

- **Consensus de Barcelone**

on attend la publication

- **Points de cassures des t(4;14)(p16;q32)**

Stong et al. Blood, march 2023, PMID:35984902

- **Gains 1q21 focaux vs bras entiers**

Boyle et al. Clin Cancer Res, october 2023, PMID:37449980

- **CTH : nouvelle classification IRMMa 2024**

Maura et al. J Clin Oncol, january 2024, PMID:38194610

Classifications pronostiques des MM

Cytogenetic abnormality	Frequency	Risk level	Score R-ISS 2015	Score IFM 2019		Score R2-ISS 2022 - EMN	
				risk category	prognostic weight	risk category	prognostic weight
1p32 deletion (<i>CDKN2C - FAF1</i>)	7-17%	H		H	(+ 0.8)		
1q gain (<i>CKS1B</i>)	34-40%	H		H	(+ 0.5)	H ¹	(+ 0,5)
t(4;14)(p16;q32) <i>IGH::FGFR3-MMSET</i>	15%	H	H	H	(+ 0.4)	H1	(+1)
t(6;14)(p;q32)(p21;q32) <i>IGH::CCND3</i>	2%	S					
<i>MYC</i> rearrangement	15-45%	C					
t(11;14)(q13;q32) <i>IGH::CCND1</i>	20%	S					
t(14;16)(q32;q23) <i>IGH::MAF</i>	2-3%	C	H				
17p deletion (<i>TP53</i>)	5-15%	H	H	H ¹	(+ 1.2)	H ²	(+ 1)
t(14;20)(q32;q12) <i>IGH::MAFB</i>	< 1%	H					
Hyperdiploidy	55-60%	S		trisomy 5 trisomy 21	(- 0.3) (+ 0.3)		
t(IGL)	10%	H					
CTH	1,3%-26%	H					
Additional data			ISS-I , II or III + serum LDH	¹ CCF 0.50		mixte with ISS-III (+1.5), ISS-II (+1) and high LDH (+1)	
Score			Low risk=ISS-I/no HR-CA/normal LDH Intermediate risk= all the rest High risk=ISS-III/HR-CA or high LDH	Low Risk <= 0 Intermediate Risk 0-1 High Risk > 1		Low risk 0 low-intermediate 0.5-1 high 3-5 points	
References			Palumbo et al - JCO 2015	Perrot et al - JCO 2019 Corre et al - Blood 2021		D'Agostino et al - JCO 2022	

Objectifs :

✓ Marqueurs pronostiques

IFM *Prognostic Index* :

$PI \leq 0$: low risk

$1 > PI \geq 0$: intermediate risk

$PI > 1$: high risk

✓ Marqueurs théranostiques

t(11;14) and *venetoclax*

Consensus de Barcelone juillet 2023 (IMWG)

Définition des Haut risques HR

- Délétion 17p : seuil fixé à 20 %
- Association de 2 anomalies :
 - t(4;14)
 - t(14;16)
 - t(14;20) + gain 1q ou del1p32 monoallélique
- Délétion 1p32 bi allélique
- Mutation *TP53* (VAF non précisée)

étude sur 5394 patients : 23.1% des NDMM

The location of the t(4;14) translocation breakpoint within the NSD2 gene identifies a subset of patients with high-risk NDMM

Nicholas Stong¹, María Ortiz-Estévez², Fadi Towfic³, Mehmet Samur^{4 5}, Amit Agarwal⁶, Jill Corre⁷, Erin Flynt⁸, Nikhil Munshi^{4 9 10}, Hervé Avet-Loiseau⁷, Anjan Thakurta⁸

- **258** NDMM avec t(4;14)
- WGS et RNAseq
- Données cliniques et comparaison avec 183 non-t(4;14) NDMM
- Traitements harmonisés (RVd) Lenalidomide, Bortezomid et dexamethasone

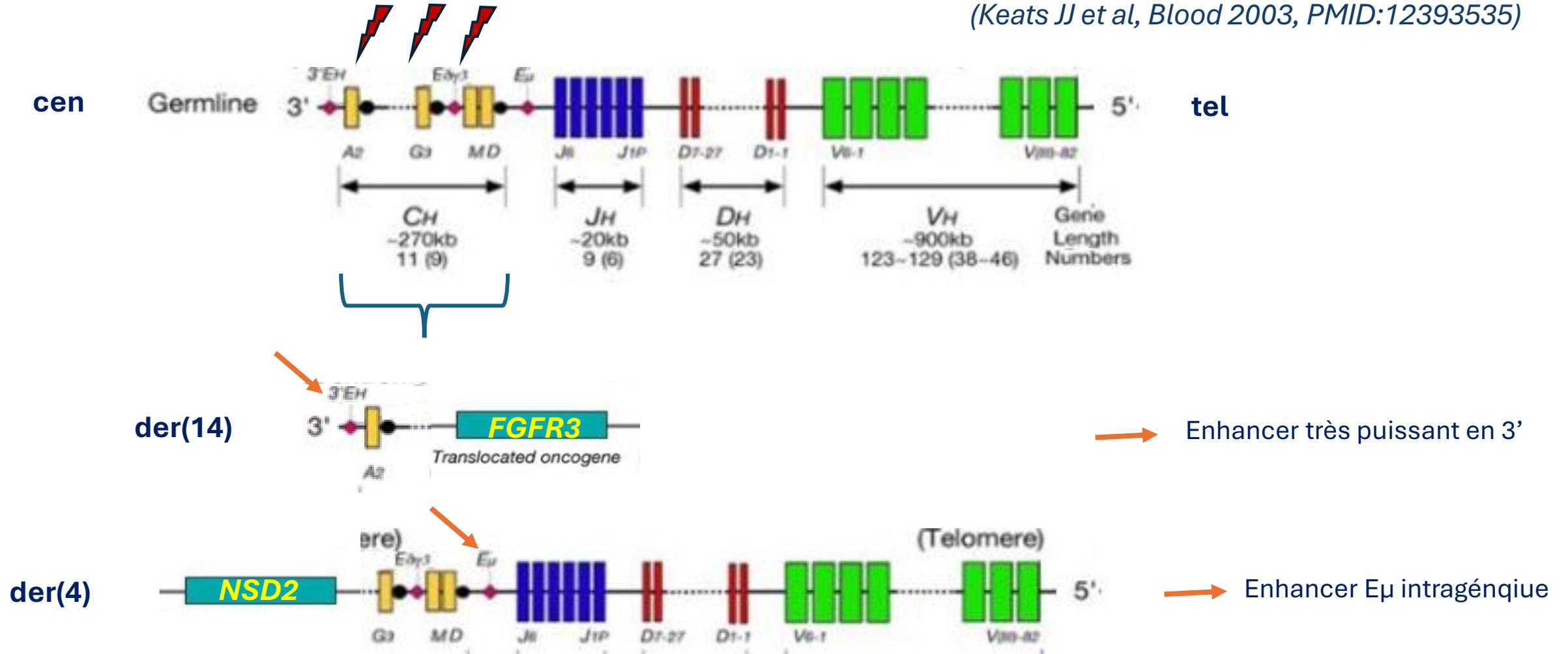
Point sur la t(4;14)(p16;q32)

- t(4;14) 11-15% des ND-MM ----- Haut Risque
- 2 gènes mis sous contrôle des super-enhancer d'*IGH*
 - *FGFR3* fibroblast growth factor receptor 3
 - *NSD2* (*WHSC1* ou *MMSET*) nuclear receptor SET domain protein 2

Organisation de la t(4;14)(p16;q32)

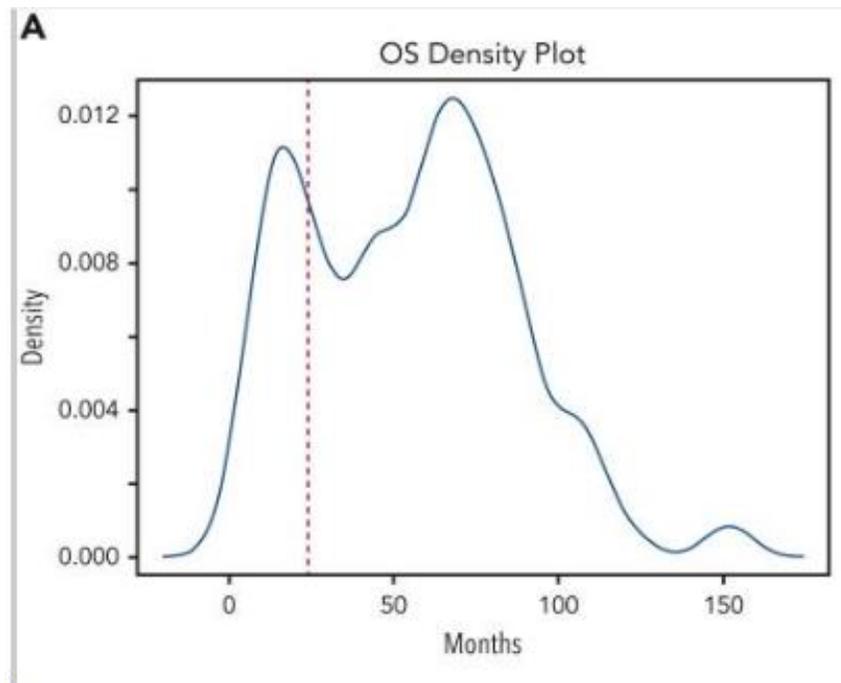
Les translocations ont lieu sur le chr 14 non impliqué dans le réarrangement « clonotypic » VDJ
Dans le MM, surtout dans les régions S μ ciblent des enzymes de switch (RAG) : région constante

(Keats JJ et al, Blood 2003, PMID:12393535)



t(4;14) + : groupe hétérogène

- 30% à 40% des patients ont une évolution clinique similaire à celle de patients de risque standard à intermédiaire.



(courbe continue qui montre la tendance générale de la distribution de la population : bimodale)

La survie des patient t(11;14)+ montre deux pics à 15 mois et 68 mois : 2 groupes de survie

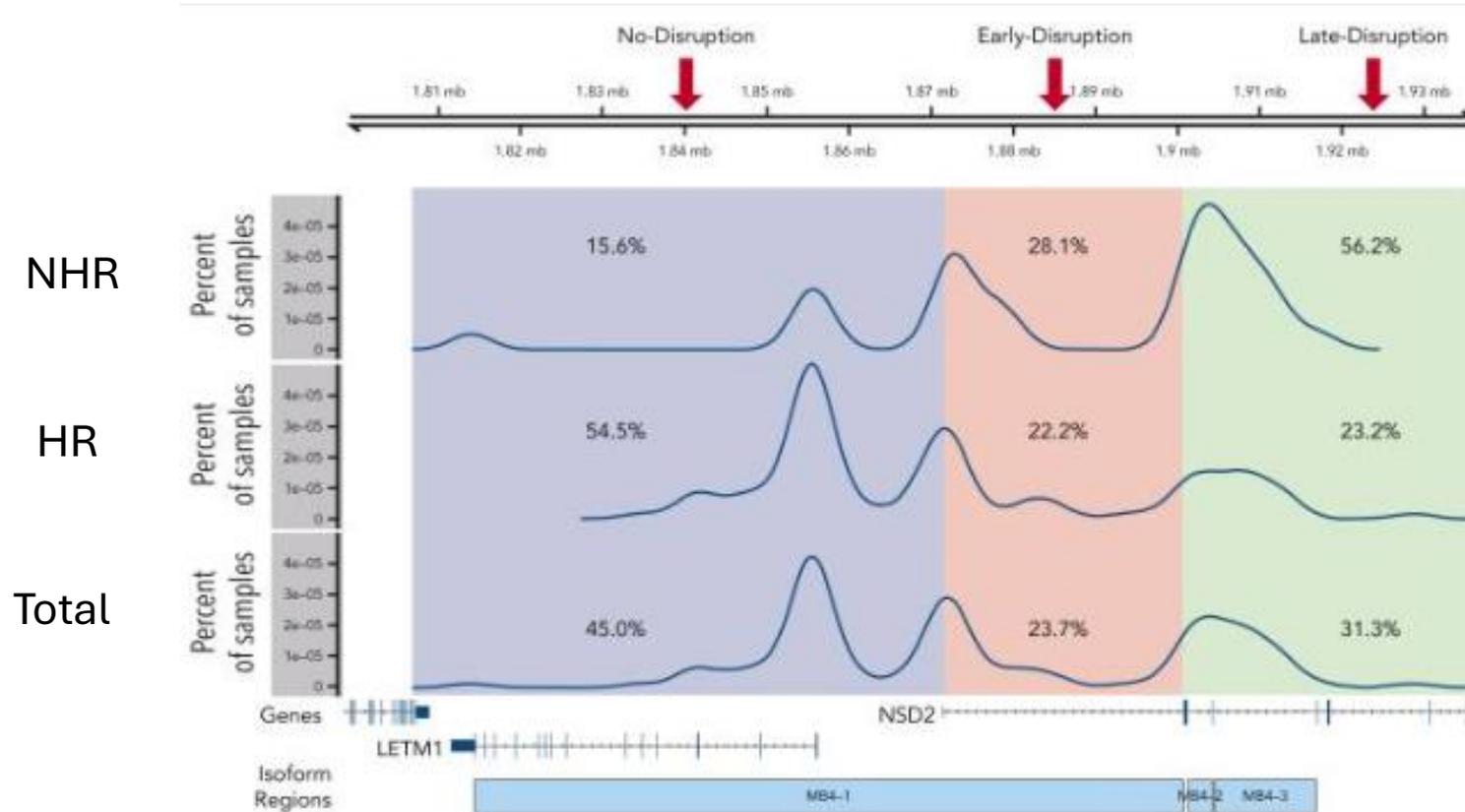
**High Risk t(4;14) HR
vs
Non High Risk t(4;14) NHR**

Avec un cut-off à 24 mois (croisement des 2 courbes)

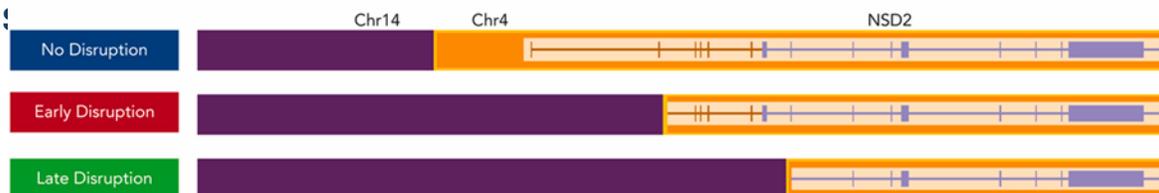


Possible implication du point de cassure de la t(4;14) sur *NSD2* : 3 transcrits différents (MBA-1,-2 et -3) définissant 2 groupes pronostiques

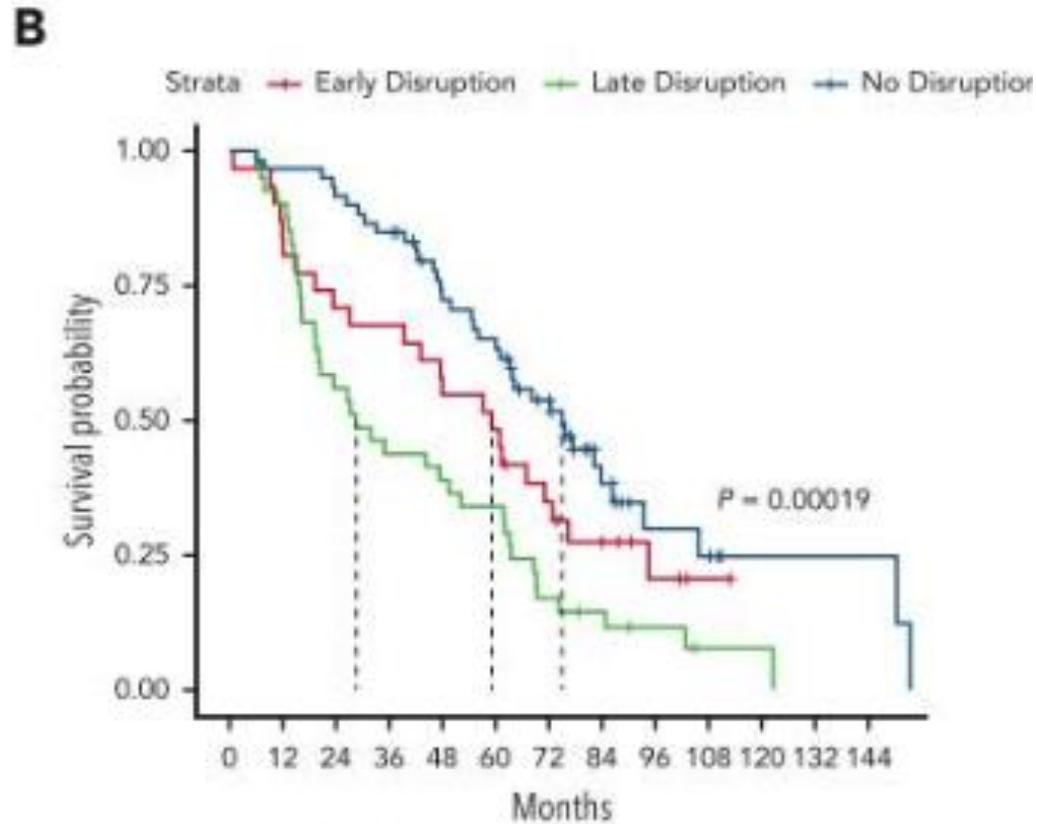
Résultat 1: répartition des points de cassures



3 groupes distincts de points de cassure génomiques:



Résultat 2 : valeur pronostique des 3 groupes

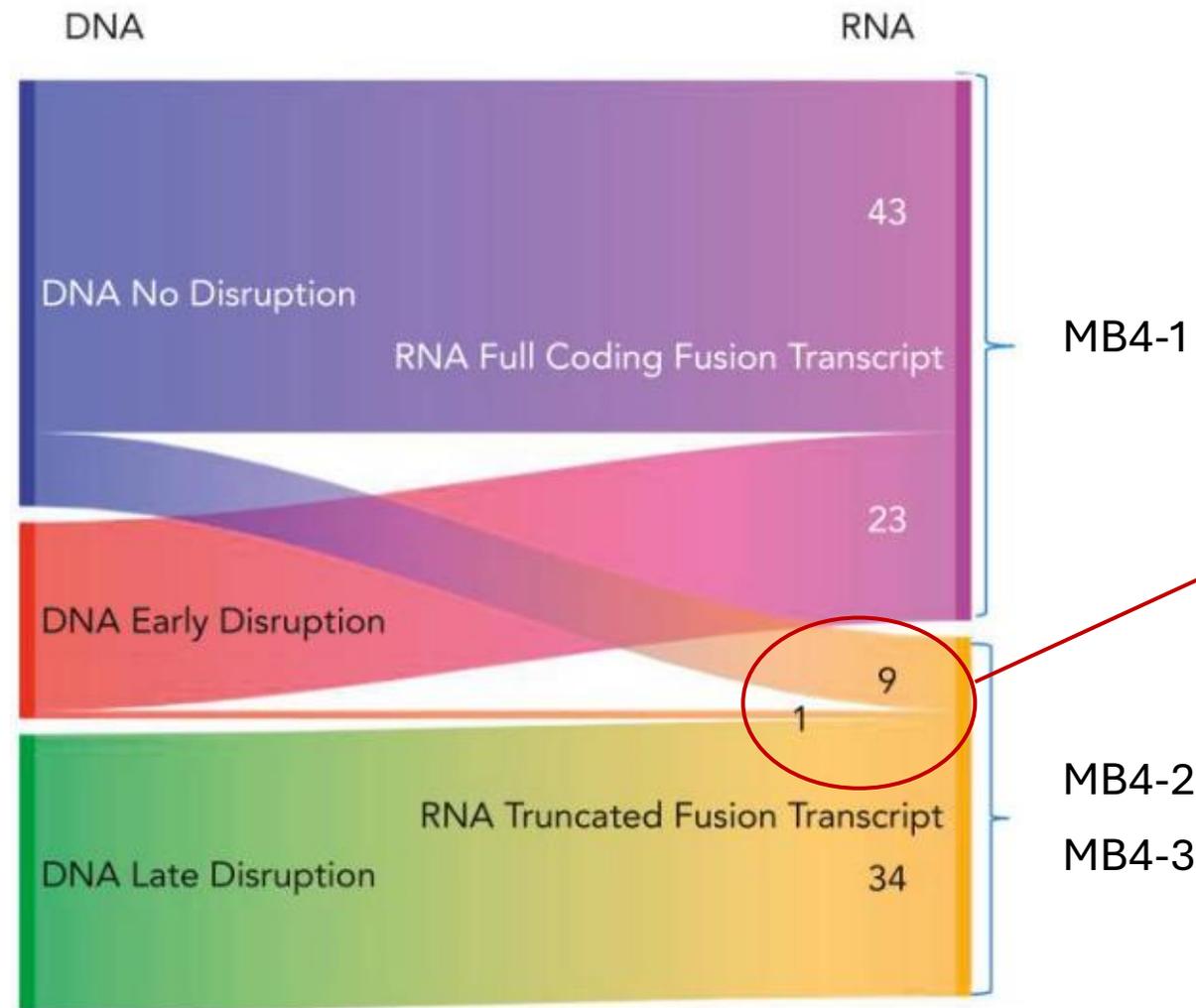


Valeur pronostique
indépendante

		disruption of NSD2 gene		
		no	early	late
median OS (month)	cohorte de découverte (153)	75.1	59.4	28.6
	cohorte indépendante (105)	66	48	18

➔ **3 groupes pronostiques associés aux 3 points de cassure génomiques**

Résultat 3 : correspondance entre points de cassures génomiques et transcrits



9% de « No » ou « early »
disruption avec délétion 4p
partielle associée : transcrit
tronqué

Mécanismes : hypothèses

Le domaine permettant de contrôler la localisation de *NSD2* se trouve dans l'extrémité N-terminale codée par les exons 3 et 4, qui sont perdus dans les variantes tronquées MB4-2 et MB4-3.

- Les protéines NSD2 exprimées par MB4-1 ont une structure complète avec la région N-terminale qui limite l'entrée de la protéine dans le noyau cellulaire.
- Les points de rupture MB4-2 et MB4-3 tronquent la région N-terminale et ne contrôlent donc pas l'entrée des protéines NSD2 dans le noyau.

Le mauvais pronostic des patients avec les points de rupture MB4-2 et MB4-3 pourrait être dû à l'accumulation de protéines de fusion dans le noyau.

NSD2 est également impliqué dans l'activité de l'histone méthyltransférase H4K20 associée à la réponse cellulaire aux lésions de l'ADN.

- Cette fonction est assurée par la phosphorylation de la sérine 102 (Ser102) par la protéine ATM, qui favorise la liaison de NSD2 aux cassures double-brin de l'ADN et recrute la protéine 1 de liaison à la p53 (53BP1) connue pour être un médiateur important de la réponse aux dommages de l'ADN .
- L'absence de Ser102 dans les isoformes tronquées de NSD2 pourrait entraîner une instabilité génomique et l'émergence de clones résistants.

Cela pourrait probablement expliquer les résultats cliniques différents observés pour les points de rupture MB4-1 et MB4-2

Question pratique:

Sur le plan diagnostique, les sondes FISH traditionnellement utilisées pour l'identification des translocations 4;14 ne sont pas adaptées pour localiser précisément les points de rupture et ainsi identifier les patients à haut risque de perturbation tardive.



NGS
WGS
OGM

Score IFM 2019 :

del1p32 <i>CDKN2C</i>	= +0,8
Gain1q21 <i>CKS1B</i>	= +0,5
t(4;14)	= +0,4
del <i>TP53</i>	= +1,2
Trisomie 5	= -0,3
Trisomie 21	= +0,3

Low = 0
Inter = 0-1
High > 1

High Risk » 2023

Délétion 17p : cible *TP53*, seuil fixé à 20%

Association de 2 anomalies :

t(4;14)	gain 1q
t(14;16)	+ ou
t(14;20)	del1p32 mono-allélique

Délétion 1p32 bi-allélique

Mutation *TP53* (VAF non précisée)

Caryotype moléculaire NGS hypodiploïde à 43 chromosomes, avec monosomie 13, 14 et X (partielle), gain 1q, et délétions partielles 1p (non 1p32), 8p, 8q, 12p et 20p. Présence d'une t(4;14) de risque intermédiaire. Absence de del(17p). Absence de t(11;14). Présence d'une mutation BRAF V600E sous-clonale.

Caryotype moléculaire de pronostic INTERMEDIAIRE (LP=0,9), mais de HAUT RISQUE dans la future classification pronostique.

Du fait de la cotation en RIHN, nous devons rendre une analyse médico-économique du NGS. Tous les courriers médicaux des patients doivent donc nous être transmis de manière IMPERATIVE, y compris le CR de RCP. En vous remerciant par avance.

- score LP (linear predictor) < ou = 0 : en faveur d'un pronostic favorable
- score LP > 0 et < ou = 1 : en faveur d'un pronostic intermédiaire
- score LP > 1 : en faveur d'un pronostic de haut risque

Perrot et al. Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2019, DOI: 10.1200/JCO.18.00776

Stong et al. Location of the t(4;14) translocation breakpoint within the NSD2 gene identifies a subset of high-risk NDMM patients. Blood 2022, DOI: 10.1182/blood.2022016212



Gains 1q21 focaux vs bras entiers

Boyle et al. Clin Cancer Res, october 2023, PMID:37449980

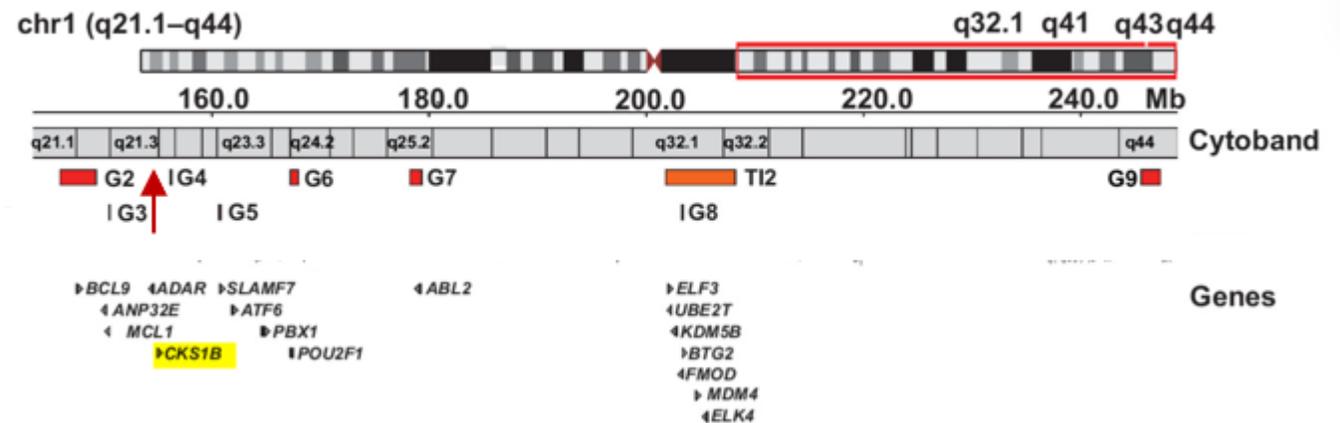
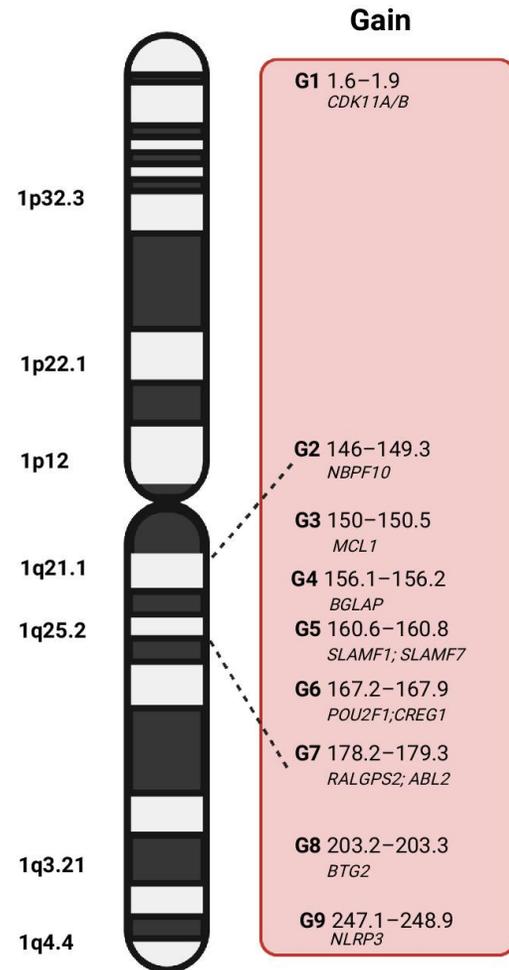
- Gain1q 30% des ND-MM
- Amp1q(>3 copies) 10% des ND-MM
- Anomalies de haut risque

- Gènes drivers potentiels sont situés en 1q21 et 1q32
CKS1B, PDZK1, BCL9, ANP32E, ILF2, ADAR, MDM4, et MCL1
- Gènes à expression enrichie ZBTB40, LRRIQ3, SLAMF1, ATF6, PBX1, TNFSF4, RABGAP1L, RASAL2, RALGPS2, RGS16, ASPM, PTPRC, IRF6, CENPF, DUSP10, et DISC1

- Etude sur la cohorte CoMMpass 752 patients ND-MM
- WGS/RNAseq ciblés sur les gains 1q
- Etudes de Methylation, Hi-C et H3K27ac (super enhancers)

Résultat 1 :

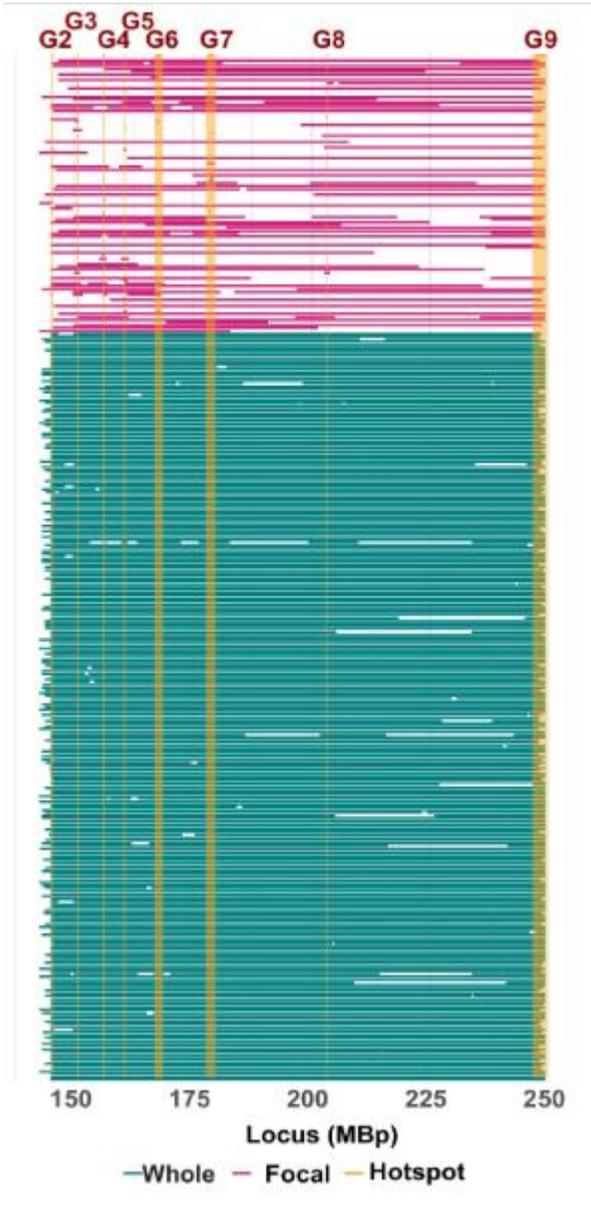
9 régions de gains G1 à G9 considérées comme des régions avec altérations significatives (gènes potentiellement drivers) (algorithm GISTIC 2.0)



La sonde FISH utilisée en routine cible CKS1B se trouve 1,3 Mb en amont de la région G4.
Certains gènes précédemment identifiés comme potentiels drivers ne le serait peut être pas

Résultat 2 :

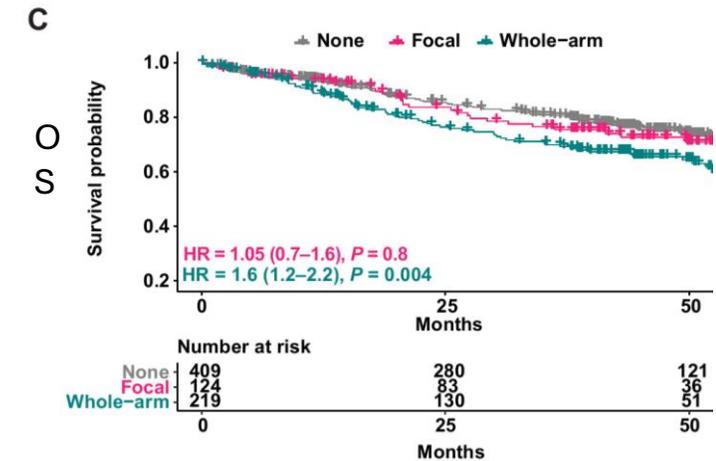
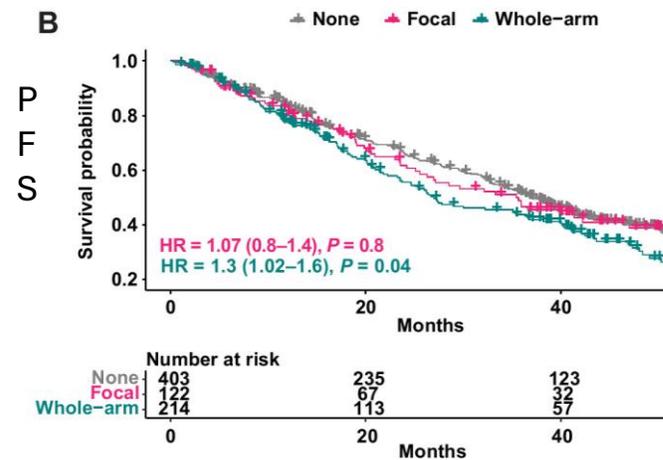
Les gains 1q de bras entier ou gains focaux n'ont pas le même impact pronostique



Gain 1q : 302 MM

-73% (219/302) ont un gain du bras long complet : 8 régions (G2 à G9)

- 27% (83/302) ont des gains dits « focaux » : de 1 à 7 régions



Résultat 3 :

Associations préférentielles différentes entre les deux groupes

Gain 1q bras complet

t(4;14)

Del(13q)

Del(4p)

Del(16p)

Négativement corrélé à t(11;14)

Gain 1q focal

translocation de MYC

HRD

Amplification 1q détectée via CSK1B serait associée aux gains bras q entier dans 83% des cas

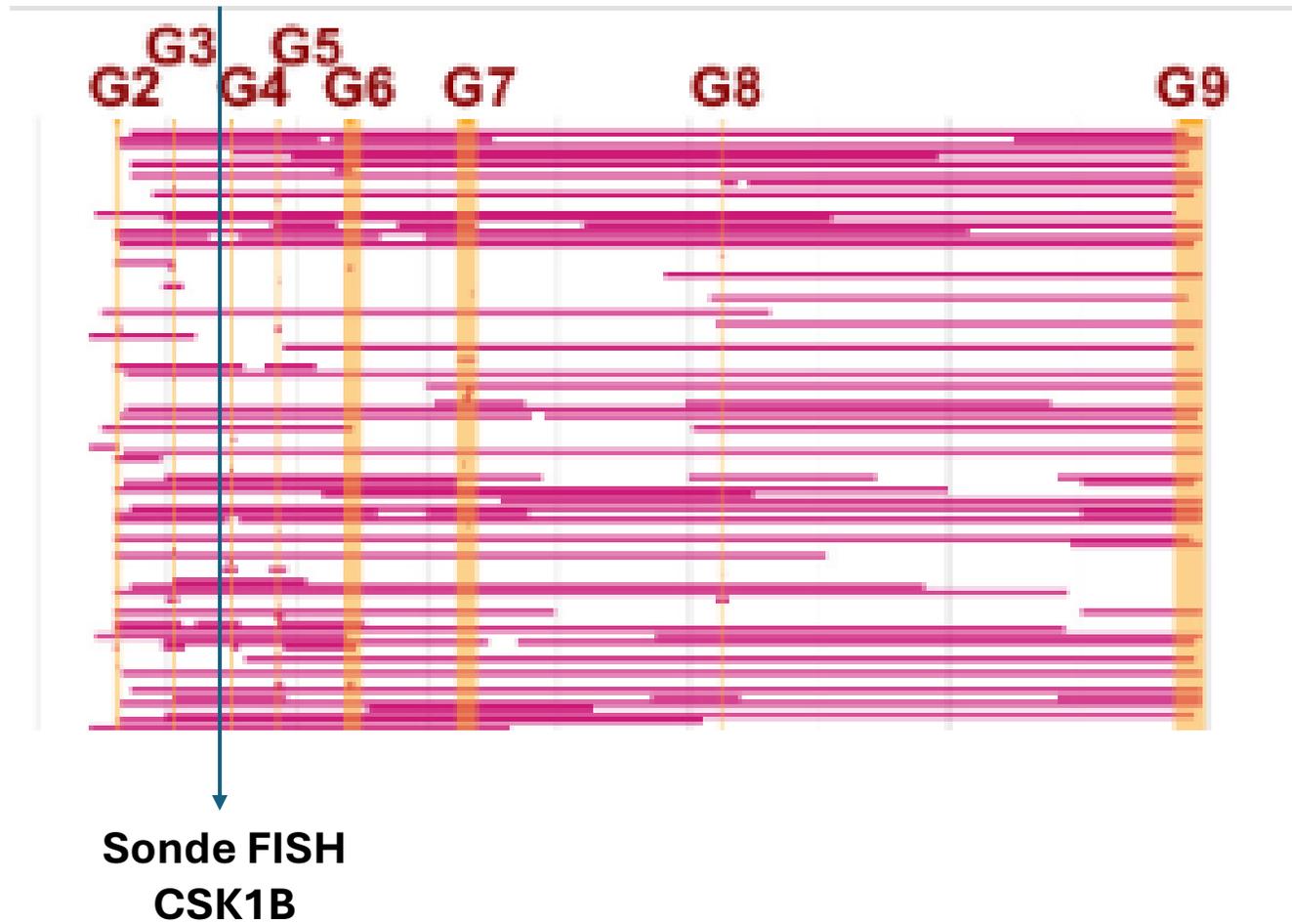
Question pratique : Sonde FISH CSK1B

Focus sur les gains dits « focaux » : de 1 à 7 régions

1/8 dans 32 cas

2/8 dans 14 cas

7/8 dans 22 cas



Un certain nombre nous échappe, sans conséquence, mais d'autres seraient faussement identifiés de mauvais pronostic?

Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma

Francesco Maura

1933 NDMM

Données cliniques, démographiques, génomiques (WGS) et thérapeutiques

Modèle de prédiction individualisée de la réponse à un traitement donné :

Individual risk in newly diagnosed MM **IRMMa**

Classification plus puissante que l'ISS, R-ISS et R2-ISS

C-index : évalue la qualité du modèle prédictif dans les

Analyses de survie

c-index = 0,5 modèle aussi bon que prédiction aléatoire

c-index = 1 parfaite concordance entre prédiction et ordre des évènements

Modèle	C-index EFS	C-index OS
ISS	0,563	0,6
R-ISS	0,539	0,572
R2-ISS	0,563	0,625
IRMMa	0,687	0,726

Intégration de 20 anomalies génomiques qui améliorent significativement le score, dont :

- 1q21 gain/amp
- del TP53
- t(4;14)
- CTH-CNV signature
- del1p
- Hyper APOBEC

