

Multiple Myelom Tanılı Hastalarda Floresan in Situ Hibridizasyon Yöntemi İle Saptanan 13. Kromozom Delesyonu Sıklığı

Detection of 13th Chromosome Deletion Frequency by Fluorescent in Situ Hybridization Method in Patients With Multiple Myeloma

Yusuf Coşkun^{1*}, Güven Çetin², Mecdi Hikmet Ergüney³

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji kliniği, Ankara

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim dalı, İstanbul

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Multipl myelom (MM) kemik iliğinde tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu sonucu gelişen, serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığı ile karakterize malign bir hastalıktır. Kromozom 13 monoallel kaybı (del 13) ya da uzun kolunda kayıp (del 13q) standart kemoterapi ile tedavi verilen hastalarda güçlü negatif prognostik özellik gösterir. Yeni tespit myelom hastalarının yaklaşık yarısında floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle del 13 ya da del 13q saptanır. Biz bu çalışmada myelom tanılı hastalarda 13. kromozom delesyonu oranlarını saptayarak klinik bulgular ile ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya hematoloji polikliniğine başvuran uluslararası myelom çalışma grubu kriterlerine göre MM tanısı konulan ve takip edilen 42 hasta alınmış ve klinik, laboratuvar, patolojik ve genetik verileri retrospektif olarak kayıt altına alınarak incelenmiştir. Kromozom anomalileri FISH yöntemi ile incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların 26'sı kadın (%61,9), 16'sı erkekti (%38,1). Hastaların ortalama yaşı 62 idi. Çalışmaya alınan 42 hastadan 30'unda del13 sonuçlarına ulaşılabildi, 6 hastada (%20) pozitif olarak saptandı. 24 hastada (%80) ise del13 gözlenmedi. 13. kromozom delesyonu çalışılan 30 hastanın 4'ü IgA, 19 tanesi IgG tipinde, del 13 saptanan 6 hastanın tamamı da IgG (2'si kapa, 3'ü lambda) tipinde tespit edilmiştir.

Tartışma: Son çalışmalarla kıyaslandığında del13'ün çalışmamızda daha düşük olduğu görülmektedir. Yapılmış birçok çalışmada %30-50 arasında değişen oranlarda del13 saptanmıştır. Bulduğumuz %20 oranı literatürdeki verilerden düşük görülmekle birlikte myelom hastalarındaki del13 sıklığını yansıtmaya açısından değerlidir. Yeni tanı almış her myelom hastasında konvansiyonel sitogenetik inceleme ve FISH yöntemi ile sık rastlanan kromozom anomalilerinin analizinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom; 13. kromozom delesyonu; FISH; Hipodiploidi

ABSTRACT

Objective: Multiple myeloma (MM) is a malignant hematological disease characterized by malignant proliferation of a single plasma cell clone leading to monoclonal protein in plasma or urine. Presence of monoallelic loss of chromosome 13 (del13) or loss of long arm (del13q) indicates poor prognostic outcome in patients treated with standard chemotherapy. Del13/del13q is detected by FISH method in approximately half of newly diagnosed MM patients.

Material and Methods: 42 patients diagnosed with MM according to the criteria of the International myeloma working group and treated at research and education hospital, were included in this study. Clinical, laboratory, pathological data were analyzed retrospectively and genetic data obtained by FISH method.

Results: 26 patients were female (61.9%) and 16 were male (38.1%). The mean age was 62.

Del13 results were obtained in 30 of 42 patients, while positive in 6 patients (20%) negative in 24 patients (80%). Among the 30 patients with chromosome 13 results, 4 had IgA, 19 had IgG type monoclonal protein. All of the 6 patients with del13 were IgG myeloma (2 kappa, 3 lambda).

Conclusion: Compared to the recent studies, del13 is lower in our study. In many studies, del13 has been found in rates ranging from 30-50%. Although the rate of 20% we found is lower than the data in the literature, it is valuable in terms of reflecting the frequency of del13 in myeloma patients. Therefore, we strongly recommend that conventional karyotyping and FISH analysis of common chromosomal abnormalities be performed in newly diagnosed MM patients.

Key Words: Multiple myeloma; Chromosome 13 deletion; FISH; Hypodiploidy

*Sorumlu Yazar: Yusuf Coşkun, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji kliniği, İrfan Baştuğ Cad. Dışkapı/Ankara, Türkiye

E-mail: yusufcoskun@hotmail.com Tel: +90-312-5963095 Fax: +90-312-3186690

ORCID ID: Yusuf Coşkun: 0000-0001-6016-6297, Güven Çetin: 0000-0003-2955-355X, Mecdi Hikmet Ergüney: 0000-0002-6444-0449

Geliş Tarihi: 04.04.2020, Kabul Tarihi: 27.10.2020

Giriş

Multipl myelom (MM) kemik iliğinde tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu sonucu gelişen anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığı, osteolitik kemik lezyonları (kranium, pelvis, vertebra ve kostalarda) ile karakterize malign bir hastalıktır. Multipl myelomun patogenezi sitokin salınımı, sitogenetik ve moleküler genetik özellikleri, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu üzerine yapılan çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. MM'un etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (1-3).

M proteini hastalığın temel bulgularından birisidir, hastaların %97'sinde protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforez ile serum veya idrarda intakt Ig veya serbest hafif zincirler tespit edilebilmektedir (4, 5). M proteini tek tip homojen Ig fazla üretimini gösterir. Görülme sıklığı sırasıyla IgG, IgA, Bence Jones myelom (sadece hafif zincir varlığı), IgD şeklindedir (5). Myelomlu hastaların %1'den daha azında IgM monoklonal patern görülmektedir, çoğu IgM monoklonal proteinleri MGUS, lenfoma, Waldenstrom makroglobülinemi veya primer sistemik amiloidozis gibi hastalıklarla ilişkilidir (6).

Kromozom 13 monoallel kaybı (del 13) ya da uzun kolunda kayıp (del 13q) standart kemoterapi ile tedavi verilen hastalarda güçlü negatif prognostik özellik gösterir (1-3, 7). Myeloma spesifik olmamakla birlikte FISH sitogenetik anomalileri saptama oranını artırır (8). Kromozomal anormallik saptanan myelom hastalarının yaklaşık yarısında floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile del 13 ya da del 13q saptanır (1, 8). FISH yöntemi ile 13. kromozom delesyonu saptanması tedaviye rağmen kötü sağ kalım özelliği gösterir (9).

Myelomda delesyon 13 varlığının tespit edilmesi tedavi yaklaşımını değiştirmesi açısından önemlidir, bu durumda erken ve agresif tedavi seçeneği tercih edilmektedir, birçok ülkede myelom hastalarında delesyon 13 sıklığının araştırıldığı yayınlar vardır (10-14). Ülkemizde ise çok kapsamlı çalışmalar azdır (15, 16). Biz bu çalışmada hematoloji kliniğine başvuran myelom hastalarının verilerini kullanarak 13. kromozom delesyonu sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için etik kuruldan 06.10.2010-5/1 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi hematoloji kliniğinde uluslararası myelom çalışma grubunun kriterlerine göre multipl myelom tanısı konulan, takip ve tedavi edilen yeni tanılı veya nüks aktif hastalığı olan MM hastaları çalışmaya dâhil edildi. Çalışmada tek merkezli olarak retrospektif hasta dosya ve kayıtları incelenerek veriler elde edildi. Yaş, cinsiyet, evre ve tedavi farkı gözetmeksizin hematoloji polikliniğinde takipli verilerine ulaşılabilen tüm multipl Myelom hastaları çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşları ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastaların üre, kreatinin, hemoglobin, protein, albumin, LDH (Laktat dehidrogenaz), kalsiyum, sedimentasyon tetkikleri ve $\beta 2$ mikroglobulin ve immünfiksasyon ile Ig düzeyleri (Ig A,G,M) 3. basamak eğitim ve araştırma hastanesi laboratuvarında yapılmıştır. Sonuçlar hastanemiz bilgi işlem kayıtlarından alınmıştır. Kromozom 13 delesyonu araştırması için kemik iliği materyali FISH yöntemiyle incelenmiştir. Prob olarak 1. LSI D13S319 Probe-Vysis, lokus: LSI 13q14.3 (D13S319) S.Orange 2. 13q14.3 Deletion Prob-Cytocell, lokus:13q14.3 kırmızı, 13qter yeşil 3. LSI 13 (13q14) Probe-Vysis, lokus 13q14 yeşil kullanılmıştır.

Kemik iliği biyopsi materyali tru-cut biyopsi yöntemi ile alınmıştır. Holland solusyonunda fiksasyon, formik asitte dekalsifikasyon ardından tek kasette takibe alınıp havada tesbit edilmiş aspirat yaymaları MGG (May-Grünwald-Giemsa) ve Prussion blue ile boyanarak incelenmiştir.

MM tanısı uluslararası myelom çalışma grubu kriterlerine göre yapılmış ve International Staging System (ISS) ve Durie-Salmon Evreleme sistemine göre evrelendirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistik SPSS 17 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin (cinsiyet, tip, evre dağılımı) değerlendirilmesinde fisher exact testi kullanıldı. Nicel verilerde (yaş ve biyokimyasal parametreler) parametrik test koşulları sağlanmadığı için Mann-Whitney-U testi

Tablo 1. Klinik Veriler ve Laboratuvar Bulguları

Yaş, Ortalama(Min/max)	62 (35-88)
Cinsiyet (kadın/erkek)	26 / 16
Durie Salmon Evre	
I	7 (%17,1)
II	5 (%12,2)
IIIa	19 (%46,3)
IIIb	10 (%24,4)
ISS Evre (sayı, %)	
I	2 (%8)
II	12(%48)
III	11(%44)
M protein tipi dağılımı	Sayı
Ig A	7 (%16,7)
Ig G	23 (%54,8)
Hafif Zincir	12 (%28,6)
Lambda hafif zincir	8 (%19)
Kappa hafif zincir	4 (%9,5)
IgA/Lambda	4 (%9,5)
IgA/Kappa	3 (%7,1)
IgG	3 (%7,1)
IgG/Lambda	9 (%21,4)
IgG/Kappa	11 (%26,2)
Laboratuvar bulguları	Ortalama ± SS
β2 Mikroglobulin (mg/L)	9,63 ± 12,82
Hemoglobin (g/dl)	8,92 ±2,15
Kalsiyum (mg/dl)	10,35 ±2,04
Protein (g/dl)	8,74 ±1,79
Albumin (g/dl)	3,08 ±0,7
Kreatinin (mg/dl)	1,75 ±1,46
Sedimentasyon (1.saat)	97,68 ±39,57
LDH (U/L)	222,33 ±95,02
Kemik litik lezyon	19 (%58)
Delesyon 13	6 (%20)

yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

Bulgular

Bu çalışmaya 3. basamak eğitim ve araştırma hastanesi hematoloji polikliniğine başvuran uluslararası myelom çalışma grubu kriterlerine göre MM tanısı konulan ve takip edilen 42 hasta alınmıştır. Hastaların 26'sı kadın (%61,9), 16'sı erkekti (%38,1). Hastaların yaşları 35-88 arasında değişmekte ve ortalama yaş 62, ortanca yaş 64'tü.

M protein tipine göre en sık IgG tipi paraproteinemi saptandı. Dağılım oranları; 23 hasta (%54,8) IgG, 7 hasta (%16,7) IgA, 12 hasta (%28,6) hafif zincir tipi hastalığa sahipti. Alt tiplerinin analizi yapıldığında ise literatürle uyumlu olarak 11 hasta (%26,2) ile IgG/kappa tipinin çoğunlukta olduğu görüldü. IgG/lambda 9 hasta (%21,4), lambda hafif zincir 8 hasta (%19), kappa hafif zincir 4 hasta (%9,5), IgA/lambda 4 hasta (%9,5), IgA/kappa 3 hasta (%7,1) olarak saptandı. Durie-Salmon evreleme sistemine göre hastaların çoğu ileri evrede idi. 7 hasta (%17,1) evre 1, 5 hasta (%12,2) evre 2, 19 hasta (%46,3) evre 3a, 10

Tablo 2. Klinik Verileri ve Laboratuvar Bulguları İle 13. Kromozom Delesyonu Arasındaki İlişki

	Del 13 (-)	Del 13 (+)	p
	Ortalama	Ortalama	
Yaş	60,21±12,61	56,5±9,01	0,436
Cinsiyet (K/E)	16/8	3/3	0,641
β2 Mikroglobulin	9,60± 13,94	6,21±5,28	0,265
Hemoglobin	9,08±2,02	8,65±2,18	0,735
Kalsiyum	10,33±2	9,23±1,23	0,262
Protein	8,55±2	10,32±1,51	0,104
Albumin	3,15±0,72	2,77±0,63	0,153
Kreatinin	1,69±1,39	1,04±0,66	0,103
Sedimentasyon	90,53±41	115,67±33	0,149
LDH	210,36±88	231,33±165	0,758
M protein tip	Sayı	Sayı	
Ig A	4	0	
Ig G	13	6	0,222
Hafif Zincir	7	0	
Durie Salmon Evre			
I	4	0	
II	1	3	0,056
IIIa	12	2	
IIIb	6	1	
ISS Evre			
I	1	1	
II	9	2	0,777
III	5	2	

hasta (%24,4) evre 3b olarak tespit edildi. ISS'ye göre ise 2 hastanın (%8) evre I, 12 hastanın (%48) evre II, 11 hastanın (%44) evre III olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastalardan 33'ünün radyolojik görüntülerine ulaşılabilirdi, bunlardan 19'unda (%58) litik kemik lezyonu saptandı. Çalışmaya alınan 42 hastadan 30'unda delesyon 13 sonuçlarına ulaşılabilirdi, 6 hastada (%20) pozitif olarak saptandı. 24 hastada (%80) ise 13.kromozom delesyonu gözlenmedi. Klinik ve laboratuvar bulgularına tablo 1'de detaylı olarak yer verilmiştir.

Tablo 2'de delesyon 13 saptanan ve saptanmayan hastaların verileri karşılaştırmalı olarak detaylı olarak yer almaktadır. Delesyon 13 (-) ve (+) olan hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ayrıca laboratuvar parametreleri, hastalık evreleri ve M protein tip ve alt tipleri açısından delesyon 13 saptanan ve saptanmayan gruplar arasında

da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Multipl myelom hastalarında kromozom bozukluklarının saptanması en önemli prognostik faktörlerdendir. Kromozom anomalileri konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle ve interfaz FISH yöntemiyle tespit edilebilir (8, 17). FISH yöntemi ile yapılan çalışmalarda %86-98 oranında kromozom anomalileri saptanmıştır (18, 19). Yapılan çalışmalarda FISH yöntemi ile myelom hastalarının %30-50'sinde 13. kromozom delesyonu saptanabileceği gösterilmiştir (8, 17, 19).

Viyana'da 2000 yılında Zojer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 68'i IgG, 23'ü IgA, 6'sı da diğer tiplerden olmak üzere toplam 97 Myelom tanılı hastadan 46'sında (%47,4) FISH yöntemi ile del 13 saptanmıştır (14). Del 13 saptanan hastalar daha sık olarak evre III'te yer

almaktadır ve β_2 mikroglobulin ile kemik iliği plazma hücre oranı yüksek bulunmuş, diğer laboratuvar parametreleri ile ilişki kurulamamıştır, del 13 saptananlarda sık relaps, konvansiyonel kemoterapi tedavisine kötü yanıt ve ortalama yaşam süresinde kısalma (24,2 ay) saptanmıştır (14). Çin'de 2007 yılında Deng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada FISH analizi ile MM tanısı almış 100 hastanın %33,3'ünde del 13 saptanmıştır, hastaların konvansiyonel sitogenetik analizinde ise sadece %6'sında 13. kromozom anomalisi bulunmuştur, ayrıca del 13 varlığının kısa sağkalım süresine neden olan bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür (11). Chiechio ve arkadaşlarının 2009 yılında İngilterede 400 myelom tanılı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada FISH yöntemi ile 395 hastadan 186'sında (%47) del 13 saptanmıştır, ayrıca bu çalışmada del 13 myelom ilişkisinin önemi belirsiz monoklonal gamopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance-MGUS) ve smoldering multiple myeloma (SMM) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur, del 13 saptanan hastalar içinde myelomun MGUS'a göre IgH translokasyonu ve t(11;14) ile ilişkili görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur ve ek olarak diğer anomaliler t(4;14), t(14;16), t(14;20) ile del 13 ilişkisi açısından her 3 grupta da (MM, SMM ve MGUS) anlamlı bir fark bulunamamıştır (10). Reece ve arkadaşlarının 2009 yılında Kanada'da 130 myelom tanısı almış hasta üzerinde FISH analizi ile yaptıkları çalışmada 54 hastada (%41,5) del 13 saptanmıştır, del 13 saptananlardan %29,6'sı evre I, %42,6'sı evre II, %18,5'i evre III olarak bulunmuştur (13).

Almanya'da 2010 yılında Neben ve arkadaşlarının myelom tanısı almış 47 hasta evre I, 101 hasta evre II ve 47 hasta evre III olmak üzere toplam 315 hastadan 312'si üzerinden FISH analizi ile yaptığı çalışmada del 13 sıklığı %46 olarak tespit edilmiştir, kromozomal delesyonlar içinde en sık del 13 saptanmıştır, hastalar 3 gruba ayrılmıştır. 1.grupta (iyi prognoz) del 17 veya t(4;14) yokluğu ve evre I, 2.grupta (kötü prognoz) del 17 veya t(4;14) saptanması ve evre II ya da III olması, 3.grup (orta derece prognoz) ise diğerlerini kapsayacak şekilde sınıflandırılmıştır (12). Fonseca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar ek olarak del 13 varlığına göre sınıflandırılmıştır (20). Burada t(4;14), t(14;16) ya da del 17 varlığı kötü prognoz

grubunu, del 13 varlığı orta prognoz grubunu ve diğerleri ara prognoz grubunu oluşturmaktadır, bu çalışmada del 13'ün del 17, t(4;14) ve ISS evresine göre değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (20).

Kötü prognoz için delesyon 13 saptanmasının tek negatif prognostik faktör olduğunu belirten çalışmalar olmakla birlikte, bazı çalışmalarda del 13 saptanmasının tek negatif prognostik faktör olmadığı, t(4;14) ve del 17 ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (8, 9, 21). Konvansiyonel sitogenetik analiz ile del 13 ve 11 saptanmaması yüksek doz kemoterapi alan vakalarda hastalıktan bağımsız uzun süreli sağ kalım sağlar (22).

Ülkemizde iki merkezde yapılan çalışmalarda benzer oranlarda delesyon 13 saptanmıştır. Başkent Üniversitesinde Yüreğir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FISH analizi sonucunda 36 olgudan 11'inde (%30,5) delesyon 13 saptanmıştır (16). Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde Durak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 50 hastanın 27'sinde 13. kromozom bozuklukları saptanmış ve bunlardan 13'ünde 13. kromozom delesyonu (8'i del 13, 5'i del 13q) tespit edilmiş (15).

Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 62, erkek/kadın oranı 0,62, hastaların %54,76'sı IgG, %16,67'si IgA, %28,57'si hafif zincir tiplerinde olarak bulunmuştur. 30 hastadan 6 tanesinde (%20) del 13 saptanmıştır. 13. kromozom delesyonu çalışılan 30 hastanın 4'ü IgA, 19 tanesi IgG tipinde, del 13 saptanan 6 hastanın tamamı da IgG (2'si kappa, 3'ü lambda) tipinde tespit edilmiştir. Durie Salmon evrelemesine göre evre III'te 18 hastada del 13 saptanırken 3 hastada saptanmamıştır, bununla birlikte bu fark istatistiksel anlamlı değildir (p=0.056) böylece Durie Salmon ve ISS'ye göre ileri evrelerde delesyon 13 sıklığı artmamaktadır.

Yapılmış birçok çalışmada %30-50 arasında değişen oranlarda del 13 saptanmıştır. Bulduğumuz %20 oranı literatürdeki verilerden düşük görülmeyle birlikte myelom hastalarındaki del 13 sıklığını yansıtması açısından değerlidir. Son yıllarda dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında 13.kromozom delesyonunun bizim çalışmamızda daha düşük olduğu görülmektedir. Hasta sayısının azlığı, örnek dağılımındaki heterojenite ve FISH yönteminde olası teknik farklılıklar bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir. Ülkemiz verilerinin detaylı

olarak ortaya çıkarılması için hematoloji kliniklerinden birleştirilmiş verilerle daha kapsamlı analizler yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dispenzieri A LM, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: Greer JP FJ, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Daniel AA, editor. Wintrobe's clinical hematology. 13 ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 2372-420.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best practice & research Clinical haematology 2007; 20(4): 637-664.
3. Tricot G FA. Multiple Myeloma and other plasma cell disorders. In: Hoffman R BJE, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P, editor. Hematology Basic Principles and Practice. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone 2005; 1501-1535.
4. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clinic proceedings 1975; 50(1): 29-40.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic proceedings 2003; 78(1): 21-33.
6. Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. Mayo Clinic proceedings. 1987;62(8):719-31.
7. Marshall A. Lichtman TJK, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal. Myeloma. Williams Hematology. 8 th ed. USA2010.
8. Jung HA, Jang MA, Kim K, Kim SH. Clinical Utility of a Diagnostic Approach to Detect Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: A Single Institution Experience. Annals of laboratory medicine 2018; 38(3): 196-203.
9. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 2016; 127(24): 2955-2962.
10. Chiecchio L, Dagrada GP, Ibrahim AH, Dachs Cabanas E, Protheroe RK, Stockley DM, et al. Timing of acquisition of deletion 13 in plasma cell dyscrasias is dependent on genetic context. Haematologica 2009; 94(12): 1708-1713.
11. Deng SH, Xu Y, Wang YF, Mai YJ, Liu XP, Zhao YZ, et al. [Cytogenetic characteristics of patients with multiple myeloma in China: analysis of 100 case]. Zhonghua yi xue za zhi 2007; 87(24): 1685-1688.
12. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Haematologica 2010; 95(7): 1150-1157.
13. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. Blood 2009; 114(3): 522-525.
14. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Kromer E, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. Blood 2000; 95(6): 1925-1930.
15. Durak BA, Akay OM, Sungar G, Bademci G, Aslan V, Caferler J, et al. Conventional and molecular cytogenetic analyses in Turkish patients with multiple myeloma. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology 2012; 29(2): 135-142.
16. Yuregir OO, Sahin FI, Yilmaz Z, Kizilkilic E, Karakus S, Ozdogu H. Fluorescent in situ hybridization studies in multiple myeloma. Hematology (Amsterdam, Netherlands) 2009; 14(2): 90-94.
17. 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 (Athens, Greece) 2019; 33(2): 611-619.
18. Dewald GW, Therneau T, Larson D, Lee YK, Fink S, Smoley S, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. Blood 2005; 106(10): 3553-3558.
19. Ross FM, Ibrahim AH, Vilain-Holmes A, Winfield MO, Chiecchio L, Protheroe RK, et al. Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma. Leukemia 2005; 19(9): 1634-1642.
20. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, Dewald GW, Bryant SC, Winkler JM, et al. The recurrent IgH translocations are highly

associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(7): 2562-2567.

21. Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML, Mateos MV, Hernandez JM, Fernandez M, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007; 21(1): 143-150.
22. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93(1): 55-65.

