

Multipl Myelom Tanılı Hastaların Sitogenetik Özellikleri ve Prognoza Etkisi

Cytogenetic Characteristics and Prognosis Effects of Patients with Multiple Myeloma

Taha Ulutan KARS¹ , Atakan TEKİNALP¹ , Hatice Zeynep DİKİCİ¹ ,
Sinan DEMİRCİOĞLU¹ , Özcan ÇENELİ¹ 

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda merkezimizdeki multipl myelom (MM) tanılı hastaların sitogenetik özelliklerinin prognoza etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Hastaların tanı anındaki yaş ve cinsiyet verileri, temel ve MM ilişkili laboratuvar bulguları, MM alt tipleri, International Scoring System (ISS) ve Revised ISS (R-ISS) evreleri ve sitogenetik özellikleri değerlendirildi. Hastalar sitogenetik özelliklerine göre standart ve yüksek risk olmak üzere iki gruba ayrıldı ve sağ kalım analizleri yapıldı.

Bulgular: MM tanısı olan 112 hastanın 83'ünün sitogenetik özellikleri çalışılmış olup bu hastaların %15.7'si yüksek riskli sitogenetiğe sahipti. Tüm hastaların 5 yıllık genel sağ kalımı %50 idi. 3 yıllık genel sağ kalım yüksek riskli grupta %25 iken, standart riskli grupta %75 idi. Medyan sağ kalım standart riskli hastalar için 76 ay iken yüksek riskli hastalar için ise 28 ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: MM tanılı hastaların yaklaşık 1/6'sı yüksek riskli sitogenetiğe sahiptir. Yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastaların genel sağ kalım süresi standart sitogenetiğe sahip hastalara göre anlamlı şekilde kısa bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom; Sitogenetik; Prognoz

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to evaluate the effect of cytogenetic features of patients with multiple myeloma (MM) on prognosis in our center.

Patients and Methods: The study was designed retrospectively. Age and gender data, laboratory data, subtypes of MM, International Scoring System (ISS) and Revised ISS (R-ISS) stages and cytogenetic characteristic of patients were investigated. Patients were divided into two risk groups according to characteristic of cytogenetics: standart risk and high risk. Survival analysis was examined.

Results: 83 of 112 patients diagnosed with multiple myelom whose genetic characteristics were studied were included in the study. 15.7% of these patients had high risk cytogenetics. The 5-year overall survival of all patients was 50%. The 3-year overall survival was 25% in the high-risk group and 75% in the standard-risk group. The median survival was 76 months for standard-risk patients and 28 months for high-risk patients, and this difference was statistically significant ($p=0.004$, chi-square: 8.2).

Conclusion: Approximately 1/6 of the patients diagnosed with MM have high risk cytogenetics. Overall survival of patients with high-risk cytogenetics was significantly shorter than patients with standard cytogenetics.

Key Words: Multiple myeloma; Cytogenetics; Prognosis

Makale atfı: Kars TU, Tekinalp A, Dikici HZ, Demircioğlu S, Çeneli Ö. Multipl myelom tanılı hastaların sitogenetik özellikleri ve prognoza etkisi. LLM Dergi 2020;4(4):61-4.

Yazışma Adresi

Taha Ulutan KARS

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Konya-Türkiye

Geliş: 02.02.2021 - **Kabul:** 24.02.2021

E-posta: tahaulutankars@gmail.com

GİRİŞ

MM tipik olarak, monoklonal immünglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir. MM, tüm kanserlerin %1'ini ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur (1). Hemen hemen tüm MM'li hastalar, önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS) olarak adlandırılan asemptomatik bir premalign evreden gelişir (2,3). MGUS'lu hastaların her yıl %1'i MM'a veya ilgili maligniteye ilerler (4).

Modern tedavi uygulanan hastalarda randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, MM'da ortalama sağ kalımın yaklaşık 6 yıl olduğunu göstermektedir (5). Ototolog kök hücre nakli (OKHN) için uygun olan hasta alt grubunda 4 yıllık sağ kalım oranları %80'den fazladır (6). Bu hastalar arasında medyan genel sağkalım (GSK) ise yaklaşık 8 yıldır (7). Yaşlı hastalar arasında (yaş >75 yıl), medyan GSK daha düşüktür ve yaklaşık 5 yıldır (5). Bu rakamlar, monoklonal antikorların ve son 3-5 yıl içerisinde piyasaya sürülen diğer birkaç yeni ajanın kullanıma girmesinden öncesine ait olduğu için, mevcut hayatta kalma olasılıklarını muhtemelen olduğundan daha düşük tahmin etmektedir (8). Daha kesin prognoz tahmini, birden çok faktörün değerlendirilmesini gerektirir. Diğer kanserlerde olduğu gibi, MM'da GSK, konakçı özelliklerinden, tümör yükünden (evre), biyolojiden (sitogenetik anormallikler) ve tedaviye yanıtta etkilendirir (9,10). Bu çalışmada MM tanılı hastaların sitogenetik özelliklerinin prognoza etkisi incelenmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmış olup, Ocak 2012 - Haziran 2020 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda MM tanısı alarak takip ve tedavi edilen hastalar değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki yaş, total protein, albumin, hemoglobin (Hb), kalsiyum, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), β 2-mikroglobulin değerleri ile hastalık evresi, merkezimizde çalışılabilen sitogenetik özellikleri ile sağ kalım süre ve durumları kaydedildi. Sitogenetik özelliklerin sağ kalıma etkisini analiz etmek için hastalar "Mayo Clinic Risk Stratification for Multiple Myeloma (mSMART)" risk sınıflandırmasına göre standart ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS IBM programı v.22.0 ile yapıldı. Sürekli sayısal değişkenler için tanımlayıcı özellikler dağılım analizine göre seçilerek ortalama \pm standart sapma veya medyan (en küçük - en büyük) şeklinde verildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Sağ kalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dosya taramasını yaptığımız 112 hastanın 83'ünün sitogenetik sonuçlarına ulaşıldı. Bu hastaların medyan yaşı

66 (36-83) yıl idi. MM ile ilişkili olarak bakılan serum total protein ve albümin, kalsiyum, kreatinin, LDH, beta-2 mikroglobulin ve Hb değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların %48.2'si ISS'e göre evre-3, %60.2'si R-ISS (Revised ISS)'e göre evre 2 grubunda idi. Hastaların ISS ile R-ISS evreleri ve MM alt tipi ile ilgili özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların 56'sında (%67.5) genetik anomali saptanmamıştır. Genetik özellik saptanan hastaların 9'u (%10.8) kompleks karyotipik özellikte olup bu en sık görülen genetik özellikti. Genetik temelli risk değerlendirmesinde ise 13 (%15.7) hastanın yüksek riskli olduğu görüldü. Hastaların genetik özelliklerine göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tüm hastaların 5 yıllık GSK'ı %50 bulundu. Genetik risk grubuna göre değerlendirildiğinde 3 yıllık GSK, yüksek riskli grupta %25 iken, standart riskli grupta %75 idi. Medyan sağ kalım ise standart riskli hastalar için 76 ay (%95 GA: 49.3-102.6), yüksek riskli hastalar için ise 28 ay (%95 GA: 15.2-40.7) olup (Şekil 1) istatistiksel olarak anlamlı farklılıktaydı ($p = 0.004$, ki-kare: 8.2).

Tablo 1. Hastaların cinsiyet, evre ve hastalık alt tipi dağılımı

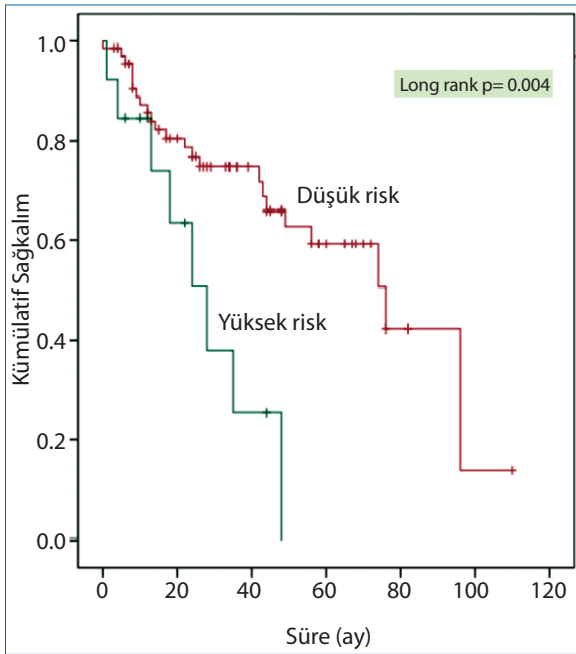
Yaş, medyan (en küçük-en büyük)	66 (36-83)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	31 (%37.3)
Erkek	52 (%62.7)
ISS, n (%)	
Evre I	15 (%18.1)
Evre II	28 (%33.7)
Evre III	40 (%48.2)
R-ISS, n (%)	
Evre I	15 (%18.1)
Evre II	50 (%60.2)
Evre III	18 (%21.7)
Alt Tipi, n (%)	
IgA Kappa	7 (%8.4)
IgA Lambda	8 (%9.6)
IgG Kappa	31 (%37.3)
IgG Lambda	21 (%25.3)
Kappa hafif zincir	9 (%10.8)
Lambda hafif zincir	7 (%8.4)

Tablo 2. Laboratuvar bulguları

Total protein (mg/dL)	9.05 \pm 2.38
Albumin (mg/dL)	3.44 \pm 0.7
Hemoglobin (g/dL)	10.31 \pm 2.16
Kalsiyum (mg/dL)	9.3 (7-15.4)
Kreatinin (mg/dL)	1.1 (0.5-7.4)
LDH (U/L)	206 (105-510)
β 2-Mikroglobulin (mg/dL)	5.07 (1-30)

Tablo 3. Hastaların genetik özelliklerine göre dağılımı

Genetik, n (%)	
Normal	56 (%67.5)
del(17p)	2 (%2.4)
IGH	8 (%9.6)
del(13q)	4 (%4.8)
Hiperdiploidi	2 (%2.4)
del(1p)	2 (%2.4)
Kompleks (≥3)	9 (10.8)
Risk, n (%)	
Standart	70 (%84.3)
Yüksek riskli	13 (%15.7)

**Şekil 1.** Genetik risk gruplarına göre genel sağkalım.

Standart riskli hastaların 22'sine (%31.4) ve yüksek riskli hastaların da 3'üne (%23.7) olmak üzere hastaların 25'ine (%30.4) OKHN yapılmıştır. Nakil sıklığı açısından risk grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Fisher exact ki-kare $p= 1.0$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kemik iliği ile ilgili Flörosan In Situ Hibridizasyon (FISH) çalışmalarında, MM'un yaklaşık %40'ı neoplastik plazma hücrelerinde trizomi varlığı ile karakterize iken, geri kalanların çoğu kromozom 14q32 üzerindeki immünoglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu içeren bir translokasyona sahiptir (11-13). Hastaların küçük bir kısmında hem trizomiler hem de IgH translokasyonları vardır. Trizomiler ve IgH translokasyonları, birincil sitogenetik anormallikler olarak kabul edilir ve MGUS ile birlikte meydana gelir (8).

Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS), klinik bakıma ve klinik araştırma verilerinin karşılaştırması-

na yardımcı olan birleşik bir prognostik indeks oluşturmak için tümör yükü (ISS) ve hastalık biyolojisi (yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin veya yüksek LDH seviyesinin varlığı) unsurlarını birleştirir (14). FISH tarafından tespit edilen del(17p), t(4;14) ve t(14;16) yüksek riskli kromozomal anormallikler olarak kabul edilmiştir. 46 aylık medyan takip süresinde, 5 yıllık GSK oranı R-ISS I'de %82, R-ISS II'de %62 ve R-ISS III gruplarında %40; 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %55, %36 ve %24 bulunmuştur (14).

MM'li hastaların %25'i yüksek riskli sitogenetik özelliğe sahip olup, bu grubun azalmış medyan sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15,16). Yine birçok çalışmada yüksek riskli sitogenetik özelliklerin kötü prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Fonseca ve arkadaşları, 351 MM tanılı hastanın sitogenetik özelliklerini ele alan bir çalışmada yüksek riskli gruptaki hastaların oranını %26 olarak bulmuş ve bu gruptaki GSK'nin anlamlı olarak azalmış olduğunu bildirmişlerdir (17). Jacobus ve arkadaşları, MM tanısı olan 445 hastanın 126'sında FISH ile sitogenetik özellik belirlendiği ve bunların 21'inin (%16) yüksek riskli olarak saptandığını söylemişlerdir (18). Kapoor ve arkadaşları, 290 MM tanılı hastanın 80'ini (%28) yüksek riskli olarak saptamış, bu grupta medyan sağ kalımı 37 ay olarak belirlemişlerdir (19). Mateos ve arkadaşları, 260 MM tanılı hastayı ele almış, bunların 232'sinin sitogenetik özelliklerine ulaşabilmiş ve 44'ünün (%19) yüksek riskli grupta olduğunu saptamışlardır (20). Bizim çalışmamızda da yüksek riskli sitogenetik özelliğe sahip olan hastaların popülasyonu ve sağ kalım süreleri literatür ile benzer özellik göstermiştir.

Mevcut kılavuzlar, uygun hastalar için bir veya daha fazla yeni ajan ile başlangıç tedavisini ve ardından OKHN ile tamamlanmış yüksek doz kemoterapi uygulanmasını önermektedir. Son zamanlardaki veriler, OKHN içermeyen bir kombinasyon ile tedavi edilen hastalarda daha erken relapsların olduğunu göstermiştir. Bu durum, özellikle yüksek riskli hastalarda, progresyonsuz sağ kalımı pekiştirmek için OKHN'nin gerekliliğini ortaya koymaktadır (21). Akuziki ve arkadaşlarının yapmış oldukları retrospektif çok merkezli bir çalışmada, MM tanılı 284 hastanın risk grupları fark etmeksizin sadece %16.5'ine OKHN yapıldığı belirtmiştir (22). Kumar ve arkadaşları 1038 hastanın %37.8'ine, Ozaki ve arkadaşları ise çok merkezli çalışmalarında 3442 hastanın %34'üne OKHN yapıldığı bildirilmiştir (23,24). Bizim çalışmamızda da OKHN yapılan hastaların oranı %30.4 olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızı sınırlandıran bazı noktalar vardır. Progresyonsuz sağ kalım süresinin verilememesi ve merkezimizdeki teknik imkanlara bağlı olarak tüm hastalarda sitogenetik incelemenin olmaması bunlar arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak sitogenetik özelliklerin MM prognozunu öngörmedeki önemi giderek artmaktadır. Bizim çalışma-

mızda da yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastaların genel sağ kalım süresi standart sitogenetiğe sahip hastalara göre anlamlı şekilde kısa bulunmuştur.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2021/2977 Tarih: 08.01.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: TUK, HZD, ÖÇ; Verilerin toplanması: TUK, AT; Makalenin yazımı: TUK, AT, SD; İstatistik: TUK, AT; Onaylama: TUK, AT, SD.

KAYNAKLAR

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-48
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418-22.
- Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;5412-7.
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, Rajkumar SV. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2008;378(3):241-9.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2007;389(10068):519-27.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311-20.
- Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: Long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32(2):383-90.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(5):548-67.
- Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *The Lancet Oncol* 2011;12(7):617-9.
- Vu T, Gonsalves W, Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomidebased therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015;5(10):e363.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nature Rev Cancer* 2002;2(3):175-87.
- Leif Bergsagel P, Michael Kuehl W. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001;20:5611-22.
- Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002;100(4):1417-24.
- Palumbo A. Revised international staging system for multiple myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, Chng WJ, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955-62.
- Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: The Intergroupe Francophone du Myélome Experience. *J Clin Oncol* 2013;31:2806-9.
- 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.
- Jacobus SJ. Impact of high-risk classification by FISH: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E4A03. *Br J Haematol* 2011;155:340-8.
- Kapoor P, Fonseca R, Rajkumar SV, Sinha S, Gertz MA, Stewart AK, et al. Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapies. *Mayo Clin Proc* 2010;85:532-7.
- Mateos MV, Gutiérrez NC, Martín-Ramos M-L, Paiva B, Montalbán MA, Oriol A, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood* 2011;118(17):4547-53.
- Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, Zambello R, Gamberi B, Ballanti S, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from the FORTE trial. *J Clin Oncol* 2019;37:8002.
- Akizuki K, Matsuoka H, Toyama T, Kamiyama A, Sekine M, Shide K, et al. Real-world data on clinical features, outcomes, and prognostic factors in multiple myeloma from Miyazaki Prefecture, Japan. *J Clin Med* 2020;10:105
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122-8.
- Ozaki S, Handa H, Saitoh T, Murakami H, Itagaki M, Asaoku H, et al. Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer J* 2015;5:e349-e349.