Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Sarah Goldman-Mazur

Prognostic role of clinical and cytogenetic factors in multiple myeloma

Kliniczne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytowym

Praca doktorska

Promotor: dr hab. med. Artur Jurczyszyn, prof. UJ

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki: dr hab. med. Tomasz Sacha, prof. UJ

Kraków, 2020

Składam serdeczne podziękowania

Panu Profesorowi Arturowi Jurczyszynowi,

dr n. med. Annie Waszczuk-Gajdzie,

zagranicznym Kolegom – Panom Profesorom Davidowi H. Vesole,

Jorge J. Castillo, Parameswaranowi Hariemu,

Adamowi J. Olszewskiemu, oraz Pani Profesor Irit Ivivi,

za zaangażowanie w powstanie tej pracy.

Rodzicom za wsparcie w wyborach życiowych.

Mojemu Mężowi za nieustanną inspirację i motywację.

SPIS TREŚCI

I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....4

Publikacje dodatkowe..... 5

II. Wstęp 6

III. Uzasadnienie i cel pracy.....12

IV. Publikacje 16

A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma 17

Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients……..24

V. Podsumowanie.....34

VI. Streszczenie 44

VII. Summary.....48

VIII. Piśmiennictwo.....52

IX. Oświadczenia współautorów.....57

I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. **Goldman- Mazur S**, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. ***Am J Hematol***. 2020 May;95(5):503-9. https://doi.org/10.1002/ajh.25758.

2. **Goldman- Mazur S,** Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. ***Leuk Lymphoma***. 2020 Apr 19:1-9. https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1749605

Publikacje dodatkowe

Całkowity *impact factor* doktorantki: 25,875

Następujące publikacje nie zostały opisane w poniższej dysertacji:

- **Goldman-Mazur S**, Wypasek E, Karpiński M, Stanisz A, Undas A. High detection rates of antithrombin deficiency and antiphospholipid syndrome in outpatients aged over 50 years using the standardized protocol for thrombophilia screening. ***Thromb. Res***. 2019;176; 67-73
- **Goldman S**, Frączek P, Szklanny K, Papuga-Szela E, Stanisz A, Undas A. Altered Plasma Clot Properties and Trauma-Related Venous Thromboembolism despite Thromboprophylaxis. ***Thromb. Haemost.*** 2018;118;654-663
- **Goldman S**, Prior SM, Bembenek JP, Niewada M, Broniatowska E, Członkowska A, Butenas S, Undas A. Activation of blood coagulation and thrombin generation in acute ischemic stroke treated with rtPA. ***J. Thromb. Thrombolysis.*** 2017;44; 362-370
- Czepiel J, **Goldman S**, Szlauer-Stefańska A, Mielimonka A, Biesiada G, Kalinowska-Nowak A, Wesełucha-Birczyńska A, Perucki W, Garlicki A. Delay in diagnosis and treatment of patients with cases of imported malaria in Poland - one center's experience. ***Family Med. Primary Care Rev***. 2017;19;93-97
- Kupis RW, **Goldman-Mazur S**, Polak M, Ząbczyk M, Undas A. Faster fibrin clot degradation characterizes patients with central pulmonary embolism at a low risk of recurrent peripheral embolism. ***Sci. Rep***. 2019;9;1-8
- Czepiel J, Dróżdż M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Aleksandra Mielimonka A, **Goldman S**, Wultańska D, Garlicki A, Biesiada G. Clostridium difficile infection: review**.** ***Eur J Clin Microbiol Infect Dis***. 2019;38;1211-1221
- Suska A, Rowczenio D, Jaszczyński J, Szot W, **Goldman-Mazur S**, Jurczyszyn A. Amyloidoza pęcherza moczowego - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. ***Hematologia***. 2018;9;330-335

II. Wstęp

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą rozrostową układu krwiotwórczego, dotykającą 4 na 100 000 osób rocznie (1). Stanowi 1-2% wszystkich schorzeń onkologicznych (2). Istotą tej patologii jest nowotworowy rozrost plazmocytów wytwarzających monoklonalne immunoglobuliny (Ig), zwane białkiem monoklonalnym. Najczęściej produkowana jest IgG (52% przypadków), rzadziej IgA (21%), czy same łańcuchy lekkie κ lub λ, tzw. białko Bence'a Jonesa (16%) (3). Do objawów towarzyszących rozpoznaniu szpiczaka plazmocytowego należą: bóle kostne (u 58% pacjentów), osłabienie (32%) i utrata masy ciała (24%), z kolei w badaniach laboratoryjnych obserwuje się niedokrwistość (73% pacjentów), podwyższony poziom kreatyniny (48%) czy hiperkalcemię (28%) (3). Komórki plazmocytowe proliferują w szpiku kostnym, wykazując działanie osteoklastyczne, co często prowadzi do nadmiernej destrukcji tkanki kostnej z powstawaniem zmian osteolitycznych. Niewydolność nerek, definiowana jako poziom kreatyniny powyżej 2 mg/dl, jest obecna u około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i najczęściej spowodowana jest nefropatią wałeczkową powstałą z odkładających się łańcuchów lekkich immunoglobulin; stan ten nazywany jest też nerką szpiczakową (3, 4). Drugą najczęstszą przyczyną niewydolności nerek jest hiperkalcemia, która z kolei spowodowana jest demineralizacją kości (4). Niedokrwistość w szpiczaku jest najczęściej związana z zajęciem szpiku kostnego przez klon nowotworowy, ze względnym niedoborem erytropoetyny (w związku z uszkodzeniem nerek) i z odpowiedzią immunologiczną organizmu na chorobę przewlekłą (5). Mediana wieku dla zachorowania wynosi 66 lat (zakres: 20-92 lata) (3). Diagnozę szpiczaka stawia się na podstawie kryteriów utworzonych przez *International Myeloma Working Group* (IMWG), tzw. kryteriów slimCRAB (6). Na szpiczaka plazmocytowego chorują nieco częściej mężczyźni niż kobiety (1,4:1); choroba częściej dotyka też Afroamerykanów niż osoby rasy białej (7, 8). Ryzyko

rozwoju szpiczaka rośnie wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (9). Przebieg choroby jest niezwykle zróżnicowany, zależy od charakterystyki samej choroby (np. zmiany cytogenetyczne, złośliwość histologiczna, masa guza, profil immunofenotypowy, rodzaj wydzielanego białka monoklonalnego czy gęstość mikronaczyń), ale także od cech biologicznych pacjenta, takich jak wiek (głównie biologiczny), choroby współistniejące, czy tolerancja leczenia.

Przeżycie w szpiczaku waha się od kilku miesięcy do ponad 10 lat (10). W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem najnowszych leków wykazano, że mediana przeżycia całkowitego (*overall survival,* OS) w ogólnej populacji pacjentów ze szpiczakiem wynosi około 6 lat (11). U pacjentów młodszych, kwalifikujących się do procedury autologicznej transplantacji komórek macierzystych poprzedzonej wysokodawkowaną chemioterapią (*autologous stem cell transplantation*, ASCT), mediana OS wynosi około 8 lat (12). Z kolei u pacjentów starszych, powyżej 75 roku życia, mediana OS jest niższa i wynosi około 5 lat (11). Leczenie szpiczaka plazmocytowego według rekomendacji krajów z szerokim dostępem do leków nowej generacji jest uzależnione od dwóch czynników: obecności zmian cytogenetycznych wysokiego ryzyka oraz możliwości przeprowadzenia ASCT. W leczeniu indukującym remisję stosuje się schematy oparte głównie na leku immunomodulującym (*immunomodulatory drug*, IMID) – przede wszystkim lenalidomidzie – oraz na inhibitorze proteasomów (*proteasome inhibitor*, PI) – np. bortezomibie lub karfilzomibie (ostatni zalecany zwłaszcza pacjentom wysokiego ryzyka) (13). W Polsce ani lenalidomid, ani karfilzomib nie są finansowane w pierwszej linii leczenia, dlatego stosuje się głównie następujące schematy leczenia indukującego: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) czy PAD (bortezomib, antracyklina, deksametazon) (14). Następnie wykonuje się ASCT u pacjentów, którzy kwalifikują się do zabiegu (<65-70 roku życia, bez istotnych chorób współistniejących).

W leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się talidomid, lenalidomid (niedostępny w Polsce w tym wskazaniu) lub bortezomib (14).

Znanych jest wiele czynników świadczących o gorszym rokowaniu, między innymi hipoalbuminemia, wysokie stężenia β_2-mikroglobuliny, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi, czy stopień nacieczenia szpiku przez komórki nowotworowe. Jednak czynnikiem najsilniej wpływającym na przebieg choroby, a tym samym rokowanie, pozostają zmiany cytogenetyczne w nowotworowych plazmocytach (15).

W ostatnich latach rozwijające się techniki badań cytogenetycznych, takie jak *next-generation genome sequencing* (NGS) czy *gene expression profiling* (GEP), pozwoliły na lepsze poznanie zmian, które zachodzą w nieprawidłowych plazmocytach (16). W praktyce klinicznej rutynowo wykonuje się konwencjonalne badanie cytogenetyczne (analiza kariotypu), które polega na ocenie morfologii chromosomów metafazowych, barwionych różnicowo metodą GTG (*G-bands by trypsin using Giemsa*) i wychwyceniu odstępstw od prawidłowego wzorca. Ze względu na relatywnie niski odsetek nowotworowych plazmocytów w aspiracie szpiku i ich niską aktywność proliferacyjną, badanie to ma ograniczoną skuteczność. Pomimo niskiego progu detekcji zaburzeń badanie to jednak pozostaje podstawą do wykrywania anomalii ilościowych i strukturalnych w zakresie chromosomów będących niekorzystnym czynnikiem rokowniczym (17). Badanie *fluorescence in situ hybridization* (FISH) stanowi ważne uzupełnienie badania konwencjonalnego, głównie o translokacje w obrębie chromosomu 14, które nie są wykrywane w analizie kariotypu. Polega ono na stosowaniu fluorescencyjnych sond DNA które hybrydyzują z komplementarnym odcinkiem DNA w komórce plazmocytowej. Translokacje chromosomu 14 dotyczą pozycji q32, i obejmują region genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*immunoglobulin heavy chain*, *IGH*).

Zmiany cytogenetyczne w nowotworowych plazmocytach można podzielić na pierwotne i wtórne (1). Do pierwotnych zaliczamy translokacje (głównie chromosomu 14) oraz

hiperdiploidie. Zmiany pierwotne odgrywają ważną rolę w rozwoju gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS), będącej stanem poprzedzającym rozwój szpiczaka plazmocytowego. Zmiany wtórne pojawiają się wraz z dalszym rozwojem choroby (np. z przejściem MGUS w szpiczaka plazmocytowego) i najczęściej są to – monosomia lub delecja (del) chromosomu 13, del17p oraz nieprawidłowości obejmujące chromosom 1 – del1p lub powielenie 1q21 (16, 18).

Zmiany wysokiego ryzyka – t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p lub powielenie 1q – występują u około 25% nowych przypadków szpiczaka plazmocytowego i są związane z krótszym czasem przeżycia (mediana OS około 3 lat) (19). Spośród nich, t(4;14), t(14;16) i del17p są zmianami wysokiego ryzyka, objętymi w nowej klasyfikacji ryzyka R-ISS (*Revised International Staging System*) utworzonej przez IMWG (20). W klasyfikacji mSMART (*Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy*) wysokie ryzyko wiązane jest z obecnością t(14;16), t(14;20) i del17p (21).

Dwie translokacje będące tematem niniejszej monografii, mianowicie t(14;16) i t(14;20), obejmują locus genu *IGH*, a partnerami są geny z rodziny *MAF* (*musculoaponeurotic fibrosarcoma*): odpowiednio *c-MAF* i *MAFB,* kodujące czynniki transkrypcyjne (22). Z tego względu często używa się terminu „translokacji MAF" w odniesieniu do tych zmian cytogenetycznych. Geny z rodziny *MAF* odgrywają ważną funkcję w cyklu komórkowym, a ich mutacja skutkuje dysregulacją cyklu komórkowego w punkcie kontrolnym G1/S i w efekcie nadmierną proliferacją komórek nowotworowych (23). Translokacja t(14;16) wiąże się z rzadszym tworzeniem guzów pozaszpikowych, dodatkowo komórki te nie wykazują ekspresji CD56 (24). Translokacja t(14;20) w MGUS lub szpiczaku tlącym się była związana z długotrwającą stabilizacją choroby, z kolei w szpiczaku plazmocytowym z krótszym czasem przeżycia (25). Wykazano również, że u pacjentów z translokacjami MAF częściej występuje

niewydolność nerek, co jest związane z uszkadzającymi nerki wyższymi stężeniami łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy (26).

Translokacja t(14;16)(q32;q23) obecna jest u około 3-5% pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (15, 20), zaś t(14;20)(q32;q12) – u mniej niż 1,5% (27, 28). Ze względu na rzadkie występowanie obu mutacji, badania charakterystyki kliniczno-patologicznej oraz ocena przeżycia u tych pacjentów opiera się na małych populacjach, odpowiednio 55 chorych z t(14;16) i 27 chorych z t(14;20) opisanych w największym badaniu tego typu opublikowanym do czasu kiedy projektowano niniejszą pracę (25). Metaanaliza będąca podstawą do zakwalifikowania t(14;16) jako czynnika wysokiego ryzyka w R-ISS opierała się łącznie na 84 osobach (20). Wstępna praca badająca wpływ t(14;16) z 2003 roku, oparta na grupie 15 pacjentów leczonych konwencjonalną chemioterapią, wykazała krótszą medianę OS u pacjentów z tą translokacją w porównaniu do pacjentów bez niej (16 miesięcy vs 41 miesięcy). Z kolei francuskie badanie na 32 chorych z t(14;16) nie wykazało gorszego przeżycia tych chorych w porównaniu z grupą kontrolną standardowego ryzyka (29). W brytyjskim badaniu przeprowadzonym na 27 osobach z translokacją t(14;20) mediana OS wynosiła 14 miesięcy (25). W badaniu klinicznym MRC Myeloma IX zidentyfikowano 13 osób z t(14;20) i mediana OS wyniosła 17 miesięcy (30), a badanie Myeloma XI, również na 13 osobach z t(14;20), potwierdziło negatywny rokowniczo wpływ t(14;20) na przeżycie (31).

Powyższe doniesienia dotyczące przeżycia chorych z translokacją t(14;16) i t(14;20) są niespójne. Dodatkowo, oparto klinicznie istotne wnioski zawarte w systemach klasyfikacyjnych o małe liczebnie grupy pacjentów (głównie byli to pacjenci leczeni w ramach badań klinicznych, a więc obarczeni ścisłą selekcją i rygorem stosowanych schematów leczniczych). Powyższe przesłanki skłoniły nas do podjęcia próby wyjaśnienia rokowniczego znaczenia translokacji MAF. Celem aktualnej pracy było zebranie możliwie największych grup

pacjentów z translokacjami MAF, przedstawienie ich charakterystyki klinicznej, sposobów leczenia i przeżycia. Ponadto zaplanowano analizę czynników prognostycznych dla tych grup chorych, i w końcu porównanie grup pacjentów z t(14;16) i t(14;20) na podstawie rzeczywistych danych klinicznych uzyskanych dzięki międzynarodowej współpracy, koordynowanej przez zespół doktorantki.

III. Uzasadnienie i cel pracy

Ze względu na rzadkie występowanie translokacji MAF, tj. t(14;16) i t(14;20), w szpiczaku plazmocytowym, który jest jednocześnie relatywnie rzadkim rodzajem nowotworu, zebranie dużej grupy chorych możliwe było jedynie z pomocą wielu ośrodków i instytucji. Zaletą tego rodzaju badania, poza dużą populacją badanych pacjentów, jest przedstawienie tzw. *real-world data*, czyli rzeczywistych danych, wiarygodnie odzwierciedlających postępowanie w poszczególnych ośrodkach. Takie podejście uzasadnione jest również faktem, iż w badaniach klinicznych stosowane są często rygorystyczne kryteria włączenia i wyłączenia oraz wybrany schemat leczenia, co wpływa na przeżycie chorych i sprawia, że wyniki mają ograniczone odniesienie do codziennej praktyki klinicznej.

Dzięki wieloletniej współpracy Kliniki Hematologii UJ CM z licznymi ośrodkami w Polsce i na całym świecie zebrano dane z historii chorób 223 pacjentów z t(14;16) oraz 31 pacjentów z t(14;20). Współpraca non-profit, która pozwoliła na zebranie niezbędnych danych objęła 29 instytucji, a wśród nich tak prestiżowe ośrodki jak: Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School w Bostonie czy Massachusetts General Hospital Cancer Center, oraz ośrodki w USA, Niemczech, Czechach, na Węgrzech, w Rumunii, Belgii, we Włoszech, w Hiszpanii, Hong Kongu, Izraelu i Polsce. Lista ośrodków biorących udział w badaniu znajduje się na końcu rozdziału.

Do badania retrospektywnie włączani byli pacjenci z pozytywnym wynikiem testu FISH w kierunku obecności translokacji t(14;16) lub t(14;20) wykonywanym na komórkach plazmocytowych szpiku CD138+. Wartość odcięcia dla wyniku pozytywnego była znana dla 173 pacjentów z 18 ośrodków i wynosiła 10% dla 111 pacjentów, 9% dla 3 pacjentów, 1,5% dla 2 pacjentów i 1% dla 34 pacjentów. Z kolei dla 23 pacjentów próg odcięcia był większy niż 10% (w tym dla 4 pacjentów wnosił 80%). Zebrane z historii chorób dane

dotyczyły daty rozpoznania choroby, wieku, płci, rasy pacjentów, podtypu szpiczaka (rodzaju produkowanych łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin), objawów z zakresu CRAB z okresu diagnostyki wstępnej (hiperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość, zmiany osteolityczne), badań laboratoryjnych (aktywność LDH, stężenie albuminy i β_2-mikroglobuliny w surowicy), stopnia zaawansowania nowotworu według ISS, R-ISS, a także innych zmian cytogenetycznych obecnych w chwili rozpoznania (badanych zarówno metodą FISH i klasycznymi metodami cytogenetycznymi).

Włączeni do badania zostali pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym zdiagnozowanym w okresie od października 2005 do stycznia 2018 roku. Ponadto zebrano szczegółowe dane na temat zastosowanego leczenia pierwszej linii (w tym nowych leków, takich jak PI, IMID czy przeprowadzenia ASCT) i odpowiedzi na nie (według kryteriów IMWG). Ocenione zostały przeżycie wolne od progresji (*progression free survival,* PFS; liczony jako czas od diagnozy do progresji choroby/nawrotu lub zgonu pacjenta) i OS (czas od diagnozy do zgonu lub ostatniej wizyty). Wykonano analizę statystyczną, a następnie uzyskane dane były porównywane i interpretowane w odniesieniu do danych literaturowych.

Cele niniejszej monografii:

Cele pierwszorzędowe: Ocena PFS i OS pacjentów z t(14;16) i (14;20) na największej dotychczas grupie badanej.

Cele drugorzędowe: Charakterystyka populacji danych grup chorych. Ocena wpływu zastosowanego leczenia oraz danych klinicznych na PFS i OS. Porównanie przeżycia pacjentów z t(14;16) i t(14;20).

Lista ośrodków biorących udział w badaniu:

1) Klinika Chorób Wewnętrznych Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
2) Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin, Polska
3) Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska
4) Klinika Hematologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska
5) Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska
6) Zakład Hematologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska
7) Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Uniwersytet Śląski w Katowicach, Katowice, Polska
8) Oddział Hematologiczny, SPZOZ ZSM w Chorzowie, Chorzów, Polska
9) Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
10) Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA
11) The John Theurer Cancer Center at Hackensack UMC, Hackensack, NJ, USA
12) Medstar Georgetown University Hospital Department of Hematology/Oncology, NW Washington, USA
13) Cota Inc., Boston, MA, USA
14) Division of Hematology and Medical Oncology, Knight Cancer Institute, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA
15) Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA
16) Department of Medicine, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island, USA

17) Division of Hematology/Oncology Department of Medicine Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA
18) Hematology Unit AO Cosenza, Cosenza, Italy
19) Hematology, Department of Medical Science, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy
20) Department of Internal Medicine II, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany
21) Departments of Hematology, Amyloidosis and Myeloma Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain
22) Hospital Universitario de Salamanca/ Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain
23) Complejo Asistencial de Avila, Avila, Spain
24) Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel and the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
25) 4th Department of Internal Medicine– Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic
26) Department of Hematology, Fundeni Clinical Institute, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania
27) Department of Hematology, UZ Leuven, Leuven, Belgium
28) Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, South-Pest Central Hospital, National Institute of Hematology and Infectology, Budapest, Hungary
29) Department of Medicine, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Hong Kong

IV. Publikacje

Publikacja nr 1

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al.

A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma.

American Journal of Hematology

DOI: 10.1002/ajh.25758

Impact factor: 6,137

Received: 27 November 2019 | Revised: 1 February 2020 | Accepted: 5 February 2020

DOI: 10.1002/ajh.25758

RESEARCH ARTICLE

A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma

Sarah Goldman-Mazur[1] | Artur Jurczyszyn[1] | Jorge J. Castillo[2] | Anna Waszczuk-Gajda[3] | Norbert Grząśko[4,5] | Jakub Radocha[6] | Max Bittrich[7] | K. Martin Kortüm[7] | Alessandro Gozzetti[8] | Lidia Usnarska-Zubkiewicz[9] | Julio Davila Valls[10] | David S. Jayabalan[11] | Ruben Niesvizky[11] | Julia Kelman[11] | Daniel Coriu[12] | Laura Rosiñol[13] | Łukasz Szukalski[14] | Veronica González-Calle[15] | Maria V. Mateos[15] | Krzysztof Jamroziak[16] | Iwona Hus[4,16] | Irit Avivi[17,18] | Yael Cohen[17,18] | Anna Suska[1] | Aimee Chappell[19] | Deepu Madduri[20] | Saurabh Chhabra[21] | Ariel Kleman[21] | Parameswaran Hari[21] | Michel Delforge[22] | Paweł Robak[23] | Massimo Gentile[24] | Izabela Kozłowska[25] | Stuart L. Goldberg[26,27] | Jacek Czepiel[28] | Rebecca Silbermann[29] | Adam J. Olszewski[30] | Peter Barth[30] | Gabor Mikala[31] | Chor S. Chim[32] | Monika Długosz-Danecka[33] | Sebastian Grosicki[34] | David H. Vesole[26]

[1]Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

[2]Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

[3]Department of Hematology, Oncology and Internal Diseases, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland

[4]Department of Experimental Hematology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

[5]Department of Hematology, St. John's Cancer Center, Lublin, Poland

[6]4th Department of Internal Medicine– Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic

[7]Department of Internal Medicine II, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

[8]Hematology, Department of Medical Science, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy

[9]Department of Hematology, Blood Neoplasms and Bone Marrow Transplantation, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

[10]Complejo Asistencial de Avila, Avila, Spain

[11]Weill Cornell Medical College, New York, New York

[12]Department of Hematology, Fundeni Clinical Institute, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania

[13]Department of Hematology, Amyloidosis and Myeloma Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

[14]Department of Hematology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz, Poland

[15]Hospital Universitario de Salamanca/ Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

[16]Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

[17]Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

[18]The Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

[19]Department of Hematology/Oncology, Medstar Georgetown University Hospital, Washington DC

[20]Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

[21]Division of Hematology/Oncology Department of Medicine Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Sarah Goldman-Mazur and Artur Jurczyszyn share first authorship.

 © 2020 Wiley Periodicals, Inc.

[22]Department of Hematology, UZ Leuven, Leuven, Belgium
[23]Medical University of Lódź, Lódź, Poland
[24]Hematology Unit, AO Cosenza, Cosenza, Italy
[25]Department of Hematology, SPZOZ ZSM in Chorzów, Chorzów, Poland
[26]John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, Hackensack, New Jersey
[27]Cota Inc., New York, New York
[28]Department of Infectious and Tropical Diseases, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland
[29]Division of Hematology and Medical Oncology, Knight Cancer Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
[30]Department of Medicine, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island
[31]Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, South-Pest Central Hospital, National Institute of Hematology and Infectology, Budapest, Hungary
[32]Department of Medicine, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong
[33]Department of Clinical Oncology, Maria Sklodowska-Curie National Institute of Oncology, Cracow, Poland
[34]Department of Cancer Prevention, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Correspondence
Sarah Goldman-Mazur, Department of Hematology, University Hospital in Cracow, 17 Kopernika Str, Cracow 31-501, Poland.
Email: senoritagoldman@gmail.com

Abstract

The t(14;16) translocation, found in 3%-5% of newly diagnosed (ND) multiple myeloma (MM), has been associated with adverse outcomes. However, the studies establishing the characteristics of t(14;16) included solely small cohorts. The goal of the current international, multicenter (n = 25 centers), retrospective study was to describe the characteristics and outcomes of t(14;16) patients in a large, real-world cohort (n = 223). A substantial fraction of patients had renal impairment (24%) and hemoglobin <10 g/dL (56%) on initial presentation. Combined therapy of both immunomodulatory drug and proteasome inhibitor (PI) in the first line was used in 35% of patients. Autologous stem cell transplantation was performed in 42% of patients. With a median follow up of 4.1 years (95% CI 3.7-18.7), the median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) from first line therapy were 2.1 years (95% CI 1.5-2.4) and 4.1 years (95% CI 3.3-5.5), respectively. Worse OS was predicted by age > 60 years (HR = 1.65, 95% CI [1.05-2.58]), as well as revised International Scoring System (R-ISS) 3 (vs R-ISS 2; HR = 2.59, 95% CI [1.59-4.24]). In conclusion, based on the largest reported cohort of t(14;16) patients, quarter of this subset of MM patients initially presents with renal failure, while older age and the R-ISS 3 predict poor survival.

1 | INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a clonal B-cell disorder with a highly heterogeneous presentation and disease course. Overall survival (OS) ranges between several months to more than 10 years from diagnosis, depending upon disease and host features.[1] This variability highlights the importance of a robust staging system to accurately identify MM patients in whom the disease is associated with different outcomes.[2]

The International Staging System (ISS), introduced in 2005, is a simple staging algorithm based on two laboratory parameters, serum concentration of beta-2-microglobulin (B2M) and serum albumin. The system defines three stages which are associated with progressively worse OS.[3] However, implementation of fluorescent *in situ* hybridization (FISH) in standard practice has shed new light on MM biology, demonstrating that the disease may be associated with an array of chromosomal abnormalities (CAs). A growing body of evidence shows that the underlying genetic features of myeloma cells have a substantial impact on the heterogeneity of MM outcomes.[4] To incorporate cytogenetic features into a prognostic model, the revised ISS algorithm (R-ISS) was proposed by the International Myeloma Working Group (IMWG) in 2015. In addition to the original components of the ISS (ie, B2M and albumin), the R-ISS includes serum lactate dehydrogenase (LDH) and presence of at least one high-risk CA: chromosome 17p deletion (del17p), translocations t(4;14) or t(14;16). Similar to the ISS, the R-ISS comprises three stages which differ significantly in progression-free survival (PFS) and OS.[5]

Both t(4;14) and t(14;16) are important translocations of the immunoglobulin heavy-chain gene (IgH) locus at 14q32, involved at

early stages of MM pathogenesis and, as noted above, identified as unfavorable prognostic factors.[4,6] The t(14;16) (q32;q23) involves the c-musculoaponeurotic fibrosarcoma (c-MAF) oncogene locus and can be found in 3%-5% of newly diagnosed (ND) MMs.[4,7,8] However, unlike the other two CAs included in the R-ISS, del17p and t(4;14), available data on the outcome of t(14;16) used to generate the R-ISS originated from relatively small studies,[7-10] whereas some studies have not found an association between the presence of t(14;16) and survival in MM patients.[8]

The aim of this large-cohort international, multicenter retrospective study was to evaluate the outcome of patients with NDMM harboring t(14;16).

2 | METHODS

2.1 | Case selection

Between October 2005 and January 2018 patients with a NDMM testing positive for t(14;16) by FISH in enriched bone marrow plasma cells (CD138+) were identified from the medical records at 25 participating institutions in Belgium, Czech Republic, Germany, Hungary, Hong Kong, Israel, Italy, Poland, Romania, Spain and the United States. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering MM patients were excluded. There was an inherent inter-institutional variability in the definition of FISH positivity: from any percentage to >80% of positive plasma cells. However, in most centers (15 out of 18 with known cut-off values), the cut-off for positive expression was ≥10%. The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board at each participating center.

2.2 | Data analysis

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, ISS and R-ISS,[3,5] presence of FISH cytogenetic abnormalities included in the R-ISS[5]: t(14;16), *TP53* and/or 17p deletion, hemoglobin level, serum concentrations of calcium, albumin, B2M, LDH level (elevated vs normal), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), radiographic evidence of lytic lesions, first line treatments, response, PFS and OS. Categorical response was assessed using IMWG criteria and included complete response (CR), very good partial response (VGPR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD).[11] Stringent CR or minimal residual disease were not reported due to insufficient testing availability. Overall response rate (ORR), ie the proportion of all responses ≥PR, was also calculated. The OS was defined as the time from MM diagnosis to last follow-up or death, and PFS as the time from MM diagnosis to the date of progression, relapse or death from any cause.

2.3 | Statistical analysis

Differences between groups were compared using the Welch's t test or the Mann-Whitney *U*-test, depending on the equality of variances for normally distributed variables. Categorical variables were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. For the survival analysis, the Kaplan-Meier method was used to generate survival curves, which were then compared using the log-rank test. The Cox proportional-hazard regression method was used to fit univariate and multivariate survival models, the results of which are reported as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (95% CIs). Variables included in multivariate model were age >60 years, sex, ethnicity, hemoglobin <10 g/dL, abnormal renal function (defined as estimated eGFR <60 mL/min and/or serum creatinine >2.0 mg/dL), lytic lesions, *TP53* and/or 17p deletion or gain 1q21, R-ISS 3 (vs R-ISS 2). Also included are the use of both immunomodulating drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors (PIs) in first line treatment. All reported *P* values are two-sided and were

TABLE 1 Clinical and cytogenetic characteristics of 223 patients with MM harboring t(14;16) translocation

Characteristic	Number (%)
Age ≥65 y	82/223 (36.8%)
Male sex	89/223 (39.9%)
Caucasian	197/222 (88.7%)
Heavy chain isotype	
IgG	104/214 (48.6%)
IgA	56/214 (26.2%)
Light chain only	53/214 (24.8%)
IgM and biclonal	1/214 (0.5%)
Laboratory and clinical parameters	
Hemoglobin <10 g/dL	119/212 (56.1%)
Abnormal renal function[a]	51/212 (24.1%)
Serum calcium >2.75 mmol/L	22/200 (11.0%)
Lytic lesions	111/213 (52.1%)
Serum albumin <3.5 g/dL	66/202 (32.7%)
Serum beta-2 microglobulin <3.5 mg/L	62/203 (30.5%)
Serum beta-2 microglobulin 3.5-5.5 mg/L	38/203 (18.7%)
Serum beta-2 microglobulin ≥5.5 mg/L	103/203 (50.7%)
R-ISS	
R-ISS 2	111/214 (51.9%)
R-ISS 3	104/214 (48.6%)
Other cytogenetic abnormalities	
TP53 and/or 17p deletion	37/172 (21.5%)
Hyperdiploidy	46/153 (30.1%)
Gain 1q21	87/107 (81.3%)
Deletion 13q	90/110 (81.8%)

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; Ig, immunoglobulin; LDH, lactate dehydrogenase; R-ISS, revised International Scoring System.
[a]Defined as estimated GFR < 60 mL/min and/or serum creatinine >2.0 mg/dL.

considered significant if ≤.05. Calculations and graphics were obtained using Stata version 15.0 (StataCorp, College Station, TX).

3 | RESULTS

A total of 223 patients with NDMM harboring the t(14;16) were included in the analysis. Mean age at MM diagnosis was 61.8 years (SD = 10.6) with a slight female predominance (female to male ratio of 1.5:1). Patients were almost equally distributed between R-ISS 2 (n = 111; 52%) and R-ISS 3 (n = 104; 49%). The proportions of patients with IgG and non-IgG isotypes were roughly 50% each. Over 24% patient presented abnormal renal function, 56% had anemia and 52% had bone disease at the time of diagnosis. In addition to t(14;16), *TP53* and/or 17p deletion was found in 37/172 (22%) of the study patients and gain 1q21 was found in 87/107 patients (81%). Other clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

Information regarding first line therapy was available in 221 patients. IMiDs or PIs were incorporated into first line therapy in 112 patients (51%) and 175 patients (79%), respectively; 77 patients (35%) received both PI and IMiD as first line therapy. For five patients (2%), the first line treatment included other regimens such as monoclonal antibodies, or novel agents used in clinical trials. A total of 40 (42%) patients received a consolidative, autologous stem cell transplantation (ASCT) following first line induction treatment; of these 76% of patients had a single ASCT and 25% underwent tandem ASCT (Table S1). Ten (5%) patients underwent allogeneic SCT (in two cases after double ASCT, in one case after single ASCT). The ORR to first line therapy was 74%. Patients who received both IMiD and PI-based therapy were more likely to achieve CR after first line treatment (P = .049), and less likely to have PD (P = .037; Table S2).

Patients characteristics based on ASCT receipt are presented in Table S3. Patients who received ASCT were younger (median age 57.2 ± 8.9) than non-ASCT patients (median age 65.3 ± 10.4; P < .001).

Overall median PFS to first line therapy for the whole cohort was 2.05 years (95% CI 1.53-2.43; Figure 1A). Median PFS in patients with R-ISS 2 and R-ISS 3 was 2.89 years (95% CI 2.33-13.33) and 1.08 years (95% CI 0.78-1.7), respectively (P < .001; Figure 1B). Median PFS in patients who received a combination of both IMiD and PI as first line therapy was 2.37 years (95% CI 1.89-5.42), vs

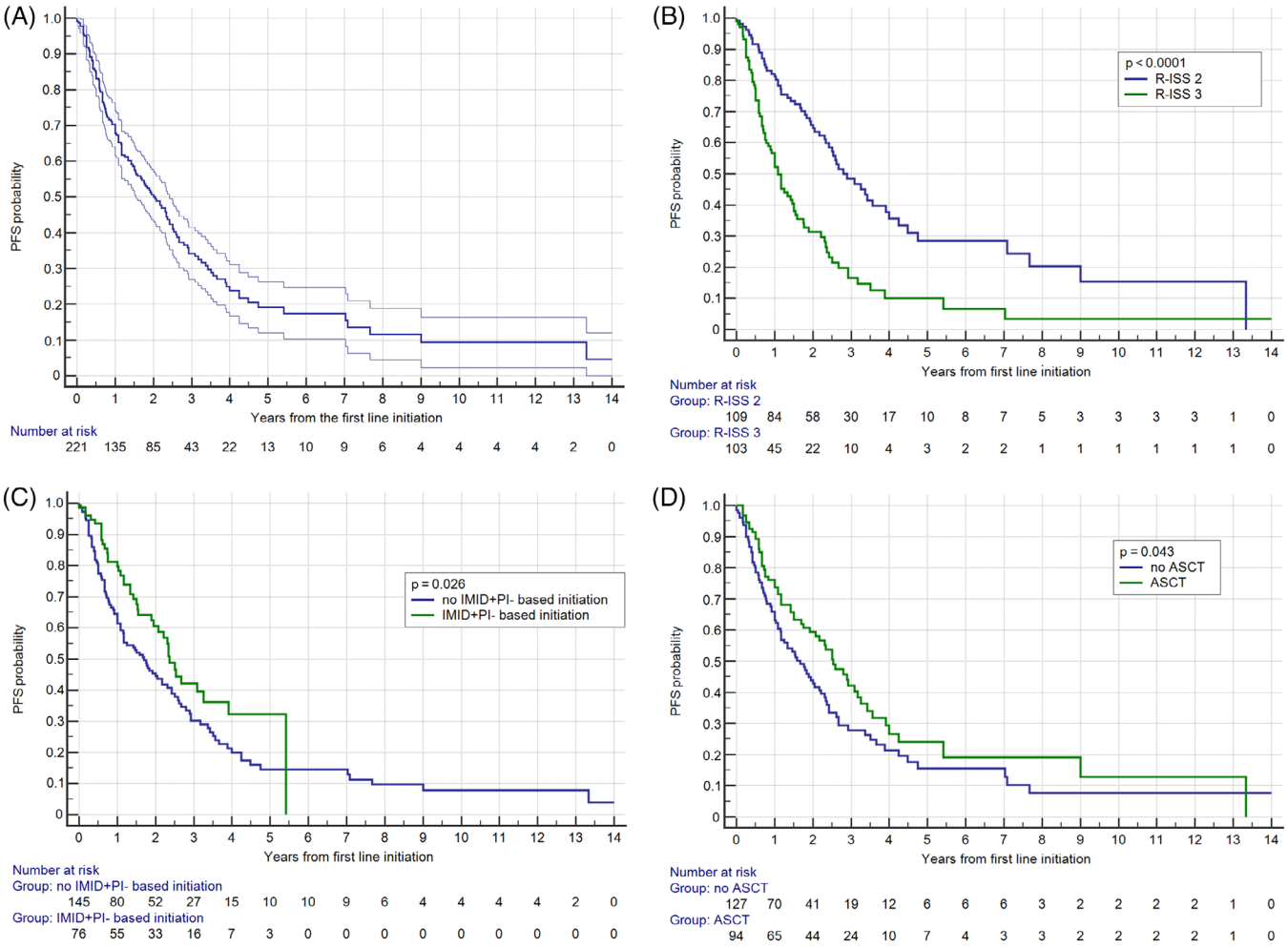


FIGURE 1 A, Progression-free survival (PFS) estimates in 223 treated patients with multiple myeloma (MM) harboring t(14;16) translocation for the entire cohort. B, and stratified by revised International Staging System (R-ISS). C, inclusion of different first line regimens. D, and the use of autologous stem cell transplantation (ASCT); IMiD, immunomodulatory drug; PI, proteasome inhibitor

TABLE 2 Multivariate analyses for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in multiple myeloma (MM) patients harboring t (14;16) who received the frontline therapy

	PFS		OS	
Predictor	**HR (95% CI)**	***P* value**	**HR (95% CI)**	***P* value**
Age >60 y	1.37 (0.92-2.02)	.12	1.65 (1.05–2.58)	**.028**
Male sex	1.28 (0.88-1.86)	.20	0.96 (0.63-1.47)	.86
Caucasian	0.71 (0.38-1.31)	.27	0.85 (0.41-1.78)	.67
Hemoglobin <10 g/dL	1.04 (0.70-1.54)	.84	0.96 (0.61-1.52)	.87
Abnormal renal function[a]	0.67 (0.41-1.09)	.11	0.99 (0.60-1.65)	.99
Lytic lesions	1.45 (0.98-2.14)	.06	1.28 (0.82-1.99)	.28
TP53 and/or 17p deletion or gain 1q21	1.04 (0.72-1.51)	.83	1.14 (0.75-1.74)	.53
R-ISS 3	2.43 (1.60-3.68)	**<.0001**	2.59 (1.59-4.24)	**.00014**
IMiD+PI in first line	0.77 (0.50-1.18)	.23	0.82 (0.49-1.37)	.45

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R-ISS, revised International Staging System.
[a]Defined as estimated GFR < 60 mL/min and/or serum creatinine >2.0 mg/dL.
Bold values indicate *P* < .05.

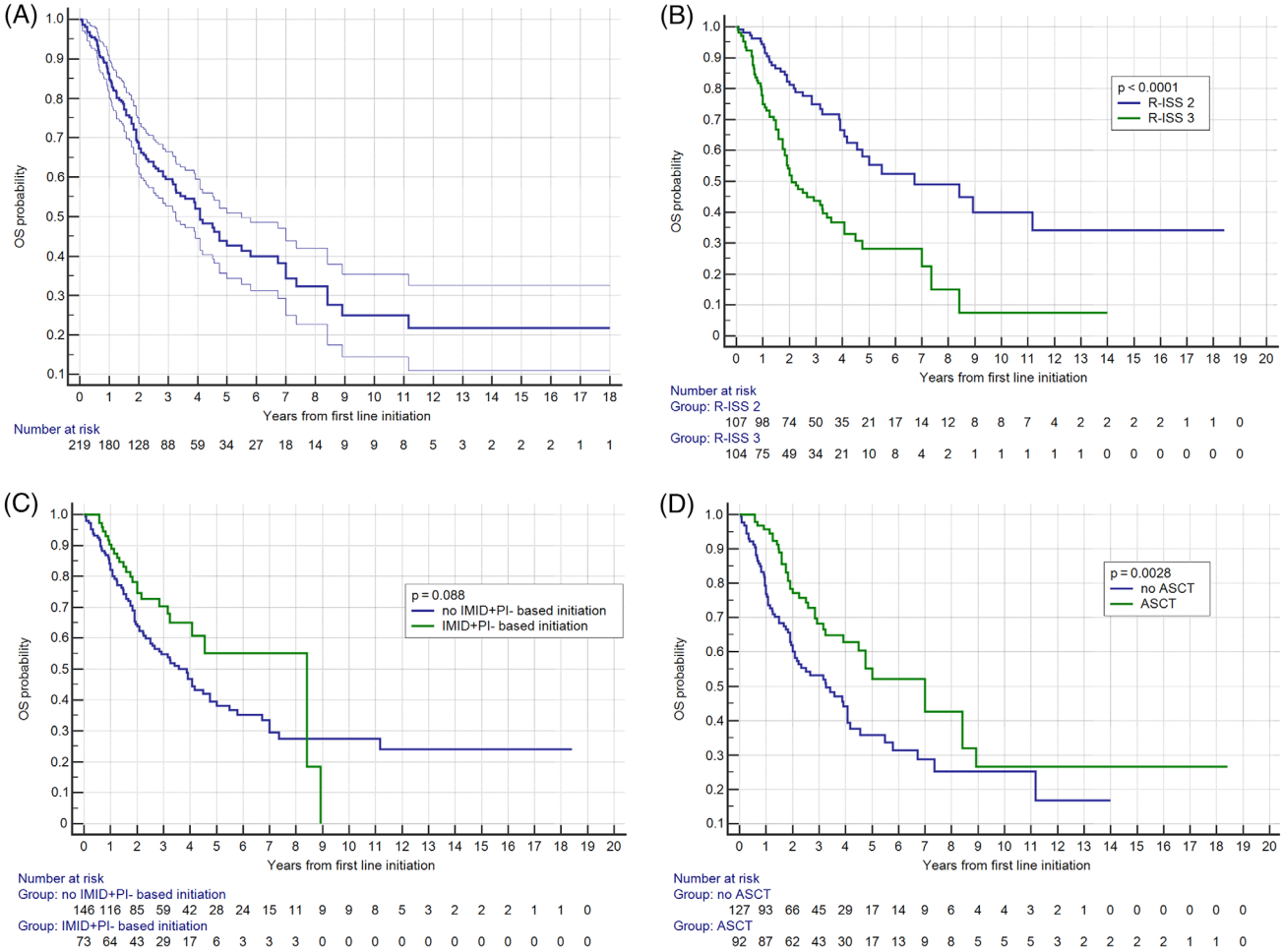


FIGURE 2 Overall survival (OS) estimates in 223 treated patients with multiple myeloma (MM) harboring t(14;16) translocation for, A, the entire cohort. B, stratified by revised International Staging System, (R-ISS). C, inclusion of different first line regimens. D, the use of autologous stem cell transplantation (ASCT); IMiD, immunomodulatory drug; PI, proteasome inhibitor

1.69 years (95% CI 1.15-2.31) in patients who did not receive combined IMiD and PI- based first line therapy (*P* = .026, Figure 1C). Median PFS in patients who underwent ASCT was 2.53 years (95% CI 1.75-13.33), vs 1.66 years (95% CI 1.17-2.17) in patients who did not receive ASCT (*P* = .043, Figure 1D). On the multivariate PFS analysis, R-ISS 3 was the only independent predictor for worse PFS (Table 2).

For the whole cohort, median follow-up was 4.07 years (95% CI 3.70-18.72), with median OS of 4.08 years (95% CI 3.25-5.49; Figure 2A). Median OS in patients with R-ISS 2 and R-ISS 3 was 6.73 years (95% CI 4.56-11.17), and 2.08 years (95% CI 1.83-3.27), respectively ($P < .001$; Figure 2B). Median OS in patients who received combination of both IMiD and PI as first line therapy was 8.4 years (95% CI 4.08-8.92) vs 3.58 years (95% CI 2.51-4.75) in patients who did not receive combined IMiD and PI-based first line therapy ($P = .088$; Figure 2C). Median OS in patients who underwent ASCT was 7.0 years (95% CI 4.50-8.42) vs 3.27 years (95% CI 2.08-4.08) in patients who did not receive ASCT ($P = .003$; Figure 2D). Worse OS was associated with R-ISS 3 (vs R-ISS 2) and age >60 years (Table 2). Additionally, data on OS stratified according to R-ISS and ASCT are shown in Table S4.

4 | DISCUSSION

This study evaluated characteristics and outcomes of 223 MM patients expressing the t(14;16) translocation by FISH analysis treated in real-world settings, with a variety of standard regimens. A substantial fraction of patients presented renal impairment and had additional CA, however, only R-ISS 3 and older age portended a negative prognostic impact in this group of patients.

Prior evidence of the prognostic value of t(14;16) originated from few studies with relatively small sample sizes.[7-10] A study conducted at the Mayo Clinic[7] included 15 MM patients with t(14;16) and 336 without, demonstrating that this CA was associated with a poor median OS (16 vs 41 months, respectively), and median PFS (9 vs 30 months, respectively). Of note, their multivariate analysis adjusted for significant clinical factors and other CAs, namely t(4;14), del17p and abnormalities of chromosome 13, and the study did not confirm the prognostic value of t(14;16) (HR 1.67, 95% CI 0.92-2.83).[7] In a Japanese study, which included 35 MM patients with t(14;16) and 124 without, the presence of t(14;16) was associated with shorter PFS (0.6 vs 1.2 years, $P = .007$) but not with OS (3.06 vs 4.40 years, $P = .11$).[9] In a recent Korean study of 161 MM patients who underwent ASCT after a thalidomide, bortezomib and/or lenalidomide- containing induction, 10 patients with t(14;16) had median PFS of 10 months, and this CA exerted a negative impact on PFS in ISS 1/2 but not in ISS 3.[10] Finally, there was a study conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome that included 1003 patients with NDMM. Treatment was with vincristine-doxorubicin-dexamethasone induction followed by a tandem ASCT, in patients <65 years old, or melphalan-prednisone ± thalidomide or double-intermediate-dose melphalan in older patients. Among them 32 exhibited t(14;16), and this translocation had no effect on OS on either univariate or multivariate analysis[8] and was not incorporated into the proposed prognostic index.[12] The discrepancies in the results of the few studies analyzing the prognostic role of t(14;16)[7-10] can be explained by number of factors. First, t(14;16) is a relatively rare CA, and hence, previous studies were probably underpowered to delineate the prognostic value of t(14;16). Second, the results of those studies might have been confounded by treatment-related factors. According to Avet-Loiseau et al.,[8] the discrepancy between their findings and the results of the study conducted at the Mayo Clinic[7] could be related to the observation that all patients received conventional chemotherapy at a time before IMiDs and PIs were routinely used in the clinic. The decision to include t(14;16) in the R-ISS staging system was based on the IMWG molecular classification of MM which referred to only two studies, suggesting a prognostic value of this translocation.[13] Although the applicability of the R-ISS was verified based on the outcomes of 3060 evaluable patients from 11 international, multicenter clinical trials,[14-24] the cohort included only 84 cases of t(14;16); the largest study contributed 19 patients, and three of 11 studies did not report any t(14;16). Even more importantly, three of those trials[21-23] did not include t(14;16) as a prognostic factor, and in the remaining ones the prognostic value of this CA was not analyzed separately but rather as a component of high-risk disease.

So, OS was stratified according to R-ISS, and ASCT receipt was previously evaluated in a study conducted by the IMWG.[5] That study included 1894 patients with R-ISS 2 and 295 with R-ISS 3, but only 84 patients had t(14;16). For R-ISS 2, OS was 5.8 years without ASCT and 7.3 years with ASCT. For R-ISS 3, OS was 3.4 vs 3.5 years, respectively. PFS was 3.8 years for R-ISS 2 and 2.4 years for R-ISS 3 (the PFS data were not stratified according to ASCT incorporation).[5] However, based on few studies, in high-risk MM the role of ASCT is not fully understood.[26] It has to be pointed out that this current study was neither designed nor powered to present the impact of ASCT on survival in this population. Taking into account the high incidence of renal failure (24%) along with interinstitutional differences in ASCT eligibility criteria, the results of ASCT impact on survival in our study are difficult to interpret.

Recent evidence suggests that novel agents, such as PIs, might improve the outcomes in NDMM harboring adverse CA.[16-26] In our study, a therapy based on combination of both IMiD and PI was not associated with OS in the multivariate survival analysis. According to Sonneveld et al.,[26] the lack of adverse impact of t(14;16) in patients examined by the Intergroupe Francophone du Myelome[8] might be associated with the observation that 60% of these patients received a double ASCT. Finally, it should be noted that many genetic hallmarks of MM are still not fully understood. For example, Kumar et al.[27] reported that presence of one or more trisomies in patients with t(4;14), t(14;16), t(14;20) or del17p was associated with a substantially better prognosis. In turn, Narita et al.[9] reported that MM cells with t(14;16) often contained additional chromosomal aberrations, which might directly contribute to worse prognosis, and might partially explain a high incidence of additional CAs in our group. Our study did not show additional negative impact of those CAs on the survival in multivariate analysis, however lacking data preclude unequivocal conclusions.

Our study is not free from limitations. We did not compare the outcomes of patients with t(14;16) with a matched group of MM patients without this CA. This is a retrospective study which lacks protocol standardization. Due to missing data and unavoidable interinstitutional differences in diagnostic and treatment modalities, the results should be interpreted cautiously.

In conclusion, based on the largest reported cohort of t(14;16) patients, a quarter of this subset of MM patients initially presents with renal failure, while older age and the R-ISS 3 predict poor OS.

ACKNOWLEDGMENTS

Authors expressed their gratitude for all persons who were involved in reporting patients and gathering data.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interests.

ORCID

Sarah Goldman-Mazur https://orcid.org/0000-0002-8037-4269
Artur Jurczyszyn https://orcid.org/0000-0001-9796-8365
Jorge J. Castillo https://orcid.org/0000-0001-9490-7532
Anna Waszczuk-Gajda https://orcid.org/0000-0001-5626-1750
Jakub Radocha https://orcid.org/0000-0002-5384-8238
Irit Avivi https://orcid.org/0000-0001-8663-444X
Yael Cohen https://orcid.org/0000-0002-9061-7287
Stuart L. Goldberg https://orcid.org/0000-0002-5996-1055
Adam J. Olszewski https://orcid.org/0000-0002-6472-6658
Chor S. Chim https://orcid.org/0000-0003-2427-915X

REFERENCES

1. Liu N, Zhou H, Yang G, et al. Retrospective analysis of genetic abnormalities and survival in 131 patients with multiple myeloma. *Oncol Lett*. 2015;9(2):930-936.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420.
4. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet*. 2011;204(1):3-12.
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
6. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol*. 2013;97(3):313-323.
7. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101(11):4569-4575.
8. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood*. 2011;117(6):2009-2011.
9. Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, et al. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. *Blood Cancer J*. 2015;5:e285.
10. Byun JM, Kim D, Shin DY, Kim I, Koh Y, Yoon SS. Combination of genetic aberration with international staging system classification for stratification of Asian multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *In Vivo*. 2019;33(2):611-619.
11. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473.
12. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630-4634.
13. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with ND multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood*. 2014;124(1):63-69.
14. Magarotto V, Bringhen S, Musto P, et al. Doublet vs triplet lenalidomide-containing regimens in newly diagnosed myeloma patients, younger or older than 75 years: subgroup analysis of a phase III study. *Blood*. 2014;124:2110.
15. Palumbo A, Gay F, Spencer A, et al. A phase III study of ASCT vs cyclophosphamide- lenalidomide-dexamethasone and lenalidomide-prednisone maintenance vs lenalidomide alone in newly diagnosed myeloma patients. *Blood*. 2013;122:763.
16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905.
17. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood*. 2013;122(8):1376-1383.
18. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):634-640.
19. Larocca A, Cavallo F, Magarotto V, et al. Reduced dose-intensity subcutaneous bortezomib plus prednisone (VP) or plus cyclophosphamide (VCP) or plus melphalan (VMP) for newly diagnosed multiple myeloma patients older than 75 years of age. *Blood*. 2013;122:539.
20. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2946-2955.
21. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-2085.
22. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-1596.
23. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4621-4629.
24. Chang H, Trieu Y, Qi X, Xu W, Stewart KA, Reece D. Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Res*. 2007;31(6):779-782.
25. Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2. *Br J Haematol*. 2008;140(6):625-634.
26. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-2962.
27. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood*. 2012;119(9):2100-2105.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Goldman-Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2020;95:503–509. https://doi.org/10.1002/ajh.25758

Publikacja nr 2

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al.

Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients.

Leukemia and Lymphoma.

DOI: https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1749605

Impact factor: 2,674

LEUKEMIA & LYMPHOMA
https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1749605

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients

Sarah Goldman-Mazur[a], Artur Jurczyszyn[a], Jorge J. Castillo[b], Anna Waszczuk-Gajda[c], Norbert Grząśko[d,e], Jakub Radocha[f], Max Bittrich[g], Klaus Martin Kortüm[g], Alessandro Gozzetti[h], Lidia Usnarska-Zubkiewicz[i], Julio D. Valls[j], David S. Jayabalan[k], Ruben Niesvizky[k], Julia Kelman[k], Daniel Coriu[l], Laura Rosiñol[m], Łukasz Szukalski[n], Veronica González-Calle[o], María-Victoria Mateos[o], Krzysztof Jamroziak[p], Iwona Hus[d,e,p], Irit Avivi[q], Yael Cohen[q], Piotr Mazur[r], Anna Suska[a], Aimee Chappell[s], Deepu Madduri[t], Saurabh Chhabra[u], Ariel Kleman[u], Parameswaran Hari[u], Michel Delforge[v], Paweł Robak[w], Massimo Gentile[x], Izabela Kozłowska[y], Stuart L. Goldberg[z,aa], Jacek Czepiel[bb], Monika Długosz-Danecka[cc], Rebecca Silbermann[dd], Adam J. Olszewski[ee], Peter Barth[ee], Gabor Mikala[ff], Chor S. Chim[gg] and David H. Vesole[z]

[a]Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland; [b]Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [c]Department of Hematology, Oncology and Internal Diseases, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland; [d]Department of Experimental Hematology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland; [e]Department of Hematology, St. John's Cancer Center, Lublin, Poland; [f]4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic; [g]Department of Internal Medicine II, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; [h]Division of Hematology, Department of Medical Science, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy; [i]Department of Hematology, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland; [j]Complejo Asistencial de Avila, Avila, Spain; [k]Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; [l]Department of Hematology, Fundeni Clinical Institute, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania; [m]Departments of Hematology, Amyloidosis and Myeloma Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; [n]Department of Hematology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland; [o]Hospital Universitario de Salamanca/Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; [p]Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland; [q]Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel and the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; [r]Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland; [s]Department of Hematology/Oncology, Medstar Georgetown University Hospital, Washington, NW, USA; [t]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Tisch Cancer Institute, New York, NY, USA; [u]Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; [v]Department of Hematology, UZ Leuven, Leuven, Belgium; [w]Department of Experimental Hematology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; [x]Hematology Unit, AO Cosenza, Cosenza, Italy; [y]Department of Hematology, SPZOZ ZSM, Chorzow, Poland; [z]John Theurer Cancer Center, Hackensack UMC, Hackensack, NJ, USA; [aa]Cota Inc, Boston, MA, USA; [bb]Department of Infectious and Tropical Diseases, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland; [cc]Maria Sklodowska-Curie National Institute of Oncology, Cracow, Poland; [dd]Division of Hematology and Medical Oncology, Knight Cancer Institute, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA; [ee]Department of Medicine, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, RI, USA; [ff]Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, South-Pest Central Hospital, National Institute of Hematology and Infectology, Budapest, Hungary; [gg]Department of Medicine, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong

ABSTRACT

The MAF translocations, t(14;16) and t(14;20), are considered as adverse prognostic factors based on few studies with small sample sizes. We report on their prognostic impact in a large group of 254 patients – 223 (87.8%) with t(14;16) and 31 (12.2%) with t(14;20). There were no inter-group differences in survival estimates. Median progression-free survival was 16.6 months for t(14;16) and 24.9 months for t(14;20) ($p = 0.28$). Median overall survival (OS) was 54.0 months and 49.0 months, respectively ($p = 0.62$). Median OS in patients who underwent double autologous stem cell transplantation (ASCT) was 107.0 months versus 60.0 months in patients who received single ASCT ($p < 0.001$). ISS 3 was associated with shorter OS (HR = 1.89; 95% CI 1.24–3.19; $p = 0.005$) in Cox analysis. Our study suggests that t(14;20) should be considered as an adverse factor of equal prognostic implication to t(14;16).

ARTICLE HISTORY
Received 29 January 2020
Revised 6 March 2020
Accepted 24 March 2020

KEYWORDS
Translocation; t(14;20); myeloma; survival; MAF; t(14;16)

Introduction

Multiple myeloma (MM) is a complex and genetically heterogeneous hematological malignancy involving clonal proliferation of plasma cells in bone marrow. The incidence is 4–6 per 100,000 per year in the USA and Europe [1]. The prognosis of MM is highly

CONTACT Sarah Goldman-Mazur senoritagoldman@gmail.com Department of Hematology, University Hospital in Cracow, 17 Kopernika Street, Cracow, 31-501, Poland

Supplemental data for this article can be accessed here.

© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

variable, ranging from a few months to greater than 10 years [2]. Several prognostic markers have been established, including tumor burden and biology; however, genetic abnormalities seem to be the most powerful [3]. Recently, the progress in applying advanced genomic tools to understand the biological basis of MM has increased the feasibility of classifications based on cytogenetic changes.

Translocations t(14;16) and t(14;20) disrupt the *MAF* and *MAFB* oncogenes, respectively. Patients with either are often referred to as having 'MAF MM.' The t(14;16)(q32;q23) involves the *c-MAF* oncogene and can be found in 3–5% of newly diagnosed patients, and has been incorporated into the revised International Staging System (R-ISS) [4,5]. The t(14;20)(q32;q12) is the rarest of the five most common translocations that involves the immunoglobulin heavy chain gene and is present in approximately 1% of patients [6]. The t(14;20) is associated with stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance. However, in MM it is thought to be indicative of higher-risk with unfavorable overall survival (OS) [7]. It is included as an adverse risk factor in the Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) [7]. Unlike other high-risk cytogenetic abnormalities, the available data on the prognostic value of MAF aberrations originated from relatively few studies with small sample sizes. Although the mechanism of each seems similar, it is currently unclear if the two have similar implications for prognosis.

The aim of this international, multicenter retrospective study was to describe the survival outcomes in a larger group of patients with MM with *MAF/MAFB* rearrangements. We also report here on the impact on prognosis comparing the two individual *MAF* translocations – t(14;16) and t(14;20).

Methods

Case selection

Between October 2005 and January 2018, patients with a newly diagnosed MM testing positively for t(14;20) or t(14;16) by 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. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering MM were excluded. There was an inherent inter-institutional variability in the definition of positive FISH test. The cutoff was known for 173 patients from 18 institutions. In 150 patients the translocation was considered positive when detected in $\leq$10% of cells (for 111 patients the threshold for positivity was 10%, for 3 patients – 9%, for 2 patients – 1.5% and for 34 patients the cutoff was 1%). For 23 patients the cutoff value was >10% (only in 4 cases the detection cutoff for positivity was as high as 80%). The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board at each participating center.

Data analysis

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, ISS [8], presence of additional FISH cytogenetic abnormalities: hemoglobin level, serum concentrations of calcium, albumin, beta-2 microglobulin (B2M), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), radiographic evidence of lytic lesions, first line treatments, response, progression-free survival (PFS) and OS. Categorical response was assessed using the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria and included complete response (CR), very good partial response (VGPR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD) [9]. Stringent CR as well as minimal residual disease was not reported due to inconsistent testing. Overall response rate (ORR), i.e. the proportion of all responses $\geq$ PR, was also calculated. OS was defined as the time from MM diagnosis to last follow-up or death, and PFS as the time from MM diagnosis to the date of progression, relapse or death from any cause.

Statistical analysis

Differences between groups were compared using the student *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test, depending on the equality of variances for normally distributed variables. Categorical variables were analyzed using the chi2 test or Fisher's exact test as appropriate. Kaplan–Meier method was used to generate survival curves, which were then compared using the log-rank test. The Cox proportional-hazard regression method was used to fit univariate and multivariate survival models, reporting hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (95% CIs). All reported *p*-values are two-sided and were considered significant if $\leq$0.05. Statistical analysis was performed with STATISTICA 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK).

Results

A total of 254 patients with MAF MM were included in the analysis. The majority of patients had t(14;16) ($n = 223$, 87.8%) while 31 patients (12.2%) had t(14;20). Characteristics of the 2 groups are presented in Table 1. All participants were older than 18 years, with a mean age of 62 years (SD = 10.9) at diagnosis. Females predominated in each group. There were no significant intergroup differences with regard to demographic variables, chain isotypes, and laboratory parameters. More patients with ISS 1 were found in the t(14;16) than in the t(14;20) group, however the proportion of patients with ISS 2 and 3 was similar between the groups (Table 1). The proportion of subjects with *TP53* and/or 17p deletion was similar in both groups (Table 1). The proportion of other cytogenetic abnormalities is presented in Table 1, although missing data on this parameter were frequent.

Information regarding first line therapy was available in all patients (Table 2). Median number of lines of treatment was 2 (IQR 2) for all groups. No differences between groups were observed with regards to double and triple/quadruple therapy use in first line treatment; however, therapy based on immunomodulatory drugs (IMiD) and proteasome inhibitors (PI) was more frequently reported in the t(14;20) group than t(14;16) group (56.7% compared to 34.8%, $p = 0.01$). There were no intergroup differences with regard to the use of autologous stem cell transplantation (ASCT), tandem ASCT and allogeneic SCT (Table 2). ORR after first line treatment was similar in both groups (Table 2).

In terms of survival, PFS was available for 251 patients (3 missing records in the t[14;20] group) and OS was available for all patients. The whole group exhibited median PFS of 24.1 months (95% CI, 18.0–29.1) and median OS of 50.1 months (95% CI, 39.2–65.9). For t(14;20) and t(14;16) subgroups median PFS was 16.6 and 24.9 months, respectively ($p = 0.28$, Figure 1(A)), and median OS was 54.0 and 49.0 months, respectively ($p = 0.62$, Figure 1(B)). The survival estimates between t(14;20) and t(14;16) groups did not differ in analyses stratified by ISS and ASCT, except for better PFS in the t(14;16) group than t(14;20) in the ISS 2 subgroup (92.0 versus 16.6 months, $p = 0.011$, Table 2).

The MAF MM patients with additional *TP53* and/or 17p deletion had similar PFS than patients without these cytogenetic abnormalities (Figure 2(A)), but

Table 1. Characteristics of the studied groups.

Variable	All, $n = 254$	t(14;20) group, $n = 31$	t(14;16) group, $n = 223$	p Value
Age, years	62.0 ± 10.9	63.4 ± 12.9	61.0 ± 10.6	0.47
Male sex	102/254 (40.2)	13/31 (41.9)	89/223 (39.9)	0.83
Caucasian	223/253 (88.1)	26/31 (83.9)	197/222 (88.7)	0.30
Heavy chain isotype				
IgG	124/245 (50.6)	20/31 (64.5)	104/214 (48.6)	0.10
IgA	63/245 (25.7)	7/31 (22.6)	56/214 (26.2)	0.67
Light chain only	57/245 (23.3)	4/31 (12.9)	53/214 (24.8)	0.14
IgM and biclonal	1/245 (0.4)	0	1/214 (0.5)	0.87
Laboratory parameters				
Hemoglobin, g/dl	9.87 ± 2.0	9.73 ± 1.7	9.89 ± 2.1	0.69
Anemia <10 g/dl	138/243 (56.8)	19/31 (61.3)	119/212 (56.1)	0.59
GFR, ml/min/m^2	63.0 (39.7)	60.0 (40.0)	66.0 (40.71)	0.71
Creatinine, mg/dL	0.99 (0.39)	1.27 (1.49)	0.93 (0.37)	0.31
Abnormal renal function[a]	57/243 (23.5)	6/31 (19.4)	51/212 (24.1)	0.56
Calcium, mmol/l	2.32 (0.39)	2.35 (0.34)	2.32 (0.3)	0.15
Hipercalcemia >2.75 mmol/l	27/230 (11.7)	5/30 (16.7)	22/200 (11.0)	0.26
Lytic lesions[b]	129/243 (53.1)	18/30 (60.0)	111/213 (52.1)	0.42
Serum albumin, g/dl	3.64 ± 0.72	3.43 ± 0.74	3.67 ± 0.71	0.10
Serum beta-2 microglobulin, mg/l	5.59 (7.0)	5.88 (9.62)	5.59 (6.84)	0.54
ISS				
ISS 1	61/254 (24.0)	3/31 (9.7)	58/223 (26.0)	**0.046**
ISS 2	54/254 (21.3)	9/31 (29.0)	45/223 (20.2)	0.26
ISS 3	123/254 (48.4)	15/31 (48.4)	108/223 (48.4)	1.0
Other cytogenetic abnormalities				
TP53 and/or 17p deletion	41/202 (20.3)	4/30 (13.3)	37/172 (21.5)	0.30
Hyperdiploidy	49/171 (28.7)	3/18 (16.7)	46/153 (30.1)	0.23
Gain 1q2	103/123 (83.7)	16/16 (100.0)	87/107 (81.3)	**0.047**
Deletion 13q	102/123 (82.9)	12/13 (92.3)	90/110 (81.8)	0.31

Data are shown as mean (±standard deviation) or number (percentage).
[a]Defined as estimated GFR < 60 ml/min and/or serum creatinine >2.0 mg/dl.
[b]Defined as one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT.
Note: Bold p-values highlight statistical significance ($p < 0.05$) for better legibility.
GFR: glomerular filtration rate; Ig: immunoglobulin; ISS: International Staging System.

Table 2. Treatment modalities and outcomes.

Variable	All, n = 254	t(14;20) group, n = 31	t(14;16) group, n = 223	*p* Value
First line treatment, n (%)				
PI only ± steroids	26/251 (10.4)	4/30 (13.3)	22/221 (10.0)	0.39
IMiD only ± steroids	12/251 (4.8)	1/30 (3.3)	11/221 (5.0)	0.56
PI + IMiD ± steroids	66/251 (26.3)	11/30 (36.7)	55/221 (24.9)	0.20
Chemotherapy only ± steroids	7/251 (2.8)	1/30 (3.3)	6/221 (2.7)	0.60
Chemotherapy + PI ± steroids	82/251 (32.7)	6/30 (20.0)	76/221 (34.4)	0.10
Chemotherapy + IMiD ± steroids	24/251 (9.6)	0	24/221 (10.9)	**0.037**
Chemotherapy + PI + IMiD ± steroids	28/251 (11.2)	6/30 (20.0)	22/221 (10.0)	0.11
Other regimens	6/251 (2.4)	1/30 (0.3)	5/221 (2.3)	0.55
IMiDs-based therapy	130/251 (51.8)	18/30 (60.0)	112/221 (50.7)	0.31
PI-based therapy	202/251 (80.5)	27/30 (90.0)	175/221 (79.2)	0.14
IMiDs and PIs-based therapy	94/251 (37.5)	17/30 (56.7)	77/221 (34.8)	**0.01**
Stem cell transplantation, n (%)				
Autologous SCT	106/253 (41.9)	12/30 (40.0)	94/223 (42.2)	0.82
Tandem autologous SCT	24/254 (9.4)	1/31 (3.2)	23/223 (10.3)	0.18
Allogeneic SCT	11/254 (4.3)	1/31 (3.2)	94/223 (42.2)	0.60
Responses to the first line therapy, n (%)				
Complete response	61/254 (24.0)	6/31 (19.4)	55/223 (24.7)	0.52
Very good partial response	64/254 (25.2)	6/31 (19.4)	58/223 (26.0)	0.42
Partial response	62/254 (24.4)	9/31 (29.0)	53/223 (23.8)	0.52
Stable disease	14/254 (5.5)	1/31 (3.2)	13/223 (5.8)	0.47
Progressive disease	17/254 (6.7)	4/31 (12.9)	13/223 (5.8)	0.14
ORR	187/254 (73.6)	21/31 (67.7)	166/223 (74.4)	0.32
Survival, months				
Progression-free survival	24.1 (18.0–29.1)	16.6 (4.0–30.0)	24.9 (18.3–30.1)	0.28
Overall survival	50.1 (39.2–65.9)	54.0 (34.4–54.0)	49.0 (39.0–65.9)	0.62
Progression-free survival by ISS, months				
ISS 1	37.0 (28.0–160.0)	–	34.7 (27.7–160.0)	0.28
ISS 2	30.0 (20.30–92.0)	16.6 (0.0–30.0)	92.0 (20.3–92.0)	**0.011**
ISS 3	12.4 (9.0–17.0)	5.0 (2.0–17.0)	13.0 (10.0–18.0)	0.16
Overall survival by ISS, months				
ISS 1	101.0 (60.0–107.0)	–	101.0 (60.0–107.0)	0.63
ISS 2	54.7 (34.0–134.0)	34.4 (22.0–54.0)	54.7 (34.0–134.0)	0.47
ISS 3	25.0 (21.0–39.2)	–	25.0 (21.0–39.2)	0.56
Progression-free survival by ASCT, months				
ASCT	30.0 (23.0–60.0)	24.0 (0.5–30.0)	30.4 (23.0–160.0)	0.24
non-ASCT	18.30 (13.0–26.0)	7.0 (3.0–17.0)	20.0 (13.8–27.7)	0.20
Overall survival by ASCT, months				
ASCT	84.0 (54.0–101.0)	–	84.0 (54.0–101.0)	0.88
non-ASCT	41.0 (25.0–50.1)	54.0 (7.0–54.0)	39.2 (25.0–49.0)	0.79

Note: Bold *p*-values highlight statistical significance ($p < 0.05$) for better legibility.
ASCT: autologous stem cell transplantation; IMiD: immunomodulatory drug; ISS: International Staging System; PI: proteasome inhibitors; SCT: stem cell transplantation.

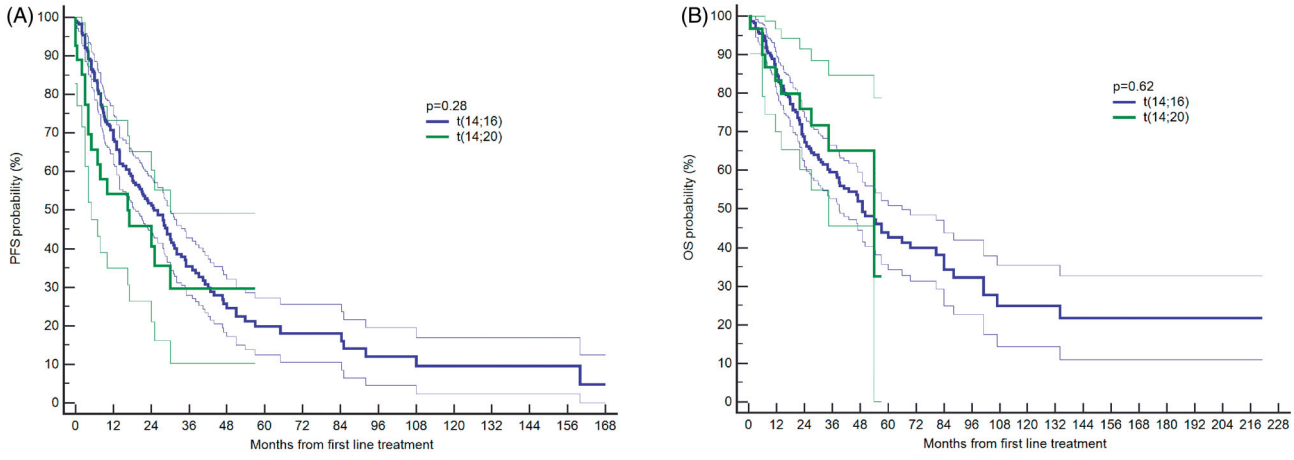


Figure 1. Progression-free survival and overall survival estimates in 254 MM patients harboring t(14;16) or t(14;20) translocation.

shorter OS (median 26.7 months, 95% CI 18.0–101.0 and median 50.1 months, 95% CI 46.5–69.5, respectively; Figure 2(B)). PFS was worse for the ISS 3 group (median 12.4 months, 95% CI, 9.0–17.0) than in the ISS 1 and ISS 2 groups (median 37.0 months; 95% CI, 28.0–160.0 and 30.0 months; 95% CI, 20.3–92.0,

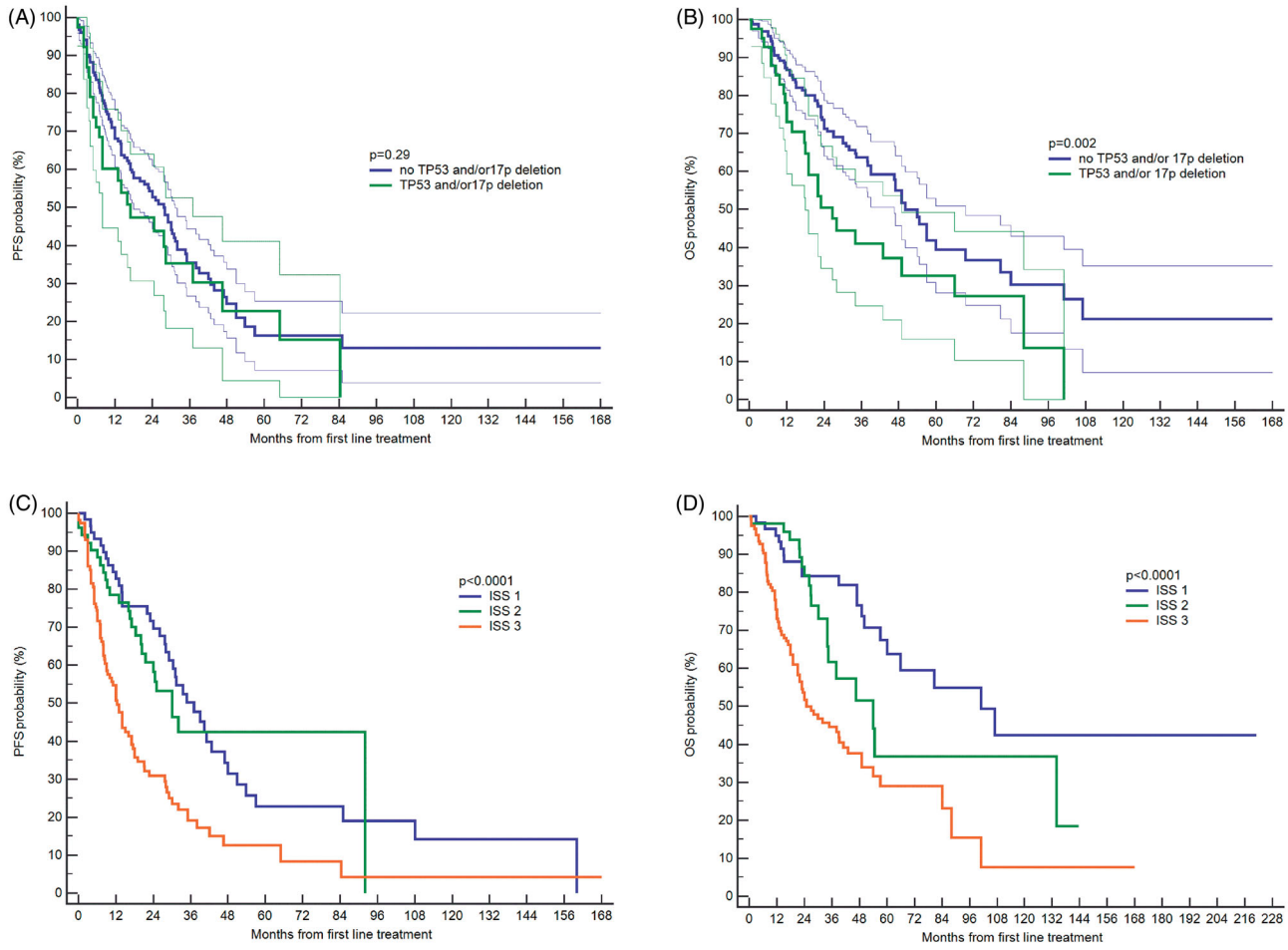


Figure 2. Progression-free survival and overall survival estimates in 254 treated patients with MAF multiple myeloma with regard to the presence of TP53 and/or 17p deletion and ISS.

respectively; Figure 2(C)). OS in the ISS 3 group (median 25.0 months; 95% CI, 21.0–39.2) was also worse than in the ISS 1 and ISS 2 groups (median 101.0 months; 95% CI, 60.0–107.0 and 54.0 months; 95% CI, 34.0–134.0, respectively; Figure 2(D)). No differences in survival were detected between ISS 1 and ISS 2 groups. PFS and OS did not differ according to institutional FISH cutoffs for detection of MAF translocations ($p = 0.40$ and $p = 0.85$). When the cutoff was $\leq$10%, median PFS was 21.6 months (95% CI, 14.0–31.4) and median OS was 47.0 months (95% CI, 34.0–80.7). When the cutoff was >10%, median PFS was 15.0 months (95% CI, 9.0–29.1) and median OS was 49.0 months (95% CI, 23.0–88.2).

The combined therapy with IMiD and PI showed better PFS in comparison to other therapies (median 30.0 months, 95% CI 22.7–65.0 versus 21.0 months, 95% CI 13.8–26.0; Figure 3(A)). OS was not associated with the use of IMiD + PI combination (Figure 3(B)). According to the use of single or double ASCT, no PFS differences were observed (Figure 3(C)). However, double ASCT was superior to single ASCT with regard to OS (median 107.0 months; 95% CI, 101.0–107.0 versus 60.0 months, 95% CI, 47.0–101.0). 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; Figure 3(D)).

Results of Cox proportional hazard models for PFS and OS are shown in Supplementary Table 1 and Table 3. Presence of lytic lesions and ISS 3 were associated with higher risk of progression. ISS 3 was associated with shorter OS. There was no significant difference between patients with t(14;20) and t(14;16) in PFS ($p = 0.29$) or OS ($p = 0.62$).

Discussion

To the best of our knowledge this is the first study that compares the outcomes of MM patients with MAF translocations – t(14;20) vs t(14;16) – treated in real-world settings with a variety of standard regimens. The study also represents the largest cohort of

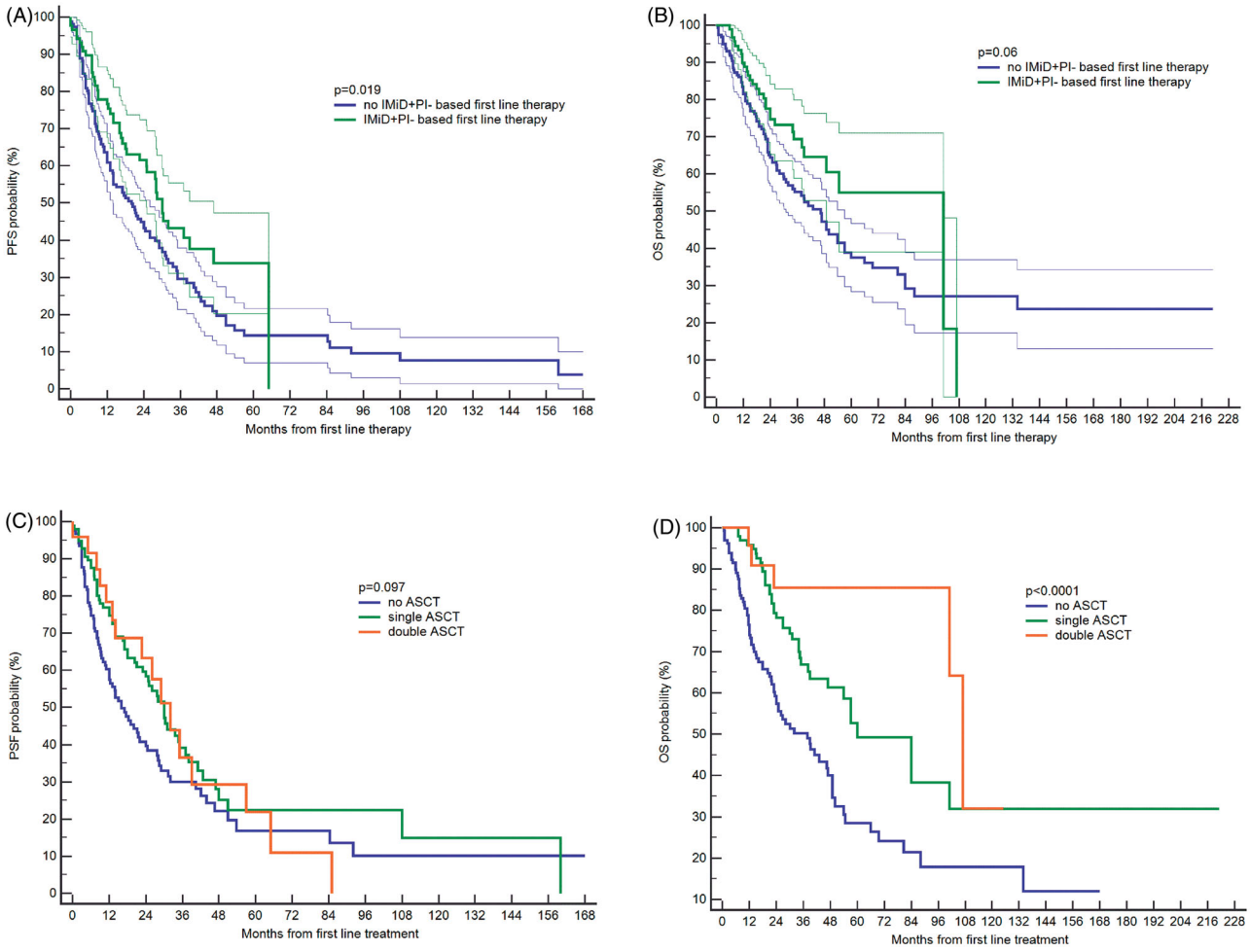


Figure 3. Progression-free survival and overall survival estimates in 254 treated patients with MAF multiple myeloma with regard to first line treatment and ASCT.

Table 3. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analyses for overall survival in MAF MM patients who received the frontline therapy.

	Overall survival			
	Univariate analyses		Mulitvariate analysis	
Predictor	HR (95% CI)	*p* Value	HR (95% CI)	*p* Value
age ≥60 years vs. <60 years	**1.75 (1.20–2.54)**	**0.004**	1.31 (0.87–20.1)	0.20
sex, male	1.33 (0.93–1.91)	0.12	–	–
race, caucasian	0.85 (0.46–1.54)	0.59	–	–
anemia Hb <10 g/dl	1.22 (0.84–1.78)	0.29	–	–
Impaired renal function[a]	**1.95 (1.32–2.87)**	**0.0008**	1.29 (0.80–2.09)	0.29
lytic lesions[b]	1.45 (0.99–2.11)	0.055	–	–
TP53 and/or 17p deletion	**1.73 (1.10–2.69)**	**0.0497**	1.53 (0.96–2.42)	0.07
gain1q21	0.59 (0.32–1.09)	0.09	–	–
ISS 3 vs. ISS 1 or 2	**2.76 (1.89–4.02)**	**<0.0001**	**1.89 (1.24–3.19)**	**0.005**
IMiD + PI-based first line therapy	0.68 (0.45–1.02)	0.06	–	–
present t(14;20)[c]	0.85 (0.44–1.63)	0.62	–	–

[a]Defined as estimated GFR < 60 ml/min and/or serum creatinine >2.0 mg/dl.
[b]Defined as one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT.
[c]The t(14;20) group is compared with t(14;16). Both mutations were mutually exclusive.
Note: Bold *p*-values highlight statistical significance ($p < 0.05$) for better legibility.
ASCT: autologous stem cell transplantation; Hb: hemoglobin; IMID: immunomodulatory drug; ISS: International Staging System; PI: proteasome inhibitors.

patients with t(14;20), which is instructive since smaller studies were used to generate the widely utilized staging systems. No clinically significant differences in regard to presentation or survival were observed between the groups, suggesting that these 2 translocations confer similar prognostic implications. We demonstrated that MAF MM patients who received double ASCT display superior OS in this retrospective dataset. Our study suggests that the t(14;20) should be considered as an adverse factor of equal prognostic implication as the t(14;16) abnormality in staging systems.

The OS and PFS for t(14;20) patients were similar, or slightly better, to those reported in previous studies. Several studies have reported survivals of patients with t(14;16) and t(14;20) on smaller samples. A study based on 27 patients with t(14;20) treated with a various standard UK therapies showed that OS was 14.4 months [10]. In the large clinical trial MRC Myeloma IX only 13 patients with t(14;20) were identified. Treatment included chemotherapy-based induction followed by ASCT for eligible patients and second randomization, where patients were assigned to thalidomide maintenance therapy or no maintenance. The reported survival estimates in these 2 datasets were worse than our results, namely PFS was 10.2 months and OS 16.9 months. However, PIs and IMIDs were not used in first line therapy in the prior studies, and the therapy did not include double ASCT, which possibly accounts for the differences [11]. This is supported by the finding of the current study that MAF MM patients after double ASCT have improved outcomes. The Myeloma XI trial included 13 patients with t(14;20). This study included two randomizations to more intensive or less intensive treatment using novel drugs like bortezomib, carfilzomib or lenalidomide, with second randomization to maintenance lenalidomide. In this study, the t(14;20) translocation was associated with worse OS in comparison with the rest of the trial population (HR 1.90, $p = 0.0089$), however the exact data were not presented [12].

Similar, or inferior, survival outcomes for t(14;16) are provided by the literature data. In a study by Fonseca *et al.* on 15 patients with t(14;16) treated with conventional chemotherapy variations, median OS was 16 months, and median PFS was 9 months [13]. On the contrary, in a French study on 32 patients with t(14;16), this translocation did not prove to be inferior to standard risk MM population [14], most probably due to the fact that 60% of patients received a double ASCT. Nonetheless, sample sizes were relatively small in both studies.

Patients after double ASCT presented longer PFS and OS. In a standard-risk MM population single ASCT was not inferior to tandem ASCT [15]. However, preliminary results from the phase III EMN02/H095 trial show that in high-risk patients with the presence of either t(4;14), t(14;16), or del17p, the risk of progression was 60% lower than in a single ASCT group. Moreover, double ASCT presumably overcomes the adverse prognosis in OS associated with high risk cytogenetic abnormalities [16]. It should be highlighted that in the current study the prevalence of additional CA, especially of *TP53* and/or 17p deletion and 1q21 gain, was relatively high. In a general MM population, the gain 1q21 is one of the most common cytogenetic abnormality and its frequency reaches 35–40% of patients. Del17p is detected in approximately 10% of newly diagnosed MM patients [17]. It has been shown that in t(14;16) MM additional cytogenetic abnormalities were detected significantly more often, which might also predispose toward an unfavorable outcome of those patients [18], however in our study lacking data preclude further analysis and conclusions.

In our study the complex first line treatment based on combination of IMiD and PI did not show association with better survival. It is known that the introduction of bortezomib has not improved outcomes in MAF MM patients [19]. The treatment failure is caused by high levels of MAF protein in both t(14;16) and t(14;20) myeloma cells that confer innate resistance to PIs. Moreover, PIs prevent degradation of MAF protein [20]. This suggests that a novel treatment strategy specifically for MAF MM should be taken, and further prospective studies are needed in this group of patients.

The variety of cutoffs values used to detect FISH translocation in our study deserves additional comment. Although the EMN previously recommended the 10% threshold for fusions and 20% for numerical abnormalities [21], which was recently confirmed in European recommendations [22], the matter seems to be still quite controversial, and, as showed in our study, laboratories use variable strategies. Some patients were evaluated before plasma cell enriched FISH was available, so the prevalence of cells with translocation might be underrepresented, but some false positive or additional clones cannot be excluded. We used cases where MAF translocation was considered as the main abnormality by the treating team, which is the best and largest available dataset by now. Nonetheless, as mentioned in the EMN report, running survival analysis on varying cutoff levels to

establish whether the size of the clone matters is of greatest importance in the future studies.

Our study has several limitations. First, we did not compare the outcomes of MAF MM patients with a matched group of standard risk MM patients. Second, our study is retrospective, lacks protocol standardization and has some of incomplete variables. We also acknowledge some incompleteness of clinical and laboratory data commonly observed in real-world observational studies. The proportion of patients who underwent ASCT seems to be low in our cohort, where the median age was 62 years. This, arguably, might suggest biased survival times. Finally, there is substantial heterogeneity in treatment options between countries, but also between different decades.

In summary, this study confirms that both MAF translocations, t(14;16) and t(14;20) in MM are adverse prognostic factors. Both seem to have a similar implication for prognosis in addition to their similar mechanism. Our study suggests that t(14;20) should be taken into account as an adverse factor of similar impact as t(14;16) in staging systems.

Acknowledgments

The authors expressed their gratitude for all persons who were involved in reporting patients and gathering data.

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interests.

ORCID

Jorge J. Castillo http://orcid.org/0000-0001-9490-7532
Anna Waszczuk-Gajda http://orcid.org/0000-0001-5626-1750
Klaus Martin Kortüm http://orcid.org/0000-0002-7011-0286
Daniel Coriu http://orcid.org/0000-0002-7251-6079
Laura Rosiñol http://orcid.org/0000-0001-9531-961X
María-Victoria Mateos http://orcid.org/0000-0003-2390-1218
Yael Cohen http://orcid.org/0000-0002-9061-7287
Piotr Mazur http://orcid.org/0000-0003-4077-1232
Monika Długosz-Danecka http://orcid.org/0000-0002-8927-4125
Adam J. Olszewski http://orcid.org/0000-0002-6472-6658
Chor S. Chim http://orcid.org/0000-0003-2427-915X

References

[1] Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. Lancet. 2015;385:2197–2208.
[2] Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. Blood. 2008;111:4039–4047.
[3] Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, et al. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. Adv Hematol. 2017;2017:4812637.
[4] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33:2863–2869.
[5] Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. Cancer Genet. 2011;204:3–12.
[6] Manier S, Salem K, Glavey SV, et al. Genomic aberrations in multiple myeloma. Cancer Treat Res. 2016;169:23–34.
[7] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013;88:360–376.
[8] Greipp PRS, Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23:3412–3420.
[9] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al.; on behalf of the International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20:1467–1473.
[10] Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G, et al.; on behalf of the UK Myeloma Forum. 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. 2010 ;95: 1221–1225.
[11] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al.; on behalf of the NCRI Haematology Oncology Studies Group. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. Leukemia. 2012;26:349–355.
[12] Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al.; on behalf of the NCRI Haemato-oncology CSG. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. Leukemia. 2018;32:102–110.
[13] Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. Blood. 2003;101:4569–4575.
[14] Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al.; for the Intergroupe Francophone du Myélome. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? Blood. 2011;117: 2009–2011.
[15] Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. Br J Haematol. 2016;173:731–741.
[16] Cavo M. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single

autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/H095 study. Blood. 2017;130:401.

[17] Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. Blood. 2010;116:e56–e65.

[18] Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, et al. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. Blood Cancer J. 2015;5:e285–e285.

[19] Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2. Br J Haematol. 2008;140:625–634.

[20] Qiang YW, Ye S, Chen Y, et al. MAF protein mediates innate resistance to proteasome inhibition therapy in multiple myeloma. Blood. 2016;128:2919–2930.

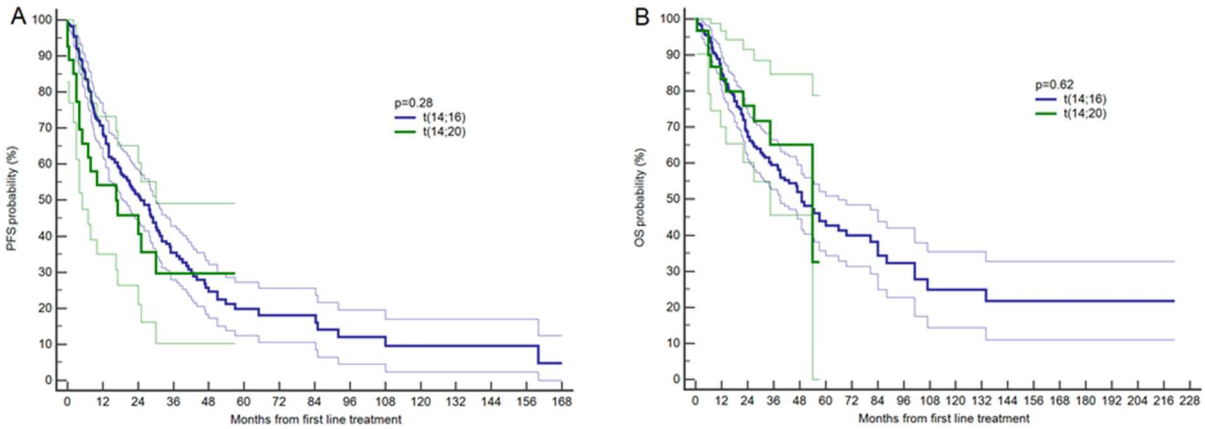
[21] Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al.; on behalf of the European Myeloma Network. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. Haematologica. 2012;97:1272–1277.

[22] Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia. 2019;33:1851–1867.

V. Podsumowanie

Rokowanie i postępowanie w szpiczaku plazmocytowym w dużym stopniu zależne są od obecności zmian cytogenetycznych wysokiego ryzyka. Wątpliwości wobec znaczenia rokowniczego rzadkich translokacji MAF – t(14;16) oraz t(14;20), a także mała populacja chorych opisana w dostępnych aktualnie danych literaturowych, stały się przyczynkiem do utworzenia wieloośrodkowego i międzynarodowego badania, którego celem była ocena przeżycia na podstawie rzeczywistych danych na największej do tej pory zebranej grupie pacjentów.

Jak wykazano w publikacji nr 1 mediana OS u 223 chorych z t(14;16) w średnim wieku 61,8±10,6 lat wynosiła 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; Ryc. 1, panel A i B).



Rycina 1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) (A) i przeżycie całkowite (OS) (B) w grupie 254 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i obecnością translokacji t(14;16) lub t(14;20).

W badaniu dominowały kobiety (1,5:1). Ponad 24% pacjentów w czasie diagnostyki prezentowało niewydolność nerek, w 56% przypadków stwierdzono niedokrwistość, a u 52% pacjentów rozpoznano rozsiane zmiany osteolityczne.

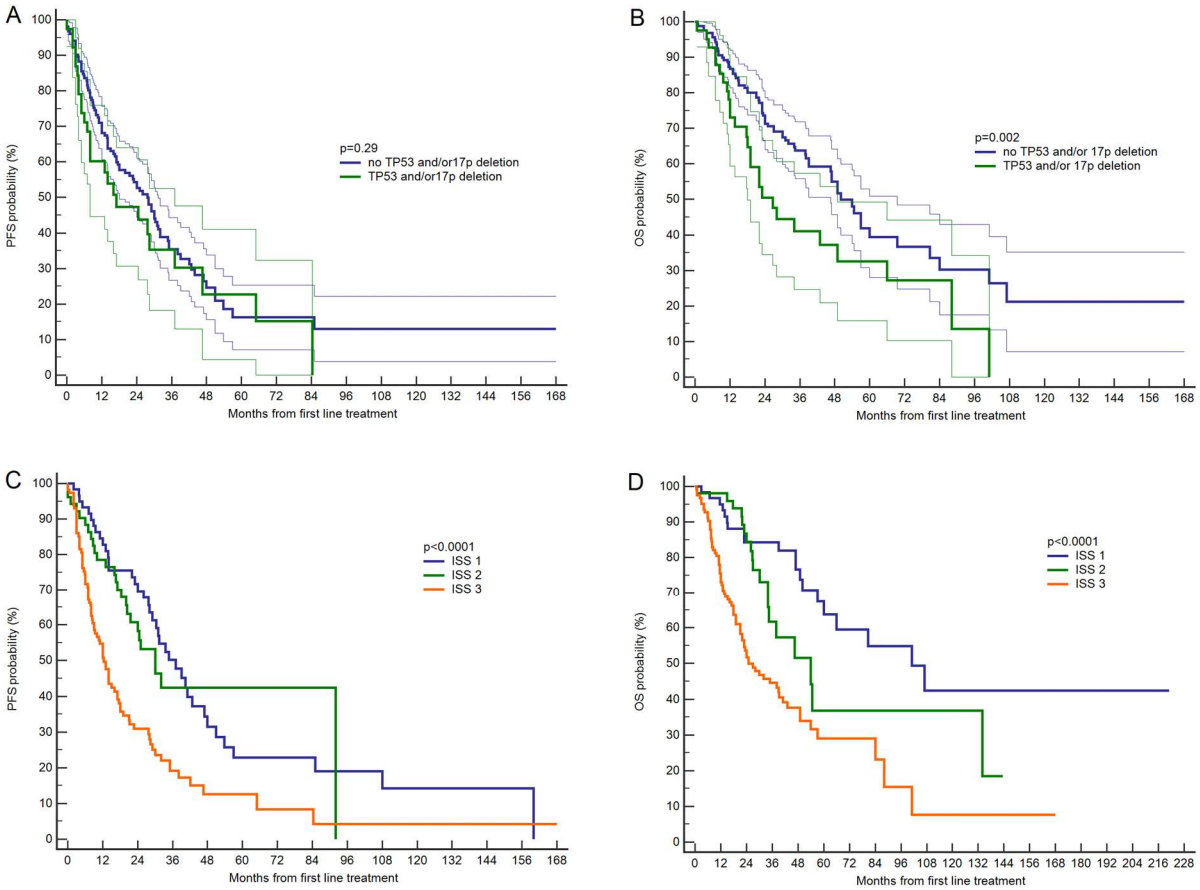
Większość chorych otrzymała w pierwszej linii leczenia IMID (51%) i/lub PI (79%), 42% pacjentów następnie było poddawanych konsolidacji ASCT. Przeżycie było uzależnione od stopnia zaawansowania choroby wg ISS oraz zastosowanego ASCT. W analizie wieloczynnikowej R-ISS stopnia 3 był czynnikiem prognostycznym dla krótszego PFS i OS, natomiast wiek >60 roku życia był związany jedynie z krótszym OS.

W publikacji nr 2 przedstawione zostały po raz pierwszy wyniki 31 pacjentów z t(14;20), a następnie porównane do populacji 223 pacjentów z t(14;16). Obie grupy pacjentów zasadniczo nie różniły się charakterystyką kliniczną. W grupie chorych z t(14;20) dominowały kobiety (1,4:1), a średnia wieku wynosiła 63,4±12,9 lat. Zaobserwowano istotnie częstszą obecność powielenia 1q21 w grupie t(14;20) w porównaniu do populacji z t(14;16).

Chorzy z t(14;20) byli częściej leczeni schematem na bazie IMID+PI niż pacjenci z t(14;16) (1,5:1). Nie było natomiast różnic w odsetku osób, który został poddany procedurze ASCT, podwójnego ASCT, czy allogenicznego SCT. Odsetek odpowiedzi na leczenie również nie różnił się między grupami. Dla pacjentów z t(14;20) mediana OS wyniosła 54,0 miesiące (95% CI 34,4-54,0), natomiast mediana PFS wyniosła 16,6 miesięcy (95% CI 4,0-30,0). Przeżycie w obu badanych kohortach t(14;16) i t(14;20) było podobne (Ryc. 1, panel A i B). Nie stwierdzono także różnic między t(14;16) i t(14;20) w podgrupach utworzonych względem stopnia zaawansowania choroby ISS i zastosowania ASCT.

Analiza całej grupy pacjentów MAF wykazała, że u chorych, którzy dodatkowo byli obarczeni del17p OS jest krótszy niż u osób bez tej delecji (odpowiednio mediana 26,7 miesięcy; 95% CI 18,0-101,0 vs 50,1 miesięcy; 95% CI 46,5-69,5; Ryc. 2, panel A i B). Przeżycia w całej

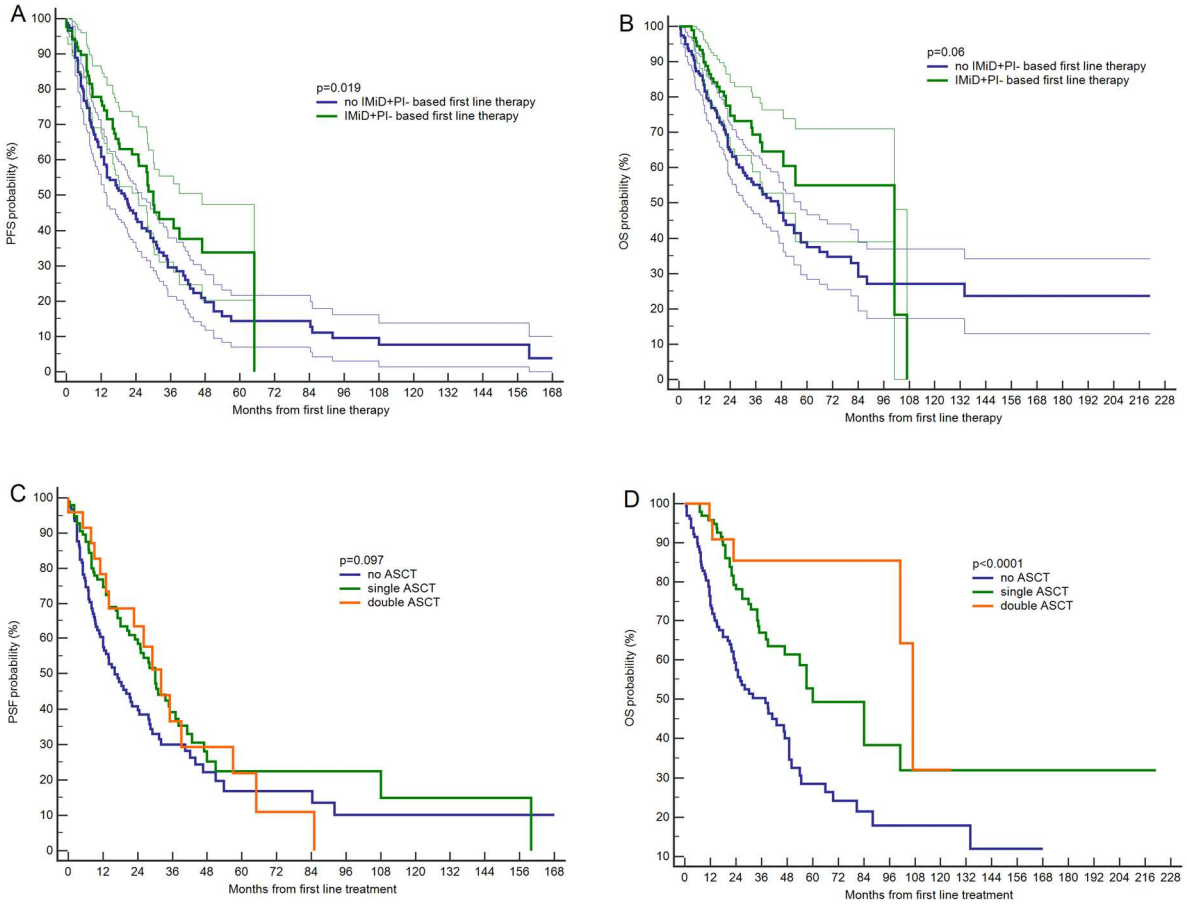
kohorcie pacjentów MAF różniły się w zależności od stopnia zaawansowania choroby według ISS (Ryc. 2, panel C i D).



Rycina 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w grupie 254 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i obecnością translokacji t(14;16) lub t(14;20) w zależności od obecności dodatkowych zmian cytogenetycznych (panel A i B) oraz stopnia zaawansowania choroby według ISS (C i D).

Zastosowanie leczenia łączonego opartego na IMID+PI wpłynęło na PFS, ale nie na OS (Ryc. 3, panel A i B). Dodatkowo wykazano, że u pacjentów którzy zostali poddani ASCT przeżycie jest dłuższe – zwłaszcza jeśli ASCT wykonano dwukrotnie (Ryc. 3, panel C i D).

W analizie wieloczynnikowej wykazano rokowniczą wartość zmian osteolitycznych i ISS 3 w przewidywaniu krótszego PFS. Krótsze OS było związane wyłącznie z ISS 3.



Rycina 3. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w grupie 254 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i obecnością translokacji t(14;16) lub t(14;20) w zależności od zastosowanego leczenia (panel A i B) oraz zastosowania procedury ASCT (C i D).

Przeżycie pacjentów z t(14;16) z kontekście danych literaturowych

Dostępne dane literaturowe omawiają występowanie badanych mutacji w mniejszych populacjach z USA, Japonii, Korei i Francji oraz w niedawno opublikowanej pracy z Włoch i USA (Tabela 1).

W badaniu z Mayo Clinic (17) z 2003 roku na 15 pacjentach z t(14;16) oraz 336 pacjentach bez t(14;16) (pacjenci leczeni konwencjonalną chemioterapią) przeżycie między grupami różniło się w sposób znaczny (16 vs 41 miesięcy dla mediany OS oraz 9 vs 30

miesięcy dla mediany PFS). Pacjenci z tą translokacją zostali zaliczeni do grupy o złym rokowaniu. Co ważne, w analizie wieloczynnikowej skorygowanej pod kątem innych czynników klinicznych oraz zaburzeń cytogenetycznych, takich jak del17p czy zaburzenia w obrębie chromosomu 13, t(14;16) nie miała znaczenia rokowniczego dla przeżycia chorych (17).

Tabela 1. Wyniki dotyczące czasów przeżycia pacjentów z t(14;16) w dostępnych artykułach

Autor, rok publikacji, (referencja)	Liczba pacjentów	Mediana PFS, miesiące	Mediana OS, miesiące
S. Goldman-Mazur et al., 2020, (32)	223	25 (95% CI 18-30)	49 (95% CI 39-66)
R. Fonseca et al., 2003, (17)	15	9 (zakres: 13-22)	16 (zakres: 13-22)
H. Avet-Loiseau et al., 2011, (20)	32	HR: 1,28; p=NS	HR: 1,25; p=NS
T. Narita et al., 2015, (24)	35	7	37
J. Byun, 2019, (33)	10	10 (95% CI 5,5-14,5)	-
R. Mina et al., 2020, (34)	123	19 (zakres: 16-30)	53 (zakres: 36-63)

CI, przedział ufności (*confidence interval*); HR, wskaźnik hazardu (*hazard ratio*); NS, nieistotne statystycznie; OS, przeżycie całkowite (*overall survival*); PFS, przeżycie wolne od progresji (*progression-free survival*)

Z kolei w badaniu Avet-Loiseau i wsp. (29) przeprowadzonym we Francji na 1003 osobach z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym wykryto 32 osoby z t(14;16). Stosowano następujące leczenia: u pacjentów <65 roku życia winkrystyna+doksorubicyna+deksametazon, a następnie ASCT lub u osób starszych schematy oparte na melfalanie±talidomidzie. Analiza przeżycia nie wykazała różnicy w OS między grupami. Translokacja t(14;16) nie była także czynnikiem negatywnym rokowniczo w analizach jedno- i wieloczynnikowych i z tego powodu grupa francuska nie włączyła t(14;16) do swojego systemu prognostycznego (29). W badaniu japońskim Narity i wsp. (24) z 2015 roku na 35 pacjentach z t(14;16) oraz 124 pacjentach bez t(14;16), z których większość była leczona z pomocą nowych leków (bortezomib, lenalidomid),

występowały różnice między grupami w zakresie PFS, lecz nie OS. Mediana PFS była krótsza u chorych z t(14;16) niż u chorych bez t(14;16) (0,6 vs 1,2 roku, p=0,007), z kolei mediana OS wyniosła odpowiednio 3,1 i 4,4 lat, bez różnicy między grupami (p=0,11) (24). Badanie koreańskie Byuna i wsp. (33) z 2019 obejmowało grupę 10 chorych z t(14;16) leczonych indukcją złożoną min. z talidomidu lub bortezomibu, a następnie ASCT. Mediana PFS wynosiła 10 miesięcy, natomiast t(14;16) była źle rokująca jedynie w grupie osób ze stopniem zaawansowania ISS 1 i 2, a nie ISS 3 (33). W opublikowanym niedawno liście do redakcji czasopisma *Blood Cancer Journal* z marca 2020 przedstawiono wyniki 123 pacjentów z t(14;16) (34). Pacjenci byli leczeni IMID w 42% przypadków, PI w 29%, lub schematem opartym na połączeniu IMID+PI w 28%, z kolei ASCT zastosowano u 42% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 19 miesięcy, mediana OS 53 miesiące, a w analizie wieloczynnikowej ISS 3, wysokie stężenia wapnia, podwyższona aktywność LDH oraz obecność dodatkowych zmian cytogenetycznych wysokiego ryzyka wpływało negatywnie na OS. W tej pracy zastosowana metodologia badania była najbliższa prezentowanej w naszym badaniu. Biorąc pod uwagę przedział czasowy w którym pacjenci zostali rozpoznani, zastosowane leczenie, w tym odsetek pacjentów którzy zostali poddani ASCT, można stwierdzić, że wyniki czasów przeżycia, a także wysunięte wnioski są bardzo zbliżone do naszych rezultatów badań nad t(14;16).

Przeżycie pacjentów z t(14;20) w kontekście danych literaturowych

Przeżycia w grupie pacjentów z t(14;20) są porównywalne lub nieco dłuższe niż we wcześniej raportowanych artykułach (Tabela 2).

W badaniu brytyjskim gdzie stosowano różne standardowe terapie w grupie 27 osób z t(14;20) mediana OS wyniosła 14 miesięcy (25). Z kolei w badaniu klinicznym MRC Myeloma IX u 13 osób zidentyfikowano t(14;20). Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, a mediana OS 17 miesięcy (30). W badaniu tym jednak w pierwszej linii leczenia nie stosowano

nowych leków z grupy IMID czy PI, nie wykonywano także dwukrotnie procedury ASCT, co może częściowo tłumaczyć gorsze rokowanie. Wykazano jednak, że translokacje MAF, łącznie z innymi translokacjami wysokiego ryzyka, które obejmują gen *IGH*, wpływają negatywnie na czasy przeżycia (30).

Tabela 2. Wyniki dotyczące czasów przeżycia pacjentów z t(14;20) w dostępnych artykułach

Autor, rok publikacji, (referencja)	Liczba pacjentów	Mediana PFS, miesiące	Mediana OS, miesiące
S. Goldman-Mazur et al., 2020, (35)	31	17 (95% CI 4-30)	54 (95% CI 34-54)
F. Ross et al., 2010, (25)	27	-	14
K. Boyd et al., 2012, (30)	13	10	17
V. Shah et al., 2018, (31)	13	HR: 1,54; p=0,2	HR: 2,35; p=0.026

CI, przedział ufności (*confidence interval*); HR, wskaźnik hazardu (*hazard ratio*); OS, przeżycie całkowite (*overall survival*); PFS, przeżycie wolne od progresji (*progression-free survival*)

Badanie Myeloma XI obejmowało 13 pacjentów z t(14;20). Pacjenci byli randomizowani do mniej lub bardziej intensywnego leczenia które obejmowało nowe leki takie jak bortezomib, karfilzomib czy lenalidomid. Wykazano, że rokowanie u pacjentów z tą translokacją jest gorsze w porównaniu do reszty chorych, niemniej dokładne dane dotyczące przeżycia nie zostały opublikowane (31).

Podsumowanie czasów przeżycia pacjentów z translokacjami MAF

Różnice w przeżyciach i wnioskach w cytowanych analizach mogą mieć różne przyczyny. Ze względu na rzadkie występowanie t(14;16) i t(14;20) badania oceniające wpływ rokowniczy tych translokacji opierały się na małych grupach chorych, co mogło skutkować wynikami z niższą mocą testów statystycznych. Ponadto stosowano różne schematy leczenia (konwencjonalna chemioterapia vs IMID/PI). Na tle przedstawionych badań, biorąc pod uwagę różnice w zastosowanym leczeniu, wyniki przeżycia zawarte w tej monografii są podobne

lub nieco lepsze niż te prezentowane we wcześniej opublikowanych badaniach nad t(14;16) i t(14;20). Z drugiej strony, długość przeżycia pacjentów z translokacjami MAF jest krótsza w porównaniu do badań na populacji standardowego ryzyka w szpiczaku plazmocytowym, co podtrzymuje tezę o negatywnym wpływie rokowniczym t(14;16) i t(14;20).

Wpływ ASCT na przeżycie pacjentów z t(14;16) i t(14;20)

Wpływ ASCT na przeżycie pacjentów wysokiego ryzyka był wielokrotnie badany. W populacji standardowego ryzyka przeżycie pacjentów po pojedynczym ASCT nie było gorsze niż po podwójnym, tzw. tandemowym ASCT (36). Niemniej wstępne wyniki badania klinicznego EMN02/H095 wykazały, że u pacjentów wysokiego ryzyka, tj. z wykrytymi zmianami cytogenetycznymi t(4;14), t(14;16), lub del17p, ryzyko progresji było 60% niższe w grupie osób po ASCT niż u osób niepoddawanych ASCT. Ponadto wykazano, że tandemowy ASCT prawdopodobnie eliminuje negatywny wpływ na rokowanie związany z zaburzeniami cytogenetycznymi u tych chorych (37), co jest zgodne z naszymi wynikami, które pokazują, że pacjenci po dwukrotnym ASCT mieli dłuższe czasy przeżycia.

Wpływ dodatkowych zmian cytogenetycznych na przeżycie pacjentów z t(14;16) i t(14;20)

Należy też wspomnieć o wysokim odsetku innych zmian cytogenetycznych w badanej populacji. W ogólnej populacji chorych na szpiczaka plazmocytowego powielenie 1q21 jest jedną z częstszych aberracji chromosomalnych i dotyczy 35-40% chorych, z kolei del17p badana jest u około 10% chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (38). W naszej populacji pacjentów z translokacjami MAF powielenie 1q21 dotyczył około 84% pacjentów, z kolei del17p obecna była u około 20% chorych, niemniej braki danych były znaczne (status powielenia 1q21 nie był znany u 131 osób, status del17p u 52 osób). Badanie z Mayo Clinic wykazało, że współistnienie ≥1 trisomii z t(4;14), t(14;16), t(14;20) lub del17p było związane z istotnie lepszym rokowaniem (18). Z kolei badania japońskie sugerowały, że u chorych z t(14;16) relatywnie częściej występują inne zmiany cytogenetyczne,

co dodatkowo mogłoby predysponować do gorszych wyników w przeżyciu (24). Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniu Mina et al. (34), i są zgodne z naszymi wynikami. Tym niemniej – zarówno w publikacji nr 1 jak i w publikacji nr 2 dodatkowe zmiany cytogenetyczne (del17p lub powielenie 1q21) nie miały wpływu na rokowanie w modelach wieloczynnikowych. Dodatkowe badania są potrzebne by sformułować ostateczne wnioski dotyczące tego zagadnienia.

Wpływ leczenia opartego na IMID i PI u pacjentów z t(14;16) i t(14;20)

W przedstawionym badaniu leczenie indukujące oparte na połączeniu leków z grupy IMID i PI nie wykazało pozytywnego wpływu na przeżycie chorych. Wcześniejsze badania sugerowały, że bortezomib nie poprawia rokowania w grupie pacjentów MAF. Wiązane jest to z wysokimi stężeniami białka MAF w komórkach plazmocytowych, które jest naturalnie oporne na leki z grupy PI. Dodatkowo sugerowano, że PI hamują degradację białka MAF co może nasilać cały proces (39). Dane te sugerują, że konieczne jest opracowanie nowej strategii leczenia dla chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z translokacjami MAF, której skuteczność byłaby wykazana w badaniach prospektywnych.

Obraz kliniczny pacjentów z translokacjami MAF

Na uwagę zwraca także fakt nieco częstszego (24%) występowania niewydolności nerek (definiowanego jako GFR<60 ml/min i/lub stężenie kreatyniny >2,0 mg/dl, zwykle dotyczy 20% chorych) (3) u pacjentów z t(14;16) przy rozpoznaniu szpiczaka. Zaobserwowano również wyższy odsetek pacjentów z chorobą łańcuchów lekkich w porównaniu do populacji ogólnej (23% vs 16% w ogólnej populacji), co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami (19) i może tłumaczyć częstsze występowanie niewydolności nerek. Wyższy procent pacjentów z zaburzoną czynnością nerek może też tłumaczyć niski odsetek wykonywanych ASCT (u 42% pacjentów) w grupie relatywnie młodych chorych (63% pacjentów <65 roku życia).

Podsumowanie

Podsumowując, w niniejszej monografii zebrano największą jak dotychczas grupę pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym obarczonych rzadkimi translokacjami MAF, tj. 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), co może potwierdzać ich negatywny wpływ na rokowanie. Dodatkowo – obie translokacje wykazują podobne implikacje prognostyczne, co może być związane z podobnym mechanizmem ich działania, dlatego też powinny być brane pod uwagę w równym stopniu we wszystkich skalach prognostycznych dla szpiczaka plazmocytowego. Wykazano, że pacjenci po ASCT charakteryzowali się dłuższymi czasami przeżycia, zwłaszcza, jeżeli procedura była wykonywana dwukrotnie i dotyczyło to obu grup, zarówno t(14;16) jak i t(14;20).

VI. Streszczenie

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 odzwierciedla 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.

Materiał 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 rozsiane 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±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 plazmocytowego, które obejmują zmiany cytogenetyczne. Dodatkowo pacjenci po ASCT wykazywali lepsze przeżycia w obu grupach, zwłaszcza, jeżeli procedura ASCT była wykonywana dwukrotnie.

VII. 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±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.

VIII. Piśmiennictwo

1. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jul;15(7):409-21.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan;70(1):7-30.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003 Jan;78(1):21-33.
4. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol. 2011 Nov 1;8(1):43-51.
5. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol. 2004 Apr;2(4):233-41.
6. 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 Nov;15(12):e538-48.
7. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010 Dec 16;116(25):5501-6.
8. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. Br J Haematol. 2013 Nov;163(4):465-77.
9. Islami F, Goding Sauer A, Gapstur SM, Jemal A. Proportion of Cancer Cases Attributable to Excess Body Weight by US State, 2011-2015. JAMA Oncol. 2019 Mar 1;5(3):384-92.
10. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. Blood. 2008 Apr 15;111(8):4039-47.

11. 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. 2017 Feb 4;389(10068):519-27.
12. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der 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 Feb;32(2):383-90.
13. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Oct 1;17(10):1154-65.
14. Giannopoulos K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019. Acta Haematologica Polonica. 2018 December 2018;49 ((4)):157-206.
15. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. Cancer Genet. 2011 Jan;204(1):3-12.
16. Caers J, Garderet L, Kortum KM, O'Dwyer ME, van de Donk N, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. Haematologica. 2018 Nov;103(11):1772-84.
17. 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 Jun 1;101(11):4569-75.
18. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. Blood. 2012 Mar 1;119(9):2100-5.

19. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018;2018(93):1091–110.
20. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
21. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013 Apr;88(4):360-76.
22. van Stralen E, van de Wetering M, Agnelli L, Neri A, Clevers HC, Bast BJ. Identification of primary MAFB target genes in multiple myeloma. Exp Hematol. 2009 Jan;37(1):78-86.
23. Gabrea A, Leif Bergsagel P, Michael Kuehl W. Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. DNA Repair (Amst). 2006 Sep 8;5(9-10):1225-33.
24. Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, Kuroda Y, Fukushima T, Nezu M, et al. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. Blood Cancer J. 2015 Feb 27;5:e285.
25. Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G, Protheroe RK, Stockley DM, Harrison CJ, 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. 2010 Jul;95(7):1221-5.
26. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle R, Clark R, et al. High Incidence of IgH Translocations in Monoclonal Gammopathies with Abnormal Free Light Chain Levels. . Blood 2006;108(11).
27. Hurt EM, Wiestner A, Rosenwald A, Shaffer AL, Campo E, Grogan T, et al. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes

proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. Cancer Cell. 2004 Feb;5(2):191-9.

28. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Therneau TM, Singh PP, Dispenzieri A, Kumar SK. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. Leukemia. 2014 Feb;28(2):398-403.
29. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, Magrangeas F, Sebban C, Lioure B, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? Blood. 2011 Feb 10;117(6):2009-11.
30. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. Leukemia. 2012 Feb;26(2):349-55.
31. Shah V, Sherborne AL, Walker BA, Johnson DC, Boyle EM, Ellis S, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. Leukemia. 2018 Jan;32(1):102-10.
32. Goldman-Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, Waszczuk-Gajda A, Grzasko N, Radocha J, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. Am J Hematol. 2020 May;95(5):503-9.
33. Byun JM, Kim D, Shin DY, Kim I, Koh Y, Yoon SS. Combination of Genetic Aberration With International Staging System Classification for Stratification of Asian Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. In Vivo. 2019 Mar-Apr;33(2):611-9.
34. Mina R, Joseph NS, Gay F, Kastritis E, Petrucci MT, Kaufman JL, et al. Clinical features and survival of multiple myeloma patients harboring t(14;16) in the era of novel agents. Blood Cancer J. 2020 Apr 14;10(4):40.

35. Goldman-Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, Waszczuk-Gajda A, Grzasko N, Radocha J, et al. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma. 2020 Apr 19:1-9.
36. Mai EK, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hanel A, Kunzmann V, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. Br J Haematol. 2016 Jun;173(5):731-41.
37. Cavo M. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/H095 study. Blood. 2017;130(Suppl 1), 401 (2017). .
38. Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, Dickens NJ, Jenner MW, Boyd KD, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. Blood. 2010 Oct 14;116(15):e56-65.
39. Qiang YW, Ye S, Chen Y, Buros AF, Edmonson R, van Rhee F, et al. MAF protein mediates innate resistance to proteasome inhibition therapy in multiple myeloma. Blood. 2016 Dec 22;128(25):2919-30.

IX. Oświadczenia współautorów

Kraków, dnia 21.04.2020

Lek. Sarah Goldman-Mazur
Oddział Kliniczny Hematologii SU w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. Am J Hematol. 2020;1–7.

oświadczam, iż mój samodzielny i możliwy do wyodrębnienia własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 70% i polegał na:

-zebraniu i scaleniu baz danych

-wykonaniu analizy statystycznej oraz wykonaniu wykresów

-przygotowaniu manuskryptu

-złożeniu pracy oraz przygotowaniu odpowiedzi na recenzje

S. Goldman - Mazur

Kraków, dnia 21.04.2020

Lek. Sarah Goldman-Mazur
Oddział Kliniczny Hematologii SU w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma. 2020; In Press

oświadczam, iż mój samodzielny i możliwy do wyodrębnienia własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 70% i polegał na:

-zebraniu i scaleniu baz danych

-wykonaniu analizy statystycznej oraz wykonaniu wykresów

-przygotowaniu manuskryptu

-złożeniu pracy oraz przygotowaniu odpowiedzi na recenzje

SGoldman-Mazur

Kraków, dnia 22.04.2020

Dr hab. med. Jacek Czepiel
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
UJ CM w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. Am J Hematol. 2020;1–7.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 2% i polegał na**:
-zbieraniu i opracowywaniu bazy danych
-przygotowywaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na**:

-zebraniu i scaleniu baz danych
-wykonaniu analizy statystycznej
-przygotowaniu manuskryptu

Jacek Czepiel

Dr hab. n. med. JACEK CZEPIEL
specjalista chorób zakaźnych
specjalista chorób wewnętrznych
4561207

.....

(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 22.04.2020

Dr hab. med. Jacek Czepiel
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
UJ CM w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma. 2020; In Press

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 2% i polegał na**:
-zbieraniu i opracowywaniu bazy danych
-przygotowywaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na**:

-zebraniu i scaleniu baz danych
-wykonaniu całości analizy statystycznej
-przygotowaniu całości manuskryptu

Dr hab. n. med. JACEK CZEPIEL
specjalista chorób zakaźnych
specjalista chorób wewnętrznych
4561207
.....

(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 15.04.2020

Dr hab. med. Artur Jurczyszyn, prof. UJ
Katedra Hematologii CM UJ
Oddział Kliniczny Hematologii SU w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma. 2020; In Press

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na**:

-opracowaniu pomysłu badania

-stworzeniu hipotezy badania i opracowanie jego realizacji

-sprawdzenie manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na**:

-zebraniu i scaleniu baz danych

-wykonaniu całości analizy statystycznej

-przygotowaniu całości manuskryptu

dr. hab. n. med. ARTUR JURCZYSZYN
Prof. UJ
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hematolog
980613909 ..... 8621825 .....

(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 15.04.2020

Dr hab. med. Artur Jurczyszyn, prof. UJ
Katedra Hematologii CM UJ
Oddział Kliniczny Hematologii SU w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. Am J Hematol. 2020;1–7.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 15% i polegał na**:

-opracowaniu pomysłu badania

-stworzeniu hipotezy badania i opracowanie jego realizacji

-przygotowanie manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na**:

-zebraniu i scaleniu baz danych

-wykonaniu analizy statystycznej

-przygotowaniu manuskryptu

dr. hab. n. med. ARTUR JURCZYSZYN
Prof. UJ
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hematologii
9806139[illegible] 8621825.....

(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 15.04.2020

Dr hab. med. Monika Długosz-Danecka
Klinika Onkologii Klinicznej
Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma. 2020; In Press

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 2% i polegał na:
-zbieraniu i opracowywaniu bazy danych
-przygotowywaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na:

-zebraniu i scaleniu baz danych
-wykonaniu całości analizy statystycznej
-przygotowaniu całości manuskryptu

Dr hab. n. med. Monika Długosz-Danecka
lekarz specjalista chorób wewnętrznych
SPECJALISTA HEMATOLOG
6457843

Monika Długosz-Danecka
.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 15.04.2020

Dr hab. med. Monika Długosz-Danecka
Klinika Onkologii Klinicznej
Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. Am J Hematol. 2020;1–7.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 2% i polegał na:
-zbieraniu i opracowywaniu bazy danych
-przygotowywaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na:

-zebraniu i scaleniu baz danych
-wykonaniu analizy statystycznej
-przygotowaniu manuskryptu

Dr hab. n. med. Monika Długosz-Danecka
lekarz specjalista chorób wewnętrznych
SPECJALISTA HEMATOLOG
6457843

Monika Długosz-Danecka
.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 15.04.2020

Lek. Anna Suska
Katedra Hematologii CM UJ

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma. 2020; In Press

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 2% i polegał na**:
-zbieraniu i opracowywaniu bazy danych
-przygotowywaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na**:

-zebraniu i scaleniu baz danych
-wykonaniu całości analizy statystycznej
-przygotowaniu całości manuskryptu

Anna Suska
.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 14.04.2020

Lek. Anna Suska
Katedra Hematologii CM UJ

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy:

Goldman- Mazur S, Jurczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. Am J Hematol. 2020;1–7.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 2% i polegał na**:
-zbieraniu i opracowywaniu bazy danych
-przygotowywaniu manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Sarę Goldman-Mazur jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Sary Goldman-Mazur polegający na**:

-zebraniu i scaleniu baz danych
-wykonaniu analizy statystycznej
-przygotowaniu manuskryptu

Anna Suska
.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.