

## Informationen zum Multiplen Myelom und zu MGUS

Aus **zytogenetischer Sicht** können 2 große Gruppen von **Multiplen Myelomen** unterschieden werden: die **hyperdiploide Gruppe** und die **hypodiploide/pseudodiploide Gruppe** (auch als nicht-hyperdiploide Gruppe bezeichnet). Die hyperdiploide Gruppe ist charakterisiert durch multiple Trisomien und eine niedrige Inzidenz von IGH-Translokationen. Kürzlich wurde diese in zwei Subgruppen unterteilt: eine sogenannte klassische hyperdiploide Gruppe, die durch Trisomien der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21 charakterisiert und mit einer günstigen Prognose assoziiert ist, sowie eine zweite Gruppe, bei welcher keine Trisomien der Chromosomen 7 und 11, jedoch ein 1q Zugewinn und eine 13q-Deletion beobachtet werden und die mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf einhergeht (Zhou et al., Leukemia 2009).

Die hypodiploide/pseudodiploide Gruppe ist gekennzeichnet durch eine hohe Inzidenz von IGH-Translokationen sowie Chromosomenverlusten bevorzugt der Chromosomen 13, 14, 16 und 18. Nach den bisher vorliegenden Daten sind hypodiploide/pseudodiploide Multiple Myelome mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf assoziiert.

Im einzelnen:

- **IGH-Rearrangements** gehören zu den häufigsten strukturellen Aberrationen beim Multiplen Myelom. Verschiedene Translokationspartner sind bekannt. Zu den häufigsten gehören CCND1 (11q13), FGFR3 (4p16) und MAF (16q23). Erste Daten deuteten auf eine günstigere Prognose des **IGH-CCND1-Rearrangements** (t(11;14)(q13;q32)) vor allem nach intensiver Therapie hin, andere Studien zeigten dagegen eine intermediäre Prognose.
- Das Vorliegen eines **IGH-FGFR3-Rearrangements** (t(4;14)(p16;q32)) bzw. eines **IGH-MAF-Rearrangements** (t(14;16)(q32;q23)) ist mit einem eher ungünstigen Krankheitsverlauf - auch nach autologer Transplantation - assoziiert. IGH-FGFR3- und IGH-MAF-Rearrangements finden sich außerdem häufig zusammen mit 13q-Deletionen.
- **13q-Deletionen** werden mittels Chromosomenanalyse bei ca. 15% der Patienten mit Multiplen Myelom bei Diagnose beobachtet, während sie mittels Interphase-FISH bei 39-54% der Patienten gefunden werden. Diese Unterschiede beruhen darauf, dass in der Chromosomenanalyse nur die Multiplen Myelome analysiert werden können, die in vitro eine hohe Proliferationsaktivität aufweisen, während mittels Interphase-FISH auch **nicht** proliferierende Plasmazellen erfasst werden. Verschiedene Studien haben eine Assoziation zwischen 13q-Deletionen und einem ungünstigen Krankheitsverlauf gezeigt. Der negative prognostische Effekt ist jedoch deutlicher, wenn die 13q-Deletion mittels Chromosomenanalyse nachgewiesen wurde. Eine Studie an 260 Patienten (Therapie: 6x alternierende Zyklen VBCMP/VBAD gefolgt von einer Hochdosis-Therapie – Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von autologer SCT) deutet darauf hin, dass 13q-Deletionen als **alleinige** Veränderung keinen negativen prognostischen Faktor darstellen sondern nur in Kombination mit anderen genetischen Veränderungen (IGH-FGFR3-Rearrangement, IGH-MAF-Rearrangement, andere IGH-Rearrangements mit Ausnahme von IGH-CCND1, TP53-Deletion) (Gutiérrez et al., Leukemia 2007). In einer weiteren Studie, in welcher die Patienten mit autologer SCT behandelt wurde, zeigte sich ebenfalls, dass 13q-Deletionen in einer multivariaten Analyse keinen Einfluß auf das Überleben hatten (Neben et al., Haematologica 2010). Insbesondere ist die prognostische Bedeutung von kleinen Subklonen mit 13q-Deletion bisher unklar.
- **17p-Deletionen** (TP53-Deletionen) sind nach den bisher vorliegenden Daten mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert. Eine neue Studie gibt erste Hinweise, dass Patienten mit 17p-Deletion von Bortezomib-haltigen Protokollen profitieren (Neben et al. Blood 2012).
- **1q-Zugewinne** finden sich bei bis zu 45% der Patienten mit MM. Zugewinne und Amplifikationen von 1q21 sind mit einer Krankheitsprogression assoziiert.
- **16q-Deletionen** werden bei ca. 20% der MM beobachtet und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.
- **CMYC-Rearrangements, CYMC-Amplifikationen:** bei 5-15% der MM, Prognose: ungünstig

Mittels SNP-Array Analysen wurden in einer Untersuchung von 192 neu diagnostizierten MM-Patienten 3 genetische Regionen als unabhängig prognostisch relevant identifiziert: Zugewinne von 5q31 als günstig und Zugewinne von 1q23 sowie 12p13-Deletionen als ungünstig (Avet-Loiseau et al. JCO 2009).

### Zusammenfassung:

Zur Identifizierung der **Hochrisiko-Gruppe** werden aus zytogenetischer Sicht aktuell folgende Kriterien vorgeschlagen: das Vorhandensein einer der folgenden Parameter: t(4;14), t(14;16), t(14;20), TP53-Deletion nachgewiesen mittels FISH. Außerdem der Nachweis von Aneuploidie bzw. 13q-Deletion mittels Chromosomenanalyse. Diese Klassifikation erlaubt die Identifizierung der meisten der ca. 25% MM-Patienten mit aktuell ungünstiger Prognose. Die übrigen 75% Patienten mit MM zeigen ein günstigeres Ansprechen auf die heute üblichen Therapien und sind charakterisiert durch ein Fehlen der oben genannten negativen Faktoren bzw. das Vorhandensein von Hyperdiploidie, oder einer t(11;14) oder t(6;14) (Stewart et al., Leukemia 2007, Kumar S et al. Mayo Clin Proc 2009, Munshi NC et al. Blood 2011).

### Zu MGUS:

Die bei Multiplen Myelomen beobachteten genetischen Veränderungen finden sich, wenn auch mit z.T. unterschiedlicher Häufigkeit, auch bei MGUS. IGH-Translokationen werden bei ca. 40-50% der Patienten mit **MGUS** beobachtet. Die häufigsten Translokationen sind t(11;14)(q13;q32)/IGH-CCND1-Rearrangement (20%), t(4;14)(p16;q32)/IGH-FGFR3-Rearrangement (2%) und t(14;16)(q32;q23)/IGH-MAF-Rearrangement (1%) (Bacher et al. Cancer Genet Cytogenet 2010). Nach den bisher vorliegenden Daten scheint es sich hierbei um initiiierende Ereignisse der MGUS und nicht um Progressionsmarker zum MM zu handeln. Die andere Hälfte der MGUS ist durch hyperdiploide Karotypen gekennzeichnet. 13q-Deletionen finden sich bei MGUS seltener als bei MM (Nachweis mittels FISH bei 20 vs 40-50%). Es ist bisher unklar, ob 13q-Deletionen auf einen ungünstigen Krankheitsverlauf bei MGUS hinweisen.