

Maladie résiduelle dans le myélome

Hervé Avet-Loiseau, Unité de génomique du myélome, Institut universitaire du cancer Toulouse, Oncopole, Toulouse,
Jill Corre, Unité de génomique du myélome, Institut universitaire du cancer Toulouse, Oncopole, Toulouse

Tirés à part : H. Avet-Loiseau
avetloiseau.herve@iuct-oncopole.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Minimal residual disease for multiple myeloma

Maladie résiduelle, myélome multiple, cytométrie en flux, séquençage à haut débit
Minimal residual disease, multiple myeloma, flow cytometry, high throughput sequencing

Résumé

La mesure de la maladie résiduelle (MRD) revêt un intérêt particulier dans le myélome multiple, dans lequel les rechutes sont fréquentes, que ce marqueur permettrait d'anticiper et de prévenir. Les techniques de cytométrie en flux et de séquençage à haut débit permettent en effet une mesure de la MRD avec une sensibilité suffisante pour la rendre prédictive. La MRD semble, dans certaines populations de patients, corrélée avec une survie sans progression et une survie globale plus longues. Ainsi ce marqueur a-t-il vocation à être employé dans les études cliniques, où il pourrait constituer un objectif principal ; son utilisation en pratique clinique sera plus satisfaisante lorsqu'il permettra de piloter l'adaptation des traitements, ce qui n'est pas encore le cas.

Abstract

Measurement of minimal residual disease (MRD) is of particular interest in multiple myeloma, in which relapses are frequent, which this marker would anticipate and prevent. The flow cytometry and high throughput sequencing techniques allow a measurement of the MRD with sufficient sensitivity to make it predictive. In some patient populations, the MRD correlates with longer progression-free survival and overall survival. Thus, this marker is intended to be used in clinical studies, where it could constitute a main objective; its use in clinical practice will be more satisfactory when it will lead to the adaptation of treatments, which is not yet the case.

Le myélome multiple (MM) est sans doute l'hémopathie maligne pour laquelle les plus importants progrès thérapeutiques ont été observés au cours de la dernière décennie. La principale raison en est la découverte de plusieurs classes de médicaments très efficaces dans cette pathologie. La combinaison de ces médicaments sous la forme de triplettes, voire de quadruplettes, permet d'obtenir une réponse chez près de 100 % des patients. Si on se focalise sur les réponses complètes (RC), les combinaisons les plus efficaces permettent d'obtenir des taux de RC supérieurs à 60 % [1]. Néanmoins, malgré ces taux extraordinaires, force est de constater que la majorité des patients rechutent. Cette apparente discordance implique la persistance de cellules tumorales, y compris chez les patients atteignant la RC. Il devenait donc urgent d'utiliser des techniques permettant de mesurer la réponse de manière plus sensible, afin d'identifier les patients obtenant une maladie résiduelle minime (MRD) négative. Les premières publications centrées sur la MRD dans le MM datent de plus de vingt ans [2] ! Ces analyses n'avaient un impact que chez les rares patients allogreffés et répondeurs, les autres patients n'atteignant qu'exceptionnellement la RC. Du fait de l'utilisation récente de combinaisons très efficaces, cette thématique est revenue au goût du jour avec une acuité toute particulière.

Pour citer cet article : Avet-Loiseau H, Corre J. Maladie résiduelle dans le myélome. *Hématologie* 2019 ; vol. supplément 2, juin : 36-39. doi : 10.1684/hma.2019.1464

Tableau 1

Panel d'anticorps pour le <i>next-generation flow</i> .								
Tube 1	CD138	CD38	CD19	CD45	CD27	CD56	CD117	CD81
Tube 2	CD138	CD38	CD19	CD45	CD27	CD56	cyKappa	cyLambda

Quels sont les outils à notre disposition ?

Trois techniques sont disponibles en 2019 : la cytométrie en flux multiparamétrique (CMF), l'ASO-PCR (pour *allele specific oligonucleotide*-PCR), et le séquençage à haut débit (NGS). La CMF repose sur l'identification des plasmocytes tumoraux via leurs caractéristiques phénotypiques. À la différence d'autres hémopathies malignes, le MM se caractérise par une bonne homogénéité et stabilité phénotypique. Au moyen de dix marqueurs, il est possible d'identifier et de comptabiliser les plasmocytes tumoraux de l'ensemble des patients (*tableau 1*) [3]. L'ASO-PCR, aujourd'hui totalement abandonnée, ne sera pas développée dans cet article. Le MM, comme toute hémopathie B, se caractérise par des réarrangements clonaux des gènes d'immunoglobulines : *IGH*, *IGK* et *IGL*. Ces réarrangements sont utilisés comme marqueurs de la maladie. Après caractérisation de ces réarrangements par séquençage, ils peuvent être mesurés par NGS au moment de la rémission [4].

Avantages et inconvénients des deux techniques

Chacune de ces deux techniques a ses avantages et ses limites. Le principal avantage de la CMF est sa disponibilité. Son principal inconvénient est l'absolue nécessité d'une analyse rapide du prélèvement (idéalement dans les 24 h suivant l'aspiration de moelle osseuse), les plasmocytes ayant une survie *in vitro* limitée. La seconde limite est en fait théorique. Pour atteindre une sensibilité de 10^{-6} (soit un plasmocyte tumoral parmi un million de cellules médullaires), il faut en effet analyser 20 millions de cellules. Outre que ce nombre de cellules n'est pas toujours présent dans le tube, ceci nécessite un temps d'acquisition et d'analyse long, rédhibitoire pour beaucoup de laboratoires.

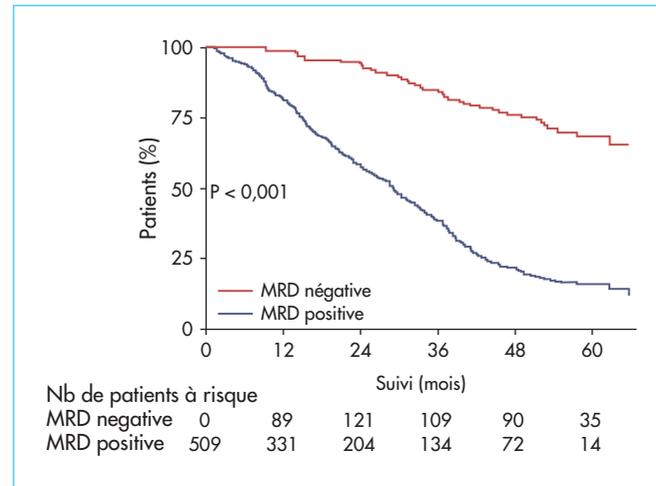
Le principal avantage du NGS est la possibilité de travailler sur du matériel congelé, l'analyse se faisant sur l'ADN total. L'obtention d'une sensibilité de 10^{-6} n'est pas un problème, l'analyse de 2-3 millions de cellules étant suffisant. Le principal inconvénient de la technique est l'absolue nécessité d'analyser le prélèvement diagnostique afin d'identifier les réarrangements clonaux (phase de calibration). Concernant les méthodes, plusieurs sont actuellement disponibles, qu'elles soient commerciales ou académiques.

Quelles sont les données cliniques disponibles ?

Une méta-analyse récente a clairement montré une corrélation directe entre une MRD négative et une survie sans progression (SSP) et même une survie globale (SG) plus longues [5]. La principale limite de cette méta-analyse est par définition d'être rétrospective, et d'analyser principalement des études basées sur la CMF d'ancienne génération, et donc de faible sensibilité (10^{-4}). Quelques publications plus récentes ont rapporté l'utilisation de techniques sensibles (10^{-6}), soit CMF [6], soit NGS [4, 7]. Ces publications démontrent clairement le très fort impact pronostique de l'obtention d'une MRD négative, que ce soit en termes de SSP (*figure 1*) ou de SG. Plus en détail, ces études montrent que le seuil de sensibilité est



FIGURE 1



Survie sans progression des patients de l'essai IFM2009 en fonction de la MRD à 10^{-6} .

important, les survies les plus longues étant observées chez les patients obtenant la MRD la plus basse. Le second enseignement de ces études est que les patients de haut risque cytogénétique obtenant une MRD négative présentent une SSP similaire à celle des patients de risque standard ayant également une MRD négative. Enfin, le moyen employé pour obtenir cette MRD négative ne paraît pas important, la SSP des patients MRD négatifs étant similaire, quel que soit le traitement utilisé pour l'atteindre.

Quelle est, et quelle sera l'utilisation de la maladie résiduelle en clinique ?

La MRD trouvera sans doute première utilisation dans les protocoles cliniques. La quasi-totalité des essais thérapeutiques actuels ont en effet pour objectif principal la SSP, laquelle est en voie d'obsolescence, d'une part du fait du délai nécessaire à l'observation de ses variations, d'autre part en raison de l'absence de corrélation directe avec la SG. L'excellente corrélation qui existe, au contraire, entre MRD négative et SSP et SG longues incite à proposer la MRD comme *surrogate marker* de la SSP et de la SG. Encore faut-il démontrer cette *surrogacy*. Un consortium international a ainsi été mis en place afin de collecter l'ensemble des données de MRD des différents essais cliniques, académiques et industriels, en vue de réaliser une méta-analyse individuelle qui sera soumise aux autorités (Food and Drug Administration et Agence européenne du médicament). La MRD pourrait ainsi devenir l'objectif principal des futurs essais cliniques.

Son utilisation en routine clinique pose plus de questions. Si le but est d'apprécier un nouveau facteur pronostique (qui est majeur), le recours à la MRD est indiscutable. À l'inverse, la mesure de la MRD aux fins d'adapter le traitement est beaucoup moins calibrée. L'actualisation des données de l'essai IFM 2009 à cinq ans montre que 100 % des patients à MRD positive en fin de traitement (seuil à 10^{-6}) ont rechuté, contre seulement 35 % des patients à MRD négative. Ces données pourraient inciter à proposer un traitement continu chez ces patients à MRD positive, en vue de retarder la rechute. Dans l'essai, l'entretien était d'une durée courte (douze mois). Un entretien plus long aurait probablement prolongé la SSP de ces patients, mais la durée optimale n'est pas connue, et rien ne prouve que la SG en serait modifiée. Pour les patients à MRD négative, l'analyse séquentielle de la



MRD permettrait de détecter des rechutes moléculaires/phénotypiques, antérieures aux rechutes biochimiques/cliniques. Mais là encore, aucun essai n'a montré l'intérêt d'un traitement plus précoce, à un stade où la maladie reste faible. Ce type d'essai devient une nécessité, si on veut suivre l'exemple de la leucémie myéloïde chronique.

Conclusion

Il ne fait aucun doute que l'évaluation de la MRD va devenir essentielle dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de MM. L'objectif est d'atteindre un seuil de sensibilité de 10^{-6} . Cependant, l'adaptation thérapeutique en fonction des valeurs de MRD reste aujourd'hui très incertaine, faute d'essais cliniques adaptés.

Références

- [1] Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 2015 ; 12 (5) : 286-95.
- [2] Swedin A, Lenhoff S, Olofsson T, Thuresson B, Westin J. Clinical utility of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement identification for tumour cell detection in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998 ; 103 (4) : 1145-51.
- [3] Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015 ; 125 (20) : 3059-68.
- [4] 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 (20) : 3073-9.
- [5] Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, Sherrington P, Samur MK, Georgieva A, Anderson KC, Gregory WM. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: a Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 (1) : 28-35.
- [6] Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017 ; 10 : 2094-102.
- [7] Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018 ; 132 (23) : 2456-64.