

Amplifikace oblasti 1q21 u pacientů s mnohočetným myelomem léčených režimy založenými na daratumumabu

Bilčíková Michaela¹, Ondroušková Eva¹, Fidirichová Anna¹, Bryjová Lenka¹, Kotašková Jana^{1,3}, Štork Martin², Pour Luděk², Jarošová Marie¹

¹Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

³Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova Univerzita, Brno

Úvod a cíle

Materiál a metody

Mnohočetný myelom (MM) je klonální lymfoproliferativní onemocnění charakterizované zvýšeným počtem plasmocytů v kostní dřeni a značnou klinickou i genetickou heterogenitou. Abnormality oblasti 1q21, zisk (gain; přítomny 3 kopie oblasti 1q21) a amplifikace (amp; přítomny 4 a více kopií oblasti 1q21), se vyskytují přibližně u 30 % nově diagnostikovaných pacientů (NDMM), jejich četnost narůstá při progresi onemocnění a z prognostického hlediska jsou v kombinaci s dalšími změnami označovány jako vysoce rizikové.

Daratumumab (D; anti-CD38 monoklonální protilátka) je využíván v terapeutických režimech u NDMM i relapsů, jeho efektivita u skupiny pacientů s aberacemi 1q21 zatím ale není podrobně prozkoumána¹. V naší práci jsme se zaměřili na skupinu pacientů s amp1q21, kterou některé práce označují jako vysoce rizikovou i bez asociace s jinou genetickou změnou, a analyzovali jsme její dopad na vývoj onemocnění v kontextu dalších změn (standardně detekovaných metodou FISH u MM) a klinických dat pacientů léčených režimy založenými na D.

Kohorta: 304 pacientů s MM vyšetřených v letech 2023-2024 na IHOK FN Brno

51 pacientů s 1q21amp

27 pacientů zároveň léčených D

Materiál: separované plasmocyty kostní dřene
Metody: analýza výsledků vyšetření metodou FISH

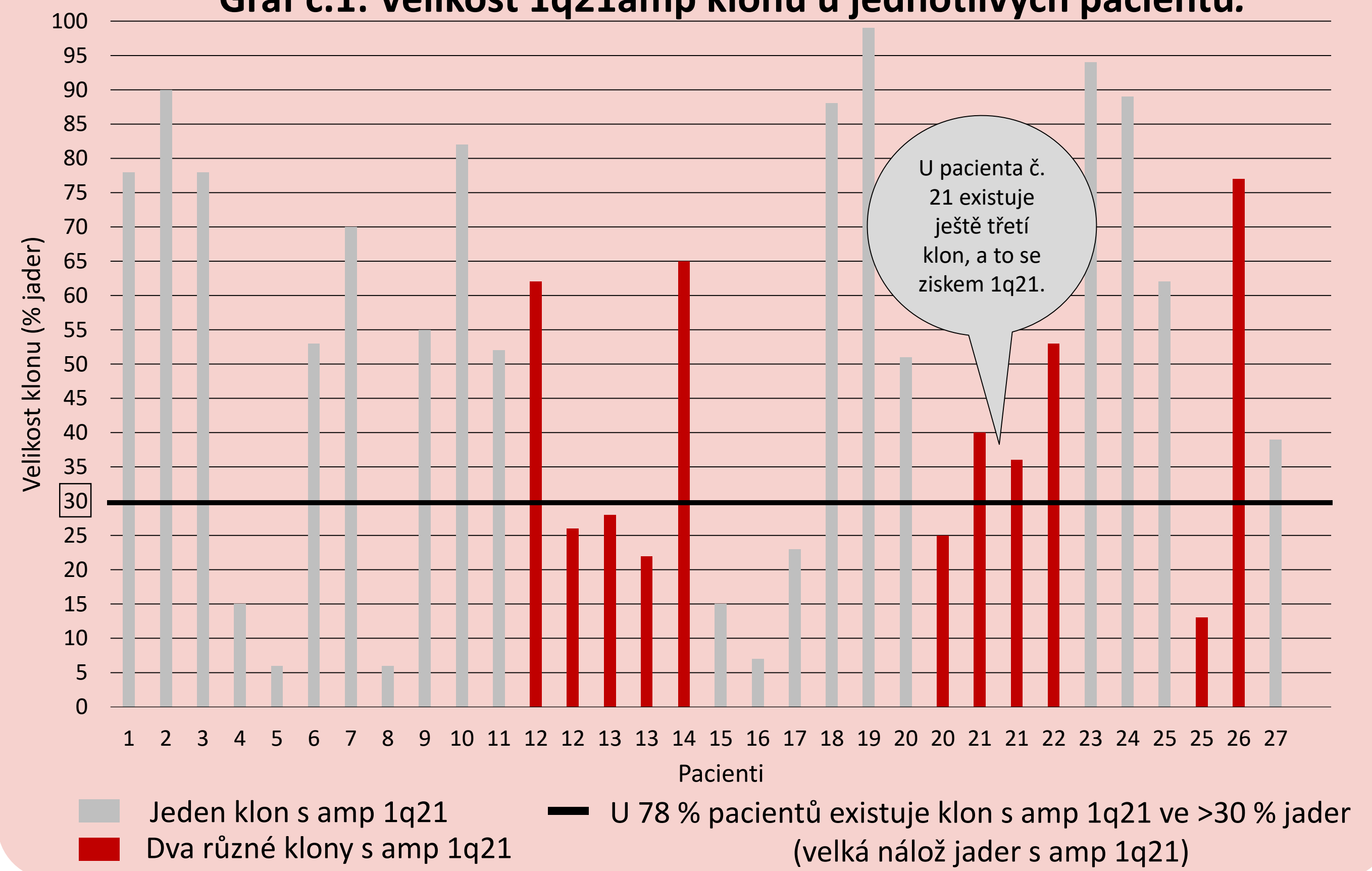
Schéma vyšetření

- Základní panel: **MetaSystems XL CDKN2C/CKS1B**, MetaSystems XL RB1/DLEU/LAMP, MetaSystems XL IGH BA, MetaSystems XL TP53/17cen
- Došetření dle výsledku IGH: MetaSystems 5p15/9q22/15q22 hyperdiploidy nebo MetaSystems XL t(4;14) FGFR3/IGH DF, MetaSystems XL t(11;14) MYEOV/IGH, MetaSystems XL t(14;16) IGH/MAF DF, MetaSystems XL t(6;14) CCND3/IGH DF, MetaSystems XL t(14;20) IGH/MAFB DF

Výsledky

Základní charakteristiky souboru		Vyšetření metodou FISH	
Celkový počet pacientů	27	Oblast 1p32	
- poměr pohlaví (F/M)	16/11	- delece	3/27 (11 %)
Medián věku v době diagnózy	71 let	- změna počtu při amp 1q21	4/27 (15 %)
- rozmezí	47 – 81 let	Oblast 1q21 (kromě amp 1q21)	
Klinické parametry		- zisk 1q21	13/27 (48 %)
- NDMM	14/27 (52 %)	Gen IGH	19/27 (70 %)
- extramedulární onemocnění (EMD)	9/27 (33 %)	- disrupce	10/27 (37 %)
Progrese na terapii D		- aberace 5' oblasti	6/27 (22 %)
- čas do progrese ≤ 6 měsíců (EP)	9/27 (33 %)	- další změny	3/27 (11 %)
- medián	3 měsíce	Translokace zahrnující IGH	11/27 (41 %)
- čas do progrese > 6 měsíců (LP)	7/27 (26 %)	- t(4;14)	10/27 (37 %)
- medián	24 měsíců	- t(14;16)	1/27 (4 %)
- léčba D zatím bez progrese	11/27 (41 %)	Gen TP53	
- medián	7 měsíců	- delece	6/27 (22 %)
		- aneuploidie chromosomu 17	4/27 (15 %)

Graf č.1: Velikost 1q21amp klonu u jednotlivých pacientů.



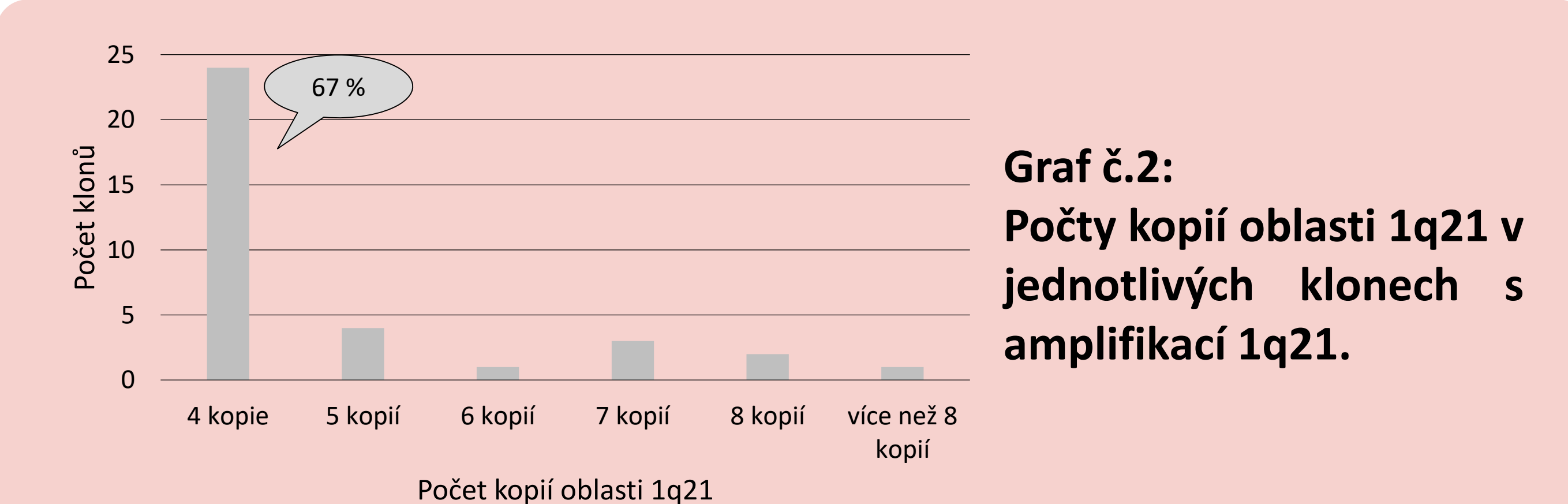
Progrese na terapii D	EP (early progression)	LP (late progression)
Přítomnost >4 kopií v klonu s amp 1q21	56 %	14 %
Delece genu TP53	44 %	14 %
Extramedulární onemocnění (EMD)	56 %	28 %
Provedení autologní transplantace	33 %	57 %
Exitus letalis	44 %	0 %

Daratumumab (Darzalex®)

- Lidská monoklonální protilátka
- Cíl: CD38 (povrchový protein nadměrně exprimován u MM buněk)
- Mechanismus účinku: indukce na komplementu a protilátkách závislé cytotoxicity, fagocytózy a apoptózy

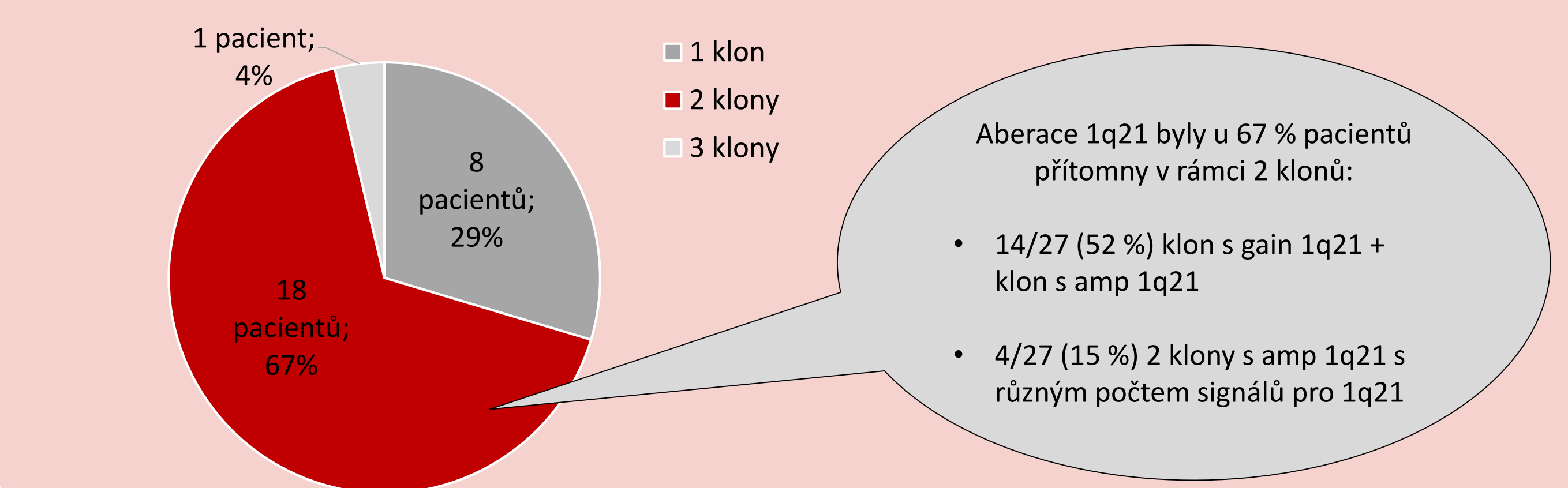
Léčba prezentované kohorty:

- D u NDMM - 9/27 (33 %), u relapsů - 18/27 (67 %)
- Nejčastější kombinace: režim DRd (daratumumab + lenalidomid + dexametason) – 22/27 (81 %)



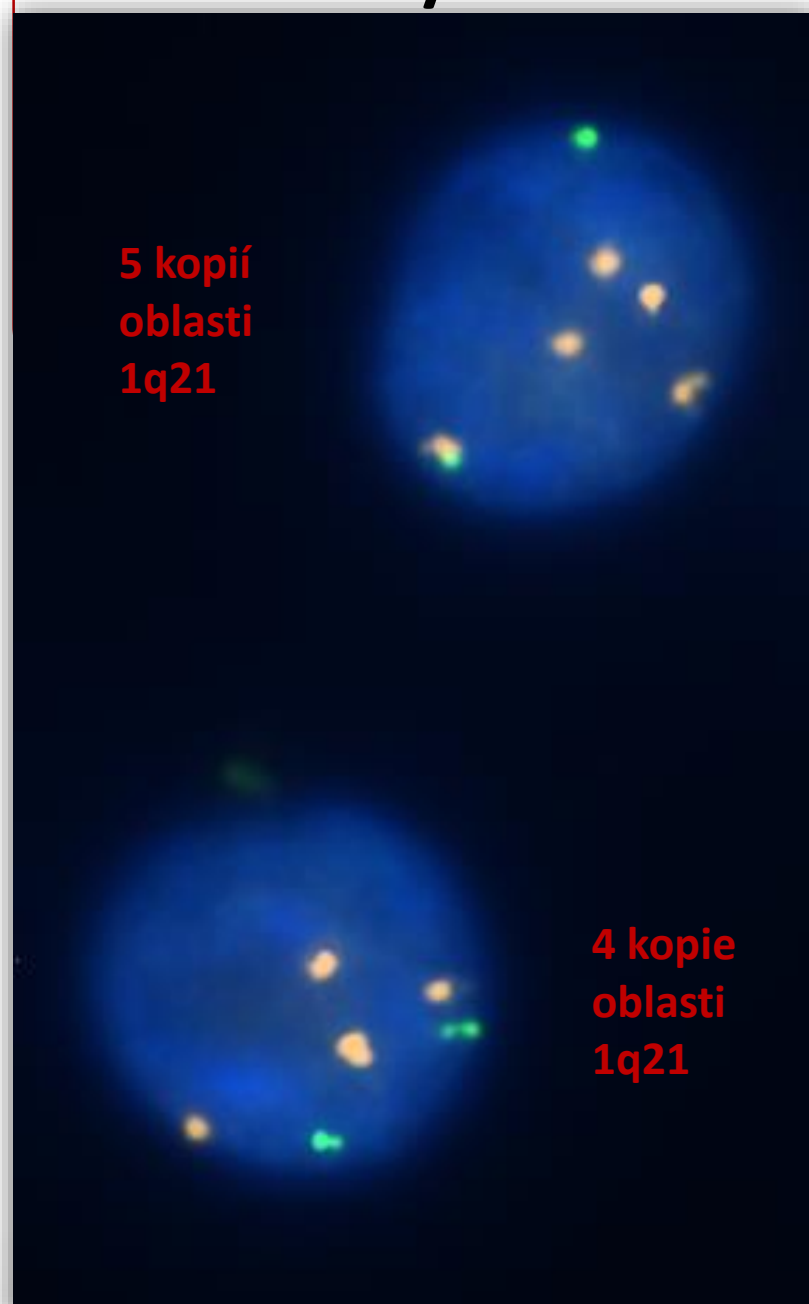
Graf č.2: Počty kopií oblasti 1q21 v jednotlivých klonech s amplifikací 1q21.

Graf č.3: Celkový počet klonů s aberacemi 1q21.



U pacientů s dřívější progresí převládá přítomnost klinických i genetických rizikových faktorů a existuje menší šance dosažení remise pomocí autologní transplantace.

Příklad nálezu amplifikace 1q21 detekovaného pomocí sondy MetaSystems XL CDKN2C/CKS1B.



Fluorescenční značení sondy:

- CDKN2C (1p32.3) – zelená
- CKS1B (1q21-22) – oranžová

Shrnutí

Naše předběžné výsledky naznačují, že nepříznivý dopad amp1q21 u pacientů léčených D je výrazně ovlivněn přítomností dalších rizikových genetických změn, především delecí TP53, a agresivním klinickým fenotypem (EMD). Další sledování pacientů, analýza jejich přežití a hodnocení klonálního vývoje jsou nezbytné pro lepší pochopení prognostického významu této aberace ve vztahu k anti-CD38 terapii.

Léčba D zatím bez progrese – klíčové body:

- 18 % pacientů léčení v 1. linii studiovou léčbou (zahrnující D a novou látku elranatamab) pokračují v léčbě 1-2 roky i při velké náloži jader s amp 1q21 = **další sledování efektivit kombinací D s novými skupinami léčiv**
- 27 % pacientů léčených D v 1. nebo 2. linii > 12 měsíců má klon s amp 1q21 menší než 30 % = **další sledování významu malých klonů s amp 1q21**

1. Kikuchi T., Tsukada N., Kunisada K. *et al.* Adverse impact of 1q amplification on outcomes in patients with multiple myeloma treated with daratumumab, carfilzomib and dexamethasone in a real-world clinical setting. *Hematological Oncology*, 2024; e3306.

Podpořeno projektem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Kontakt na autora: 4188@fnbrno.cz