

SCORES PRONOSTIQUES dans le MM

GFCH

13/10/21

Agnès Daudignon

		Working groups				
Cytogenetic abnormality	Frequency	ISS-R 2015	EMN 2018	EMN and IMWG 2019 recommendations	Mayo Clinic 2020	IFM 2021
1p32 deletion <i>CDKN2C;FAF1</i>	7-17%		N	●		N (+ 0,8)
1q gain <i>CKS1B</i>	34-40%		N	●	N	N (+ 0,5)
t(4;14)(p16;q32) <i>IGH-FGFR3-MMSET</i>	15%	N	N	●	N	N (+ 0,4)
t(6;14)(p21;q32) <i>IGH-CCND3</i>	2%				S	
8q24 rearrangement <i>MYC</i>	15%			●		
t(11;14)(q13;q32) <i>IGH-CCND1</i>	20%		G	●	S	S
t(14;16)(q32;q23) <i>IGH-MAF</i>	2-3%	N	C	●	N	C
17p deletion <i>TP53</i>	5-15%	N	N	●	N	N (+ 1,2) (cut-off : 55%)
t(14;20)(q32;q12) <i>IGH-MAFB</i>	< 1%			●	N	
Hyperdiploidy 5/+9/+15/+21	55-60%		S	●	S	+ 5 : G : (- 0,3) +21 : N : (+ 0,3)
Additional data				Proposal of FISH targets to be performed according to national recommendations in European countries	double/triple hits : N (any 2 or >=3 high risk factors)	cumulative cytogenetic impact value defines Low Risk ≤ 0 Intermediate Risk 0-1 High Risk > 1
References		Palumbo et al - JCO 2015	Caers et al - Haematologica 2018	Rack et al - Leukemia 2019	Rajkumar - Am J Hematol 2020	Perrot et al - JCO 2019 Corre et al - Blood 2021
N : Negative impact						
G : Good prognosis						
S : Standard prognosis						
C : Controversial prognosis						
IFM : Intergroupe Francophone du Myélome						
EMN : European Myeloma Network						
IMWG : International Myeloma Working Group						

Table 4

Revised International Staging System for Myeloma⁴⁷

Stage
Stage I All of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Serum albumin ≥ 3.5 gm/dL • Serum beta-2-microglobulin < 3.5 mg/L • No high risk cytogenetics • Normal serum lactate dehydrogenase level
Stage II <ul style="list-style-type: none"> • Not fitting Stage I or III
Stage III Both of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Serum beta-2-microglobulin > 5.5 mg/L • High risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16), or del(17p)] or Elevated serum lactate dehydrogenase level

Diminution causée par les Cytokines sécrétées par le Myélome

Reflète la masse tumorale et la diminution de la fonction rénale

Son augmentation est liée à une forme plus agressive avec plus de forme extramédullaire

Derived from: Palumbo A, et al. J Clin Oncol;2015;33:2863-2869.

3 marqueurs Cytogénétiques : t(4;14), t(14;16) et del17p

FOCUS sur la t(14;16)(q32;q23)

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

Sarah Goldman-Mazur et al., Am J Hematol, 2020 May;95(5):503-509.

Cet article reprend les caractéristiques des patients porteurs d'une t(14;16), sur la plus grande série de cas rapporté [en regard de la faible représentation de cette translocation dans les MM (2-3%)].

Finalement les résultats sont décevants :

- 1- mettent en évidence que pour ces patients t(14;16)+, seul l'âge et le score ISS ont un rôle sur OS et PFS
- 2- MAIS, ne comparent pas la cohorte t(14;16) + à un groupe de MM sans t(14;16) : intérêt ??!!

L'intérêt de l'article est de reprendre en discussion les cas publiés de t(14;16) et de conclure que la controverse sur la valeur pronostique péjorative de la t(14;16) reste entière.

- Petites cohortes
- Faible représentativité de la t(14;16)
- Statistiques criticables (significativité limite, analyses univariées vs multivariée)
- Tous les marqueurs ne sont pas testés
- Pas d'uniformité des traitements

La décision d'inclure la t(14;16) dans le score R-ISS est basée sur la classification moléculaire de l'IMWG qui se réferrait à seulement 2 études.

➤ **MAYO Clinic**

Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. **2003**;101(11):4569-4575.

• **351 NDMM**

• Patients issus de *Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trial EST 9486*, **entre février 1988 et mai 1992**

traitement **chimiothérapie VBMCP** (Vincristine, BICNU, melphalan, cyclophosphamide, prednisone)

• Technique : FICTION sur cellules non triées mais ficollées

Sondes FISH t(4;14), t(14;16), t(11;14),13, TP53 sans contrôle + Chaîne légères intracyto

• Résultats :

t(4;14)	42/332	12,70%	↘ OS p<.001	↘ PFS p<.001	statistically significant
t(14;16)	15/323	4,60%	↘ OS p<.003	↘ PFS p<.003	marginally significant
t(11;14)	53/336	15,80%	NS	NS	
delTP53	37/336	11,00%	↘ OS p<.005	NS	marginally significant

En analyse univariée

En analyse multivariée (ajustement avec autres facteurs cliniques et autres marqueurs cytogénétiques testés)



Qui n'atteint pas le seuil de signification statistique

➤ **IFM**

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

1033 patients NDMM

Traitement : induction par vincristine-doxorubicin-dexaméthasone

puis ASCT chez patients < 65 ans ou melphalan-prednisone ± thalidomide chez patients plus âgés.

t(14;16) chez 32/1033

Pas d'effet sur OS en analyse univariée comme en multivariée

La t(14;16) n'est pas retenue dans les scores pronostiques de l'IFM

➤ **Etude Japonaise multicentrique** (17 institutions)

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.

35 MM patients avec t(14;16) versus 124 sans t(14;16).

t(14;16) associée à une diminution de la PFS (0.6 vs 1.2 years, P = .007) mais pas à une diminution de l'OS (3.06 vs 4.40 years, P = .11)

Sauf si l'on ne considère que les patients ayant reçu du Bortezomid, Thalidomide ou Lenalidomide pour lesquels la présence de la t(14;16) a une influence sur la survie globale.

Pas de précision sur le type d'analyse statistique (multivariée??)

➤ **Etude Coréenne**, monocentrique rétrospective

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

161 MM patients

Traitement : induction par thalidomide, bortezomib et/ou lenalidomide suivi d' ASCT

t(14;16) chez 10 patients

t(14;16) a un impact négatif sur PFS en analyse univariée, mais ne se maintient pas en multivarié

Table IV. Univariate and multivariate analysis for progression free survival.

Parameters	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	p-Value	HR (95%CI)	p-Value
ISS				
Stage I	ref	ref	ref	ref
Stage II	1.090 (0.705-1.684)	0.699	0.853 (0.418-1.741)	0.663
Stage III	1.600 (1.015-2.523)	0.043	1.290 (0.578-2.880)	0.534
del(17p13) (Positive vs. Negative)	2.667 (1.038-6.854)	0.042	1.659 (0.542-5.073)	0.375
t(14;16) (Positive vs. Negative)	2.932 (1.357-6.334)	0.006	2.107 (0.735-6.041)	0.165
t(4;14) (Positive vs. Negative)	3.517 (1.958-6.317)	<0.001	3.584 (1.848-6.951)	<0.001
Maintenance (Yes vs. No)	0.710 (0.473-1.065)	0.098	NA	NA
Pre-ASCT state				
CR and VGPR	ref	ref	NA	NA
PR	1.259 (0.837-1.895)	0.269	NA	NA
SD or worse	1.358 (0.801-2.303)	0.256	NA	NA

HR: Hazard ratio; CI: confidence interval; R-ISS: Revised International Staging System; ref: reference; NA: not applicable; ISS: International Staging System; ASCT: autologous stem cell transplantation; CR: complete response; VGPR: very good partial response; PR: partial response; SD: stable disease.

European Myeloma Network recommendations for the diagnosis of multiple myeloma

Belgique, France, Allemagne, Irlande, Pays Bas, Italie, Autriche, Suisse, Grèce, Grande Bretagne

Caers et al, Haematologica. **2018** Nov; 103(11): 1772–1784.

Cytogenetic abnormality		Frequency	ISS-R 2015	EMN 2018
1p32 deletion	<i>CDKN2C;FAF1</i>	7-17%		N
1q gain	<i>CKS1B</i>	34-40%		N
t(4;14)(p16;q32)	<i>IGH-FGFR3-MMSET</i>	15%	N	N
t(6;14)(p21;q32)	<i>IGH-CCND3</i>	2%		
8q24 rearrangement	<i>MYC</i>	15%		
t(11;14)(q13;q32)	<i>IGH-CCND1</i>	20%		G
t(14;16)(q32;q23)	<i>IGH-MAF</i>	2-3%	N	C
17p deletion	<i>TP53</i>	5-15%	N	N
t(14;20)(q32;q12)	<i>IGH-MAFB</i>	< 1%		
Hyperdiploidy	5/+9/+15/+21	55-60%		S

Gain 1q21 ↘ PFS ↘ OS
Del1p32 ↘↘ OS

t(14;16) controversée

Toutes les trisomies ne se valent pas :

- +21 aggrave,
 - +3 ou +5, améliore la survie
- peut atténuer le pronostic des del17p ou t(4;14).

After CD138⁺ plasma cell sorting, fluorescence in situ hybridization analysis should include at least t(4;14) and del17p; analysis of t(14;16), 1q21 gain and del(1p32) are also recommended



Cytogenetic abnormality	Frequency	Working groups		
		ISS-R 2015	EMN 2018	EMN and IMWG 2019 recommendations
1p32 deletion <i>CDKN2C;FAF1</i>	7-17%		N	●
1q gain <i>CKS1B</i>	34-40%		N	●
t(4;14)(p16;q32) <i>IGH-FGFR3-MMSET</i>	15%	N	N	●
t(6;14)(p21;q32) <i>IGH-CCND3</i>	2%			
8q24 rearrangement <i>MYC</i>	15%		●	
t(11;14)(q13;q32) <i>IGH-CCND1</i>	20%		G	●
t(14;16)(q32;q23) <i>IGH-MAF</i>	2-3%	N	C	●
17p deletion <i>TP53</i>	5-15%	N	N	●
t(14;20)(q32;q12) <i>IGH-MAFB</i>	< 1%			●
Hyperdiploidy 5/+9/+15/+21	55-60%		S	●
Additional data				Proposal of FISH targets to be performed according to national recommendations in European countries
References		Palumbo et al - JCO 2015	Caers et al - Haematologica 2018	Rack et al - Leukemia 2019



Minimum testing t(4;14), deletion TP53
t(14;16), gain 1q/del(1p)
Extended panel t(11;14), t(14;20), ploidy status

Scores 2020/2021 : incluent la notion de cumul d'anomalies

Cytogenetic abnormality		Frequency	Mayo Clinic 2020	IFM 2021
1p32 deletion	CDKN2C - FAF1	7-17%		N (+ 0,8)
1q gain	CKS1B	34-40%	N	N (+ 0,5)
t(4;14)(p16;q32)	FGFR3-MMSET-IGH	15%	N	N (+ 0,4)
t(6;14)(p21;q32)	CCND3-IGH	2%	S	
8q24 rearrangement	MYC	15%		
t(11;14)(q13;q32)	CCND1-IGH	20%	S	S
t(14;16)(q32;q23)	MAF-IGH	2-3%	N	C
17p deletion	TP53	5-15%	N	N (+ 1,2) (cut-off : 55%)
t(14;20)(q32;q12)	MAFB-IGH	< 1%	N	
Hyperdiploidy	5/+9/+15/+21	55-60%	S	.+ 5 : G : (- 0,3) .+21 : N : (+ 0,3)
Additional data			double/triple hits : N (any 2 or >=3 high risk factors)	cumulative cytogenetic impact value defines Low Risk ≤ 0 Intermediate Risk 0-1 High Risk > 1
References			Rajkumar - Am J Hematol 2020	Perrot et al - JCO 2019 Corre et al - Blood 2021
N : Negative impact				
G : Good prognosis				
S : Standard prognosis				
C : Controversial prognosis				

Mayo Clinic risk stratification for multiple Myeloma mSMART 2018 versus 2020

2018

Mayo Clinic Risk Stratification for Multiple Myeloma (mSMART)

Risk Group	Percentage of newly diagnosed patients with the abnormality
Standard Risk	75%
Trisomies	
t(11;14)	
t(6;14)	
Intermediate Risk	10%
t(4;14)	
Gain(1q)	
High Risk	15%
t(14;16)	
t(14;20)	
del(17p)	

2020

TABLE 5 Mayo clinic risk stratification for multiple myeloma (mSMART)

Risk group	Percentage of newly diagnosed patients with the abnormality	
Standard risk	75%	OS 7-10 ans
Trisomies		
t(11;14)		
t(6;14)		
High risk	25%	OS 5 ans
t(4;14)		
t(14;16)		
t(14;20)		
del(17p)		
gain(1q)		OS 2ans
Double-hit: any two high-risk factors		
Triple-hit: any three or more high-risk factors		
		OS 9 mois

Quid de la del1p32?

IFM

Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma

Perrot A. J Clin Oncol. 2019 Jul 1;37(19):1657-1665.

Données obtenues à partir de 1635 patients impliqués dans 4 essais cliniques de l'IFM (1999x2,2005 et 2009)

- La plus vieille cohorte 960 patients*, avec très long suivi sert de modèle pour développer et valider le score en interne.
- Le score est ensuite validé sur les 2 autres cohortes pour vérifier si le modèle peut s'appliquer chez des patients ayant reçu des schémas de traitements plus actuels et efficaces (validation externe2).

6 anomalies cytogénétiques retenues comme étant cliniquement impactantes :

del(17p); t(4;14); del(1p32); 1q21 gain; et trisomies 3, 5, and 21

TABLE 2. Multivariable Cox Proportional Hazard Regression Models of Myeloma-Specific Survival Stratified by Treatment in the Training Set

Cytogenetic Abnormality	Initial Prognostic Model			Final Prognostic Model		
	β (95% CI)	HR (95% CI)	P	β (95% CI)	HR (95% CI)	P
t(4;14)	0.42 (0.16 to 0.69)	1.53 (1.17 to 1.99)	.002	0.40 (0.15 to 0.67)	1.50 (1.16 to 1.95)	.002
Del(17p)	1.03 (0.78 to 1.28)	2.79 (2.218 to 3.59)	< .001	1.17 (0.89 to 1.44)	3.21 (2.44 to 4.22)	< .001
Trisomy 3	-0.17 (-0.41 to 0.08)	0.85 (0.67 to 1.08)	.177	—	—	—
Trisomy 5	-0.28 (-0.54 to -0.01)	0.76 (0.58 to 0.99)	.042	-0.35 (-0.59 to -0.11)	0.71 (0.56 to 0.90)	.005
Trisomy 21	0.36 (0.11 to 0.62)	1.44 (1.11 to 1.85)	.006	0.34 (0.09 to 0.59)	1.41 (1.09 to 1.81)	.008
Chromosome 1q gain	0.49 (0.29 to 0.69)	1.63 (1.33 to 2.00)	< .001	0.50 (0.30 to 0.70)	1.64 (1.34 to 2.01)	< .001
Del(1p32)	0.79 (0.53 to 1.05)	2.20 (1.70 to 2.86)	< .001	0.80 (0.54 to 1.05)	2.21 (1.71 to 2.87)	< .001

Abbreviation: HR, hazard ratio.

* Cohorte ayant éliminé la t(14;16) des marqueurs péjoratifs Avet-Loiseau H, Blood. **2011**;117(6):2009-2011

6 anomalies cytogénétiques ont été identifiées comme statistiquement pertinentes et l'IP (index pronostique) a été calculé comme suit :

t(4;14)	+0,4
del(17p)	+1,2
trisomie 5	-0,3
trisomie 21	+0,3
gain 1q	+0,5
del(1p32)	+0,8

Sur la base de la répartition du nombre de point par anomalie, calcul de l'IP et de la probabilité de survie à 5 ans, trois catégories de cytogénétique risque ont été créés.

	Risque	Survie à 5 ans
$IP \leq 0$	faible	75%
$0 < IP \leq 1$	intermédiaire	75%-50%
$IP > 1$	haut	< 50%

Score pour les français (surtout)

En pratique,

Quels marqueurs, avec quelles techniques.....

- Sur plasmocytes triés
- Différences selon les pays

En France, les marqueurs impliqués dans le score de l'IFM
t(4;14),del(17p),trisomie 5, trisomie 21, gain1q32, del1p32

- Rajouter la t(11;14)
- Techniques : FISH, NGS, SNParray, whole genome low-pass sequencing....
- Sondes FISH nouveautés à venir : sonde avec marqueurs 5/21 , sonde trois couleurs FGFR3-CCND1-IGH

OPEN Whole-genome optical mapping of bone-marrow myeloma cells reveals association of extramedullary multiple myeloma with chromosome 1 abnormalities

Eva Křtěgová^{1,2}, Regina Fiblerová², Jiri Minarik¹, Jakub Savara^{1,2}, Jitka Manoková¹, Anna Petráčková³, Martin Dihal², Jana Balcariková², Petra Křtovicová², Tomas Pika², Petr Gajdos⁴, Marek Behálek⁵, Michal Vasinek⁶ & Tomas Papajik²

11 patients : 7 MM / 4 EMM (extramedullary myeloma)

- ✓ Critère d'inclusion supplémentaire pour BIONANO : obtention d'un nombre de cellules triées ≥ 2 millions
- ✓ Ponction médullaire (2,5 à 10ml) !! Dans 5 ml de RPMI-1640+Héparine
- ✓ Tri des cellules CD138+ (technique STEMCELL)
- ✓ Culots récupérés : de 0,6 à 2,5M de cellules (rendement moyen 80%)
- ✓ Congélation à -80°C

Retrouvent les mêmes anomalies que celles déjà vues par FISH ou autres techniques + d'autres....

Trop petits échantillons, par ex pas de cas de delTP53.

Comme pour toutes les pathologies, on retrouve beaucoup de SVs (Nb deletions par patient (41, 24–62), insertions (18, 10–30), inversions (3, 1–9) et duplications (3, 0–13)

À suivre.....