

Multiple Myelom (MM) Tanısı Alan Olgularda Kromozomal Değişimler

Chromosomal Changes in Patients with Multiple Myeloma (MM)

Emine İkbal Ath<sup>1</sup>, Hakan Gürkan<sup>1</sup>, Hilmi Tozkır<sup>1</sup>, Elif Gülsüm Ümit<sup>2</sup>, Selma Demir<sup>1</sup>,  
Sinem Yalçıntepe<sup>1</sup>, Engin Ath<sup>1</sup>, Ahmet Muzaffer Demir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Tıbbi  
Genetik Anabilim Dalı.  
Edirne, Türkiye

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı.  
Edirne, Türkiye

**Sorumlu Yazar:**

**Dr. Öğr. Üye. Emine**

**İkbal Ath**

**Adres:** Trakya  
Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Tıbbi Genetik  
Anabilim Dalı. Edirne,  
Türkiye

**E-mail:**

emine.ikbal@gmail.com

**Özet**

Multipl Myelom (plazma hücreli myelom, myelomatozis veya Kahler hastalığı) kemik iliğinde monoklonal immünglobulin (M protein) yapan plazma hücrelerinin kontrolsüz, klonal artışı ile karakterize kronik, progresif ve letal bir hastalıktır. Son 10 yılda özellikle genetikteki teknolojik gelişmeler sonucu, myeloma biyolojisinin ve tedavisinde dramatik ilerleme sağlanmıştır. Tablonun hücresel ve moleküler detayının zenginleştirilmesiyle yeni girişim ve prensiplerin özellikle tedavide belirlenmesinde yol gösterici olmuştur. Hastalık prognozu hastalığı oluşturan hücrelerin, morfolojisi, biyolojisi, fonksiyonu ve genetik özellikleri gibi değişkenler tarafından belirlenir. Günümüzde, prognoz belirlenmesinde ve tedavi seçiminde genetik özellikler de dikkate alınmaktadır. MM'nin gelişimi; mutasyonları, kromozomal translokasyonları ve belki de belirli viral enfeksiyonlar ile tetiklenen çeşitli genetik anormalliklerin etkisini de içeren çok basamaklı bir olay olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle karmaşık genetik anomalilerin arttığı gözlenmiştir. Genetik değişimlerin saptanmasının sadece klinik prognoz açısından değil aynı zamanda tedaviye alınacak cevabı belirleyip tedavi alternatiflerin seçiminde de yardımcı olacağı belirtilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl myelom, genetik, kromozom

## Abstract

Multiple Myeloma (plasma cell myeloma, myelomatosis or Kahler's disease) is a chronic, progressive, and lethal disease characterized with plasma cells was increased uncontrolled that produced monoclonal immunoglobulin (M protein) in bone marrow. In the last 10 years, especially in genetics, technological developments have resulted in dramatic progress in myeloma biology and treatment. Enrichment of cellular and molecular details for disease has led to new initiatives and principles leading to choice of treatment. The disease prognosis is determined by variables such as the morphology, biology, function, and genetic characteristics of the cells that make up the disease. Nowadays, genetic features are taken into account in determining prognosis and selection of treatment. Development of MM; is defined as a multi-step event triggered by mutations, chromosomal translocations, certain viral infections and possibly the effects of various genetic abnormalities. It has been observed that complex genetic anomalies increase with the progression of the disease. Genetic changes will be helpful not only in terms of clinical prognosis but also in choosing therapeutic alternatives by anticipating the response to be taken from the treatment.

**Key words:** Multipl myeloma, genetics, chromosomes

## Giriş

### Multiple Myelom (MM)

Multipl Myelom (plazma hücreli myelom, myelomatozis veya Kahler hastalığı) kemik iliğinde monoklonal immünglobulin (M protein) yapan plazma hücrelerinin

kontROLSÜZ, klonal artışı ile karakterize kronik, progresif ve letal bir hastalıktır. MM aşırı monoklonal immunoglobulin (IgG, IgA, IgD, IgE) veya Bence-Jones protein (serbest monoklonal  $\kappa$  veya  $\lambda$  hafif zinciri) yapımı vardır. Hemen hastaların tamamında, MM tanısı konulmasından önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati [monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)] olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom [smoldering multiple myeloma (SMM)] ve tedavi gerektiren MM (aktif) olmak üzere sınıflandırılabilir (1).

Son 10 yılda özellikle genetikteki teknolojik gelişmeler sonucu, myeloma biyolojisinin ve tedavisinde dramatik ilerleme sağlanmıştır. Tablonun hüresel ve moleküler detayının zenginleştirilmesiyle yeni girişim ve prensiplerin özellikle tedavide belirlenmesinde yol gösterici olmuştur. Bu gelişmeler günümüzde hasta yönetiminde ve gelecekte de daha seçici veya moleküler tedavi prensiplerinde yeni umutları gündeme getirmiştir. Bu bakımdan gelecekte kür sağlayabilecek tedavi yöntemlerinin gereksinimi ve bu amaca hitap edecek tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde myeloma iyi bir örnek teşkil etmektedir.

Hastalık prognozu hastalığı oluşturan hücrelerin, morfolojisi, biyolojisi, fonksiyonu ve genetik özellikleri gibi değişkenler tarafından belirlenir. Günümüzde, prognoz belirlenmesinde ve tedavi seçiminde genetik özellikler de dikkate alınmaktadır. Bu konudaki en önemli inceleme, interfazda yapılan

floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğidir (2).

Günümüzde bazı merkezler MM'de metafaz elde edilmesindeki sorunlardan dolayı konvansiyonel karyotipleme (sitogenetik) yapmayı bırakmıştır. FISH ile del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q veya del1p anomalisi saptanan hastalar yüksek riskli hastalardır. Bu değişikliklerden en sık görülenleri del17p, t(4;14) olup, t(14;16), t(14;20) daha az sıklıkta görülürler. Eğer yukarıda sıralanan

### **Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler.**

FISH analizlerin hepsi yapılamıyor ve bir seçim yapmak gerekiyorsa, del17p ve t(4;14) en önemli incelemeleri oluştururlar. Artık başlı başına bir risk içermediği bilinmesine rağmen, del13q anomalisi, yürürlükte olan geri ödeme koşulu gereğince hastaya bortezomib verebilmek açısından önem taşımaktadır.

#### **Hastaya özgül faktörler**

- Yaş
- Komorbiditeler (kardiyak hastalıklar, diyabetes mellitus gibi)
- Düşük performans durumu
- Böbrek hastalığı
- Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı

#### **Hastaya özgül faktörler**

- ISS evresi- 'R-ISS' evresi
- Yüksek LDH plazmablastik hücre morfolojisi
- Artmış plazma hücre proliferasyon hızı
- Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu
- Yüksek sayıda (>400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı\*
- İlik dışı hastalık (ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)

Yanıtsızlık durumu (optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler)

- Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler)
- İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

### **Kötü prognostik sitogenetik anomaliler**

- Kompleks karyotipik anomali
- t(4;14), t(14,16), t(14,20)
- Metafaz del 13
- del 17p
- 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)
- 1p delesyonları
- Hipodiploidi

### **Kötü prognostik etkisi olmayan sitogenetik anomaliler (standart risk veya nötral etki)**

- t(6;14)
- t(11;14)
- 5q amplifikasyonu
- Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)

Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda kullanılan indüksiyon tedavisine, bortezomib ve deksametazonun yanında bir immünomodülatör (IMiD) ilaçta (lenalidomid) eklemek iyi bir tedavi seçeneği oluşturur (3).

### **Gereç ve Yöntem**

Kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişimler diğer hematolojik kanserlerde olduğu gibi MM'de de en önemli prognostik faktörlerden biridir. Kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişimlerin prognostik etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

FISH ve karyotip yöntemi ile yeni tanı alan 334 MM hastasında tüm kromozomların yapısal ve sayısal incelemeleri yapılmıştır. 2014-2017 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına multiple myelom tanısı

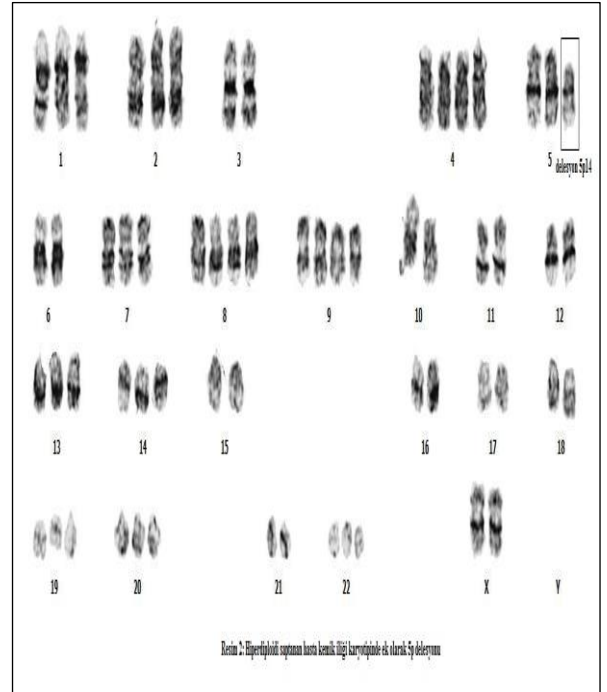
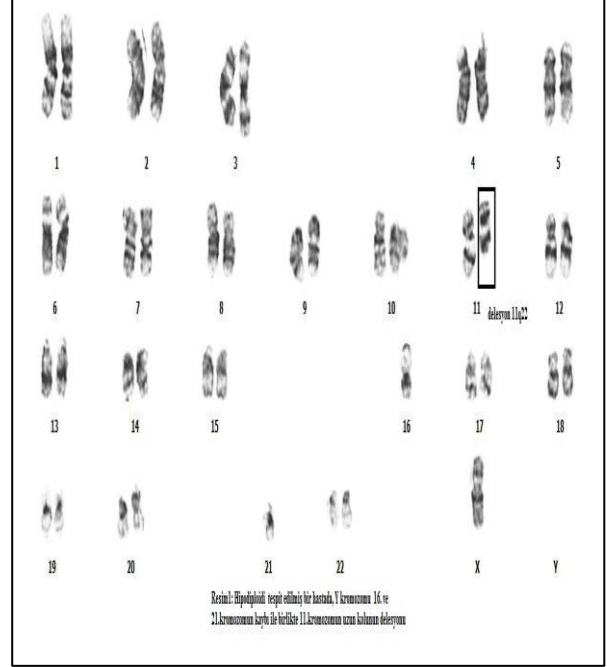
ile gelmiş olan hastaların (yeni tanı) kemik iliği örneklerinden yapılan hücre kültürlerinin rutin işlem sonrası kalan kısımları bu çalışmada kullanıldı. Hücre kültürü yapılmak için bir 1-2 ml kemik iliği ayrıldıktan sonra kalan miktarla FISH işlemi yapıldı. İnkübatörde 24 saatlik inkübasyona bırakılan örneklerden, inkübasyon sonrasında klasik harvest işlemi yapılmıştır. Elde edilen pelletlerden Leishmann bantlama yapılarak her bir hastadan 25 metafaz sayılmıştır. FISH uygulaması ile de her hastadan 200 interfaz nükleusu değerlendirmeye alınmıştır. FISH işleminde kendi oluşturduğumuz panel içerisindeki literatürde sık bildirilen kromozomal bölgeler değerlendirmeye alınmıştır (IGH/MAF t(14;16)(q32.3;q23), IGH/FGFR3 t(4;14)(p16.3;q32.3), CEP12(D12Z1), RB1/13q14.2, P53(17p13.1)/CEP17, CCND1/IGH t(11;14)(q13;q32), D13S25(13q14.3/13qter).

## Bulgular

### Sitogenetik değişimler

Sırasıyla tespit edilen sitogenetik (K:karyotip) ve moleküler sitogenetik (F:floresaninsituhybridizasyon) değişimler Őu Őekildedir; RB1/13q14.2 delesyon (F) %7,23(2 hastada), 17p13.1 (p53)/CEP17 delesyonu (F) %5,34(17) hipodiploidi (K)%5,03(16 hastada), Y kromozom kaybı (K) %1,83(5 hastada), CCND1(11q13) trizomisi (F) %4,08(13 hastada), t(4;14)(p16.3;q32.3) (F) %2,20(7 hastada), monozomi 13 (K) %1,88 (6 hastada), t(14;16) (q32;q22) (F) %1,88 (6 hastada), t(11;14)(q13;q32) (F) %1,02 (5 hastada), Y kromozom kaybı (K) %1,83(5 hastada), 17p13.1 (p53) ile RB1/13q14.2 (F) delesyonu birlikteliği %1,25 (4 hastada), MAF (16q23) delesyonu(F) %1,25(4 hastada), hiperdiploidi (K) %1,25 (4 hastada), t(4;14)(p16.3;q32.3) (F) %0,94 (3 hastada), 17p13.1 (p53)/CEP17 artışı (F) %0,62 (2 hastada), CCND1(11q13) delesyon (F) %0,62 (2 hastada), trizomi 17(F) %0,62(2 hastada) saptanmıştır. Geriye kalan değişimler sadece birer hastada tespit edilmiştir. t(4;11)(p16;q32)(K), t(4;14)(p16.3;q32.3) t(11;14)(q13;q32) ve t(14;16) (q32;q22)(F) birlikteliği, 17p13.1 (p53) RB1/13q14.2 ve 18q21 delesyonu (F) birlikteliği, 17p13.1(p53) ile RB1/13q14.2delesyonu ve t(4;14)(p16.3;q32.3) (F) birlikteliği, t(11;14)(q13;q32) ile RB1/13q14.2 delesyonu(F), RB1/13q14.2 delesyonu ve t(4;14)(p16.3;q32.3) birlikteliği (F), t(4;14)(p16.3;q32.3) ile t(14;16)(q32;q22) ve hiperdiploidi (F) birlikteliği, 17p13.1(p53) ve RB1/13q14.2 delesyonu ile CCND1 artışı(F) birlikteliği, CCND1 artışı ile MAF (16q23) delesyonu(F) birlikteliği, -16,-21,-Y,11q22 delesyonu ve hipodiploidi(F)/(K), 17p13.1(p53) delesyonu ve hiperdiploidi(F), RB1/13q14.2 delesyonu ve CCND1 artışı(F), t(8;21) (q22;q22.3)(K), delesyon 11q13(F), delesyon 16q23(F), delesyon 5p14(K), trizomi 12(K), trizomi 16(F), trizomi 21(K), trizomi 12

vetrizomi 11(F), trizomi 12 ve trizomi 13(F)/(K), trizomi 4(K) (Resim 1,2). Karyotip istemi olup metafaz elde edilemeyen 61 (%18,26) hasta bulunmaktadır (Tablo 1).



Resim 1,2. Örnek sonuçlar.

**Tablo 1.** Sitogenetik değişimlerin oranı görölmektedir.

<b>Sitogenetik değişimler</b>	<b>(%<b>(n)</b>)</b>
Hipodiploidi (K)	%5,03(16)
Y kromozom kaybı (K)	%1,83(5)
RB1/13q14.2 delesyon (F)	%7,23(23)
t(14;16) (q32;q22) (F)	%1,88(6)
17p13.1 (p53)/CEP17 delesyon (F)	%5,34(17)
t(4;14)(p16.3;q32.3) (F)	%2,20(7)
CCND1(11q13) trizomi(F)	%4,08(13)
CCND1(11q13) delesyon (F)	%0,62(2)
t(11;14)(q13;q32) (F)	%1,02(5)
Hiperdiploidi (K)	%1,25(4)
17p13.1 (p53)/CEP17 artışı (F)	%0,62(2)
MAF (16q23) delesyon (F)	%1,25(4)
t(14;18)(q32;q21) (K)	%0,31(1)
monozomi 13 (K)	%1,88(6)
17p13.1 (p53)+ RB1/13q14.2 delesyon (F)	%1,25(4)
t(4;14)(p16.3;q32.3)(F)	%0,94(3)
t(4;11)( p16; q32)(K)	%0,31(1)
t(4;14)(p16.3;q32.3)+t(11;14)(q13;q32)+t(14;16) (q32;q22)(F)	%0,31(1)
17p13.1 (p53)+ RB1/13q14.2+18q21 delesyon (F)	%0,31(1)
17p13.1(p53)+RB1/13q14.2delesyon +t(4;14)(p16.3;q32.3) (F)	%0,31(1)
t(11;14)(q13;q32)+ RB1/13q14.2 delesyon(F)	%0,31(1)
RB1/13q14.2 delesyon+ t(4;14)(p16.3;q32.3) (F)	%0,31(1)
t(4;14)(p16.3;q32.3)+t(14;16)(q32;q22)+hiperdiploidi(F)	%0,31(1)
17p13.1(p53)+RB1/13q14.2deletion+CCND1 artışı(F)	%0,31(1)
CCND1 artışı+ MAF (16q23) delesyonu(F)	%0,31(1)
-16,-21,-Y,11q22 delesyonu+hipodiploidi(F)+(K)	%0,31(1)
17p13.1(p53) delesyonu+hiperdiploidi(F)	%0,31(1)
RB1/13q14.2 delesyonu + CCND1 artışı(F)	%0,31(1)
t(8;21) (q22;q22.3)(K)	%0,31(1)
Delesyon 11q13(F)	%0,31(1)
Delesyon 16q23(F)	%0,31(1)
Delesyon 5p14(K)	%0,31(1)
Trizomi 12(K)	%0,31(1)
Trizomi 16(F)	%0,31(1)
Trizomi17(F)	%0,62(2)
Trizomi 21(K)	%0,31(1)
Trizomi 12+ trizomi 11(F)	%0,31(1)
Trizomi 12+ trizomi 13(F)+(K)	%0,31(1)
Trizomi 4(K)	%0,31(1)
metafaz elde edilemeyen (K)	%18,26(61)
<b>F:</b> floresan in situ hibridizasyon <b>K:</b> karyotip	

## Tartışma ve Sonuç

Multiple myeloma halen tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır, hastalık biyolojisi günümüz teknolojilerine rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda MM'nın genetik temelini anlaşılmaması yönünde birçok araştırma yapılmıştır. Günümüzde, MM'nin patogenezinde tek bir moleküler bozukluk tanımlanamamıştır.

Sitogenetik ve FISH yöntemleri ile yapılan incelemelerde MM'da birçok genetik değişikliğin olduğunu göstermiştir. Sayısal ve/veya yapısal kromozomal anomaliler MM'de çok sık bulunmaktadır (4). Plazma hücrelerinin proliferasyon hızı düşüktür. Bununla ilişkili olarak PCLI (=Proliferatif aktivitenin veya akım sitometrisinde hücre siklusunda S-fazı analizi) düşük saptanır. Konvansiyonel çalışmalarda anormal metafaz elde etme oranı FISH'e göre daha düşüktür. Lai vd, 1995'de yaptıkları çalışmada ise anormal karyotip oranı %47 olarak bulmuştur (5). Seong ev arkadaşlarının, 1998'de yaptıkları bir çalışmada hastaların 36 (%46)'sında anormal karyotip bulunmuştur (6). Smadja ve arkadaşlarının ise 2001'de yaptıkları çalışmada hastaların %66'sının kompleks kromozomal anomaliliğe sahip olduğunu bildirilmiştir (7). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında belli kromozomların FISH ile incelenmesi sonucunda %33,2 ve %86 arasında farklı oranlarda anöploidi saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar multiple myelom vakalarının hemen tamamında genetik değişikliklerin gözlendiğini göstermektedir. İmmun globulin ağır zincir bölgesini ilgilendiren translokasyonlar vakaların %40-60'ında gözlenmektedir. Bunlardan t(4;14)(p16;q32) ve t(14;16)(q32;q23)'ı kötü prognozu gösterir.

Aksine t(11;14)(q13;q32) translokasyonu prognoz için nötr etki gösterir. Gen ekspresyon profili ve DNA ploidiside önemli prognostik önem taşır. MM'lu hastalarda kromozom 13 anomalileri de kötü prognozu gösteren en önemli parametrelerden birisidir. Kısa progresyonsuz ve total yaşam süresi, ayrıca tedaviye yanıtızsızlık; otolog kök hücre transplantasyonundan sonra erken relaps ve interferon tedavisine daha kötü yanıt ile ilişkili bulunmuştur. MM'da sitogenetik çalışmalarla kromozom 13'teki anomalilerin gösterilmesi, düşük derecede proliferasyon gösteren bir neoplazi olduğu için zordur. prognozla ilişkisinin belirlenmesi ile hem metafaz hem de interfaz safhasında bu delesyonları gösterebilen FISH yönteminin kullanılması önerilmektedir. FISH analizleri sonucunda 13 kromozom anomalileri oranının %34-75 arasında olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Yeni tanı konan MM hastalarında kromozom 13'e ait anomalilere yönelik analiz, tedavinin yönlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır (8).

MM'da hiperdiploidi kompleks karyotip eşliğinde bile olsa iyi prognoz belirteçidir. Sıklıkla tek sayılı kromozomların trizomileri ile gerçekleşir (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, ve 21) Hiperdiploidi genellikle uzun sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bazı kromozomların artışı iyi prognoz sağlar 3. ya da 5.kromozom gibi fakat 21. kromozomun trizomisi prognozu kötüleştirir (Resim 2).

Daha yüksek risk taşıyan anomaliler hipodiploidi, t(4;14), t(14;16), del(17p), del(1p32) ve 1q artışıdır. Bu kromozomal kazanım ya da kayıpların moleküler hedefleri çoğunlukla bilinmemektedir.



Fakat günümüzde tedavi seçeneklerindeki artış nedeniyle hastalıktan iyi yanıtlar alınabilmektedir. Özellikle t(4;14), t(14;16), t(14;20), 17p kaybı (FISH tarafından) veya 13 kromozomunun kaybı ya da klasik metafaz sitogenetik ile belirlenen hipodiploidide (Resim 2) oluşan genetik riskin tedaviden ciddi oranda etkilendiğini bilmek kritik önem taşır. Örneğin, kötü risk faktörü olarak kaydedilmiş olan t(4;14) varlığı; Velcade (bortezomib) kombinasyonlu rejimlerin verilmesi ile büyük ölçüde üstesinden gelinmiştir. Ayrıca birkaç Revlimid çalışmasında t(4;14) bulunan hastalarda lenalidomid içeren rejimlerin pozitif bir etkisi olmuştur. Fransız IFM grubundan kısa süre önce alınan bir raporda çalışmalarında t(14;16) varlığının artık prediktif bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir. Halbuki Şubat 2015'te yayınlanan IFM bulguları, erken nükste 17p kaybı olan hastalar için Pomalyst'in etkin bir tedavi olacağını gösteriyordu. Yeni daha iyi risk sınıflandırma sistemleri geliştirilmekte ve yeni kombinasyon yaklaşımlarıyla belgelendirilmiş tedavi sonuçlarına göre tedavi seçimi sunmayı mümkün hale getirecek beklentilerle birlikte değerlendirilmektedir.

Örneğin delesyon 17p'de minimal delesyon bölgesi TP53 genini içermektedir. MM hastalarında yapılan çalışmalarda 17 p'de delesyon olmadan kalan allelde mutasyon olmadığı bildirilmiştir. Bu durum bölgeye yakın diğer genlerin prognozda etkili olabileceğini düşündürmektedir (9). t(4;14) myelomada %15 oranında gözlenir. Translokasyon FGFR3 ve MMSET genlerinin over ekspresyonuna sebep olur. Bu nedenle kötü progresyon olarak ifade bulur.

t(6; 14) ve t(11; 14) MM'da gözlenen IGH bölgesini içine alan diğer tranlokasyonlardır. t(6;14) nadir gözlenir yaklaşık sıklığı %2 civarındadır. CCND3 geninin IGH@'nın juxta pozisyonundaki enhancer'ları aracılığıyla direk overekspresyona sebep olur. t(11; 14) ise genel olarak daha yaygın gözlenen translokasyondur. %17 oranında gözleendiği bildirilmiştir. CCND1 ve CCND3 genlerinin overekspresyonuna sebep olur ve bu nedenle cyclin D inhibitör tedavileri bu grupta uygulanabilir. Bu inhibitörlerin çoğu günümüzde erken insan denemelerine giriyor.

t(14; 16) ve t(14; 20) her ikisi de bir MAF onkogen ailesinin ifadesinin artmasına neden olur. Myelomada %5-10 arasında bildirilmiştir. t(14; 16) bir dizi klinik seride kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (10,11,12). İlginç bir şekilde, t(14; 20) mevcut olduğu zaman miyelomada kötü prognozla ilişkilidir, fakat uzun süreli stabil hastalık ile de ilişkisi gösterilmiştir (MGUS ve SMM gibi) (13). Bu durum translokasyonun tek başına kötü prognozdan sorumlu olmadığını, ancak ek genetik olayların gerekli olduğunu düşündürmektedir.

MM'nin gelişimi; mutasyonları, kromozomal translokasyonları ve belki de belirli viral enfeksiyonlar ile tetiklenen çeşitli genetik anormalliklerin etkisini de içeren çok basamaklı bir olay olarak tanımlanmaktadır (14). Hastalığın ilerlemesiyle karmaşık genetik anomalilerin arttığı gözlenmiştir (15). Genetik değişimlerin saptanmasının sadece klinik prognoz açısından değil aynı zamanda tedaviye alınacak cevabı belirleyip tedavi alternatiflerinin seçiminde de yardımcı olacağı belirtilmiştir (16).

Myelom oldukça heterojen bir hastalıktır ve bir genetik “hit” olarak zaman içinde edinilen indolent asemptomatik fazdan agresif ekstramedüller faza ilerleyebilir.

Plazma hücresi ölümsüzleşmesine katkıda bulunan genetik olaylar; tek sayılı kromozomların trizomileri ve çeşitli ortak kromozomlara IGH@ translokasyonları ile karakterize edilen hiperdiploid olmayan bir grup ile geniş bir hiperdiploid gruba ayrılabilir.

Siklin D ailesinin aşırı ifadesinin, birincil genetik değişimler olarak neredeyse evrensel bir sekel olduğu görülmektedir. Hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan ikincil genetik olaylar karmaşıktır ve sekonder translokasyonlar, CNV'ler, kazanılmış mutasyonlar, LOH ve epigenetik modifikasyonları içerir. Miyelomu araştırmak için moleküler tekniklerin kullanılması ile bu birincil ve ikincil olayların çoğu şimdi daha iyi karakterize edilmiştir (10).

Son 2 yılda, ana çalışmalar, NGS kullanılarak MM'nin moleküler yapısını ele almıştır. Bu çalışmalar, hastalığın biyolojisi hakkındaki bilgimizi önemli ölçüde geliştirmişse de, bu bilgiyi pratik klinik uygulamaya çevirmek için başarısız olmuşlardır (şimdiye kadar). MM'deki karmaşık genetik bulgular, tek bir genetik teknolojinin şu anda karşılaşılan genetik çeşitliliğin genişliği boyunca bilgi sağlayamayacağı anlamına gelir (17).

Şüphesiz, 3 ila 5 yıl arasında, daha fazla hastayla ve daha güçlü teknolojilerle (tüm genom dizilemesi, RNA dizileme, hedeflenmiş dizileme panelleri), dizileme, hastaların rutin değerlendirmesinde yeni bir araç olacaktır.

## **Finansal Kaynak**

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

## **Çıkar Çatışması**

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## **Yazar Katkıları**

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## **Kaynaklar**

1. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.02 - Ekim 2016.
2. Avet-Loiseau, H. Role of genetics in prognostication in myeloma. Best Practice&Research Clinical Haematology. 2007;20(4);625-35.
3. Lonial S. et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;373:621-31.

4. Kuehl, WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nat. Rev. Cancer.* 2002;2:175–87
5. Lai JL, Zandecki M, Mary JY, Bernardi F, Izydoreczyk V, Flactif M, Morel P, Jouet JP, Bauters F, Facon T. Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood.* 1195:85; 2490-7.
6. Seong C, Delasalle K, Hayes K, Weber D, Dimopoulos M, Swankowski J, et al. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1998;101:189-94.
7. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau, C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2001;98;2229-38.
8. Fonseca R, Miguel SJ. Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma, *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007;21:1115–40.
9. Sebastien Robioudu Pont, Alice Cleynen, Charlotte Fontan, Michel Attal, Nikhil Munshi, Jill Corre, and Hervé Avet-Loiseau, Genomics of Multiple Myeloma, *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:9, 963-67.
10. Steven M. Prideaux, Emma Conway O'Brien, and Timothy J. Chevassut, "The Genetic Architecture of Multiple Myeloma," *Advances in Hematology,* vol. 2014, Article ID 864058, 16 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/864058>.
11. Fonseca R, Blood E, Rue M et al., "Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma," *Blood,* vol. 101, no. 11, pp. 4569–4575, 2003.
12. Ross FM, Ibrahim AH, Vilain-Holmes A et al. "Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma," *Leukemia,* vol. 19, no. 9, pp. 1634–1642, 2005.
13. Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G et al. "The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long term stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance," *Haematologica,* vol. 95, no. 7, pp. 1221–5, 2010.
14. Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, Pöld M, Schiller G, Belson D, Savage A, Nishikubo C, Wu C, Fraser J, Said JW, Berenson JR. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science,* 1997;276;1851-4.
15. Mohamed AN, Bentley G, Bonnett ML, Zonder J, Al-Katib A. Chromosome aberrations in a series of 120 multiple myeloma cases with abnormal karyotypes. *Am J Hematol,* 2007;82; 1080-7.
16. Chen L, Li J, Xu W, Qiu H, Zhu Y, Zhang Y, Duan L, Qian S, Lu H. Molecular cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma studied by interphase fluorescence in situ hybridization. *Exp Oncol.* 2007;29(2): 116-20.
17. Talley PJ et al. Genetics in myeloma: genetic Technologies and their application to screening approaches in myeloma, *British Medical Bulletin,* 2015,113:15–30.

