

Prognostický význam amplifikace 1q21 u nemocných s MM

Pavel Němec

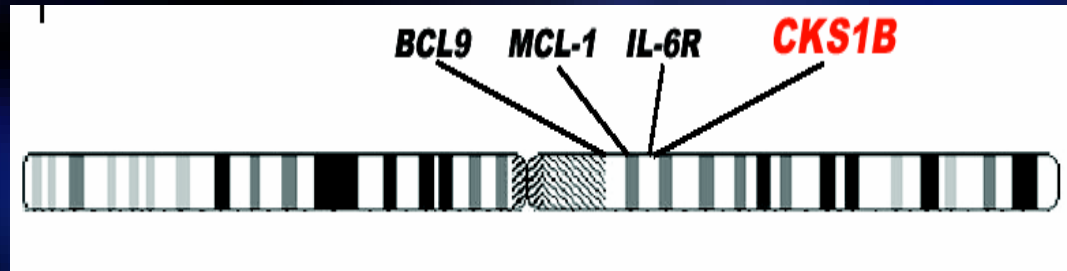
Univerzitní výzkumné centrum - Česká myelomová skupina, Lékařská fakulta,
Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

Oddělení genetiky a molekulární biologie, Ústav experimentální biologie,
Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika



Amplifikace 1q21

Výskyt amplifikace: 40-60% případů



CKS1B – role v ubiquitin-proteasomové degradaci proteinů regulujících buněčný cyklus

Shaughnessy J.

Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma.

Hematology. 2005;10(suppl 1): 117-126.

CMG2002

Charakteristika souboru CMG2002

Počet pacientů s vyšetřenou amplifikací 1q21 pomocí FISH: 91

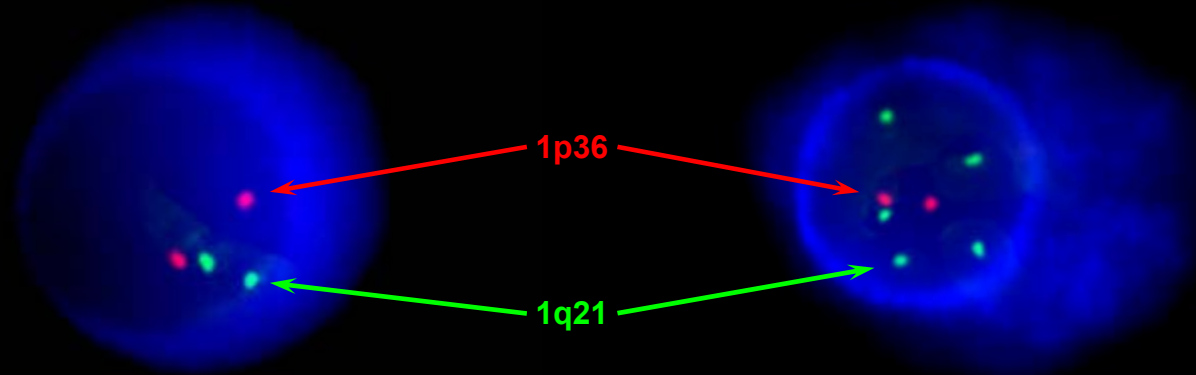
Median věku (min-max): 58 (33-66) let

Pohlaví: 55 (60.4%) muži, 36 (39.6%) ženy

Median doby sledování (min-max): 32.9 (14.2-58.4) měsíců

Léčebný režim: 4xVAD + autologní transplantace (MEL200)

Cut-off level pro pozitivitu vyšetření FISH: 20%



Základní charakteristika

Klinické stádium ISS (N=80)

I	31 (38.8%)
II	27 (33.8%)
III	22 (27.4%)

Klinické stádium D-S (N=91)

I	5 (5.5%)
II	17 (18.7%)
III	69 (75.8%)

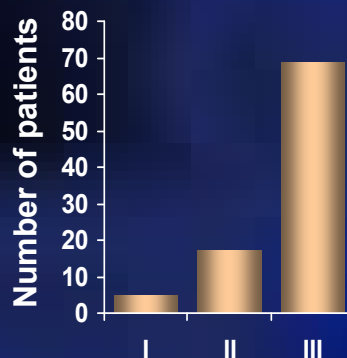
Podstádium D-S (N=91)

A	72 (79.1%)
B	19 (20.9%)

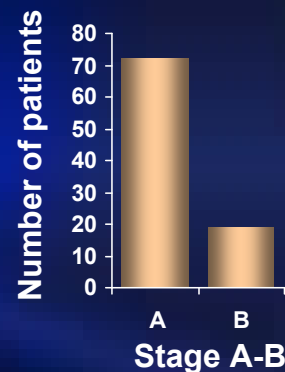
Typ mIg (N = 88)

IgG	50 (56.8%)
IgA	26 (29.5%)
IgM	2 (2.3%)
IgD	1 (1.1%)
Sekreční IgH	9 (10.2%)

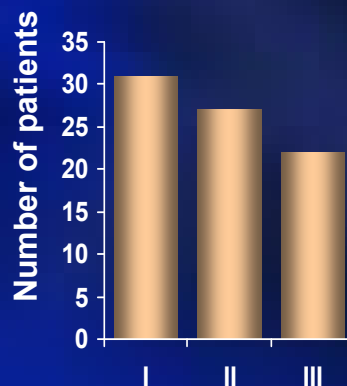
Klinické stádium D-S



Podstádium D-S



Klinické stádium ISS



Typ paraproteinů

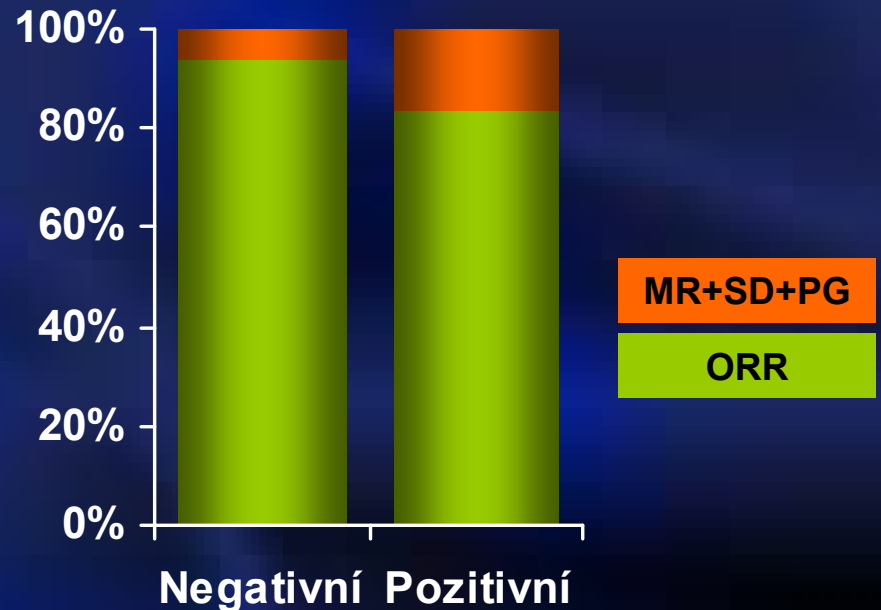


Léčebné odpovědi

Nález Amp(1q21): 47.3% (43/91)

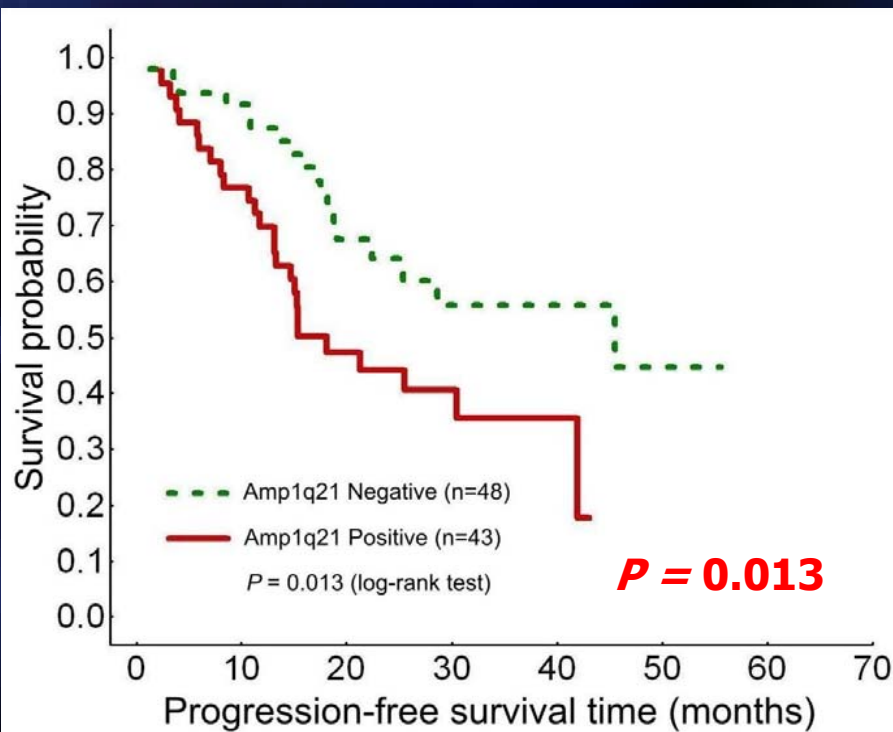
Počet pacientů s dostupnými údaji pro léčebnou odpověď: 50

	Negativní N=32	Pozitivní N=18
ORR	30 (93.9%)	15 (83.3%)
CR	2 (6.2%)	3 (16.7%)
VGPR	13 (40.6%)	5 (27.8%)
PR	15 (46.9%)	7 (38.9%)
MR+SD+PG	2 (6.2%)	3 (16.7%)
P = 0.336		

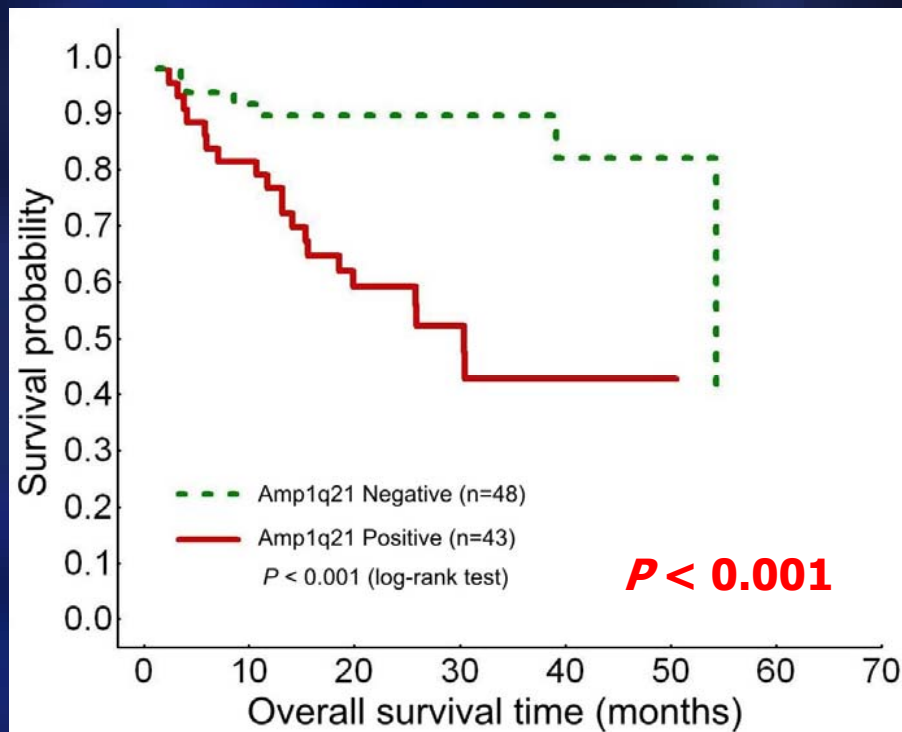


Analýza přežití

PFS



OS



PFS

OS

Amp(1q21) pozitivní (N=42)

15.6 měsíců

28.0 měsíců

Amp(1q21) negativní (N=47)

37.5 měsíců

51.0 měsíců

Shrnutí

Záchyt amplifikace 1q21 u nově diagnostikovaných pacientů činil **47.3%**.

Nebyl shledán statisticky významný rozdíl v dosažených léčebných odpovědích u obou skupin pacientů (s/bez amplifikace 1q21).

Byl pozorován negativní vliv amplifikace 1q21 na celkové přežití a dobu bez progresu u nově diagnostikovaných pacientů. Medián celkového přežití byl u pacientů s amplifikací 1q21 o **23 měsíců kratší** (28 měsíců) než u pacientů bez amplifikace 1q21 (51 měsíců). Tento rozdíl je statisticky významný.

Velcade / Thalidomid

Velcade (N=40)

Pohlaví	
Muži	21 (52.5%)
Ženy	19 (47.5%)
Věk	
Median (min-max)	65.1 (46.6-78.4)
Follow-up	
Median (min-max)	10.4 (1.5-38.7)

ISS stage (N = 30)	
1	13 (43.3%)
2	10 (33.3%)
3	7 (23.4%)

Léčebná odpověď	
ORR	22 (55.0%)
CR	1 (2.5%)
VGPR	9 (22.5%)
PR	12 (30.0%)
MR	5 (12.5%)
SD	8 (20.0%)
PG	5 (12.5%)

Stádium D-S	
I	4 (10.0%)
II	8 (20.0%)
III	28 (70.0%)
Podstádium D-S	
A	32 (80.0%)
B	8 (20.0%)
mIg isotyp	
IgG	20 (50.0%)
IgA	8 (20.0%)
B-J	6 (15.0%)
IgD	3 (7.5%)
IgM	2 (5.0%)
Biklonální	1 (2.5%)
Počet předchozích léčebných linií	
0	4 (10.0%)
1	15 (37.5%)
2	18 (45%)
3	3 (7.5%)
4	-

Thalidomid (N=34)

Pohlaví	
Muži	16 (47.1%)
Ženy	18 (52.9%)
Věk	
Median (min-max)	65.1 (37.1-82.2)
Follow-up	
Median (min-max)	16.2 (2.3-30.5)

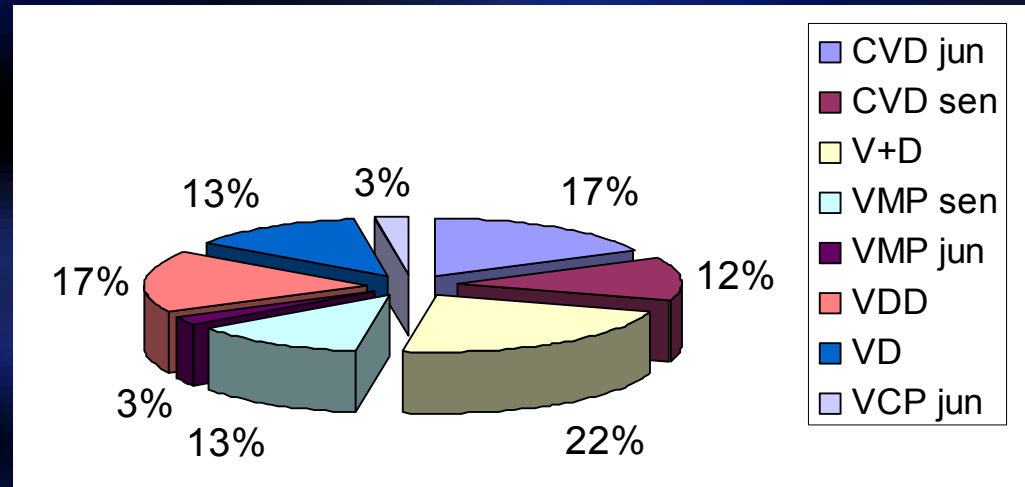
ISS stage (N=33)	
1	14 (42.4%)
2	12 (36.4%)
3	7 (21.2%)

Léčebná odpověď	
ORR	23 (67.7%)
CR	2 (5.9%)
VGPR	9 (26.5%)
PR	12 (35.3%)
MR	6 (17.6%)
SD	2 (5.9%)
PG	3 (8.8%)

Stádium D-S	
I	6 (17.6%)
II	8 (23.5%)
III	20 (58.8%)
Podstádium D-S	
A	29 (85.3%)
B	5 (14.7%)
mIg isotyp	
IgG	16 (47.1%)
IgA	12 (35.2%)
B-J	4 (11.8%)
IgD	2 (5.9%)
IgM	-
Biklonální	-
Počet předchozích léčebných linií	
0	2 (5.9%)
1	21 (63.7%)
2	7 (20.6%)
3	2 (5.9%)
4	2 (5.9%)

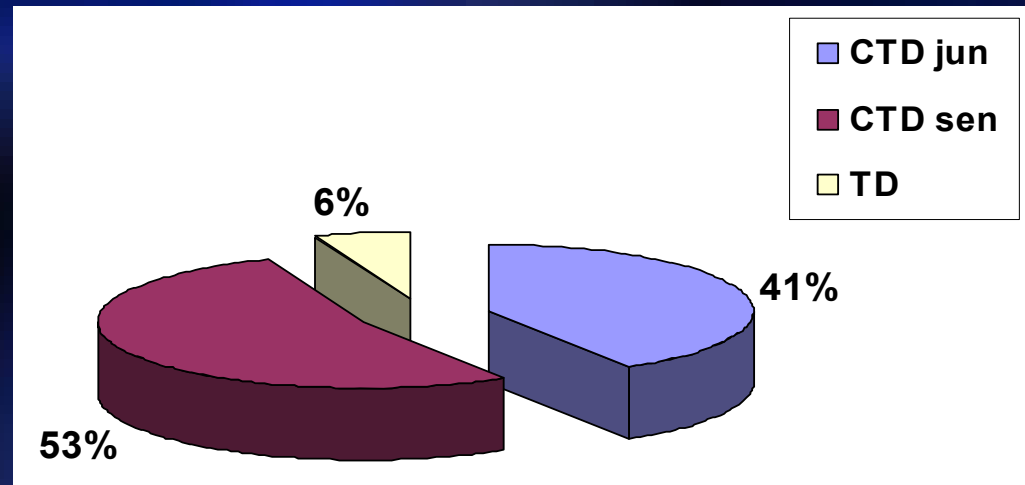
Léčebné režimy

Velcade



7 CVD jun
5 CVD sen
9 V+D
5 VMP sen
1 VMP jun
7 VDD
5 VD
1 VCP jun

Thalidomid

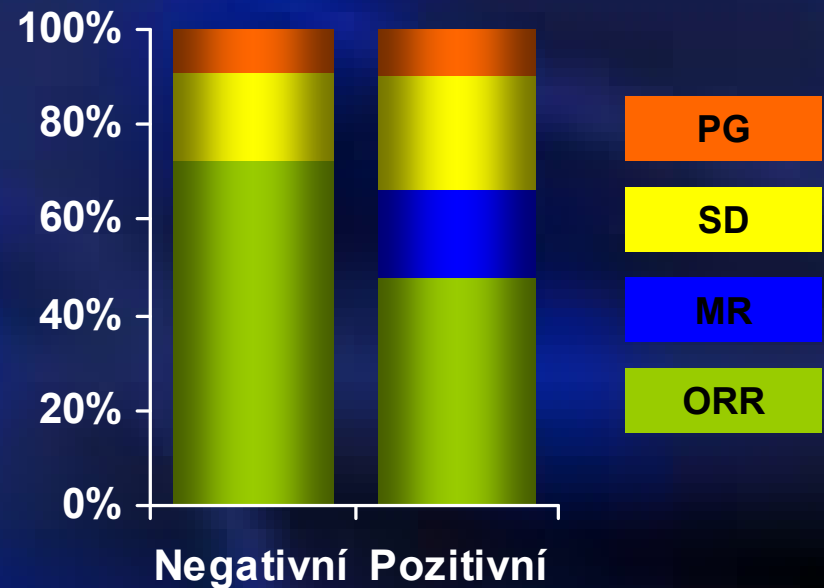


14 CTD jun
18 CTD sen
2 TD

Léčebné odpovědi (Velcade)

Počet pacientů vyšetřených na Amp(1q21) pomocí FISH: 32
Nález Amp(1q21): 66% (21/32)

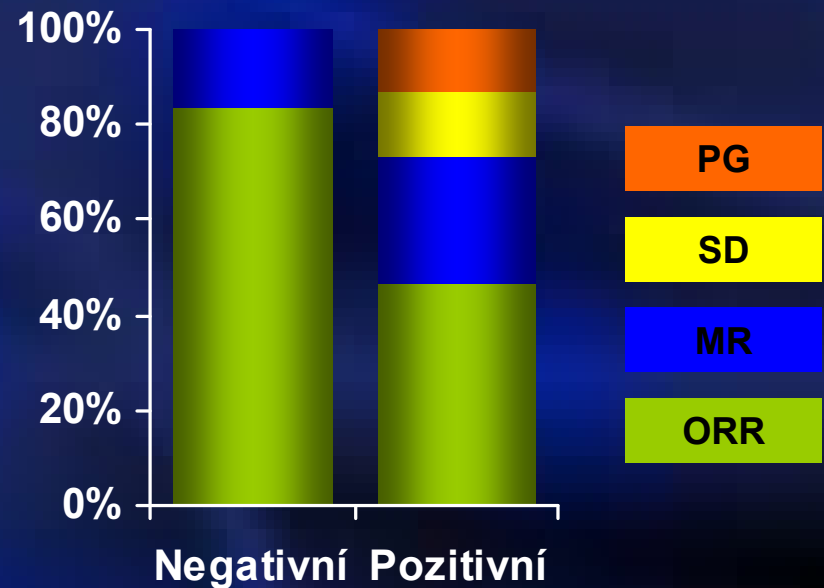
	Negativní N=11	Pozitivní N=21
ORR	8 (72.7%)	10 (47.6%)
CR	0 (0.0%)	1 (4.8%)
VGPR	4 (36.4%)	4 (19.0%)
PR	4 (36.4%)	5 (23.8%)
MR	0 (0.0%)	4 (19.0%)
SD	2 (18.2%)	5 (23.8%)
PG	1 (9.1%)	2 (9.5%)
P = 0.235		



Léčebné odpovědi (Thalidomid)

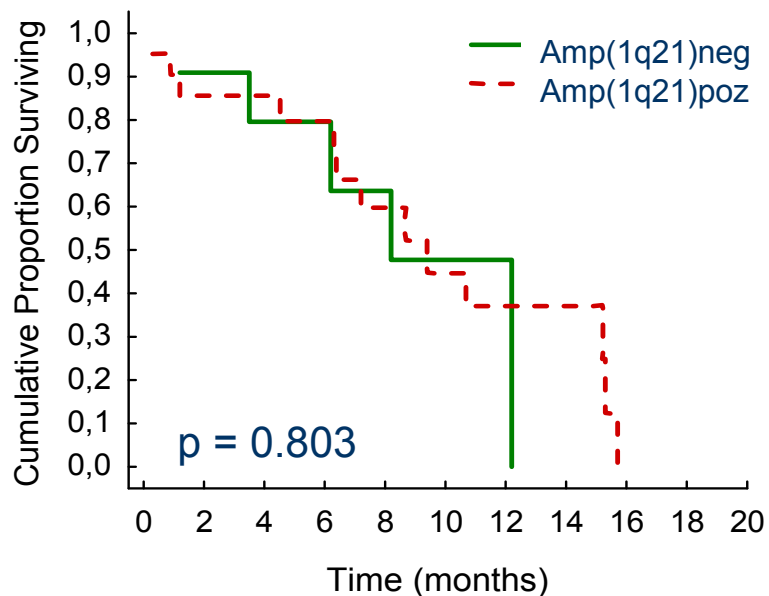
Počet pacientů vyšetřených na Amp(1q21) pomocí FISH: 27
Nález Amp(1q21): 56% (15/27)

	Negativní N=12	Pozitivní N=15
ORR	10 (83.3%)	7 (46.7%)
CR	1 (8.3%)	0 (0.0%)
VGPR	3 (25.0%)	4 (26.7%)
PR	6 (50.0%)	3 (20.0%)
MR	2 (16.7%)	4 (26.7%)
SD	0 (0.0%)	2 (13.3%)
PG	0 (0.0%)	2 (13.3%)
P = 0.093		

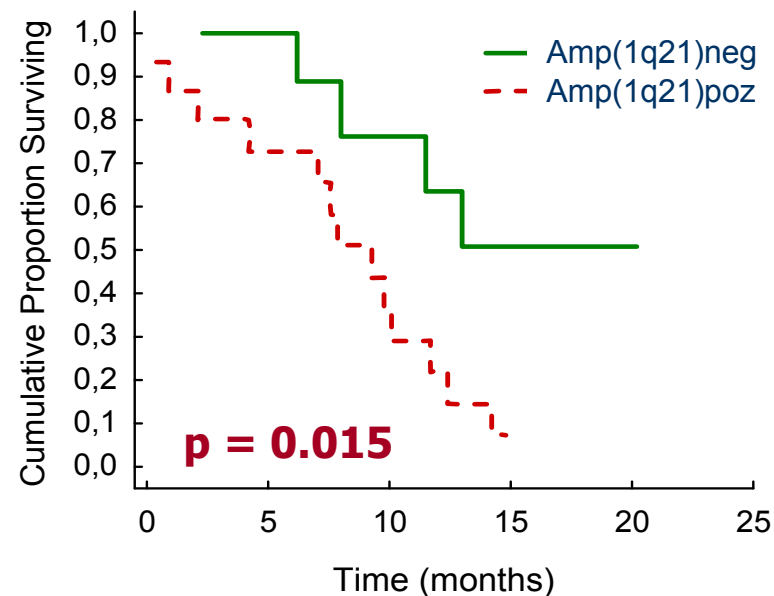


Analýza přežití

Velcade: TTP



Thalidomid: TTP



VELCADE

THALIDOMID

Amp(1q21) pozitivní

8.9 měsíců (N=21)

8.1 měsíců (N=15)

Amp(1q21) negativní

7.9 měsíců (N=11)

Nestanoveno (N=12)

Shrnutí I

Záchyt Amp(1q21) u pacientů léčených Velcade je 66%.

Záchyt Amp(1q21) u pac. léčených thalidomidem je: 56%

V žádné z obou terapeutických skupin nebyl shledán statisticky významný rozdíl v dosažených léčebných odpovědích (ORR) mezi pacienty s/bez amplifikace 1q21.

Cílem analýzy bylo srovnání pacientů s/bez amplifikace 1q21 v obou terapeutických skupinách (Velcade a thalidomid), nikoliv srovnání úspěšnosti léčby u obou léků.

Shrnutí II

Ve skupině pacientů léčených thalidomidem median TTP dosáhl **8.1 měsíců** u Amp(1q21) pozitivních, u Amp(1q21) negativních median TTP nebyl stanoven ($P=0.015$).

Thalidomid pravděpodobně nepřekonává nepříznivý vliv amplifikace 1q21.

Ve skupině pacientů léčených Velcade median TTP dosáhl **8.9 měsíců** u Amp(1q21) pozitivních a **7.9 měsíců** u Amp(1q21) negativních. Tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Velcade pravděpodobně překonává nepříznivý vliv amplifikace 1q21 na interval TTP. Krátký TTP median u Amp(1q21) poz. i neg. pacientů je pravděpodobně způsoben jejich intenzivním předléčením. (53% minimálně 2 předchozí léčebné linie)

Děkuji za pozornost

