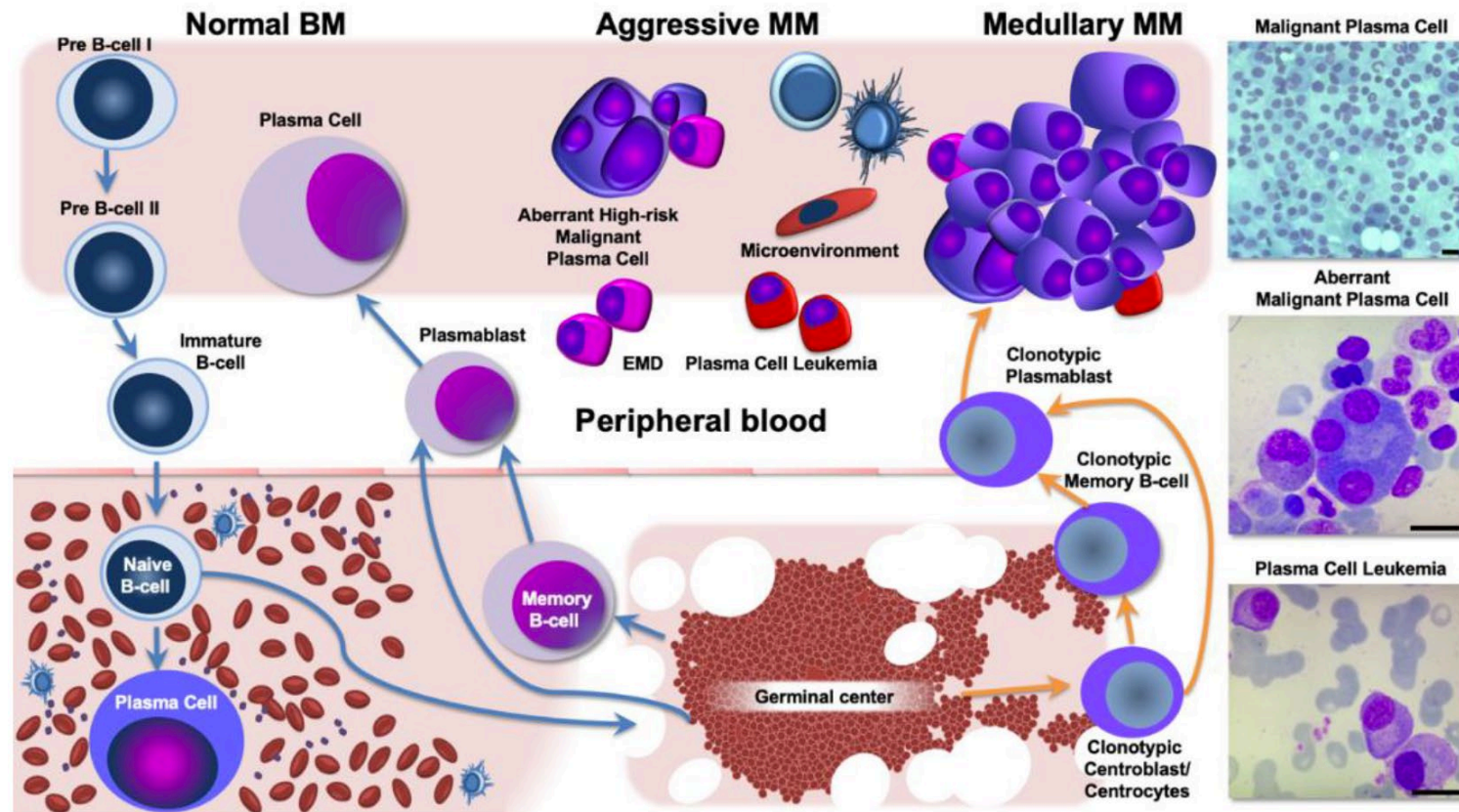


Définition des myélomes de haut risque

- Haut risque clinico-biologique :
leucémie à plasmocytes / atteinte extra-médullaire / cytologie plasmablastique
- Haut risque cytogénétique



Leucémie à plasmocytes

Définition historique de l'IMWG

20 %

et/ou

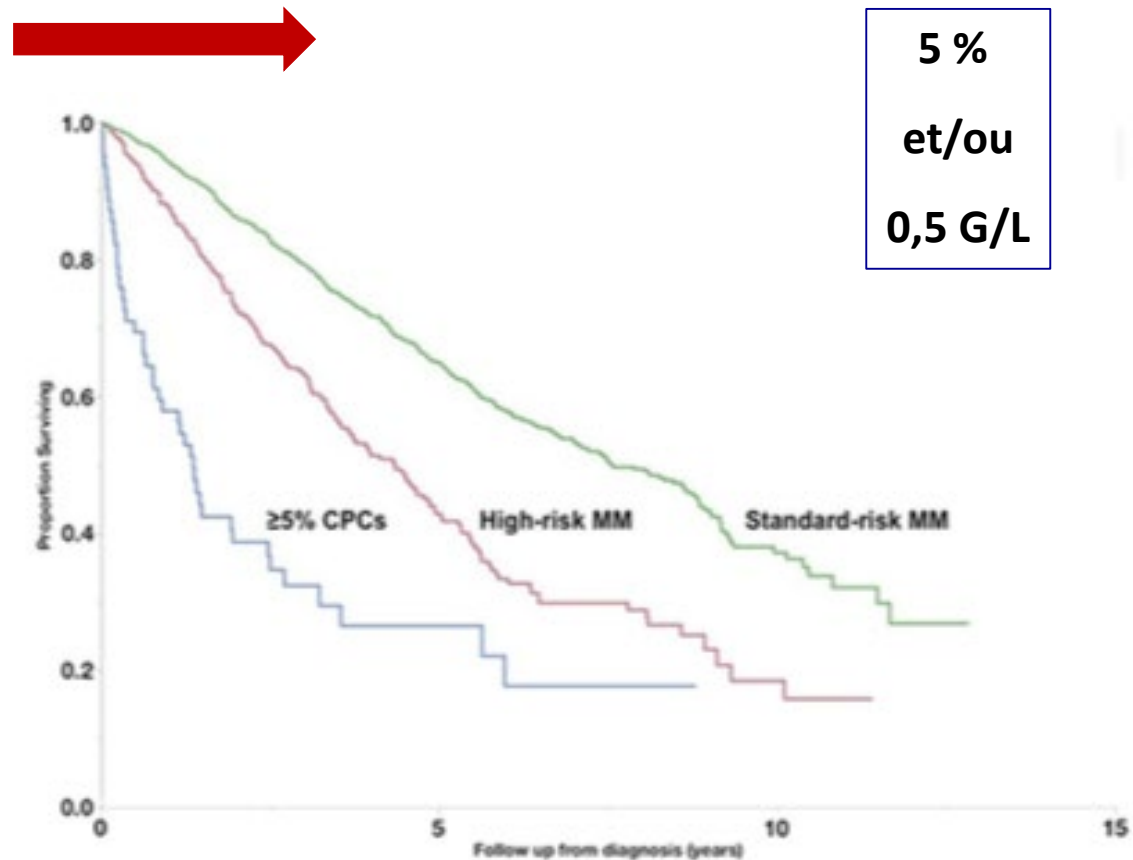
2 G/L

Nouvelle définition (étude de la Mayo Clinic)

5 %

et/ou

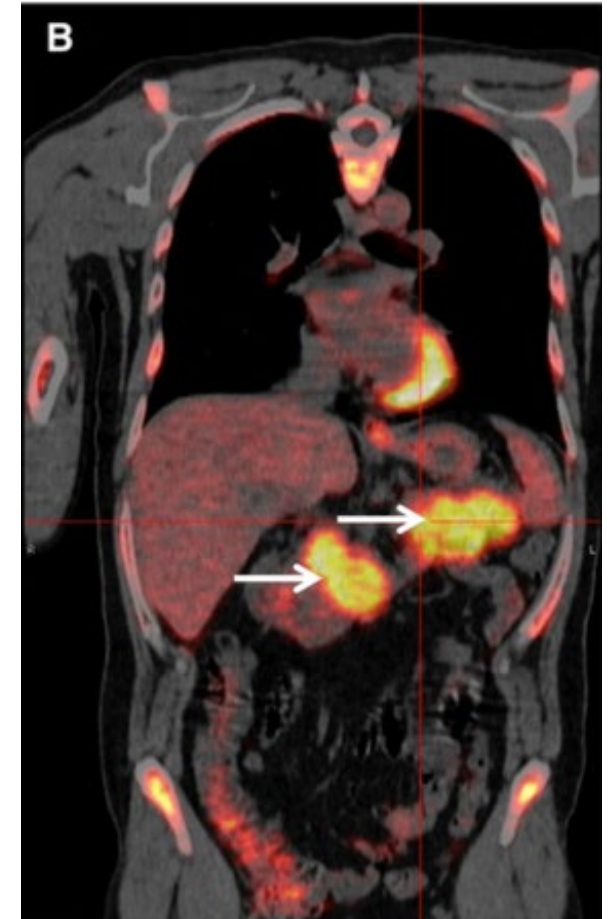
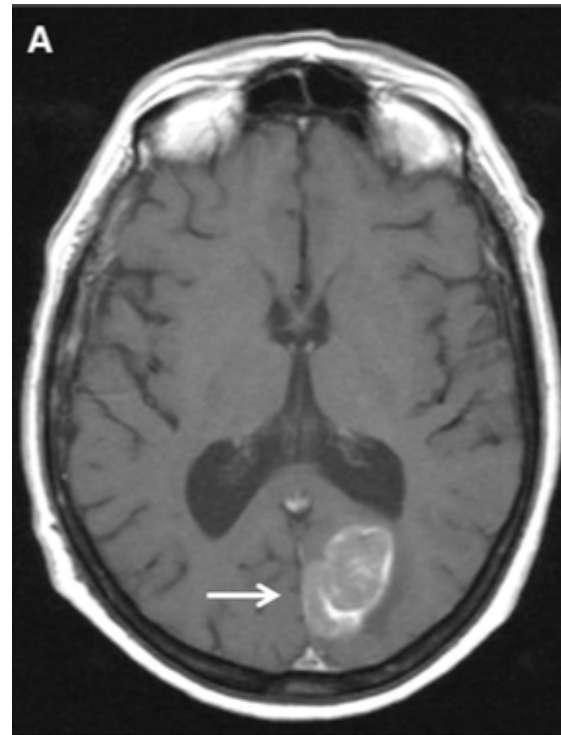
0,5 G/L



Maladie extramédullaire

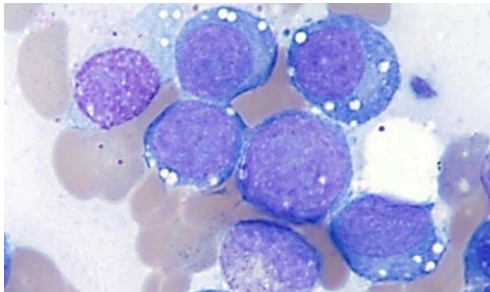
- **Définition : plasmocytome des tissus mous, infiltration plasmocytaire d'un site distant de la moelle osseuse : foie, peau, SNC, plèvre, rein, ganglions, pancréas**
- **Secondaire à une dissémination sanguine**
- **Peut être favorisée par des procédures invasives : cathéter, chirurgie**

- **Au diagnostic ou à la rechute**
- **Pronostic effroyable à la rechute :
survie globale < 6 mois**

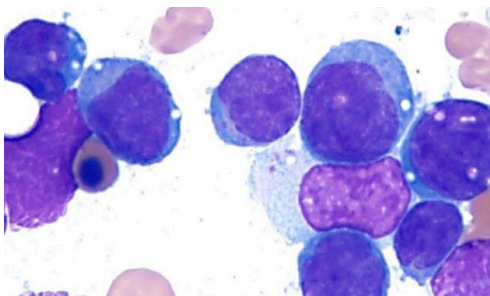


Cytologie plasmablastique

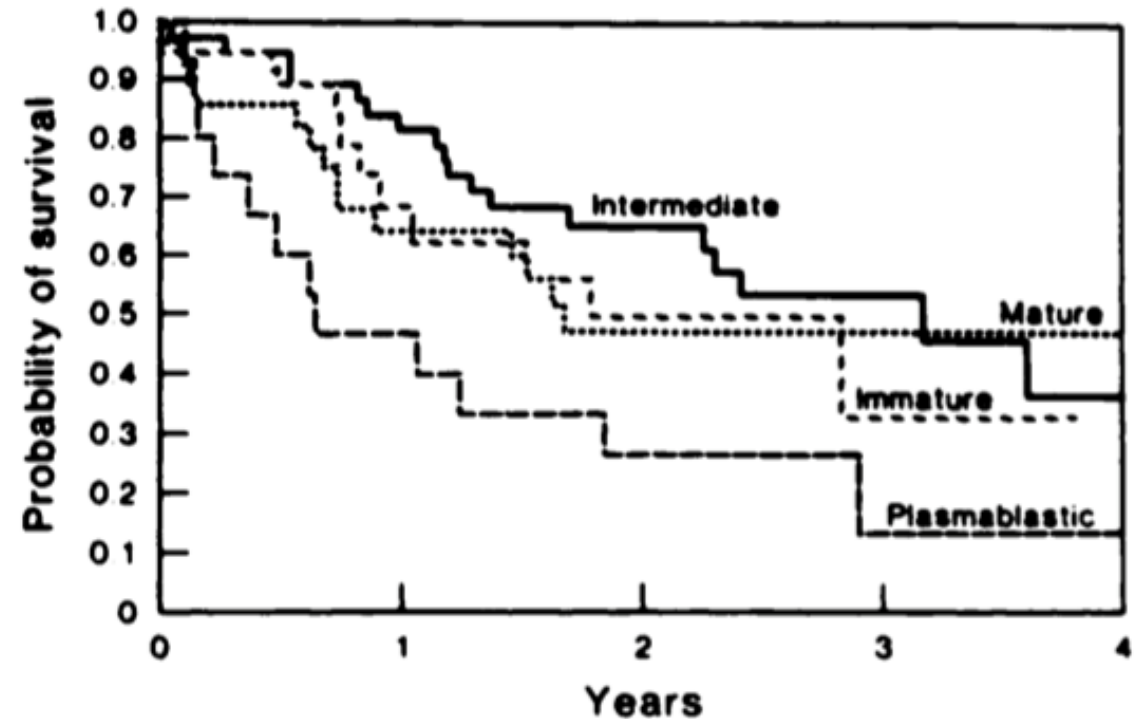
- Définition cytologique / histologique
- Association à une maladie extra-médullaire (> 95 %)
- Peu d'études mais pronostic défavorable : survie médiane de 10 mois (série historique 1985)



Cytologie classique

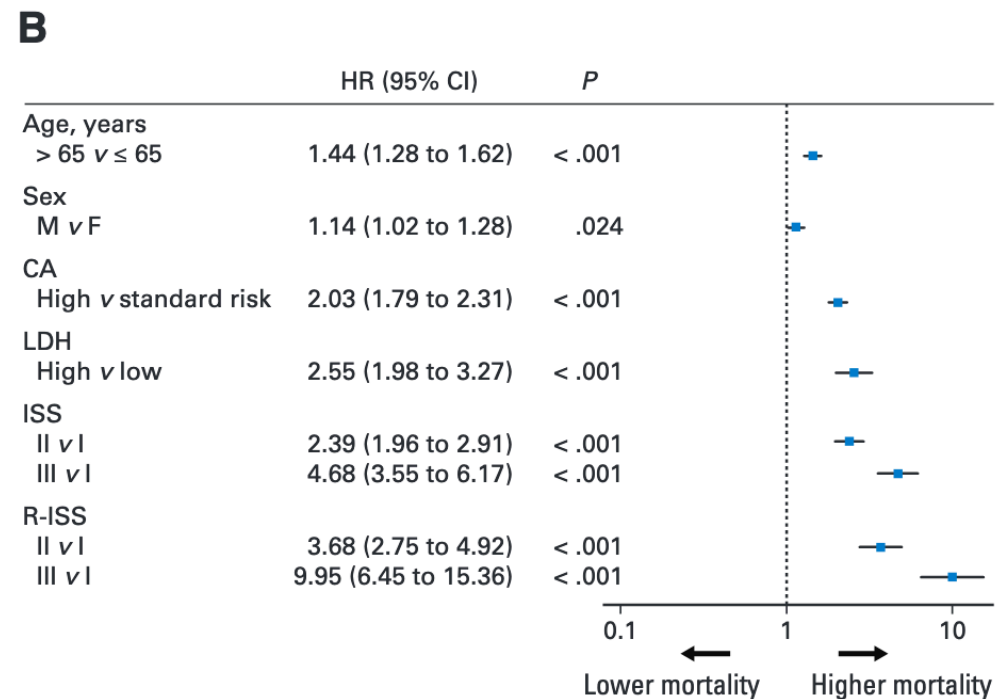
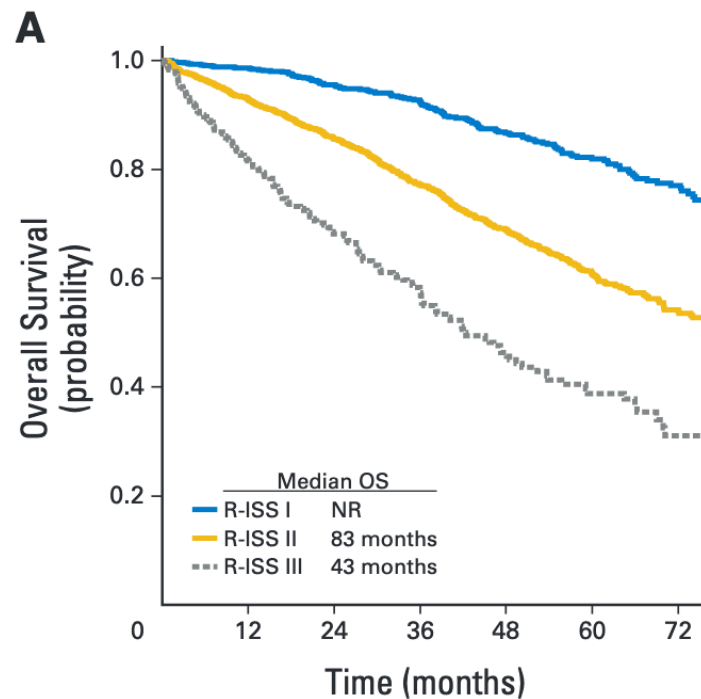


Cytologie plasmablastique



Définition cytogénétique des myélomes de haut risque

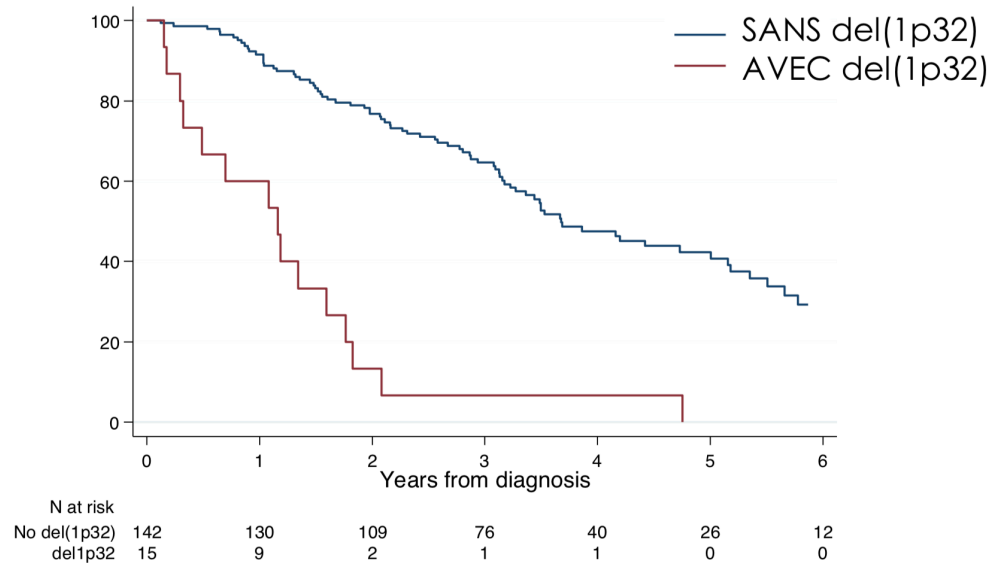
- Haut risque clinico-biologique
- Haut risque cytogénétique : $\text{del}(17p)$, $\text{t}(4;14)$ + $\text{t}(14;16)$ → score R-ISS



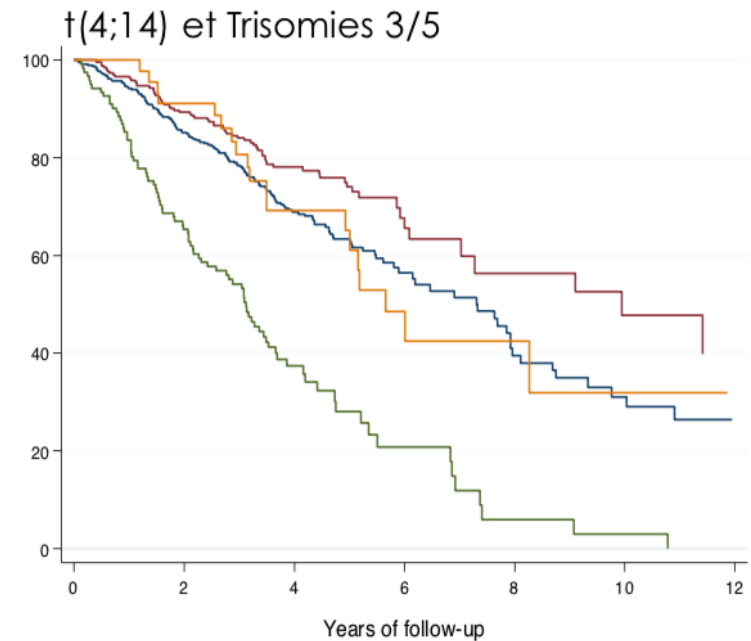
Imperfection du score R-ISS

- Hétérogénéité des HR définis par t(4;14) et del(17p)
- Rôle de la del(1p32)

Patients with t(4;14)



B Hébraud et al, *Blood* 2015

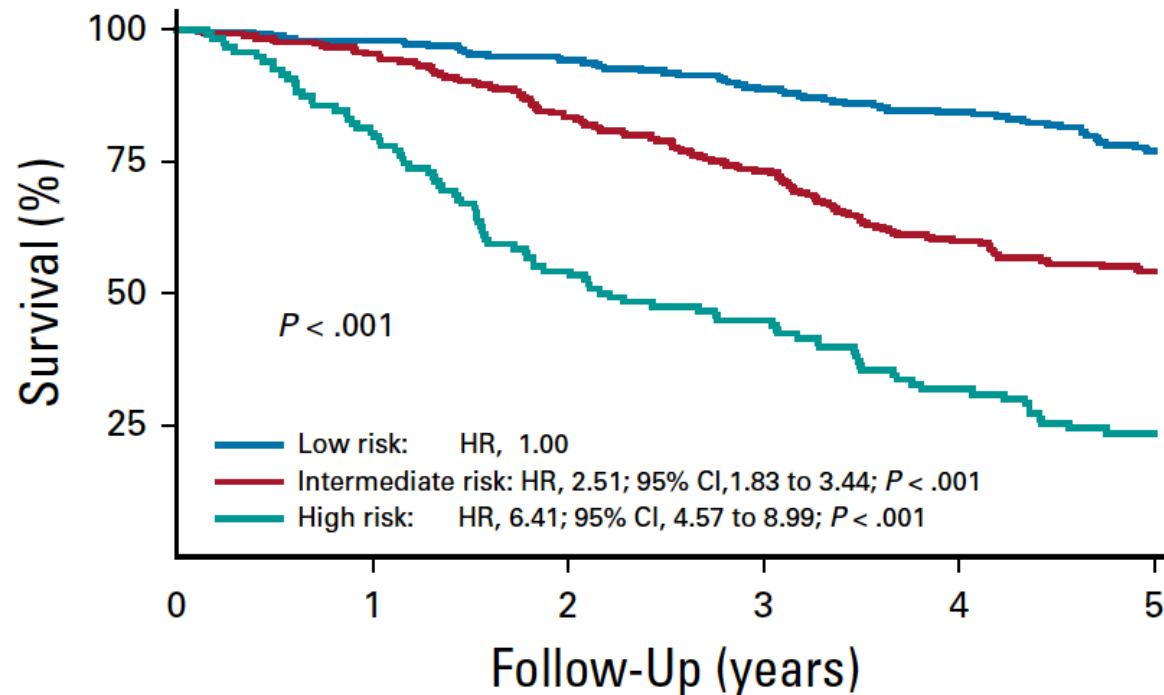


- No t(4;14), Trisomy
- No t(4;14), No Trisomy
- t(4;14), Trisomy
- t(4;14), No Trisomy

ML Chrétien et al, *Blood* 2015

Nouveau score cytogénétique de l'IFM

- Modèle à 6 anomalies

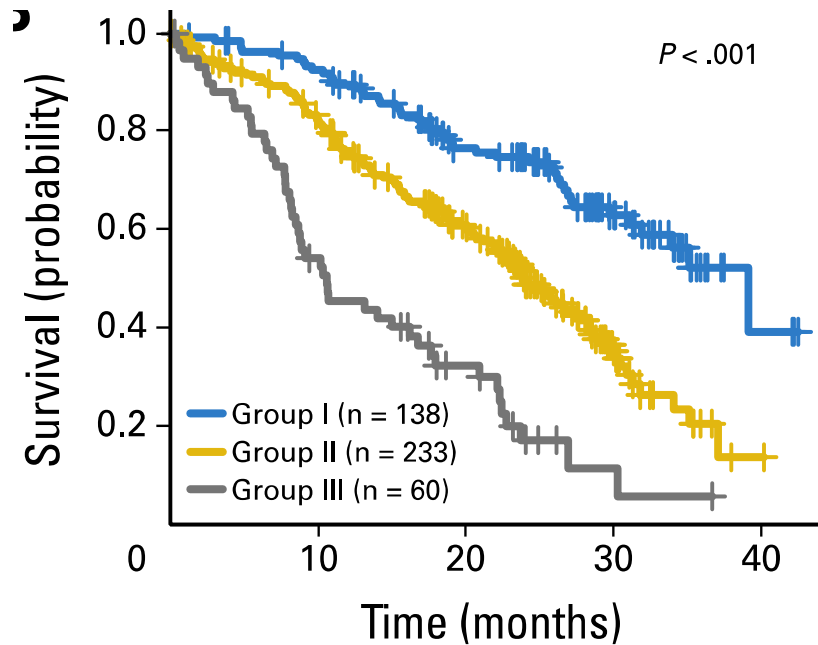


No. at risk	0	1	2	3	4	5
Low risk	260	254	243	225	207	181
Intermediate risk	268	255	221	193	150	128
High risk	119	95	64	52	34	25

Anomalie	Coefficient
Trisomie 5	-0,3
Trisomie 21	0,3
t(4;14)	0,4
Gain 1q	0,5
del(1p32)	0,8
del(17p)	1,2

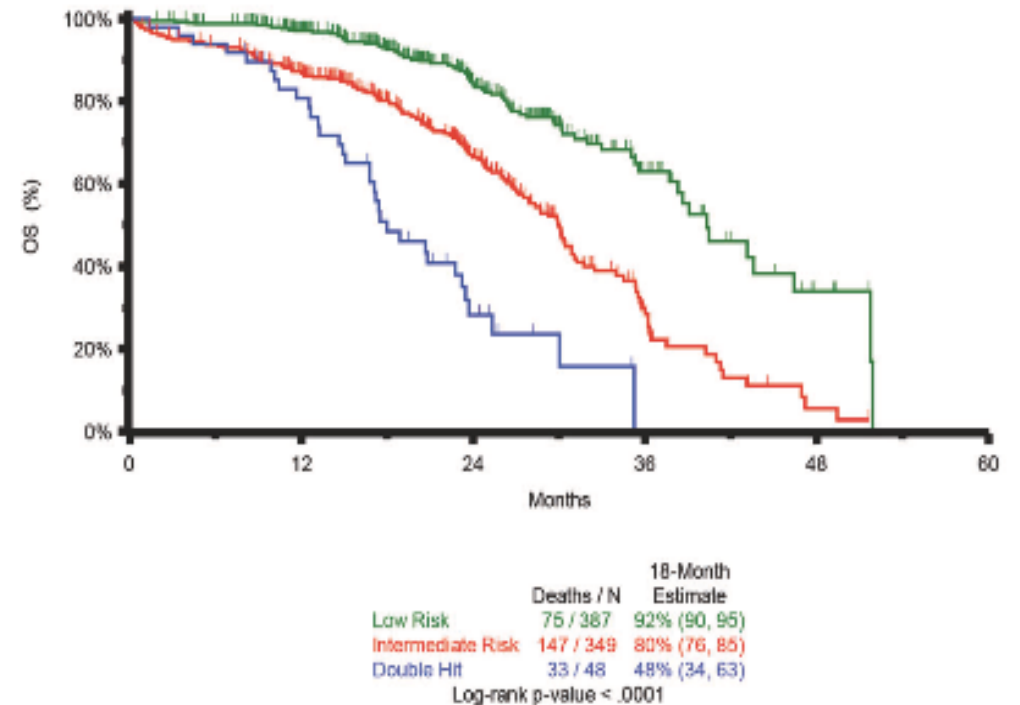
Mutations de haut risque & double/triple hit

- Mutations de 15 gènes (RAS 43 %, NFkB 17 %)
- Impact pronostique d'un score ISS-CNSA-MUT
ISS, Copy Number and Structural Abnormality,
+ mutations (*TP53*, *ZFH4*, *CCND1*, *ATM*, *ATR*)



B. Walker et al, *J Clin Oncol* 2015

- Sous-groupe de haut-risque défini par R-ISS 3 et :
 - Inactivation bi-allélique de *TP53*
 - Amplification (≥ 4 copies) de *CKS1B* (1q21)



B. Walker et al, *Leukemia* 2019

Comment traiter les myélomes de haut risque ?

Management of High-Risk Multiple Myeloma Patients

Paula Rodriguez-Otero, Jesús F. San Miguel

« Choisir des options de traitement permettant d'obtenir une maladie résiduelle indétectable et la maintenir indétectable (*sustained-MRD*) dans et hors de la moelle osseuse »

Eligibles à la greffe

- Induction de 4 à 6 cycles de triplets ou quadruplets si possible (IP + Imid + Dxm + anti-CD38)
- 1 à 2 intensifications avec autogreffe (double greffe à réévaluer à l'ère de ces triplets/quadruplets)
- Consolidation ?
- Maintenance par Lénalidomide + IP (hors AMM)

Non-éligibles à la greffe

Combiner IP + Imid (VRD ?) +/- anti-CD38 (résultats des essais CEPHEUS et IMROZ en attente)

Comment définir le haut risque à la rechute ?

Rechute de haut risque

1. Adverse cytogenetic abnormalities (hypodiploidy, t(4;14), del(17p), amp(1q21).
2. High B2M (> 5.5 mg/l) or low albumin (< 3.5 mg/dl).
3. The presence of extramedullary disease.
4. Short DOR to prior therapy or progression while on current therapy.
5. Aggressive clinical features including.
 - Rapid onset of clinical symptoms
 - Extensive disease at relapse based on laboratory, pathology, or radiographic findings
 - Disease-associated organ dysfunction at relapse including renal failure, hypercalcemia or bone event such as fracture
7. High LDH.
8. Circulating plasma cells.

-> suivi plus rapproché des patients connus HR

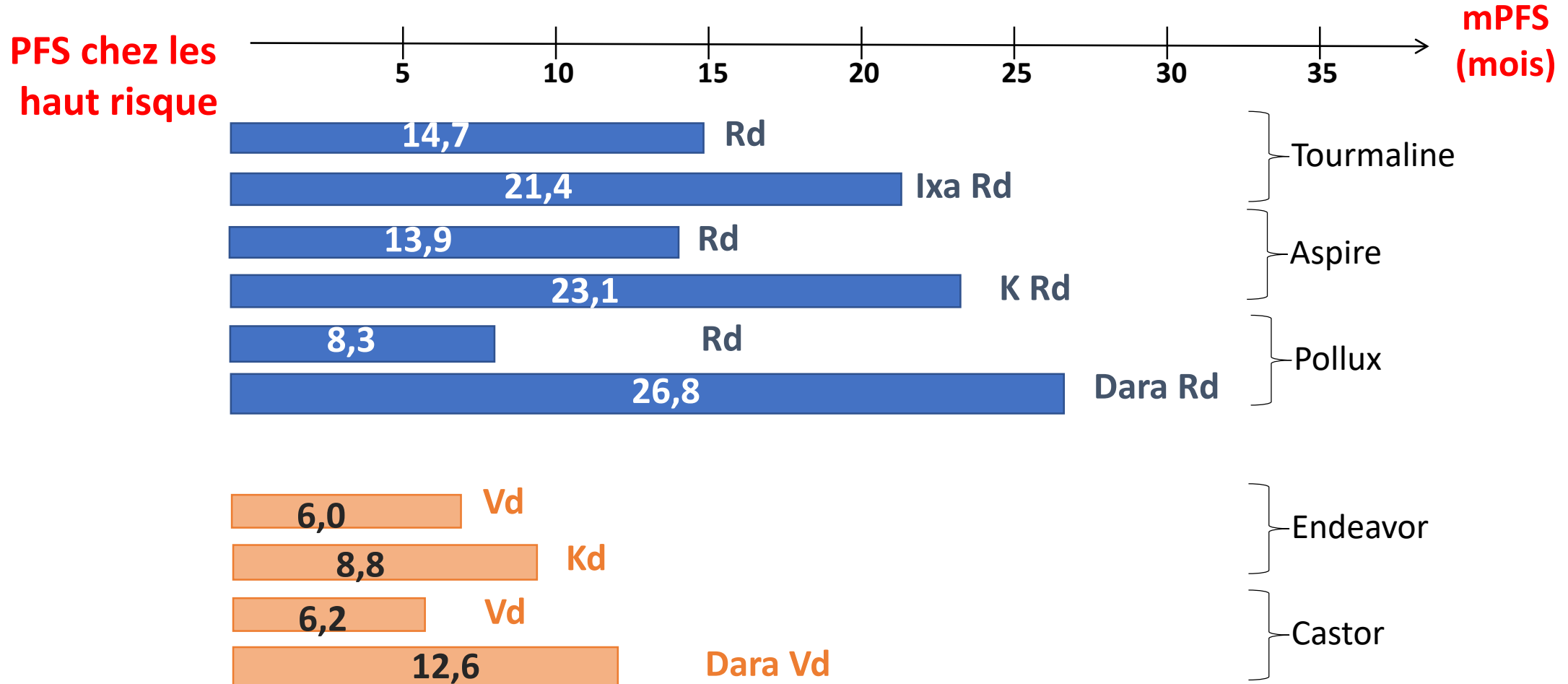
Recommandations IMWG

Bone marrow evaluation is considered a standard of care when evaluating relapsed MM, though on some occasions may not be necessary, if disease progression is clearly confirmed by serum protein electrophoresis/urine protein electrophoresis and/or serum-free light chain. Bone marrow evaluation should be performed in cases of non- or oligo-secretory disease as well as when a secondary bone marrow process such as myelodysplasia is suspected. When bone marrow evaluation is undertaken, repeat fluorescence *in situ* hybridization analysis (with CD138 selection of clg *in situ* hybridization) should be performed, since new chromosomal abnormalities may be identified, with possible exceptions in cases where high-risk cytogenetic features had been previously identified.

-> contrôler la cytogénétique

Quelle association (remboursée) si rechute de haut risque ?

Sous-analyses des essais CASTOR, POLLUX, ASPIRE, TOURMALINE, ENDEAVOR : importance des triplets +++



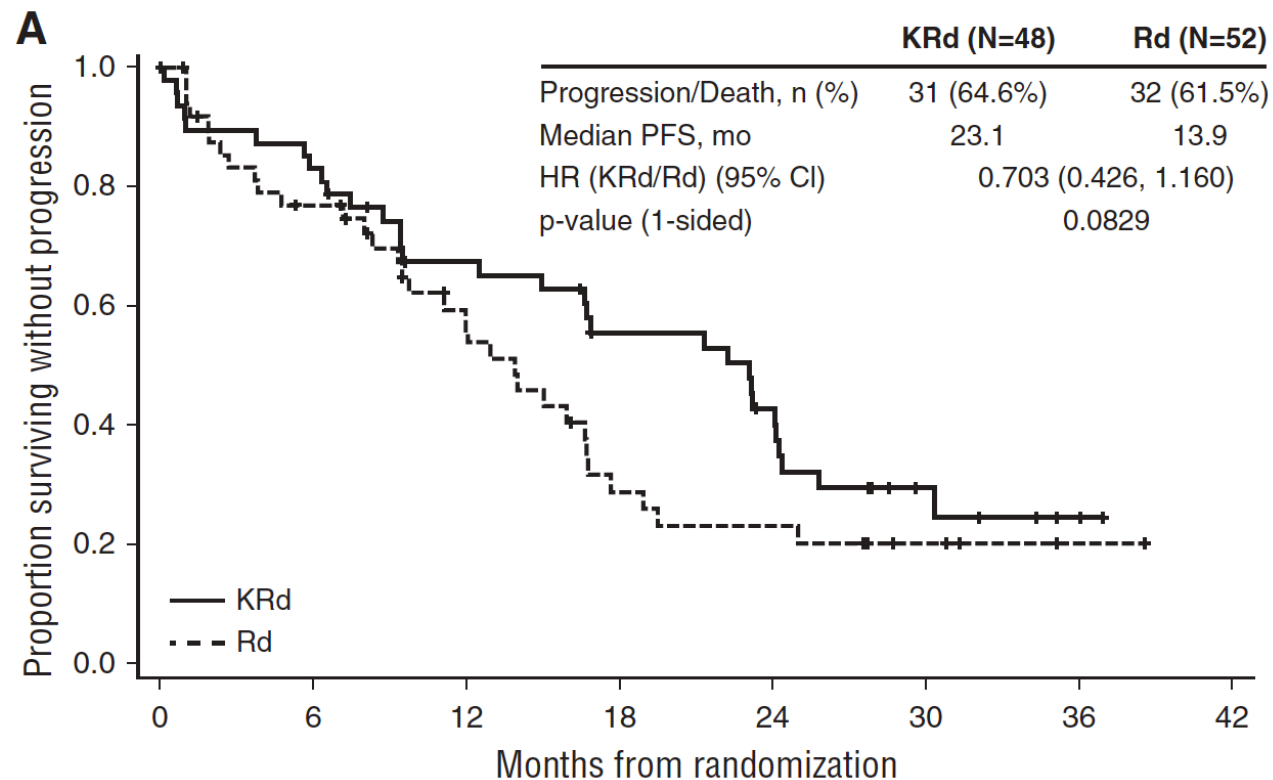
DaraRd ou KRd pour une rechute de HR Len-sensible ?

ASPIRE

	High risk			
	1 Prior line		≥2 Prior lines	
	KRd (n = 23)	Rd (n = 18)	KRd (n = 25)	Rd (n = 34)
PFS, median mo	24.1	14.0	22.2	12.0
ORR, n (%) [*]	17 (73.9)	11 (61.1)	21 (84.0)	20 (58.8)

	t(4;14) Only	
	KRd (n = 30)	Rd (n = 25)
PFS, median mo	23.1	16.7
ORR, n (%) [*]	24 (80.0)	18 (72.0)

	del(17p) Only in ≥60% of plasma cells	
	KRd (n = 13)	Rd (n = 13)
PFS, median mo	24.5	11.1
ORR, n (%) [*]	10 (76.9)	6 (46.2)



Number of Subjects at Risk:

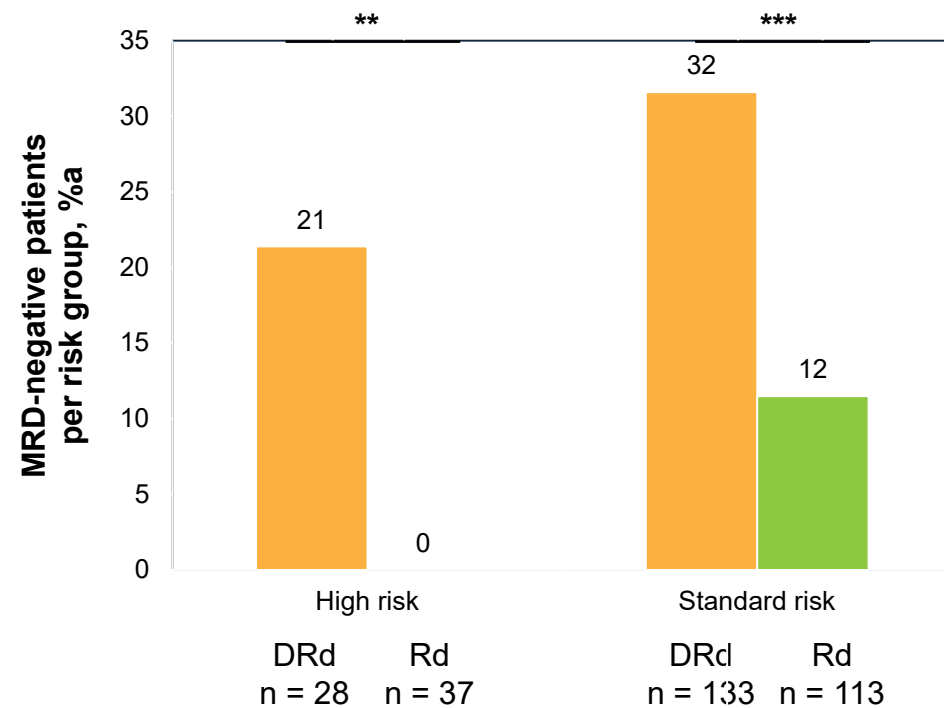
KRd	48	39	29	22	16	6	2
Rd	52	35	21	10	8	4	1

DaraRd ou KRd pour une rechute de HR Len-sensible ?

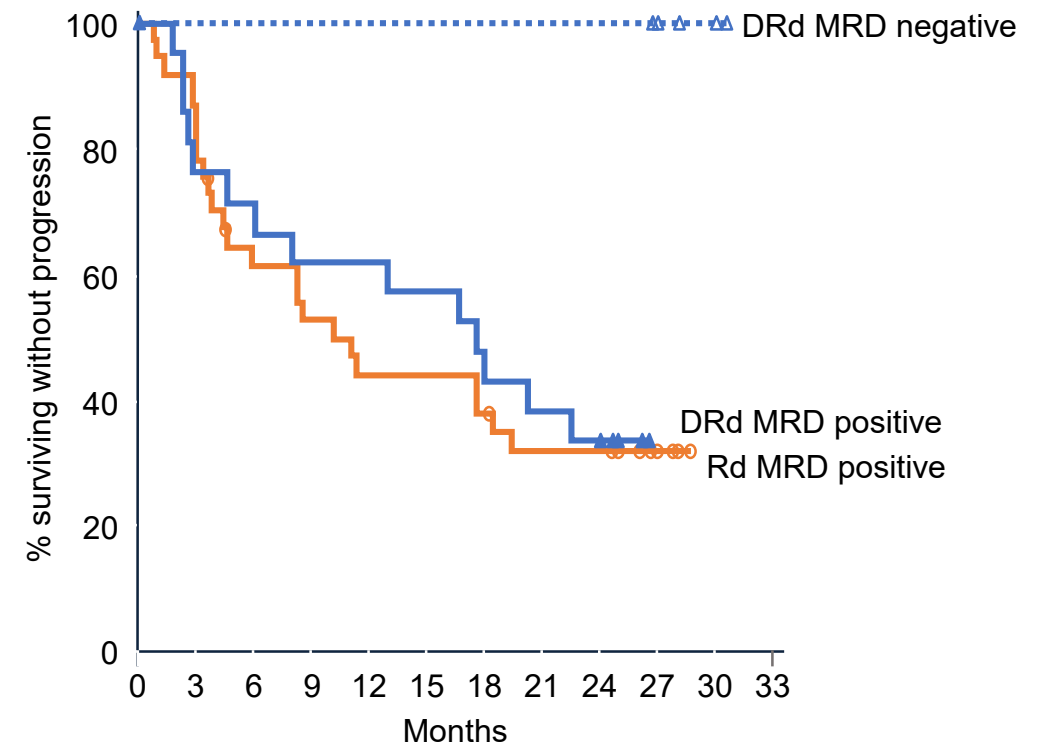
POLLUX

PFS chez les HR : 26,8 mois (DaraRd) versus 8,3 mois (Rd)

MRD-negative rates



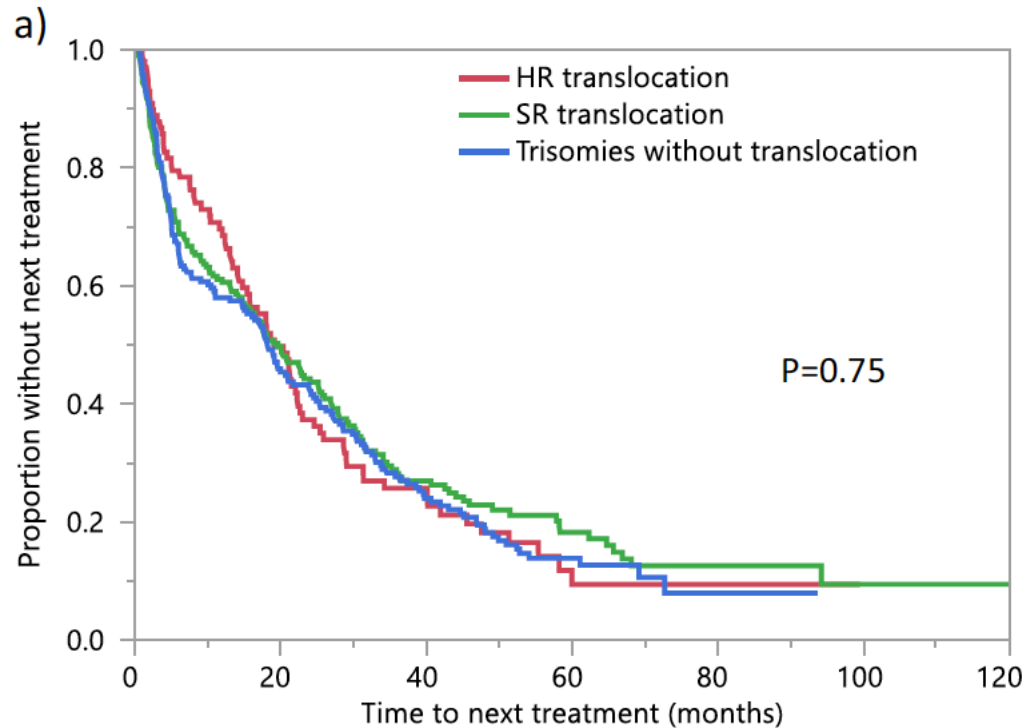
PFS in high-risk patients



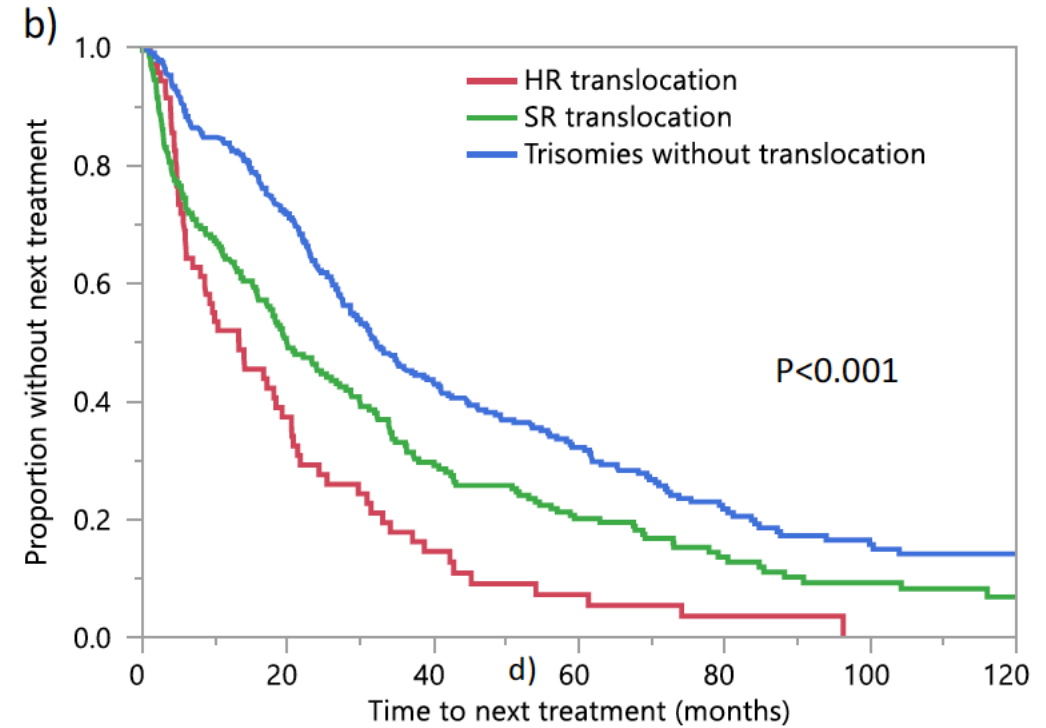
Doit-on traiter tous les MM de haut risque de la même façon ?

Translocation IgH de HR = t(4;14) : inhibiteurs du protéasome ou imids ?

Traitements « PI-based »

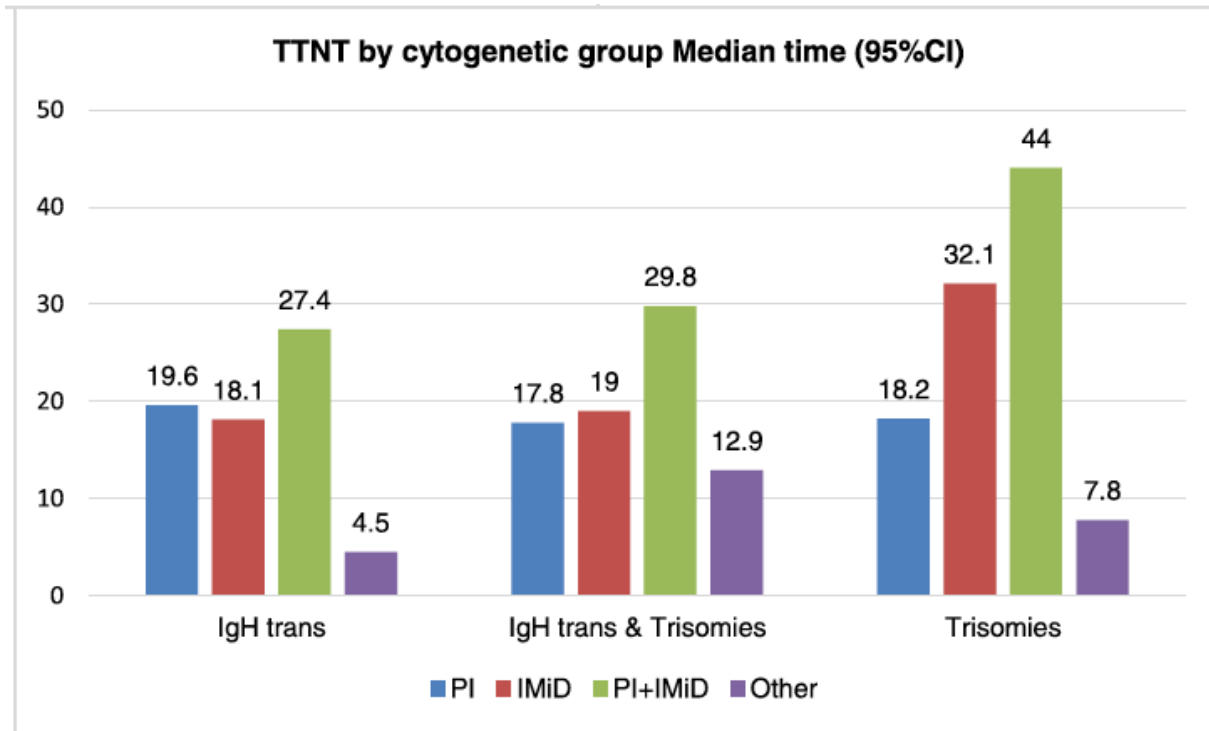


Traitements « IMiD-based »



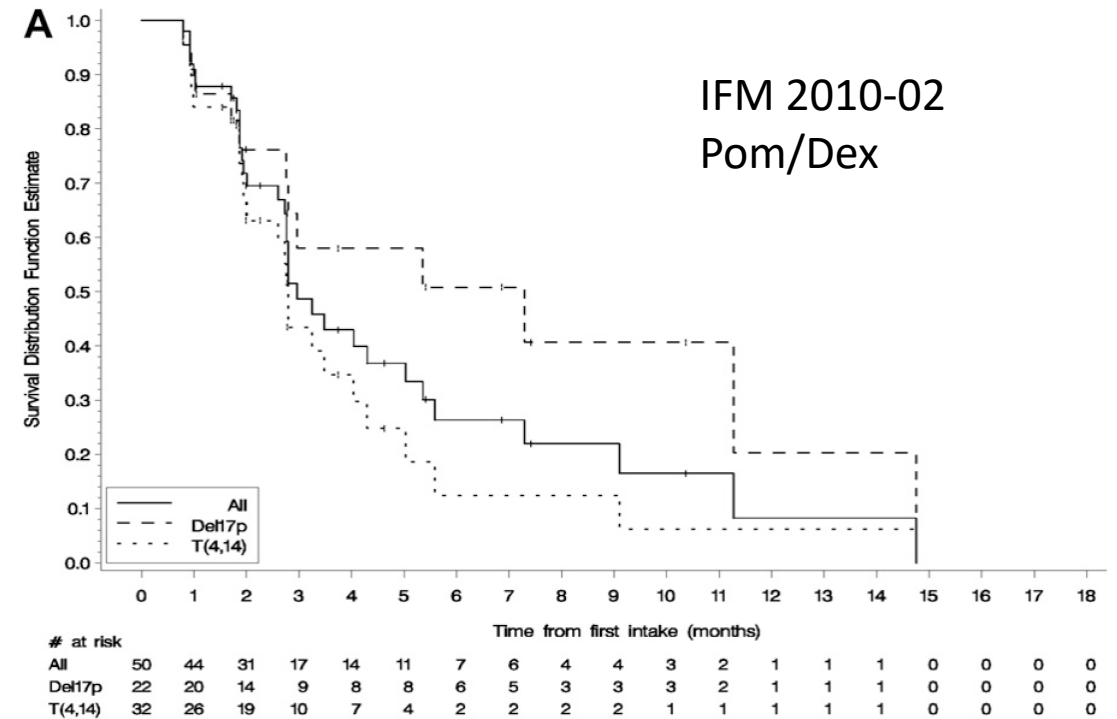
Traitement personnalisé au profil moléculaire : est-on prêt ?

Translocations IgH et trisomies



N Abdallah et al., *Blood Cancer J* 2020

Délétion 17p

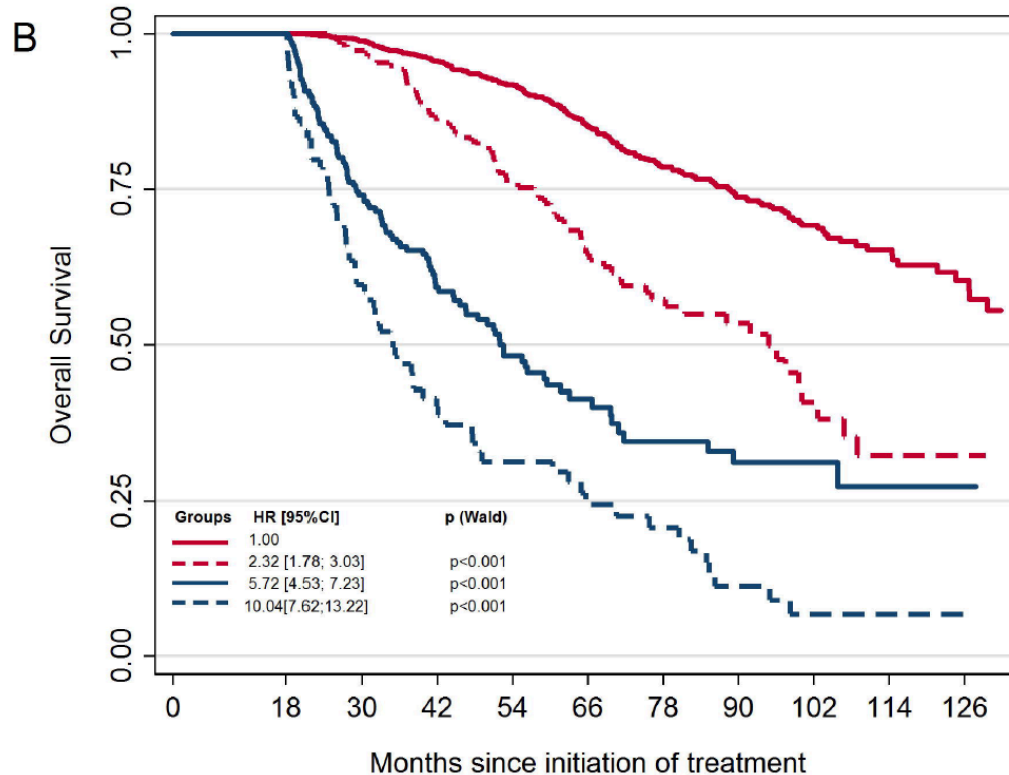


X Leleu et al, *Blood* 2015

Et à l'ère des anti-CD38 ?

Evolution du risque : la rechute précoce

Rechute avant 18 mois = facteur pronostique majeur



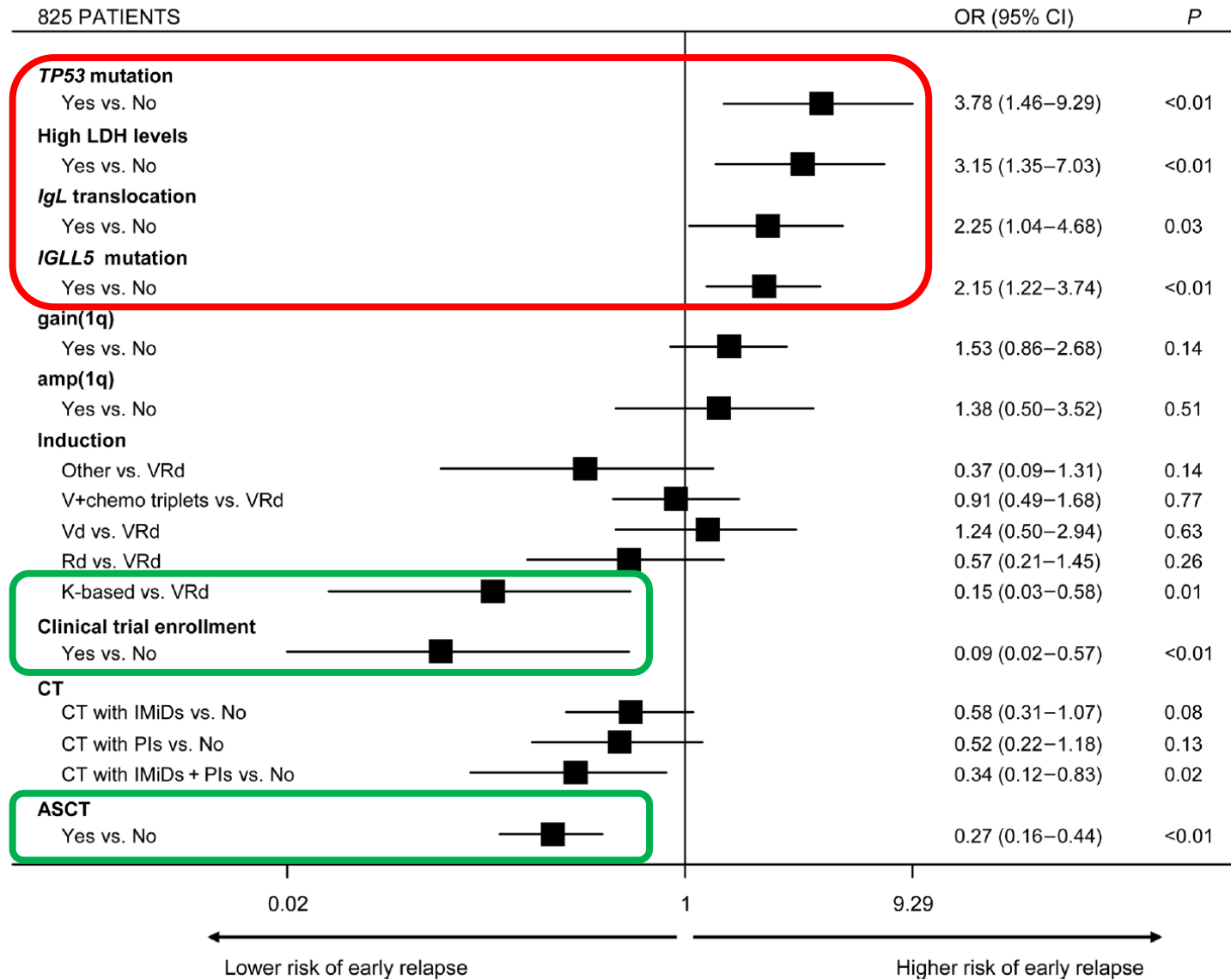
No. at risk	0	18	30	42	54	66	78	90	102	114	126
—	1560	1560	1203	923	678	480	340	252	153	80	44
- - -	268	268	205	143	100	67	51	32	16	9	5
—	222	222	142	89	54	33	23	16	9	6	2
- - -	91	91	47	29	20	13	11	6	2	1	1

— standard-risk cytogenetic/no early relapse - - - high-risk cytogenetic/no early relapse
— standard-risk cytogenetic/early relapse - - - high-risk cytogenetic/early relapse

2627 patients
 HR définis par t(4;14) et/ou del(17p)
 induction Vd ou VTD/VRD puis autogreffe



Facteurs prédictifs de rechute précoce



Le MM de haut risque : un besoin médical non couvert

- **Définitions évolutives**

Anomalies de nombre et de structure : + 3, +21, t(4;14), gain 1q, del1p32, del(17p)

Mutations : *TP53* ++

Sustained-MRD et rechute précoce

- **Prise en charge**

Obtenir et maintenir la *sustained-MRD*

« *Total therapy* » : combinaisons associées aux taux de MRD les plus élevées

triplets ou quadruplets

intensification(s) avec autogreffe(s)

Essais cliniques +++

DESIGN DE L'ÉTUDE ET SCHÉMA

