



Myélome multiple : de la biologie aux nouvelles thérapies ciblées.

Pr MEDDOUR Yanis

Service d'Immunologie. Hôpital Central de l'Armée. Alger.

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une maladie très hétérogène avec des évolutions cliniques très variables, et une survie allant de quelques semaines à plus de quinze ans, voire une guérison, en cas de transplantation. [1] Pendant longtemps, les stratégies de traitement n'ont pas pris en compte cette hétérogénéité de survie qui peut être prédite sur la base de plusieurs paramètres pronostiques. Cependant, récemment, la démonstration que certaines combinaisons peuvent conduire à des résultats différents, à la fois chez les patients à haut risque et à risque standard, change ce paradigme. [2-4]

Les facteurs pronostiques les plus importants dans le MM comprennent dans une première catégorie, l'âge et les comorbidités, qui sont probablement le plus important, car ils définissent la stratégie de traitement, et la faisabilité de la transplantation. Le seuil est fixé entre 65 et 70 ans. [1]. La deuxième catégorie concerne la masse tumorale et sont évolution, le taux de b2-microglobuline, [5] de lactate déshydrogénase sérique, [6] les chaînes légères libres sériques, [7] l'anémie, [7] la thrombopénie, [7] et les facteurs circulants tels que CD138 ou GDF15. [8] Le système International Staging System (ISS) [9] est basé sur la b2-microglobuline et l'albumine. La troisième catégorie concerne les caractéristiques du clone tels que les anomalies génétiques et l'indice de prolifération [10].

Anomalies génétiques

Elles représentent le facteur pronostique le plus puissant, et prédisent, toutes, une survie plus courte (Tableau 1). La délétion 17p est sans doute celle qui définit le plus les patients MM à haut risque. [7, 11, 12] La cible moléculaire principale de cette délétion est le gène *TP53* suppresseur de tumeur. L'analyse par séquençage a montré que l'allèle *TP53* restant est muté dans seulement 30-40% des patients. [13, 14] Cependant, chez les 60-70% de patients restants dépourvus de la mutation, il est plutôt improbable que ce gène soit la cible. Un article récent sur des modèles murins de leucémies aiguës ou les lymphomes a identifié d'autres gènes dans le voisinage de *TP53* dont la délétion était associée à une agressivité plus élevée [15].

Ainsi, leur rôle potentiel dans le MM doit être démontré. Certaines études (mais pas toutes) ont suggéré que l'inactivation de *TP53* était associée à un résultat moins bon.

Une autre question en cours est liée à l'importance de la taille du clone dans la valeur pronostique. L'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) a publié il y a plus de dix ans que la valeur pronostique de *del(17p)* n'était observée que si la taille du clone délété était > 60%. [7] Aucun autre groupe n'a abordé cette question. Certaines données sont trompeuses sur le rôle des nouvelles thérapies pour surmonter cet impact pronostique, certains chercheurs définissant *del(17p)* si détecté même dans 1% des cellules plasmocytaires. [3] Afin de résoudre définitivement cette question, une méta-analyse européenne incluant plus de 1000 patients avec *del(17p)* à été entreprise. Les résultats de cette étude avec un seuil de 55-60% donne une fréquence de *del(17p)* entre 7 et 8% des patients.

La translocation *t(4;14)* est le deuxième réarrangement chromosomique associé à un mauvais pronostic. [7, 16, 17] Observée chez 12%-15% des patients, cette translocation est unique au sein des translocations 14q32 observées dans les cancers lymphoïdes B. Elle est spécifique du MM et elle est la seule à déréguler deux gènes situés à 4p16, *FGFR3* et *MMSET*. De plus, c'est le seul cas montrant un gène de fusion *Eμ-MMSET*. [18]. La *t(4;14)* est associée à un résultat péjoratif dans plusieurs études. Cet impact pronostique était la démonstration de l'activité des inhibiteurs du protéasome chez ces patients [19, 20]. La valeur pronostique de la *t(4;14)* doit être interprétée plus globalement dans le contexte d'autres chromosomes (trisomie 5, 1q gains, *del(1p32)*. [21] La troisième anomalie associée à un mauvais pronostic est la délétion de la région 1p32, ciblant deux gènes, *FAF1* et/ou *CDKN2C*. Très peu d'études ont analysé l'impact pronostique de cette anomalie. La *del(1p32)* a été observée chez 7% - 8% des patients, et a présenté le même impact pronostique que la *del(17p)* [22]. Elle peut être incluse dans le panel pronostique évalué en routine.

Le gain de 1q est la quatrième anomalie associée à un



risque élevé. Elle s'observe chez un tiers des patients, n'est pas spécifique au MM, mais observée dans de nombreux cancers. Ses cibles moléculaires sont inconnues [23]. La valeur pronostique réelle de ces gains 1q est un sujet de débat, et en raison de la fréquence de cette anomalie chromosomique, il ne peut s'agir d'un paramètre pronostique fort [24]. Enfin, d'autres anomalies rares ont été rapportées comme aggravant le résultat, telles que les translocations t(14;16) et t(14;20), ciblant les membres de la famille des oncogènes *MAF*. Cependant, ces translocations sont très rares (3% et <1%, respectivement), rendant leur valeur pronostique difficile à établir. [25]

Concernant la valeur pronostique, il apparaît clairement que cette évaluation doit être interprétée sur une base multiparamétrique. Pour répondre à cette question, une étude récente a été menée sur une grande cohorte de patients (> 1.200) analysés par SNP-array, techniques capables d'identifier tous les changements de nombres de copies. Les résultats montrent 5 anomalies associées à une survie plus courte : del(17p), del(1p32), gain 1q, t(4;14) et trisomie 21, et une seule anomalie protectrice, la trisomie 5.

Thérapie adaptée au risque

À l'heure de la thérapie adaptée au risque, l'identification des patients à haut risque est obligatoire, pour ne pas les manquer, et leur proposer les associations thérapeutiques les plus agressives. Jusqu'à récemment, tous les patients étaient traités avec les mêmes approches, indépendamment de leur risque individuel. Plusieurs essais de phase 3 portant sur des patients en rechute ou réfractaires ont abordé la question des résultats des patients à haut risque.[2-4] Toutes ces études, en testant soit de nouveaux inhibiteurs de protéasome de deuxième génération (carfilzomib, ixazomib), soit des anticorps monoclonaux (elotuzumab, daratumumab), ont montré des améliorations significatives de la survie sans progression des patients à haut risque. Cependant, ces essais comportaient quelques réserves, principalement dans la définition du groupe à haut risque, défini par la présence de del(17p), t(4;14) et/ou t(14;16).

En effet, une énorme hétérogénéité dans la définition des del(17p) a été observée. La del(17p) a été définie par la présence d'un seul signal d'hybridation fluorescente in situ (FISH) dans plus de 1% des cellules tumorales dans l'essai testant l'elotuzumab,[3] 20% dans l'essai testant

l'ixazomib,[4] 60% dans l'essai évaluant le carfilzomib.[2] Dans les essais sur le daratumumab,[26,27] les del(17p) ont été identifiées par séquençage de nouvelle génération (NGS), sans seuil spécifique. Sur la base de ces données (imparfaites), il serait judicieux de recommander des combinaisons de médicaments spécifiques pour les patients à haut risque. Puisque tous ces essais étaient dédiés aux patients en rechute ou réfractaires, une association triple associant lénalidomide-dexaméthasone plus un inhibiteur du protéasome ou un anticorps monoclonal est recommandée pour ce groupe à haut risque.

Thérapie ciblée

Au cours des trois dernières années, plusieurs publications ont fait état de l'utilisation de NGS dans les MM [14,28-30]. La plupart de ces études ont séquencé l'exome des patients, à la fois dans le cadre diagnostique et en rechute. Ces études ont confirmé l'énorme hétérogénéité moléculaire du MM. Aucune mutation génique unique n'a été observée. Les gènes les plus fréquemment mutés sont les gènes *KRAS* et *NRAS* (~25% et ~20% des patients, respectivement), suivis par les gènes *DIS3* et *FAM46C* (10-12% chacun) (Tableau 2). Tous les autres gènes sont mutés chez moins de 10% des patients. Parmi les gènes observés comme étant mutés chez plus de 3% des patients, seules les mutations *TP53* (6-8% des patients) ont montré une valeur pronostique péjorative. Ces données suggèrent que les mutations ne jouent pas un rôle majeur dans l'agressivité du MM. Autre information apportée par ces études, le MM se situe dans la moyenne des cancers humains pour la charge de mutations, loin des leucémies faiblement mutées, mais aussi des tumeurs liées à un carcinogène hautement mutées telles que le mélanome ou le cancer du poumon.[31] Une corrélation très significative ayant été démontrée entre la charge de mutations et la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (grâce à une probable formation de néoantigènes). [32]

Certaines de ces mutations sont-elles une cible des inhibiteurs spécifiques ? Cette approche est très répandue dans les tumeurs solides, mais n'a jamais été largement utilisée dans les hémopathies malignes. Dans le MM, très peu de mutations semblent actuellement curatives. Les plus évidentes sont les mutations de *BRAF*. Un seul article aborde ce volet, où les investigateurs ont traité un patient avec une maladie très avancée avec le vémurafénib, un inhibiteur de *BRAF*. Après un mois de traitement, le patient présentait une réponse

spectaculaire avec la normalisation du composant monoclonal. [33] Ce patient était porteur d'une mutation clonale *BRAF* V600E, connue pour activer de manière constitutive l'activité de la kinase *BRAF*. Les secondes mutations qui peuvent être ciblées sont les mutations *RAS*, *KRAS* ou *NRAS*. Ces mutations conduisent généralement à l'activation de la voie MEK. Encore une fois, peu d'articles ont rapporté l'utilisation d'inhibiteurs de MEK chez ces patients, avec des résultats plutôt décevants. [34-37] Enfin, une publication récente a rapporté l'activité élevée d'un inhibiteur de *BCL2*, le venetoclax, chez les patients porteurs de la translocation t(11;14) (40% de réponses en monothérapie). [38]

Maladie résiduelle minime (MRD)

Si les données de NGS donnent des résultats relativement décevants sur le rôle des mutations dans la stratification du risque ou dans le traitement ciblé, elles peuvent avoir une autre application dans l'évaluation de la maladie résiduelle minime (MRD). Comme dans plusieurs tumeurs malignes hématologiques, la MRD a été montrée très utile pour prédire la survie dans le MM. En ciblant les réarrangements de gènes d'immunoglobulines, il a été démontré que la MRD pouvait être quantifiée avec une sensibilité très élevée (une cellule plasmocytaire dans un million de cellules de la moelle osseuse, soit 10^{-6}). [39] La négativité de la MRD en utilisant ce seuil prédisait très significativement la PFS, mais aussi l'OS. Le type de traitement n'a pas vraiment d'importance si les patients sont chimio-sensibles et obtiennent la négativité MRD, et la chimio-sensibilité conduisant à la négativité MRD pouvait surmonter le risque cytogénétique. Ainsi, il est très probable que la MRD deviendra le principal critère d'évaluation des essais prospectifs dans le futur mais aussi, un critère pour l'adaptation du traitement d'entretien.

La MRD peut être évaluée grâce aux techniques d'imagerie, la plus puissante étant actuellement PET-TDM ou PET-MRI. [40] Cette technique permet de détecter les lésions focales métaboliquement actives résiduelles. Selon le nombre et la localisation de ces lésions résiduelles, une thérapie ciblée telle qu'une radiothérapie externe focale ou une tomothérapie pourrait être utilisées pour stériliser ces lésions.

Conclusion

Au cours des trois dernières années, de nombreux échantillons de patients ont été séquencés, conduisant à une image claire du paysage mutationnel dans le MM.

Encore une fois, ces études ont montré une énorme hétérogénéité au niveau moléculaire, ne permettant pas d'identifier des sous-entités physiopathologiques claires, mais aussi des cibles moléculaires médicamenteuses significatives.

Cela ne signifie pas que le séquençage doit être abandonné, les applications de routine telles que l'évaluation des risques ou l'évaluation de la MRD étant primordiales. De toute évidence, l'évaluation du risque est obligatoire, tant au moment du diagnostic que de la rechute, afin de sélectionner les combinaisons thérapeutiques les plus appropriées.

RÉFÉRENCES

1. Palumbo A, Anderson K: Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-60
2. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-52
3. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:621-31
4. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621-34
5. Bataille R, Klein B: Serum beta-2-microglobulin (beta 2m) in myeloma: toward a simple prognostic stratification using beta 2M and acute-phase proteins? *Blood*. 1991;77:1616-7
6. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al: Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*. 2014;32:2173-80
7. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al: Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007;109:3489-95
8. Corre J, Avet-Loiseau H, Roussel M, et al: Impact of GDF15 in multiple myeloma. *Bulletin Du*



- Cancer. 2008;95:S49-S49
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-20
 10. Larsen JT, Chee CE, Lust JA, et al: Reduction in plasma cell proliferation after initial therapy in newly diagnosed multiple myeloma measures treatment response and predicts improved survival. *Blood.* 2011;118:2702-7
 11. Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al: Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood.* 1998;92:802-9
 12. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al: Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia.* 2013;27:711-7
 13. Lode L, Eveillard M, Trichet V, et al: Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma. *Haematologica.* 2010;95:1973-6
 14. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al: Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol.* 2015;33:3911-20
 15. Liu Y, Chen C, Xu Z, et al: Deletions linked to TP53 loss drive cancer through p53-independent mechanisms. *Nature.* 2016;531:471-5
 16. Chesi M, Nardini E, Lim RS, et al: The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood.* 1998;92:3025-34
 17. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al: The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood.* 2003;102:2562-7
 18. Santra M, Zhan F, Tian E, et al: A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood.* 2003;101:2374-6
 19. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-17
 20. 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;28:4630-4
 21. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, et al: Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood.* 2015;126:2713-9
 22. Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, et al: 1p22 and 1p32 Deletions Are Independent Prognosis Factors in Young Patients with Myeloma: The IFM Experience On 1195 Patients. *Blood.* 2012;120
 23. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al: Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stemcell transplantation. *Blood.* 2006;108:1724-32
 24. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al: Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol.* 2012;30:1949-52
 25. 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; 33:2863-9
 26. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:1319-1331
 27. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:754-66
 28. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al: Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* 2011;471:467-72
 29. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al: Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5:2997
 30. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al: Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell.* 2014;25:91-101
 31. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al: Deciphering signatures of mutational processes

- operative in human cancer. *Cell Rep.* 2013;3:246-59
32. Steuer CE, Ramalingam SS: Tumor Mutation Burden: Leading Immunotherapy to the Era of Precision Medicine? *J Clin Oncol.* 2018;JCO2017768770
 33. Andrulis M, Lehnert N, Capper D, et al: Targeting the BRAF V600E mutation in multiple myeloma. *Cancer Discov.* 2013;3:862-9
 34. Yordanova A, Hose D, Neben K, et al: Sorafenib in patients with refractory or recurrent multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 2013;31:197-200
 35. Srkalovic G, Hussein MA, Hoering A, et al: A phase II trial of BAY 43-9006 (sorafenib) (NSC-724772) in patients with relapsing and resistant multiple myeloma: SWOG S0434. *Cancer Med.* 2014;3:1275-83
 36. Udi J, Schuler J, Wider D, et al: Potent in vitro and in vivo activity of sorafenib in multiple myeloma: induction of cell death, CD138-downregulation and inhibition of migration through actin depolymerization. *Br J Haematol.* 2013;161:104-16
 37. Heuck CJ, Jethava Y, Khan R, et al: Inhibiting MEK in MAPK pathway-activated myeloma. *Leukemia.* 2016;30:976-80
 38. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al: Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood.* 2017;130:2401-2409
 39. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al: Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood.* 2014;123:3073-9
 40. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al: Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol.* 2017;35:2911-2918

Table 1 : Valeur pronostique des principales anomalies chromosomiques

Anomalies génétiques	Valeurs pronostique
Del (17p)	Risque élevé
Del(1p32)	Risque élevé
t(4 ;14)	Risque intermédiaire
1q gain	Risque intermédiaire
T(11 ;14)	Pas de signification

Table 2 : Fréquence des principales mutations dans le MM

Mutations	Fréquence
KRAS	20 - 25%
NRAS	20%
DIS3	10 - 12%
FAM46C	10 - 12%
TP53	6 - 10%
BRAF	3 - 6%