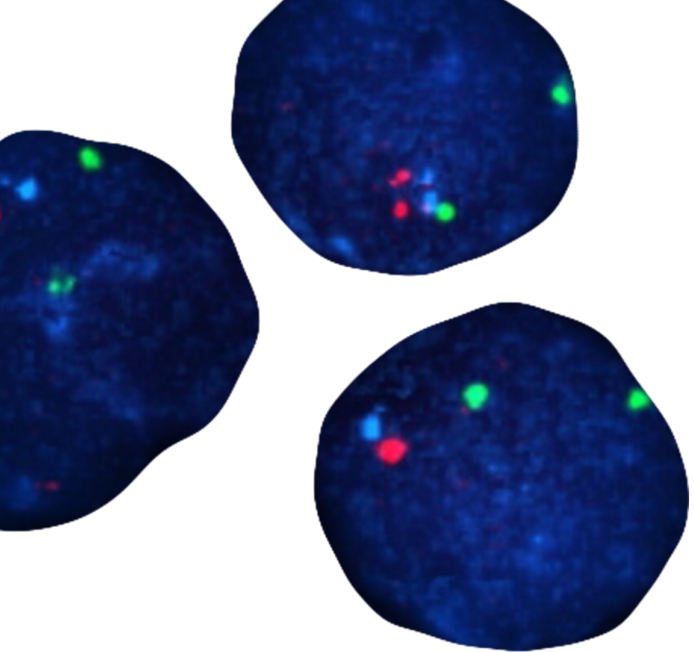




Litningabreytileiki (FISH niðurstöður) hjá sjúklingum með mergæxli

2015 - 2021

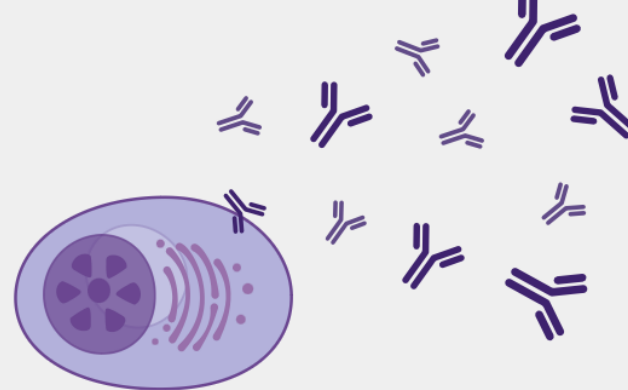
Anna Karen Richardson

Aðalleiðbeinandi: *Sigurður Yngvi Kristinsson*

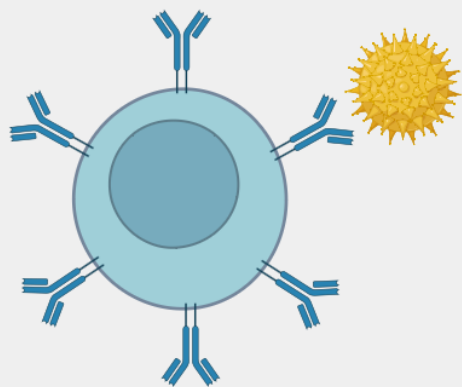
Meðleiðbeinendur: *Sæmundur Rögnvaldsson og Sigrún Þorsteinsdóttir*

Mergæxli (Multiple myeloma, MM)

Stökkbreytingar og
mótefnaflokkavíxl

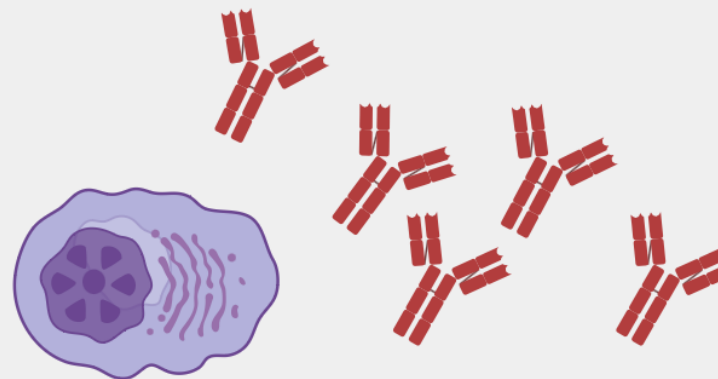


Heilbrigð plasmafruma framleiðir
mótefni gegn meinvaldi í beinmerg
og seytir út í blóðið

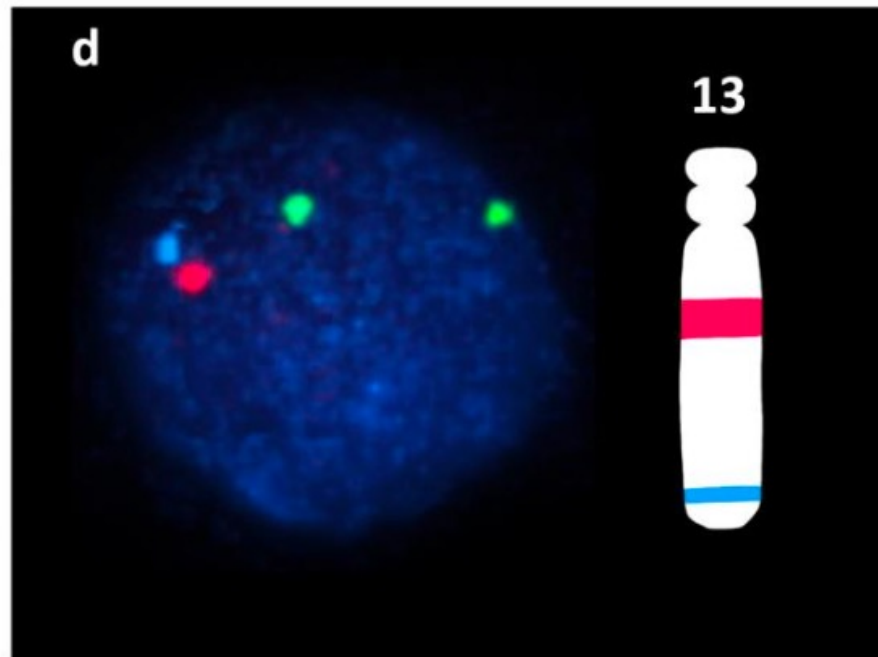
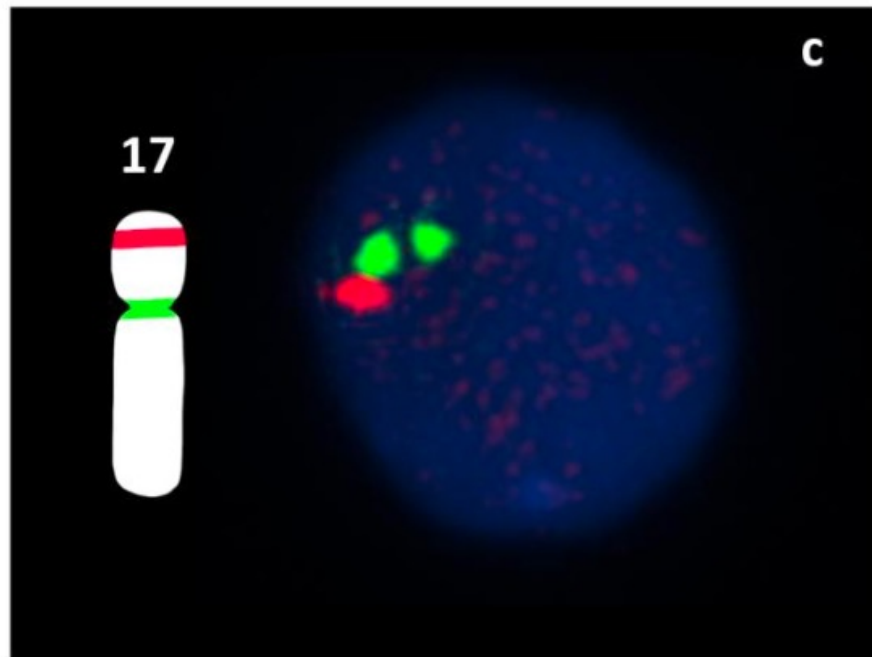
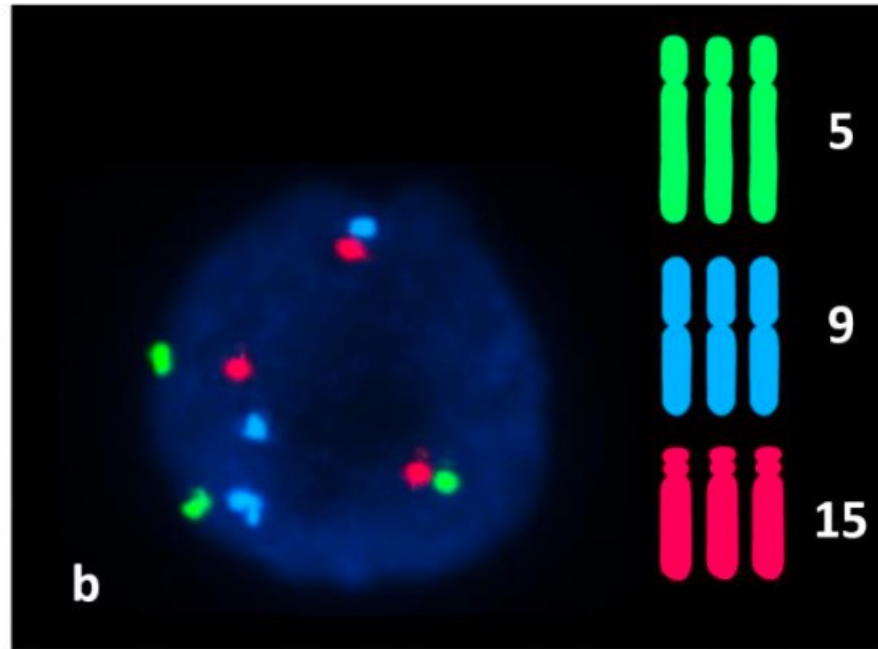
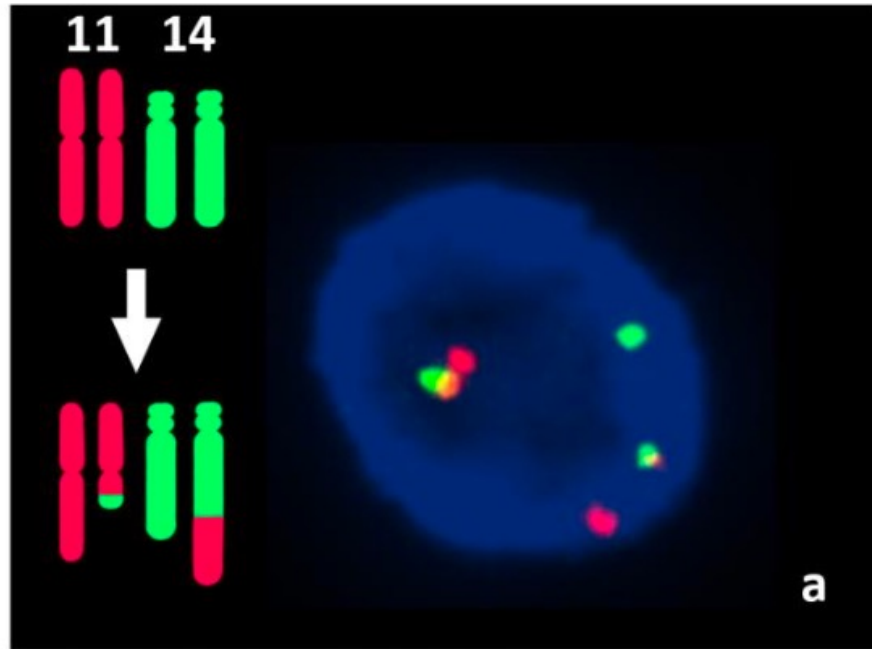


B-fruma hittir
mótefnavaka/meinvald

Stökkbreytingar og
mótefnaflokkavíxl
misheppnast



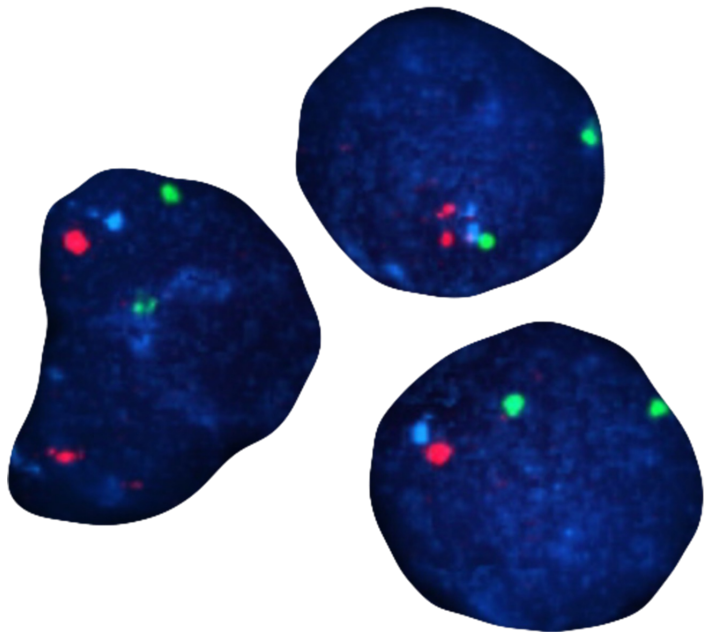
Einstofna mergæxlisfruma framleiðir
einstofna mótefni / M-prótein /
paraprótein í beinmerg og seytir út í
blóðið



Litningar og meinmyndun mergæxlis

Yfirfærslur: ~50% einstaklinga

Oflitnun: ~50% einstaklinga



Áhættuflokkun	Litningabreytileiki
Meðaláhættu (<i>e. standard risk</i>):	Oflitnun/prístæður t(6;14) del(13q)
Hærri meðaláhættu (<i>e. intermediate risk</i>):	t(11;14)
Hááhættu (<i>e. high risk</i>):	t(4;14) t(14;16) t(14;20) del(17p) del(17p) del(1p) amp(1q)/gain(1q)

Skammstafanir: t(x;x) = yfirfærsla; del(x) = brottfall;
amp/gain(x) = mögnun.

Tafla1: Áhættuflokkun litningabreytileika.

Stigun og meðferð

ISS stigunarkerfi		R-ISS stigunarkerfi	
Stig 1	$\beta 2M^a < 3,5$ og Albúmín ^b ≥ 35	Stig 1	ISS stig 1 og meðaláhættu litningabreytileiki ^c og eðlilegt LDH
Stig 2	Hvorki ISS stig 1 né stig 3	Stig 2	Hvorki R-ISS stig 1 né stig 3
Stig 3	$\beta 2M^a > 5,5$	Stig 3	ISS stig 3 og annað hvort hááhættu litningabreytileiki eða hátt LDH gildi

^a $\beta 2m$ = $\beta 2$ míkroglóbúlín í sermi, mg/L. ^b albúmín í sermi, g/L. ^c sjá töflu 4. Tafla unnin upp úr Palumbo et al. 2015⁹

Tafla 2: Eldra (ISS) og núverandi (R-ISS) stigunarkerfi mergæxlis

Markmið

- I. Hversu oft eru litningarannsóknir gerðar og hverjir eru áhrifaþættir þess að þær séu gerðar?
- II. Hver er dreifing litningabreytileika hjá íslenskum sjúklingum og hvernig breytist dreifing litningabreytileika í mergæxli eftir aldri, kyni og sjúkdómsstigi?
- III. Hver eru áhrif litningabreytileika á lifun og endurkomu sjúkdóms hjá íslenskum mergæxlissjúklingum?

Aðferðir

Allir sjúklingar greindir með mergæxli á árunum 2015 til og með 2021

Fjölbreytu tvíkosta aðhvarfsgreining

- Áhrif kyns, aldurs, búsetu, færnistigs og sjúkdómsstigun á hvort FISH hafi verið gert
- Þátttakendur í lyfjarannsókn **útilokaðir úr þessari greiningu.**
- Upplýsingar um búsetu einstaklinga sem greindust 2021 vantaði einnig og því voru þeir einnig **útilokaðir úr þessari greiningu.**

Litningabreytileikar flokkaðir niður í

- Hááhættubreytileika
- Meðaláhættubreytileika
- Engan greinanlegan breytileika

Lifun og sjúkdómsfrí lifun

- Kaplan-Meier
- Log-rank

Niðurstöður

Í heildina greindust **153 einstaklingar** með mergæxli á tímabilinu.

- 16 af þeim voru þátttakendur í lyfjarannsókn Blóðskimunar til bjargar -> 137 sjúklingar utan lyfjarannsóknar
- Meðalaldur var **73 ára** en fólk greindist á aldrinum 35 ára til 97 ára
- 57.5% einstaklinganna voru karlkyns

76 FISH rannsóknir voru gerðar við greiningu (50%)

- 16 af þeim voru í þátttakendur lyfjarannsóknar Blóðskimunar til bjargar
- 60/137 (44%) sjúklinga utan lyfjarannsóknar



	Allir (N=153)		FISH gert (N=76)	
	FISH ekki gert (n=77)	FISH gert (n=76)	Þátttakendur lyfjarannsókna (N=16)	Utan lyfjarannsókna (N=60)
Aldur við greiningu				
Meðaltal (s)	77.6 (9.16)	62.3 (12.7)	68.5 (8.39)	60.6 (13.2)
Karlkyn	44 (57.1%)	44 (57.9%)	12 (75.0%)	32 (53.3%)
Búseta				
> 1 klst frá LSH	21 (27.3%)	10 (13.2%)	2 (12.5%)	8 (13.3%)
vantar gögn	19 (24.7%)	13 (17.1%)	3 (18.8%)	10 (16.7%)
ISS stage				
I	10 (13.0%)	27 (35.5%)	9 (56.3%)	18 (30.0%)
II	12 (15.6%)	11 (14.5%)	3 (18.8%)	8 (13.3%)
III	12 (15.6%)	11 (14.5%)	0 (0%)	11 (18.3%)
vantar gögn	43 (55.8%)	27 (35.5%)	4 (25.0%)	23 (38.3%)
Færnistig				
0	22 (28.6%)	41 (53.9%)	8 (50.0%)	33 (55.0%)
1	16 (20.8%)	14 (18.4%)	3 (18.8%)	11 (18.3%)
2	8 (10.4%)	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1.7%)
3	12 (15.6%)	8 (10.5%)	1 (6.3%)	7 (11.7%)
4	3 (3.9%)	2 (2.6%)	0 (0%)	2 (3.3%)
vantar gögn	16 (20.8%)	10 (13.2%)	4 (25.0%)	6 (10.0%)

Tafla 3: Aldur, kyn, búseta, sjúkdómsstig sjúklinga með FISH og án FISH.

Niðurstöður: Hversu oft eru litningarannsóknir gerðar?



Breytur	GH [95% ÖB]	P-gildi	Breytur leiðrétt fyrir	Fjöldi sjúklinga í greiningu (fjöldi/127)
Kvenkyn	0.87 [0.33, 2.2]	0,77	aldur, búseta	108
Hækkandi aldur	0.34 [0.15, 0.65]	0.003	búseta, færnistig, kyn, ISS stig	50
Færnistig lágt (ECOG<2)	0.73 [0.15, 3.6]	0,7	aldur, ISS stig	59
ISS stig 1	1.33 [0.35, 4.95]	0.67	aldur, færnistig	59
Búseta <1 klst frá LSH	4.27 [1.38, 1.54]	0,02	aldur, kyn	108

Tafla 3: Fjölbreytu tvíkosta aðhvarfsgreining á tengslum aldurs, kyns, búsetu, sjúkdómsstigs, færnistigs og þess hvort litningarannsókn sé gerð. LSH=Landspítali Háskólasjúkrahús; GH = gagnlíkindahlutfall; ÖB = öryggisbil

Litningarannsókn (FISH) ekki gerð

- Hærri meðalaldur
- Bjuggu fjær Landspítalanum

Niðurstöður: Dreifing litningabreitileika

Litningabreytileiki:	t(4;14)	t(14;16)	t(11;14)	del(13q)	del(17p)	Enginn LB
Fjöldi (hlutfall sjúklinga)	(n = 19)(25%)	(n = 5)(7%)	(n = 3)(4%)	(n = 40)(53%)	(n = 12)(16%)	(n = 25)(33%)
Aldur við greiningu						
Meðaltal (σ)	64.4 (11.4)	56.6 (16.5)	59.7 (7.02)	63.1 (11.3)	64.8 (11.4)	60.0 (14.7)
Karlkyn						
	10 (52.6%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	21 (52.5%)	6 (50.0%)	19 (76.0%)
M-prótein styrkur						
Meðaltal (σ)	34.4 (24.7)	49.7 (42.0)	19.7 (7.35)	31.3 (21.7)	35.8 (18.9)	26.8 (13.7)
ISS stig						
I	4 (21.1%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	12 (30.0%)	4 (33.3%)	12 (48.0%)
II	3 (15.8%)	1 (20.0%)	0 (0%)	9 (22.5%)	2 (16.7%)	1 (4.0%)
III	3 (15.8%)	1 (20.0%)	0 (0%)	7 (17.5%)	3 (25.0%)	2 (8.0%)
LDH						
Meðaltal (σ)	186 (42.4)	187 (56.2)	147 (20.5)	223 (164)	227 (75.1)	180 (34.3)
≥205 UL	4 (21.1%)	2 (40.0%)	0 (0%)	12 (30.0%)	5 (41.7%)	3 (12.0%)
BMPC hlutfall ≥60%	4 (21.1%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (20.0%)	2 (16.7%)	9 (36.0%)
Aðrir litningabreytileikar						
t(4;14)	-	2	0	14	0	-
t(14;16)	-	-	0	3	1	-
t(11;14)	-	-	-	1	1	-
del(13q)	-	-	-	-	9	-
del(17p)	-	-	-	-	-	-

- del13q algengasta breytingin
- Hæstur aldur í del17p
- M-prótein styrkur hæstur í t(14:16)
- Flestir á stigi III við greiningu í del17p

Tafla 4: Dreifing litningabreytileika hjá íslenskum sjúklingum með mergæxli á árunum 2015-2021 og áhrif mismunnandi þátta á hana. ISS= Alþjóðlega stigunarkerfið, BMPC=bone marrow plasma cell (hlutfall plasmafrumna í merg), t(x;x) = yfirfærslur, del(x) = brottfall

Niðurstöður: Dreifing litningabreytileika



Hááhættu breytileikar → 33 (43%)

Meðaláhættu breytileikar → 18 (24%)

Engin breytileiki greinanlegur → 25 (33%)

Niðurstöður: Dreifing litningabreytileika

	Hááhættu LB (n=33)	Meðaláhættu LB (n=18)	Enginn LB (n=25)	Allir (N=76)
Aldur við greiningu				
Meðaltal (σ)	64.1 (12.1)	61.9 (10.6)	60.0 (14.7)	62.3 (12.7)
Karlkyn	16 (48.5%)	9 (50.0%)	19 (76.0%)	44 (57.9%)
CRAB	22 (66.7%)	15 (83.3%)	22 (88.0%)	59 (77.6%)
C = Blóðkalsíumhækkun	3 (9.1%)	4 (22.2%)	2 (8.0%)	9 (11.8%)
R = Nýrnabilun	5 (15.2%)	3 (16.7%)	2 (8.0%)	10 (13.2%)
A = Blóðleysi	9 (27.3%)	7 (38.9%)	3 (12.0%)	19 (25.0%)
B = Beinaúrátur	19 (57.6%)	14 (77.8%)	20 (80.0%)	53 (69.7%)
ISS stig				
I	9 (27.3%)	6 (33.3%)	12 (48.0%)	27 (35.5%)
II	5 (15.2%)	5 (27.8%)	1 (4.0%)	11 (14.5%)
III	7 (21.2%)	2 (11.1%)	2 (8.0%)	11 (14.5%)
vantar gögn	12 (36.4%)	5 (27.8%)	10 (40.0%)	27 (35.5%)

Niðurstöður: Áhrif litningabreytileika á lifun og endurkomu sjúkdóms?

Sjúkdómsfrí lifun (tími að endurkomu sjúkdóms):

- Hááhættu hópur: miðgildi lifunar 2.69 ár
- Enginn LB hópur: miðgildi ekki náð (>50% einstaklinga ekki fengið endurkomu sjúkdóms)
- $p = 0,04$

	Hááhættu (n=33)	Meðaláhættu (n=18)	Enginn LB (n=25)	Allir með FISH (n=76)	Ekki með FISH (n=77)
Sjúkdómsfrí lifun					
1 ár (% [95% ÖB])	84.8 [73.5, 98.0]	94.4 [84.4, 100]	91.8 [81.6, 100]	89.5 [82.8, 96.6]	64.9 [55.1, 76.5]
3 ár (% [95% ÖB])	44.1 [26.1, 74.4]	63.0 [39.1, 100]	73.9 [56.0, 97,6]	58.8 [46.0, 7.51]	30.2 [21.1, 43.2]
5 ár (% [95% ÖB])	29.4 [13.6, 63.5]	50.4 [26.4, 96.2]	73.9 [56.0, 97,6]	48.0 [34.3, 67.2]	14.6 [7.33, 28.9]
Lifun					
1 ár (% [95% ÖB])	87.9 [77.4, 99.8]	100 [100, 100]	96.0 [88.6, 100]	93.4 [88.0, 99.2]	67.5 [57.8, 78.8]
3 ár (% [95% ÖB])	82.0 [68.1, 98.7]	94.4 [84.4, 100]	88.6 [74.3, 100]	87.1 [78.7, 96.4]	48.9 [38.7, 61.9]
5 ár (% [95% ÖB])	65.6 [45.7, 94.2]	94.4 [84.4, 100]	88.6 [74.3, 100]	77.9 [73.3, 64.8]	37.0 [26.9, 50.7]

- I. Minnihluti sjúklinga gengst undir FISH rannsókn á tímabilinu og þeir sem það gerðu eru yngri og búa nær höfuðborgarsvæðinu.
- II. Dreifing litningabreytileika er sambærileg fyrri rannsóknum.
- III. Lifun og sjúkdómsfrí lifun eftir áhættuflokkun litningabreytileika er sambærileg fyrri rannsóknum. Hááhættu breytileiki tengist styttra sjúkdómshlé.

Styrkleikar:

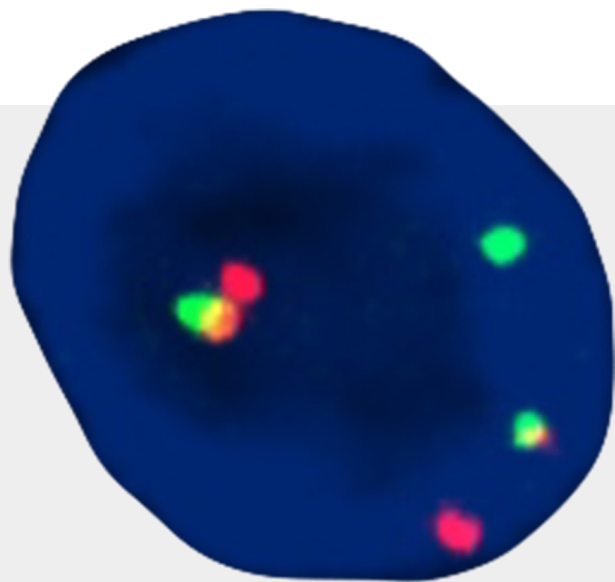
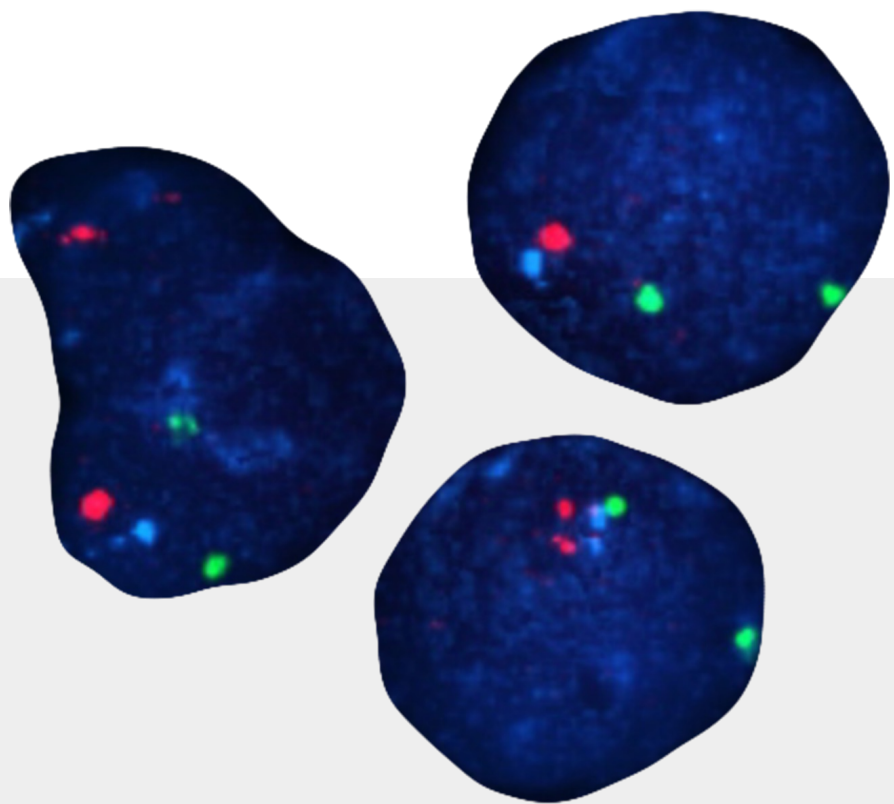
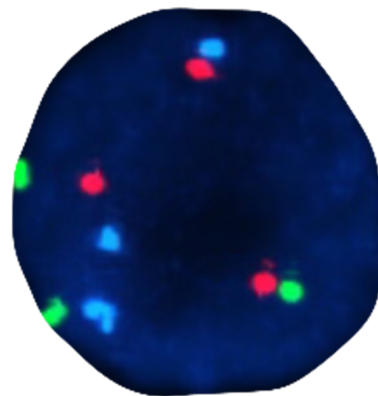
- Lýðgrunduð rannsókn
- Nær til allra sjúklinga á ákveðnu tímabili
- Gögn sett saman við stærra samnorrænt gagnasafn og rannsókn

Veikleikar:

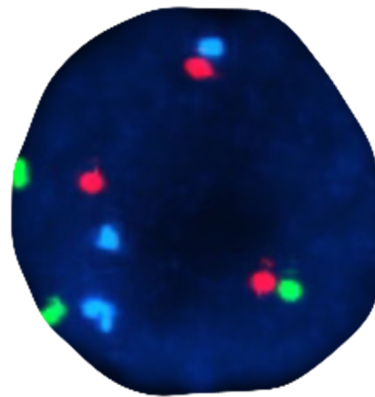
- Fámennt þýði
- Fáir einstaklingar með hvern litningabreytileika
- Ekki hægt að leiðrétta fyrir fylgisjúkdómum



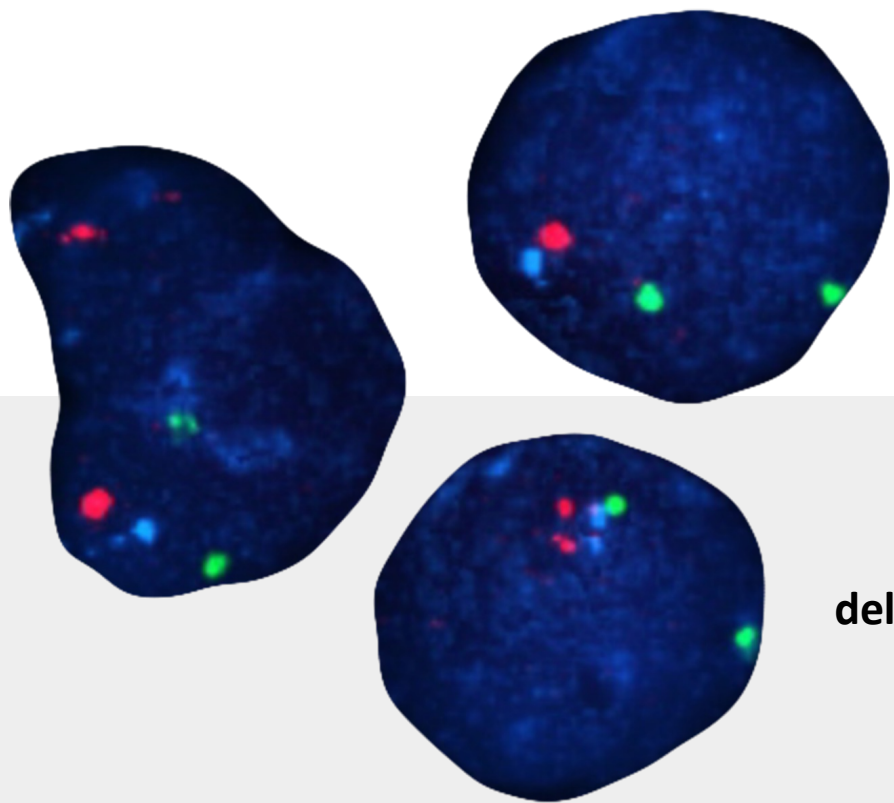
Spurningar?



Spurningar?

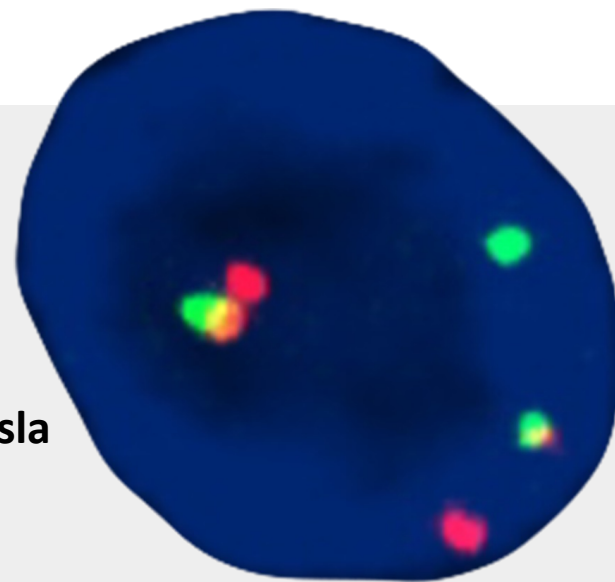


þrístæða

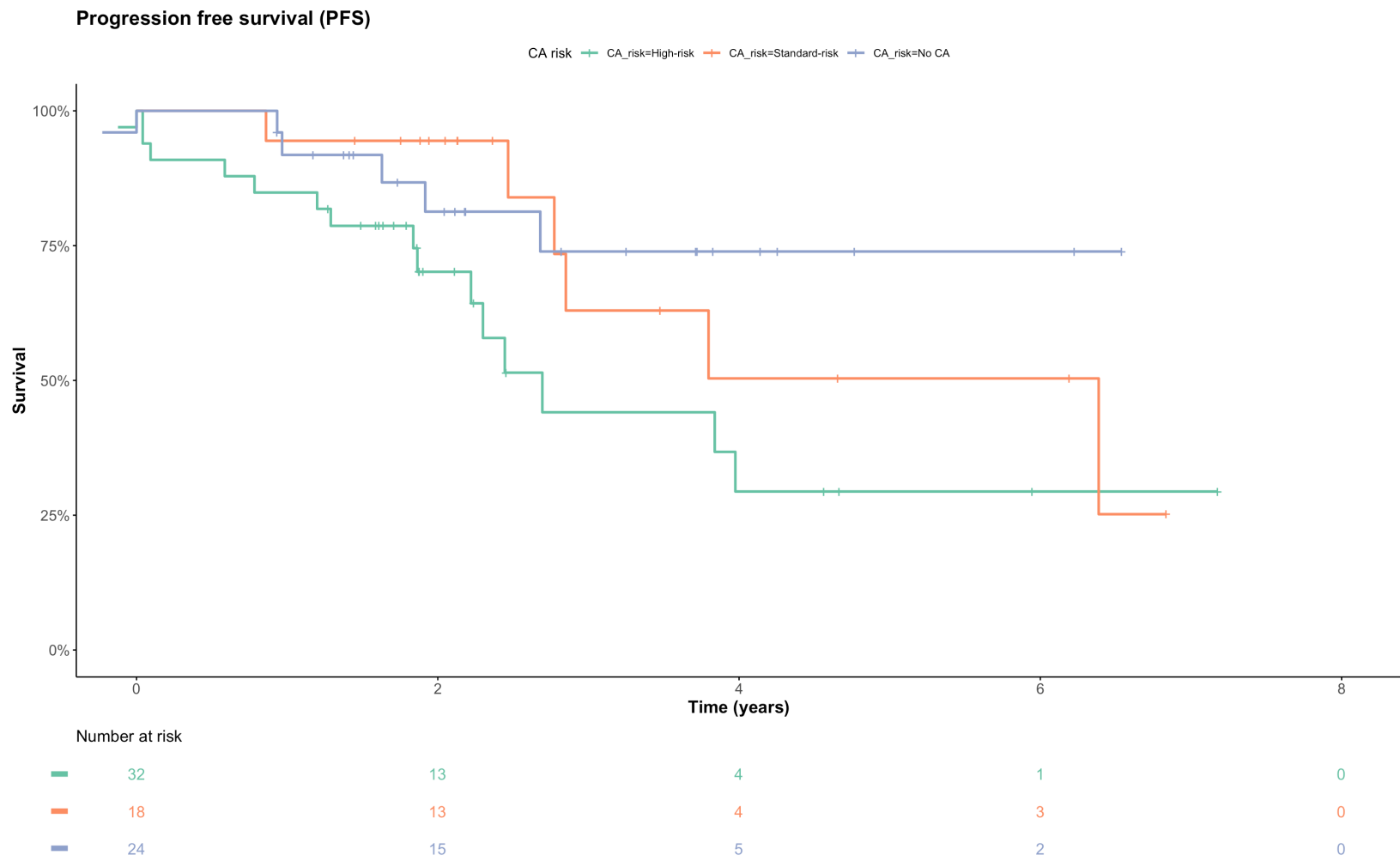


del13q

yfirfærsla



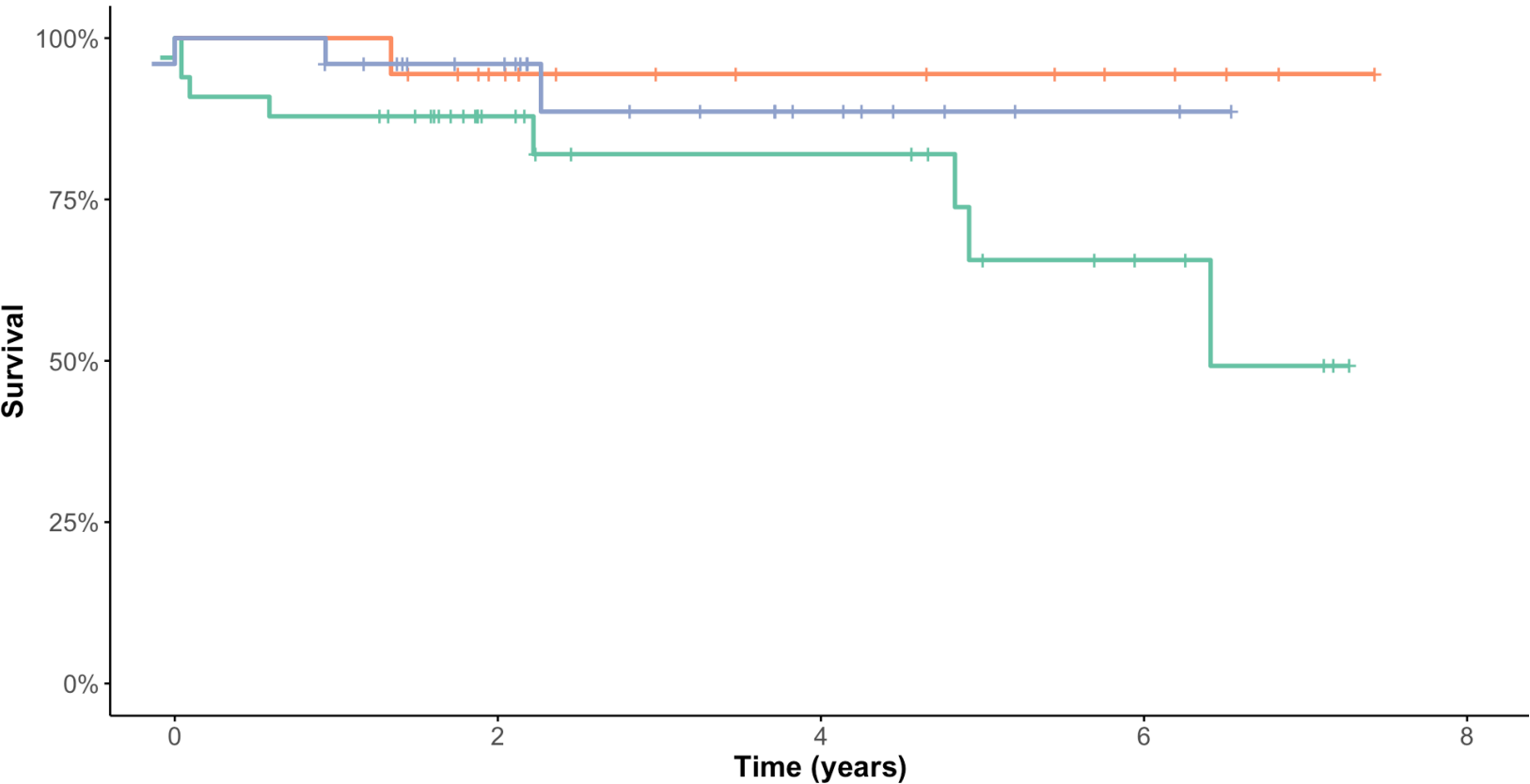
Aukaglærur: lifun





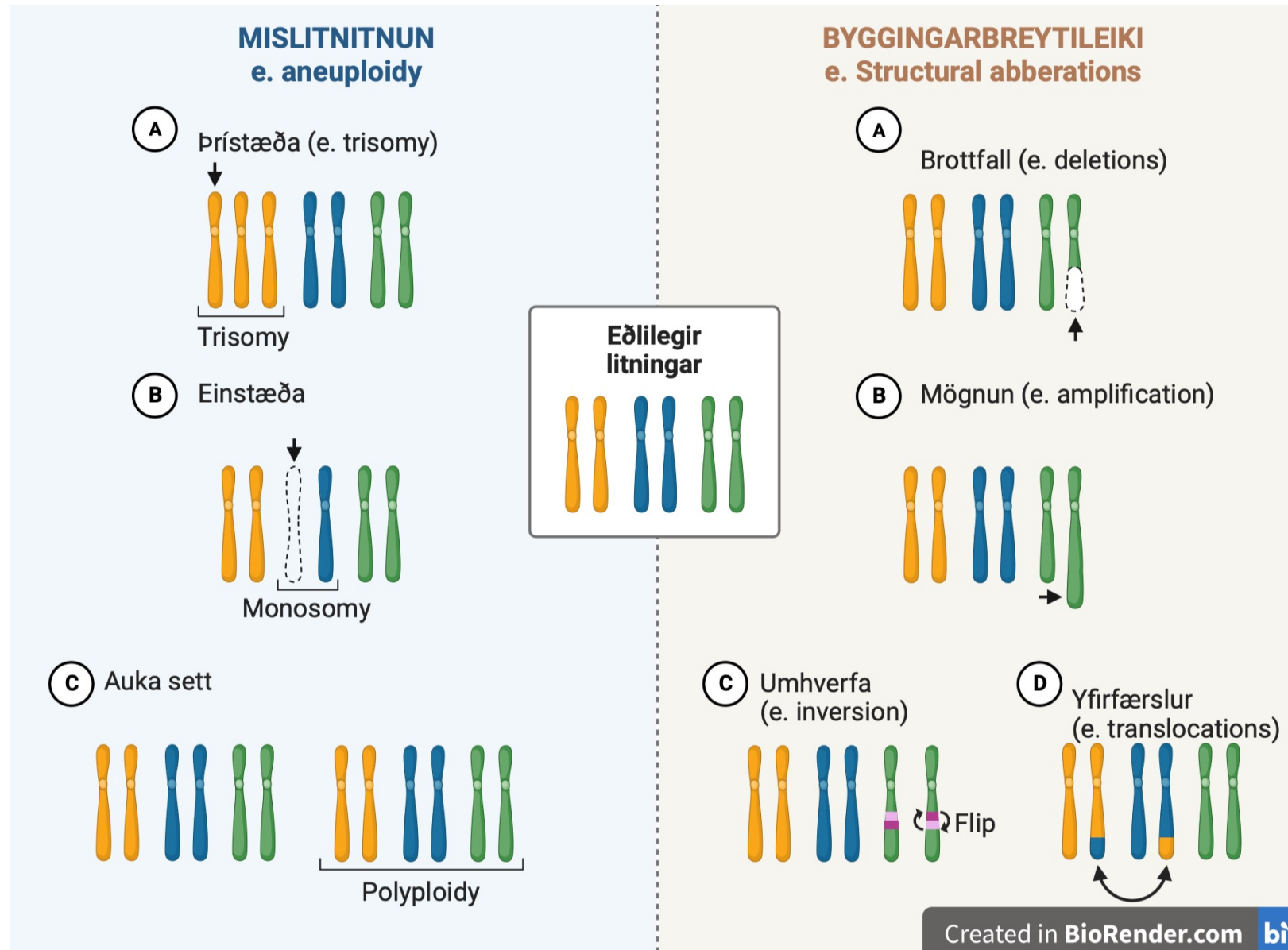
Overall survival (OS)

CA risk CA_risk=High-risk CA_risk=Standard-risk CA_risk=No CA



Number at risk

32	17	12	5	0
18	13	7	4	0
24	18	7	2	0



Aukagglærur:

	No FISH data	FISH data available	Overall
	(N=77)	(N=76)	(N=153)
Age at diagnosis			
Mean (σ)	77.6 (9.16)	62.3 (12.7)	70.0 (13.4)
Male sex	44 (57.1%)	44 (57.9%)	88 (57.5%)
Isotype			
IgG	42 (54.5%)	42 (55.3%)	84 (54.9%)
IgA	19 (24.7%)	17 (22.4%)	36 (23.5%)
IgM	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (0.7%)
LC	15 (19.5%)	17 (22.4%)	32 (20.9%)
M-protein concentration (g/l)			
Mean (σ)	27.3 (19.2)	30.0 (20.1)	28.6 (19.6)
CRAB positive	64 (83.1%)	59 (77.6%)	123 (80.4%)
HyperCalcaemia	14 (18.2%)	9 (11.8%)	23 (15.0%)
Renal insufficiency	26 (33.8%)	10 (13.2%)	36 (23.5%)
Anemia	17 (22.1%)	19 (25.0%)	36 (23.5%)
Bone lesions	49 (63.6%)	53 (69.7%)	102 (66.7%)
k/l ratio abnormal	54 (70.1%)	61 (80.3%)	115 (75.2%)
k/l ratio missing	16 (20.8%)	9 (11.8%)	25 (16.3%)
Biomarkers	34 (44.2%)	39 (51.3%)	73 (47.7%)
% BMPC > 60	16 (20.8%)	20 (26.3%)	36 (23.5%)
>1 lesion on MRI	7 (9.1%)	9 (11.8%)	16 (10.5%)
FLC ratio >100	21 (27.3%)	20 (26.3%)	41 (26.8%)
ECOG			
0	22 (28.6%)	41 (53.9%)	63 (41.2%)
1	16 (20.8%)	14 (18.4%)	30 (19.6%)
2	8 (10.4%)	1 (1.3%)	9 (5.9%)
3	12 (15.6%)	8 (10.5%)	20 (13.1%)
4	3 (3.9%)	2 (2.6%)	5 (3.3%)
Not able to assess	16 (20.8%)	10 (13.2%)	26 (17.0%)
ISS stage			
stage 1	10 (13.0%)	27 (35.5%)	37 (24.2%)
stage 2	12 (15.6%)	11 (14.5%)	23 (15.0%)
stage 3	12 (15.6%)	11 (14.5%)	23 (15.0%)
missing data	43 (55.8%)	27 (35.5%)	70 (45.8%)

