

COMMUNICATION

Biologie du myélome multiple : utilité clinique

Multiple myeloma biology: clinical utility

Hervé AVET-LOISEAU *

RÉSUMÉ

Au cours des 15 dernières années, des améliorations très significatives de la survie globale ont été observées dans le myélome multiple (MM), principalement en raison de la disponibilité de nouveaux médicaments avec des mécanismes d'action variables. Cependant, ces améliorations ne bénéficient pas à tous les patients, et certains d'entre eux, définis comme à haut risque, affichent toujours une survie courte. Les facteurs de risque les plus importants sont les anomalies génétiques présentes dans les plasmocytes malins. Les caractéristiques de haut risque les plus importantes sont les del(17p), del(1p32), t(4 ; 14) et gains 1q. L'évaluation de ces marqueurs est obligatoire au diagnostic et au moins à la première rechute, puisqu'il a été clairement démontré que l'association lénalidomide-dexaméthasone n'est pas vraiment efficace chez ces patients à haut risque. En revanche, une combinaison de triplets ajoutant un inhibiteur de protéasome ou un anticorps monoclonal au squelette lénalidomide-dexaméthasone améliore nettement la survie. Une autre façon d'améliorer le résultat serait de cibler spécifiquement les anomalies génétiques avec des inhibiteurs spécifiques. Le séquençage de plus de 1000 exomes de MM a encore révélé une énorme hétérogénéité. Les mutations les plus fréquentes impliquent les gènes KRAS et NRAS (20-25 % chacun). Cependant, à ce jour, aucun bon inhibiteur du RAS n'est disponible sur le plan clinique, ce qui empêche une thérapie ciblée. La seule cible pharmacologique réelle est la mutation V600E de BRAF. Malheureusement, cette mutation spécifique n'est présente que chez seulement 3 % des patients. Enfin, il a été récemment rapporté une efficacité spécifique du venetoclax (BCL2-inhibiteur) chez les patients avec la translocation t(11 ; 14), qui est retrouvée chez 20 % des patients.

* Laboratoire de Génomique du Myélome, IUC-Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse

Tirés à part : Professeur Hervé AVET-LOISEAU, même adresse postale ; e-mail : avet-loiseau.h@chu-toulouse.fr

Article reçu le 3 avril 2018, accepté le 23 avril 2018

SUMMARY

In the past 15 years, very significant improvements in overall survival have been observed in multiple myeloma (MM), mainly due to the availability of novel drugs with various mechanisms of action. However, these improvements do not benefit to all the patients, and some of them, defined as high risk, still display short survival. The most important risk factors are the genetic abnormalities present in the malignant plasma cells. The most important high-risk features are the del(17p), the del(1p32), the t(4 ; 14), and 1q gains. Assessing these markers is mandatory at diagnosis and at least at first relapse, since it has been clearly shown that the lenalidomide-dexamethasone combination is not really efficient in these high-risk patients. In contrast, a triplet combination adding a proteasome inhibitor or a monoclonal antibody to the lenalidomide-dexamethasone backbone clearly improves the survival. Another way to improve the outcome would be to specifically target genetic abnormalities with specific inhibitors. The sequencing of more than 1,000 MM exomes revealed again a huge heterogeneity. The most frequent mutations involve the KRAS and NRAS genes (20-25 % each). However, to date, no good RAS-inhibitors are clinically available, preventing targeted therapy. The only druggable target is the V600E BRAF mutation. Unfortunately, this specific mutation is present in only 3 % of the patients. Finally, it has been recently reported a specific efficiency of the BCL2-inhibitor venetoclax in patients with the t(11 ; 14) translocation, which is found in 20 % of the patients.

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une maladie très hétérogène. D'un point de vue clinique, les patients ont des évolutions très variables, avec une survie allant de quelques semaines à plus de quinze ans, voire une guérison, en particulier chez les patients éligibles à une 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. La raison principale était la disponibilité de médicaments réellement actifs. 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]

Quels sont les facteurs pronostiques les plus importants dans le MM, et comment prédisent-ils l'évolution ? Le MM est probablement le cancer dans lequel le plus de paramètres pronostiques ont été décrits. Ils peuvent être classés en trois groupes : (i) liés aux patients, (ii) liés à l'extension de la maladie, et (iii) liés au clone malin lui-même. Dans la première catégorie, l'âge est probablement le plus important, définissant la stratégie de traitement disponible pour ces patients, principalement la faisabilité de la transplantation.[1] Le seuil d'âge est généralement fixé entre 65 et 70 ans, selon l'état général du patient. Le deuxième facteur important dans cette catégorie est la présence ou non de comorbidités, qui pourraient empêcher l'utilisation de certains médicaments. Dans la deuxième catégorie (charge tumorale), plusieurs paramètres ont été décrits, tels que le taux de β 2-microglobuline,[5]

le niveau de lactate déshydrogénase sérique,[6] l'anémie,[7] la thrombopénie,[7] et plusieurs facteurs circulants tels que CD138 ou GDF15.[8] Le système ISS[9] est basé sur la β 2-microglobuline et l'albumine, cette dernière reflétant plusieurs paramètres liés aux conditions générales du patient. Enfin, la troisième catégorie décrit plusieurs facteurs liés à la biologie du clone, tels que les anomalies génétiques, l'indice de prolifération[10] ou la structure de la protéine monoclonale pouvant conduire à une précipitation rénale ou à un dépôt d'amylose.

Anomalies génétiques

Si l'âge, les comorbidités, l'insuffisance rénale ou l'amylose conduisent à l'adaptation du traitement, le facteur pronostique le plus puissant est certainement lié aux anomalies génétiques présentes dans les plasmocytes malins. Plusieurs anomalies ont été reliées au pronostic, et toutes prédisent une survie plus courte, aucune prédisant une longue survie n'a été encore identifiée (Tableau 1). Parmi ces changements chromosomiques à haut risque, le plus puissant est sans aucun doute la délétion 17p [del (17p)]. [7,11,12] Bien que cette anomalie soit reconnue comme un facteur à haut risque par tous les investigateurs, certains débats sont toujours en cours. Le premier aborde la question de la cible moléculaire de cette délétion.

TABLE 1. — Valeur pronostique des principales anomalies chromosomiques

Anomalies génétiques	Valeur pronostique
Del(17p)	High Risk
Del(1p32)	High Risk
t(4 ; 14)	Intermediate Risk
1g gain	Intermediate Risk
t(11 ; 14)	Neutral

La plupart des chercheurs concentrent leur analyse sur *TP53*. Si ce gène est évidemment dans la région minimale délétée sur 17p, plusieurs éléments de connaissance sont déroutants. En fait, le plus important est lié à la fonction suppresseur de tumeur de *TP53*. Dans environ la moitié des tumeurs solides, ce gène est muté, conduisant à un dominant négatif de son rôle de suppresseur de tumeur. Dans le MM, les analyses de séquençage ont montré que l'allèle *TP53* restant est muté dans seulement 30-40 % des patients.[13, 14] Chez ces patients, *TP53* est clairement la cible. Cependant, chez les 60-70 % de patients restants dépourvus de la mutation, il est plutôt improbable que ce gène soit la cible, la délétion n'entraînant qu'une faible diminution de l'expression de l'ARNm de *TP53* (données personnelles). 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]. Leur rôle potentiel dans le MM doit être démontré. Certaines études (mais pas toutes) ont suggéré que l'inactivation de TP53 « *double hit* » était associée à un résultat moins bon. Avec le développement d'approches de séquençage de nouvelle génération (NGS) dans l'évaluation des risques, cette question devrait être résolue dans un proche avenir. Le deuxième débat en cours est lié 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, nous avons effectué une méta-analyse européenne incluant plus de 1000 patients avec del(17p) à tous les niveaux de délétion. Cette étude a confirmé les données IFM, avec un seuil de 55-60 % (manuscrit en préparation). Avec cette définition, la fréquence de del(17p) est de 7-8 % des patients.

Le second réarrangement chromosomique identifié associé à un mauvais pronostic est la translocation t(4 ; 14). [7,16,17] Observée chez 12 %-15 % des patients, cette translocation est unique au sein des translocations 14q32 observées dans les cancers lymphoïdes B. Premièrement, elle est spécifique du MM. Deuxièmement, elle est la seule à déréguler deux gènes situés à 4p16, *FGFR3* et *MMSET*. Troisièmement, c'est le seul cas montrant un gène de fusion *Eμ-MMSET*. Même si la dérégulation de *FGFR3* conduit à l'oncogenèse dans plusieurs modèles tumoraux, ce n'est probablement pas la principale cible oncogénétique dans le MM. La raison principale est l'observation que *FGFR3* est perdu chez environ un tiers des patients avec t(4 ; 14), en raison d'une translocation non équilibrée.[18] *MMSET* a des propriétés de méthyltransférase, entraînant des changements dans la conformation de la chromatine et la dérégulation de l'accessibilité de la chromatine. Cependant, les changements phénotypiques détaillés de son activation ne sont pas encore identifiés. Même si t(4 ; 14) a été associée à un résultat péjoratif dans plusieurs études, sa valeur pronostique a été contestée dans plusieurs autres publications. Les premières études faisant état de cet impact pronostique étaient la démonstration de l'activité des inhibiteurs du protéasome chez ces patients [19, 20]. Deuxièmement, l'IFM a démontré que la valeur pronostique de la t(4 ; 14) doit être interprétée plus globalement dans le contexte d'autres chromosomes. Certaines surmontant sa valeur pronostique péjorative (trisomie 5), d'autres aggravant son impact [1q gains, del(1p32)] [21] Ainsi, la t(4 ; 14) en soi ne devrait plus être considérée comme une caractéristique à haut risque, son interprétation devrait être associée à d'autres anomalies.

La troisième anomalie associée à un mauvais pronostic est la délétion de la région 1p32, ciblant deux gènes, *FAF1* et/ou *CDKN2C*. Lequel de ces deux gènes est la cible principale de la délétion est actuellement inconnu. Très peu d'études ont analysé l'impact pronostique de cette anomalie. Dans la publication IFM princeps,[22] la

del(1p32) a été observée chez 7 % – 8 % des patients, et a présenté le même impact pronostique que la del(17p). Sur la base de ces données, nous pensons que cette anomalie doit être incluse dans le panel pronostique évalué en routine. La quatrième anomalie associée à un risque élevé est le gain de 1q. Cette anomalie, observée chez un tiers des patients, n'est pas spécifique à la MM, mais observée dans de nombreux cancers. Sa (ses) cible(s) moléculaire(s) est (sont) inconnue(s), même si de nombreux chercheurs ont concentré leurs analyses sur le gène *CKS1B* en 1q21, sur la base d'une seule publication ancienne [23]. Des études plus récentes ont identifié d'autres cibles putatives de manière convaincante, probablement parce que 1q est une très grande région chromosomique, riche en gènes. La valeur pronostique réelle de ces gains 1q est un sujet de débat. En raison de la fréquence de cette anomalie chromosomique, il ne peut s'agir d'un paramètre pronostique fort [24]. Certains chercheurs suggèrent que le nombre de copies 1q peut jouer un rôle, les patients à haut risque étant ceux ayant plus de 3 copies. Cela doit être confirmé dans des séries prospectives.

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, même si le t(14 ; 16) fait partie du modèle pronostique R-ISS publié par l'International Myeloma Working Group (IMWG) [25].

Pour conclure cette discussion pronostique, nous pensons que l'évaluation pronostique doit être interprétée sur une base multiparamétrique. Pour résoudre ce problème, nous avons mené une analyse multivariée d'une grande cohorte de patients (> 1.200) analysés par SNP-array, techniques capables d'identifier tous les changements de nombres de copies (manuscrit soumis). Sur la base de cette analyse, nous avons identifié 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. Par analyses statistiques multivariées, nous avons décrit un modèle, chaque variable étant associée à une valeur pronostique spécifique (manuscrit en préparation). Il est à noter que ce modèle pronostique a été établi sur une série de patients traités il y a 12-15 ans, afin d'avoir un long suivi pour identifier les facteurs de risque potentiels. Avec cet algorithme, nous avons identifié un groupe de 15 % de patients avec une survie globale médiane de deux ans. Ces données ont ensuite été confirmées dans deux grandes séries indépendantes de patients traités au cours de la même période. Cependant, nous devons garder à l'esprit que les modèles pronostiques ne sont valables qu'avec une approche thérapeutique spécifique. Par exemple, notre modèle était principalement construit sur des patients recevant une greffe après une induction par VAD (vincristine-adriamycine-dexaméthasone) ou BD (bortézomib-dexaméthasone), sans aucune phase de consolidation ou de maintenance. Pour tester la stabilité de notre modèle pour les patients traités avec des approches plus modernes, nous l'avons appliqué dans l'essai IFM2009. Ces patients ont reçu une induction par le bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone, du melphalan à haute dose (pour la moitié d'entre eux), une consolidation et un entretien par

lénalidomide. Nous avons confirmé sa capacité à détecter trois groupes de patients, avec cependant une amélioration très significative des courbes de survie globale dans les trois groupes.

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 (principalement la survie sans progression) des patients à haut risque.[2-4] La plupart de ces essais avaient un bras contrôle commun (lénalidomide-dexaméthasone). 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, tous ces essais comportaient quelques réserves, principalement dans la définition du groupe à haut risque. Ce groupe a été uniformément défini par la présence de del(17p), t(4 ; 14) et/ou t(14 ; 16), selon les recommandations de l'IMWG. Cependant, certaines précautions doivent être prises dans l'interprétation. Par exemple, 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. La deuxième mise en garde de ces données est la définition du risque élevé. Comme discuté précédemment, tous ces essais ont pris une ancienne définition monoparamétrique. Certains de ces essais ayant évalué d'autres changements génétiques tels que les gains 1q, des analyses rétrospectives sont possibles pour tester une évaluation multiparamétrique du risque.

Sur la base de ces données (imparfaites), nous pensons qu'il est temps 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 (principalement lors de la première rechute), une association triple associant lénalidomide-dexaméthasone plus un inhibiteur du protéasome ou un anticorps monoclonal est recommandée pour ce groupe à haut risque. Cette recommandation signifie que le risque doit être réévalué au moment de la rechute, certains changements de catégorie de risque étant parfois observés. La question suivante est l'extrapolation possible de ces résultats (et donc des recommandations) en première ligne ? Formellement, la réponse est non. Cependant, nous pensons que, avant la publication des études de première ligne utilisant les mêmes combinaisons dans les 12-24 prochains mois, la même approche devrait être appliquée pour les patients au moment du diagnostic.

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. Encore une fois, 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. Quelques études ont abordé la question de la valeur pronostique de ces mutations. Parmi les gènes observés comme étant mutés chez plus de 3 % des patients, seules les mutations *TP53* (observées chez 6-8 % des patients) ont montré une valeur pronostique péjorative. Toutes les autres mutations étaient neutres pour le pronostic. Ces données suggèrent que les mutations ne jouent pas un rôle majeur dans l'agressivité du MM. Certaines mutations plus rares (présentes chez moins de 3 % des patients) peuvent avoir un impact positif ou négatif sur le pronostic, et seules des études prospectives beaucoup plus importantes pourront répondre à cette question.

TABLE 2. — Fréquence et utilité clinique potentielle des principales mutations dans le MM

Mutations	Fréquence	Valeur pronostique/thérapeutique
KRAS	20-25 %	MEK inhibitors
NRAS	20 %	MEK inhibitors
DIS3	10-12 %	
FAM46C	10-12 %	
TP53	6-10 %	Poor prognosis
BRAF	3-6 %	BRAF or MEK inhibitors

Une autre question résolue par ces études était la charge de mutations dans le MM. Il a été démontré que 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 néo-antigènes) [32], il est plutôt improbable que cette approche soit couronnée de succès dans le MM, hypothèse confirmée par des études préliminaires.

Parmi le grand nombre de mutations observées dans la MM, certaines d'entre elles sont-elles ciblables par 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 « druggable ». Les plus évidentes sont les mutations de *BRAF*. Un seul article,[33] rapportant un seul patient, a abordé ce problème. Les investigateurs ont traité un patient avec une maladie très avancée (y compris une localisation extra-médullaire) avec le vémurafénib, un inhibiteur de *BRAF*. Après un mois de traitement en monothérapie, le patient présentait une réponse spectaculaire avec la normalisation du composant monoclonal et une diminution très significative de la localisation extra-médullaire. Bien sûr, il a été démontré que ce patient était porteur d'une mutation clonale *BRAF* V600E, connue pour activer de manière constitutive l'activité de la kinase *BRAF*. Aucun autre rapport ou essai testant cette approche n'a été publié. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce manque de données. Tout d'abord, même si les mutations *BRAF* sont parmi les plus fréquentes observées dans le MM, elles ne sont retrouvées que chez 5 à 8 % des patients. Deuxièmement, ces mutations doivent activer *BRAF*. En fait, la mutation V600E ne représente qu'un sous-ensemble de ces mutations, probablement la moitié d'entre elles. Troisièmement, pour être vraiment ciblables, ces mutations doivent être clonales. L'analyse des données d'exome publiées révèle que ce n'est pas le cas chez un nombre significatif de patients, beaucoup présentant la mutation dans seulement des sous-clones. L'utilisation d'un inhibiteur de *BRAF* chez ces patients ne conduirait qu'à une réponse partielle, au mieux. Ces données sont surprenantes, puisque *BRAF* est censé être un « driver » de l'oncogenèse. Cependant, au moins dans le MM, il a été montré que l'activation de la voie MAPK peut être due à des mutations sous-clonales de *NRAS*, *KRAS* et/ou *BRAF*, mais aussi à des mutations de deux de ces gènes.

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] Ainsi, il est plutôt improbable qu'un traitement ciblé basé sur des mutations ait un réel avenir dans le MM.

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 objectives dans un essai en monothérapie).[38] Les raisons de ces résultats spectaculaires ne sont pas très claires. Les auteurs ont proposé qu'un rapport ARNm de *BCL2/MCL1* élevé corrélé avec la réponse. Cependant, chez nos patients, les patients avec t(11 ; 14) ne présentaient pas un ratio élevé (données non publiées).

Maladie résiduelle minimale (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 minimale

(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 élevée (une cellule plasmocytaire dans un million de cellules de la moelle osseuse, soit 10^{-6}).[39] Une récente publication de congrès a montré que la négativité de la MRD en utilisant ce seuil prédisait très significativement la PFS, mais aussi l'OS. Il a également montré que le type de traitement n'a pas vraiment d'importance si les patients sont chimiosensibles et obtiennent la négativité MRD. Enfin, il a montré que la chimiosensibilité conduisant à la négativité MRD pouvait surmonter le risque cytogénétique, au moins pour la PFS. Il est très probable que la MRD deviendra le principal critère d'évaluation des essais prospectifs dans le futur. Une autre utilisation probable de la MRD dans un proche avenir sera l'adaptation du traitement en fonction des résultats de la MRD. Bien sûr, cette attitude nécessitera des essais prospectifs, mais il est probable que la durée de l'entretien pourrait être adaptée en fonction de ces résultats.

Une autre méthode (complémentaire à l'évaluation moléculaire ou cellulaire) pour évaluer la MRD est l'utilisation de 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. Actuellement, la détection est basée sur l'avidité des cellules tumorales pour le glucose, mais plusieurs autres composés plus spécifiques sont actuellement évalués. Ainsi, des techniques plus spécifiques mais aussi plus sensibles conduiront probablement à une meilleure détection de la MRD.

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 dans une seule technique (en évaluant à la fois les changements de nombres de copies, les translocations 14q32 et les mutations *TP53*) 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 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 stem-cell 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.