

Nově detekovaná delece genu TP53 u opakovaně vyšetřených nemocných s mnohočetným myelomem

Lenka Pavlišťová¹, Adéla Berková¹, Karla Svobodová¹, Lucie Škardová¹, Milada Váňová¹, Libuše Matuchová¹, Ivan Špička², Jan Straub², Libuše Lizcová¹, Zuzana Zemanová¹

¹Centrum nádorové cytogenomiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze; ²1. interní klinika-klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

Úvod: Delece genu TP53 (oblast 17p13) detekovaná v plazmatických buňkách kostní dřeně nemocných s mnohočetným myelomem (MM) je vysoce riziková aberace spojená se špatnou prognózou a horším celkovým přežitím. Diagnostické vyšetření del(TP53) je proto nedílnou součástí stratifikace nemocných s MM. Klinický význam delece TP53 získané v průběhu onemocnění však nebyl dosud podrobněji popsán.

Cíle: Provedli jsme retrospektivní analýzu souboru nemocných s MM s cílem zjistit frekvenci nových záchytů delece TP53 v průběhu onemocnění a posoudit vliv tohoto nálezu na přežití pacientů.

Metodika: V letech 2005-2022 jsme vyšetřili metodou FISH na značených plasmocytech (clg FISH) 1648 pacientů s MM (872 mužů, 776 žen; medián věku 68 let; rozpětí 34-91 let). Použili jsme panel DNA sond pro detekci přestavb IgH genu (14q32), monosomie 13/del(13q), zisku/delece 1q21/1p32 a delece genu TP53. Celkem 236/1648 nemocných bylo metodou clg FISH stejným panelem vyšetřeno nejen při diagnóze, ale i opakovaně v průběhu onemocnění při relapsu či progresi.

Výsledky: Nový záchyt delece genu TP53 jsme prokázali v opakovaných odběrech u 18/236 pacientů (7,6%). Klasickou delecí genu TP53 jsme detekovali u 15, monosomii 17 u jednoho a ztrátu genu TP53 při trisomii 17 u dvou nemocných. Velikost klonů se pohybovala od 20% do 100% plasmocytů (medián 100%). Kromě delece TP53 jsme u osmi nemocných detekovali klonální vývoj v podobě zisku dalších aberací: zisk oblasti 1q21 a/nebo delece 1p32 (6x), ztráty IgH genu (1x) a delece 13q (1x). Od diagnózy do záchytu klonu s delecí TP53 byli pacienti léčeni jednou až čtyřmi léčebnými liniemi (medián 3). Medián doby do záchytu klonu s del(TP53) byl 47 měsíců (rozpětí 7-180 měsíců). Data o přežití jsou dostupná u 17 nemocných. V současné době žije pět pacientů: čtyři jsou sledováni krátce (1-5 měsíců) a jeden pacient žije dva roky po 6. linii terapie. Dvanáct nemocných zemřelo. Medián přežití od záchytu del(TP53) byl 5,5 měsíce (rozpětí 1-56 měsíců), medián celkového přežití 59,5 měsíce (rozpětí 11-116 měsíců).

Závěr: Metodou clg FISH jsme zachytili nový klon s delecí genu TP53 u 7,6% opakovaně vyšetřených nemocných. U těchto pacientů jsme prokázali velmi krátké přežití od záchytu této aberace i horší celkové přežití. Chemoterapie je u MM považována za nejvýznamnější faktor selektující skryté subklony s chromosomovými aberacemi a/nebo indukující vývoj dalších chromosomových aberací. Zda se u našich pacientů jednalo o klasický klonální vývoj nebo o expanzi skrytých subklonů v důsledku chemoterapie bude předmětem dalších studií.

RVO-64165 a ProgresQ28