
 - **10 ml de EDTA para realizar la citometría de flujo.**
- Las muestras deberán enviarse correctamente identificadas junto con el formulario PDF adecuadamente relleno **(muy sencillo – 1 minuto y autorrellenable)**.
- No será necesario enviar el consentimiento informado del paciente.
- Ambas muestras biológicas se enviarán **idealmente en las primeras 24 tras su extracción.**
- Las muestras se enviarán por el circuito de logística convencional del Hospital de Salamanca y se recepcionarán en la sección de Citometría de Flujo.
- Tras la recepción de las muestras, se registrarán los pacientes, y posteriormente, en un segundo tiempo se solicitarán datos demográficos, clínicos y terapéuticos que no sean accesibles a través de la aplicación del CRD de Jimena IV.