

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Sarah Goldman-Mazur.

Promotor: dr hab. Artur Jurczyszyn, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: „Clinical and cytogenetic prognostic factors in multiple myeloma” – cykl publikacji

(“Kliniczne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytowym”)

Wstęp

Niniejsza monografia składa się z dwóch publikacji dotyczących znaczenia translokacji obejmujących geny z rodziny *MAF* (*musculoaponeurotic fibrosarcoma*), tj. t(14;16) i t(14;20), u nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Głównym celem pracy było przedstawienie charakterystyki klinicznej i przeżycia pacjentów z tymi translokacjami obserwowanych na największej do tej pory zebranej kohorcie. W opublikowanych do tej pory danych literaturowych translokacje *MAF* są uważane za czynnik wysokiego ryzyka, mający negatywny wpływ na przeżycie, niemniej ze względu na małą liczebnie grupę badaną wyniki te wzbudzały kontrowersje. Ponadto obserwacje te w dużej mierze opierały się na badaniach klinicznych, w których grupa pacjentów włączanych do badania musiała spełniać ściśle określone kryteria, a stosowane leczenie nie oddawało pełnego spektrum możliwości, co też nie odzwierciedlało charakterystyki i przeżycia tych chorych w przeciętnej populacji. Ze względu na rzadkie występowanie translokacji *MAF* (<5%) zaprojektowano i wykonano badanie retrospektywne i wieloośrodkowe, które umożliwiło zebranie dużych grup pacjentów. Ponadto zebrano dane realne, wynikające z codziennej praktyki leczenia pacjentów w pełnym przekroju stanów klinicznych, metod leczenia i ich następowego przeżycia.

Material i metody

Przeanalizowano historie chorób 254 pacjentów z lat 2005-2018 u których rozpoznano *de novo* szpiczaka plazmocytowego oraz dodatkowo stwierdzono obecność translokacji t(14;16) lub t(14;20). Dane pochodziły z 29 ośrodków z Belgii, Czech, Niemiec, Węgier, Izraela, Włoch, Polski, Rumunii, Hiszpanii, Hong Kongu i USA. Zebrane z historii chorób dane dotyczyły wieku, płci, rasy pacjentów, daty rozpoznania choroby, podtypu szpiczaka (rodzaju produkowanych łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin), objawów z zakresu CRAB z czasu diagnostyki wstępnej (hiperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość, zmiany osteolityczne), badań laboratoryjnych (stężenie hemoglobiny, wapnia, albuminy, β_2 -mikroglobuliny w surowicy, kreatyniny w surowicy krwi), stopnia zaawansowania nowotworu według ISS (*International Staging System*), R-ISS (*Revised ISS*), a także innych zmian cytogenetycznych obecnych w chwili rozpoznania (badanych zarówno metodą *fluorescence in situ hybridization* [FISH] i klasycznymi metodami cytogenetycznymi). Ponadto zebrano szczegółowe dane na temat zastosowanego leczenia pierwszej linii, w tym nowych leków, takich jak inhibitory proteasomów (*proteasome inhibitor*, PI), leki immunomodulujące (*immunomodulatory drugs*, IMiD), a także zastosowania procedury autologicznej transplantacji komórek macierzystych poprzedzonej wysokodawkowaną chemioterapią (*autologous stem cell transplantation*, ASCT) i uzyskanej odpowiedzi (według kryteriów *International Myeloma Working Group*). Ocenione zostały mediany przeżycia wolnego od progresji (*progression free survival*, [PFS], liczone jako czas od diagnozy do progresji choroby/nawrotu lub zgonu pacjenta) i mediany przeżycia całkowitego (*overall survival*, [OS], czyli czas od diagnozy do zgonu lub ostatniej wizyty). Protokół badania uzyskał stosowną zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Przeprowadzono następnie analizę statystyczną danych za pomocą programu STATISTICA 13.3 (StatSoft, Tulsa, OK). Uzyskane dane zostały następnie porównane i zinterpretowane w odniesieniu do danych literaturowych.

Wyniki

W pracy nr 1 Przedstawiono charakterystykę kliniczną i przeżycie 223 chorych z t(14;16). Mediana OS wyniosła 49,0 miesięcy (95% przedział ufności [*confidence interval*, CI] 39,0-65,9), natomiast mediana PFS wynosiła 24,9 miesięcy (95% CI 18,3-30,1). Średnia wieku wynosiła 61,8±10,6 lat, w badaniu dominowały kobiety (1,5:1). Ponad 24% pacjentów w czasie diagnostyki prezentowało niewydolność nerek, 56% niedokrwistość, u 52% pacjentów

rozpoznano rozsiiane zmiany osteolityczne. Większość pacjentów otrzymała w pierwszej linii leczenia IMiD (51%) i/lub PI (79%), 42% pacjentów następnie była poddawana konsolidacji ASCT. Przeżycie całkowite było uzależnione od stopnia zaawansowania choroby wg ISS oraz zastosowanego ASCT. Mediana OS w grupie pacjentów z R-ISS 2 i R-ISS 3 wynosiła odpowiednio 80,8 miesięcy (95% CI 54,7-134,0) i 25,0 miesięcy (95% CI 22,0-39,2; $p < 0,001$). Mediana OS u pacjentów, którzy zostali poddani procedurze ASCT wyniosła 84,0 miesiące (95% CI 54,0-101,0) versus 39,2 miesięcy (95% CI 25,0-49,0) u pacjentów bez ASCT ($p = 0,0028$). W analizie wieloczynnikowej stopień 3 R-ISS był czynnikiem prognostycznym dla krótszego PFS (wskaźnik hazardu [hazard ratio, HR] 2,43; 95% CI 1,60-3,68; $p < 0,0001$) i OS (HR 2,59; 95% CI 1,59-4,24; $p = 0,00014$), natomiast wiek > 60 roku życia był związany jedynie z krótszym OS (HR 1,65; 95% CI 1,05-2,58; $p = 0,028$).

W pracy nr 2 przedstawione zostały wyniki 31 pacjentów z t(14;20) oraz ich porównanie do populacji pacjentów z t(14;16). Obie grupy pacjentów zasadniczo nie różniły się charakterystyką kliniczną. Pacjenci z t(14;20) byli w średnim wieku $63,4 \pm 12,9$ lat, także w tej grupie dominowały kobiety (1,4:1). Istotnie częstsza była obecność powielenia 1q21 w grupie z t(14;20) niż w grupie z t(14;16). Pacjenci z t(14;20) byli 1,5-razy częściej leczeni na bazie IMiD+PI niż pacjenci z t(14;16). Nie było natomiast różnic w odsetku pacjentów który został poddany procedurze ASCT, podwójnego ASCT czy allogenicznego SCT. Przeżycia pomiędzy grupami nie różniły się istotnie statystycznie. Dla pacjentów z t(14;20) mediana OS wynosiła 54,0 miesiące (95% CI 34,4- 54,0), natomiast mediana PFS wynosiła 16,6 miesięcy (95% CI 4,0-30,0). Czasy przeżycia nie różniły się także przy podziale na podgrupy względem stopnia zaawansowania choroby ISS i zastosowania ASCT. Analiza całej grupy pacjentów MAF wykazała, że u chorych którzy dodatkowo mieli delecję chromosomu 17p mediana OS była niższa niż u osób bez tej delecji (odpowiednio mediana OS 26,7 miesięcy; 95% CI 18,0-101,0 vs 50,1 miesięcy; 95% CI 46,5-69,5; $p = 0,002$). Czasy przeżycia różniły się w zależności od stopnia zaawansowania choroby według ISS ($p < 0,0001$). Wykazano, że u pacjentów którzy zostali poddani ASCT mediana OS jest wyższa niż u osób bez ASCT (60,0 miesięcy; 95% CI 47,0-101,0 vs 37,9 miesięcy; 95% CI 23,3-47,0), zwłaszcza jeśli ASCT było wykonane dwukrotnie (mediana 107,0 miesięcy; 95% CI 101,0-107,0; $p < 0,0001$). W analizie wieloczynnikowej wykazano rokowniczą wartość zmian osteolitycznych (HR 1,54; 95% CI 1,09-2,17; $p = 0,04$) i ISS 3 (HR 1,95; 95% CI 1,38-2,74; $p = 0,001$) w przewidywaniu krótszego PFS, z kolei krótsze OS było związane wyłącznie z ISS 3 (HR 1,89; 95% CI 1,24-3,19; $p = 0,005$). Obecność t(14;20) nie wpływała na przeżycie w grupie pacjentów MAF.

Podsumowanie

W przedstawionych pracach zebrano największe jak dotychczas opublikowane grupy pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i rzadkimi translokacjami t(14;16) i t(14;20). Mediana PFS wyniosła 24,9 miesięcy dla t(14;16) oraz 16,6 miesięcy dla t(14;20). Z kolei mediana OS wyniosła 49,0 miesięcy dla t(14;16) i 54,0 miesiące dla t(14;20). Obie translokacje wykazują podobne implikacje prognostyczne, co może być związane ze zbliżonym mechanizmem ich działania. Translokacje te powinny być brane pod uwagę w równym stopniu we wszystkich skalach prognostycznych dla szpiczaka plazmocytoowego, które obejmują zmiany cytogenetyczne. Dodatkowo pacjenci po ASCT wykazywali lepsze przeżycia w obu grupach, zwłaszcza, jeżeli procedura ASCT była wykonywana dwukrotnie.

Summary

Introduction

This monography consists of two publications concerning the prognostic impact of translocations involving MAF (*musculoaponeurotic fibrosarcoma*) genes, namely translocations t(14;16) and t(14;20), in newly diagnosed multiple myeloma patients. The aim of the study was to present clinical characteristics and survival outcomes on a large group of patients with those translocations. Translocation t(14;16) and t(14;20) are thought to be indicative of higher-risk with unfavorable survival, however, the available data on the prognostic value of MAF aberrations originated from relatively few studies with small sample sizes, therefore their impact remains controversial. Moreover, available data on MAF translocations consists mostly of clinical trials results, where patients were preselected and the treatment options were limited, therefore the full spectrum of clinical and survival characteristics of this group of patients was never presented. MAF translocations are relatively rare (<5%), which prompted us to design a multicenter retrospective study to collect a large group of real-world patients.

Materials and Methods

Patients with MM diagnosed between October 2005 and January 2018, testing positively for t(14;20) or t(14;16) by the fluorescence in situ hybridization (FISH) in bone marrow plasma cells (CD138+) were identified from the medical records at 29 participating institutions in Belgium, Czech Republic, Germany, Hungary, Israel, Italy, Poland, Romania, Spain, Hong Kong and the United States. Patient demographics were abstracted from the medical records of patients. The list of analyzed parameters included: age at diagnosis, sex, ethnicity, heavy and light chain isotype, symptoms at diagnosis (anemia, renal failure, osteolytic lesions, hypercalcemia), laboratory results (serum concentrations of hemoglobin, calcium, albumin, β_2 -microglobulin, creatinine), disease stage according to International Staging System (ISS) and Revised ISS (R-ISS) classification system, and the presence of additional cytogenetic abnormalities, as well as first-line treatments (including the use of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation [ASCT]), responses to treatment, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Categorical response was assessed using the International Myeloma Working Group criteria. OS was defined as the time from myeloma diagnosis to last follow-up or death, and PFS as the time from myeloma diagnosis to the date of progression, relapse or death from any cause. The study protocol was reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University. Statistical analysis was performed with STATISTICA 13.3 (StatSoft, Tulsa, OK). Results obtained were subsequently discussed in relation to the literature data.

Results

In the study No. 1 we showed clinical characteristics and survival outcomes of 223 patients with t(14;16). Median OS was 49.0 months (95% confidence interval [CI] 39.0-65.9), whereas PFS was 24.9 months (95% CI 18.3-30.1). Mean age was 61.8 \pm 10.6 years, females predominated (1.5:1). Over 24% of patients presented initially with renal impairment, 56% had anemia, 52% presented diffused osteolytic lesions. Induction therapy included mostly immunomodulatory drug (IMiD; 51% of patients) and/or proteasome inhibitor (PI; 79% of patients). ASCT was used in 42% of patients. OS differed with regard to ISS stage and the use of ASCT. Median OS in the R-ISS 2 group was 80.8 months (95% CI 54.7-134.0), whereas in the R-ISS 3 group only 25.0 months (95% CI 22.0-39.2; $p < 0.001$). Median OS in ASCT group was 84.0 (95% CI 54.0-101.0) versus 39.2 months (95% CI 25.0-49.0) in the non-ASCT group ($p = 0.0028$). On the multivariate PFS analysis, R-ISS 3 was the only independent predictor for worse PFS (hazard ratio [HR] 2.43; 95% CI 1.60-3.68; $p < 0.0001$). Worse OS was predicted by the age > 60 years (HR 1.65; 95% CI 1.05-2.58), as well as R-ISS 3 (vs. R-ISS 2; HR 2.59; 95% CI 1.59-4.24).

In the study No. 2 we showed the results of 31 patients with t(14;20) in comparison to translocation t(14;16). There were no significant intergroup differences with regard

to clinical characteristics. Mean age of t(14;20) patients was 63.4±12.9 years, females also predominated (1.4:1). Gain1q21 was more often present in the t(14;20) group than in t(14;16). Patients with t(14;20) were 1.5-fold more often treated with the combination of both IMiD and PI than the t(14;16) group. There were no intergroup differences with regard to the use of ASCT, tandem ASCT and allogeneic SCT. In terms of survival, no intergroup differences were observed. Median OS for t(14;20) was 54.0 months (95% CI 34.4-54.0), median PFS was 16.6 months (95% CI 4.0-30.0). The survival estimates between the t(14;20) and t(14;26) groups did not differ in analyses stratified by ISS and ASCT. The MAF patients with additional 17p deletion had shorter median OS than patients without this cytogenetic abnormality (26.7 months; 95% CI 18.0-101.0 versus 50.1 months; 95% CI 46.5-69.5; respectively, p=0.002). PFS and OS differed with regard to ISS stage and the use of ASCT. According to the use of single or double ASCT, no PFS differences were observed. However, double ASCT was superior to single ASCT with regard to OS (median 107 months; 95% CI 101-107 versus 60 months; 95% CI 47.0-101.0; p<0.0001). Furthermore, patients undergoing single ASCT exhibited better OS than those who did not undergo ASCT (median 37.9 months; 95% CI 23.3-47.0). Presence of lytic lesions and ISS 3 were associated with higher risk of progression (HR 1.54; 95% CI 1.09-2.17; p=0.04 and HR 1.95; 95% CI 1.38-2.74; p=0.001; respectively). ISS 3 was associated with shorter OS (HR 1.89; 95% CI 1.24-3.19; p=0.005). Presence of t(14;20) was not associated with better or worse survivals.

Conclusions

To the best of our knowledge, these publications present the largest groups of myeloma patients with rare translocations t(14;16) and t(14;20). For t(14;16) the median PFS was 24.9 months and median OS was 49.0 months; for t(14;20) median PFS was 16.6 months and median OS was 54.0 months. Both translocations seem to have a similar implication for prognosis in addition to their similar mechanism. The t(14;20) should be considered as an adverse factor of equal prognostic implication as the t(14;16) abnormality in the staging systems. Myeloma patients with MAF translocations who received double ASCT display superior OS in this retrospective dataset.