

# Precizní medicína v hematoonkologii – léčba refrakterního mnohočetného myelomu s masivním extramedulárním postižením BRAF/MEK inhibitory

Precision medicine in hemato-oncology – treatment of refractory multiple myeloma with massive extramedullary involvement using BRAF/MEK inhibitors

Štork M.<sup>1</sup>, Kotašková J.<sup>1–3</sup>, Ondroušková E.<sup>1</sup>, Borský M.<sup>1</sup>, Marečková A.<sup>1</sup>, Sendlerová N.<sup>1</sup>, Mayerová J.<sup>1</sup>, Brada M.<sup>4</sup>, Boichuk I.<sup>1</sup>, Menšíková K.<sup>1</sup>, Adam Z.<sup>1</sup>, Krejčí M.<sup>1</sup>, Sandecká V.<sup>1</sup>, Jelínková Z.<sup>5</sup>, Krtička M.<sup>6</sup>, Nekuda V.<sup>6</sup>, Bilčíková M.<sup>1</sup>, Hrabčáková V.<sup>1</sup>, Vojtková L.<sup>1</sup>, Jarošová M.<sup>1–3</sup>, Šlampa P.<sup>4</sup>, Pour L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Středoevropský technologický institut, MU Brno

<sup>3</sup> Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno

<sup>4</sup> Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

<sup>5</sup> Klinika popálenin a plastické chirurgie LF MU a FN Brno

<sup>6</sup> Klinika úrazové chirurgie LF MU a FN Brno

## Souhrn

**Východiska:** Mnohočetný myelom (MM) s extramedulárním postižením (EMD) představuje podskupinu s mimořádně špatnou prognózou. Využití principů precizní medicíny, zejména cílené terapie dle molekulárního profilu nádoru, je potenciálně efektivní léčebnou možností. **Případ:** Popisujeme případ pacienta s relabovaným/refrakterním MM s rozsáhlým EMD, u kterého byla pomocí sekvenování nové generace detekována mutace *BRAF*<sup>V600E</sup>. Na základě těchto výsledků byla zahájena kombinovaná léčba inhibitory BRAF (enkorafenib) a MEK (binimetinib), což vedlo k časně regresi nádorových ložisek a biochemické odpovědi. Terapie byla dobře tolerována i přes pokročilý stav a komorbiditu pacienta. Po několika měsících došlo k růstu nového ložiska plazmocyтому, které již na léčbu nereagovalo. **Výsledky:** Molekulární analýza rezistentního ložiska prokázala bíalelickou inaktivaci tumor supresoru TP53, která nebyla přítomna v původních ložiscích. Tato změna pravděpodobně představuje mechanismus získané rezistence. Dynamika mutace *BRAF*<sup>V600E</sup> byla navíc monitorována v plazmě pomocí cfDNA a digitální PCR. **Závěr:** Tato kazuistika demonstruje potenciál precizní terapie v léčbě MM s mutací *BRAF*<sup>V600E</sup>. Panelové sekvenování a minimálně invazivní přístup k diagnostice a sledování může zásadně přispět k individualizaci péče a porozumění dynamice onemocnění.

## Klíčová slova

mnohočetný myelom – precizní medicína – BRAF inhibitory – sekvenování nové generace

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Martin Štork, Ph.D.**

Interní hematologická  
a onkologická klinika FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: Stork.Martin@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 8. 2025

Přijato/Accepted: 5. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko2025390

## Summary

**Background:** Multiple myeloma (MM) with extramedullary disease (EMD) represents a subgroup with particularly poor prognosis. The application of precision medicine principles, especially targeted therapy based on the tumor's molecular profile, is a potentially effective treatment strategy. **Case:** We present a case of a patient with relapsed/refractory MM and extensive EMD in whom a  $BRAF^{V600E}$  mutation was identified using next-generation sequencing. Based on these results, combined treatment with BRAF (enkorafenib) and MEK (binimetinib) inhibitors was initiated, resulting in early regression of tumor lesions and a biochemical response. The therapy was well tolerated despite the patient's advanced disease and comorbidities. After several months, a new plasmacytoma lesion developed that no longer responded to treatment. **Results:** Molecular analysis of the resistant lesion revealed biallelic inactivation of the TP53 tumor suppressor gene, which was not present in the original lesions. This alteration likely represents a mechanism of acquired resistance. The dynamics of the  $BRAF^{V600E}$  mutation were also monitored in plasma using cfDNA and digital PCR. **Conclusion:** This case illustrates the potential of precision therapy in the treatment of MM with  $BRAF^{V600E}$  mutation. Panel sequencing and minimally invasive approaches to diagnosis and disease monitoring can significantly contribute to personalized care and a better understanding of disease dynamics.

## Key words

multiple myeloma – precision medicine – BRAF inhibitors – next-generation sequencing

## Úvod

Současnou léčbou mnohočetného myelomu (MM) dosáhne většina nově diagnostikovaných pacientů remise onemocnění. Po různě dlouhém intervalu však téměř všichni progredují a s postupem času se jejich onemocnění stává refrakterním na léčbu. V historii léčby MM za posledních 10 let výrazně zlepšilo prognózu pacientů využití nových generací inhibitorů proteazomu, imunomodulačních léků, anti-CD38 monoklonálních protilátek a moderní imunoterapie (bispecifické monoklonální protilátky a CAR-T lymfocyty). Bohužel i přes tento obrovský pokrok v léčbě zůstává relabovaný či refrakterní MM (RRMM) nevyléčitelným onemocněním [1]. Jednou z vysoce rizikových forem MM jsou extramedulární plazmocytomy (EMD). Jedná se o nádorová ložiska rostoucí nezávisle na mikroprostředí kostní dřeně v měkkých tkáních. Přežití pacientů s touto formou onemocnění je výrazně zkráceno a doposud není známa žádná terapeutická modalita, která by u těchto nemocných vykazovala dlouhodobý efekt [2,3].

Tradiční metody pro určení prognostického rizika u pacientů s MM jsou založeny na interfázni fluorescenční *in situ* hybridizaci (i-FISH) [4]. S rostoucí dostupností a rozšířením metod molekulární diagnostiky získává u pacientů s tímto onemocněním na významu vyšetření genetických změn pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS). Vedle identifikace rizikových genetických změn souvise-

jících s nepříznivou prognózou poskytuje NGS vyšetření informace o jasně definovaných aktivačních mutacích v onkogenech. Tyto aktivační mutace mají přímou biologickou souvislost s patogenezi onemocnění, a tak představují potenciální molekulární cíle pro cílenou léčbu. V případě MM jsou velmi časté aktivační mutace v genech kódujících proteiny tzv. MAP kinázové dráhy (mitogen-activated protein kinase – MAP-K), a to až u 50 % nově diagnostikovaných pacientů (obr. 1). Mutace genu *KRAS* nacházíme u pacientů s MM asi v 21 % případů, zatímco mutace genu *NRAS* v 19 % případů. Mutace genu *BRAF* jsou méně časté, vyskytují se asi u 4–7 % pacientů [5].

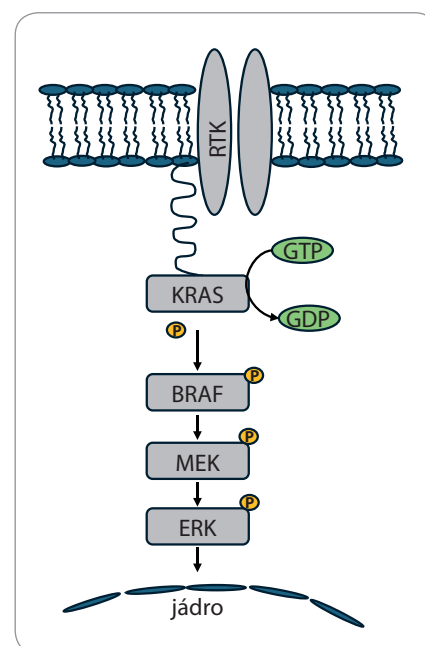
V posledních letech jsou především u pacientů se solidními nádory prosazovány principy precizní medicíny. Základním principem je tzv. tumor agnostický přístup. Léčba nádoru pacienta je cílena na genetické a molekulární charakteristiky bez ohledu na jeho primární původ či histologický typ. Typickým cílem jsou právě aktivační mutace, resp. proteiny, které z mutovaných genů vznikají. Tento přístup představuje významný posun v léčbě solidních nádorů [6]. U hematologických malignit však tumor agnostický postup zatím není standardně využíván.

Naše práce popisuje historicky první použití inhibitorů *BRAF/MEK* v ČR u silně předléčeného pacienta s RRMM a rozsáhlým extramedulárním postižením, u kterého byla detekována aktivační mutace kodonu V600E v genu *BRAF*.

## Kazuistika

### Anamnéza léčby mnohočetného myelomu

Popisovaným případem je muž (nar. 1958), kterému byl diagnostikován symptomatický MM typu IgG kappa v 53 letech. Pacient byl vstupně pouze v kar-



**Obr. 1. MAPK dráha.** Ligandem aktivovaná RTK (receptor tyrosine kinase) spouští signální kaskádu přes KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), MEK (MAPK/ERK kinase) a ERK (extracellular signal-regulated kinase). Fosforylace (P) postupně aktivuje jednotlivé kinázy, což vede k regulaci genové exprese a buněčného růstu.

Tab. 1. Přehled léčebných režimů pacienta.

| Režim                     | Nejlepší LO | PFS (měsíce) |
|---------------------------|-------------|--------------|
| CVd + ASCT                | PR          | 41,3         |
| Vd                        | PR          | 7,8          |
| Rd + ASCT                 | PR          | 23,7         |
| daratumumab monoterapie   | PR          | 11,5         |
| melflufen + Vd            | PR          | 23,7         |
| karfilzomib + Rd          | PR          | 26,7         |
| pomalidomid + Vd          | VGPR        | 6,7          |
| ASCT                      | SD          | 2,1          |
| daratumumab + Rd          | PR          | 4,2          |
| teklistamab               | PR          | 8,7          |
| CED                       | PD          | –            |
| enkorafenib + binimetinib | PR          | 3,0          |
| venetoklax + Vd           | PD          | –            |
| talquetamab               | PD          | –            |

ASCT – autologní transplantace hemopoetických buněk, CED – cyklofosfamid, etoposid, dexametazon, CVd – cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon, Dara – daratumumab, LO – léčebná odpověď, PD – progresse onemocnění, PFS – přežití bez progresse, PR – parciální remise, Rd – lenalidomid, dexametazon, SD – stabilní onemocnění, Vd – bortezomib, dexametazon, VGPR – velmi dobrá parciální remise

**Obr. 2. EMD plazmocytom hrudní stěny.** Klinický obraz prominujícího tumoru hrudní stěny (A); obraz hrudníku z CT simulátoru (B). Stav onemocnění před zahájením léčby BRAF/MEK inhibitory. chr. – chromozom, LOH – ztráta heterozygotnosti



diologické dispenzarizaci pro aortální insuficienci. Onemocnění se vstupně prezentovalo masivní infiltrací kostní dřeně (až 95 % patologických plazmocytů) s osteolytickým postižením končetinového skeletu bez extraoseální složky a odpovídalo klinickému stadiu I (dle International Staging System). Vyšetření I-FISH ani biobankování sortovaných plazmocytů pacienta bohužel vstupně nebylo provedeno.

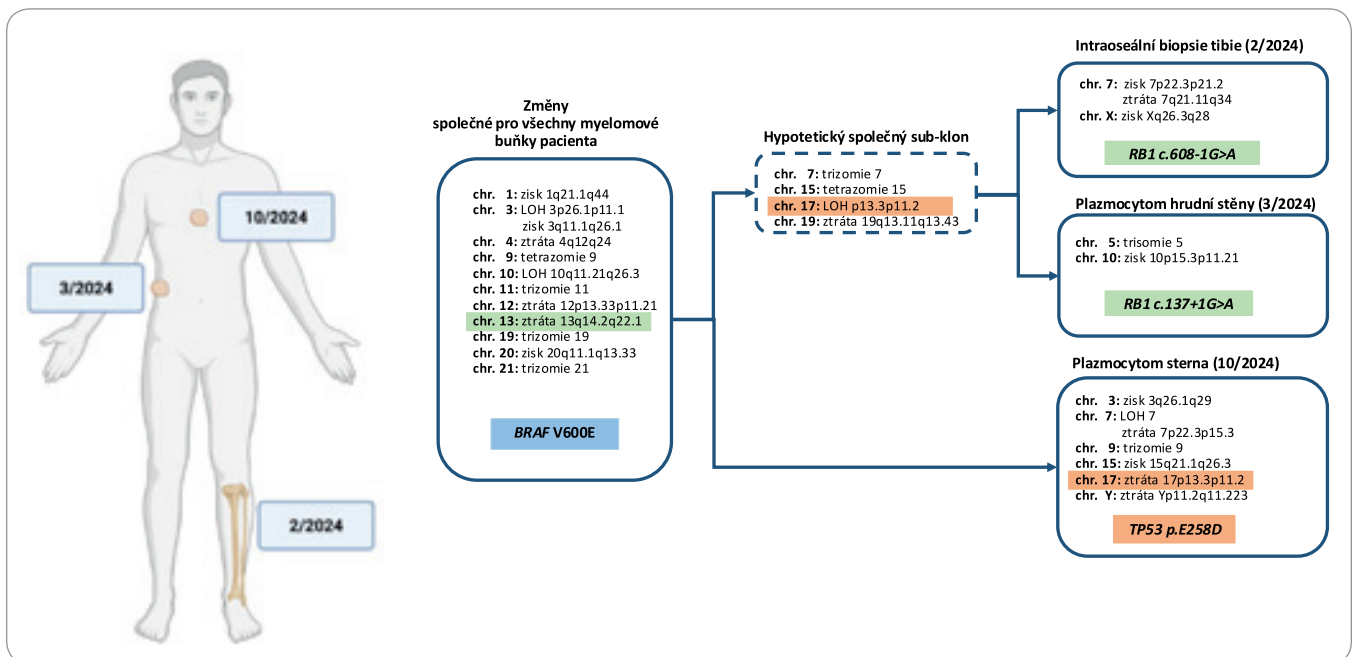
Léčba byla zahájena kombinací bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon, po pěti cyklech byl pacient směřován k autologní transplantaci hemopoetických

buněk (autologous transplantation of stem cells – ASCT; melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>). Konkomitantně byla provedena radioterapie (36 Gy) osteolytického ložiska pravého humeru. Po ASCT pacient dosáhl parciální remise onemocnění, která trvala 1 rok.

Během dalších 12 let byl pacient léčen postupně 12 liniemi léčby, které shrnuje tab. 1.

Po léčbě bispecifickou protilátkou teklistamabem (antiCD3-BCMA) pacient progredoval s rozvojem EMD měkkých tkání hrudní stěny vpravo (obr. 2A, B). Toto ložisko bylo operačně biptováno

za účelem cytogenetického a molekulárně biologického vyšetření. Pro vysoké riziko patologické fraktury byla provedena preventivní stabilizace velkého osteolytického ložiska v levém bérce. Během operačního výkonu byla odebrána tkáň z intraoseálního osteolytického ložiska na tatáž laboratorní vyšetření. Jako záchranná terapie byla podána léčba konvenčními cytostatiky (cyklofosfamid, etoposid, dexametazon), po které měl pacient těžké komplikace – virovou pneumonii (SARS-CoV-2) komplikovanou sepsí a myokarditidou s perikardiálním výpotkem. Pacient tyto život ohro-



**Obr. 3. Lokalizace nádorových buněk a nalezené genomické aberace.** Schéma znázorňuje předpokládaný klonální vývoj jednotlivých ložisek myelomových buněk. Změny detekované v buňkách ze všech tří ložisek jsou uvedeny v přehledu vlevo, vpravo jsou vyznačeny změny unikátní pro konkrétní subklony. U plasmocytomu sternu je patrný vývoj v čase odrážející rezistenci na terapii. Klonální změny vedoucí k bialelickým defektům nádorových supresorů jsou vyznačeny zeleně (gen *RB1*) a červeně (gen *TP53*). Ilustrace byla vytvořena pomocí nástroje Biorender.

žující komplikace překonal, nicméně došlo k další progresi EMD hrudní stěny. Dále došlo ke vzniku nového paraskelálního měkkotkáňového ložiska vyrůstajícího z velkého osteolytického ložiska levého bérce. Situace byla pro pacienta extrémně nepříznivá, s minimální šancí na dlouhodobější přežití.

#### Molekulární charakteristiky plasmocytů z kostní dřeně

Tekutý vzorek intraoseálního plazmocytomu byl odebrán z návrtu tibie při preventivní stabilizaci nitrodřeňovým hřebem. Infiltrace maligními plazmocytami byla ověřena průtokovou cytometrií. Plasmocyty byly separovány pomocí deplece nežádoucích buněk během gradientové centrifugace díky tvorbě konjugátů nežádoucích buněk s erytrocyty, výsledná čistota frakce CD138<sup>+</sup> buněk byla 99,5 %. Část separovaných buněk byla použita pro vyšetření rekurentních změn pomocí I-FISH. Další část buněk byla použita pro izolaci DNA a následnou analýzu pomocí genomického panelu LYNX (sekvenování nové generace) [7]. Výsledky vyšetření ukázaly, že

se jedná o mnohočetný myelom s hyperdiploidií, tedy zmnožením více než tří lichých chromozomů. V případě tohoto pacienta se jednalo o trizomii chromozomů 7, 11, 19 a 21 a tetrasomii chromozomů 9 a 15. Dále byl detekován zisk na dlouhém rameni chromozomu 1 (1q21) a delece na dlouhém rameni chromozomu 13 (13q14). Nadto jsme našli onkogenní mutaci kodonu V600E v genu *BRAF* a sestřihovou mutaci v genu *RB1* (6. intron) vedoucí k bialelickému defektu tohoto nádorového supresoru (druhá alela na dlouhém raménku chromozomu 13 byla deletovaná). Výsledky shrnuje obr. 3.

#### Molekulární charakteristiky plasmocytů extramedulárního plasmocytomu hrudní stěny

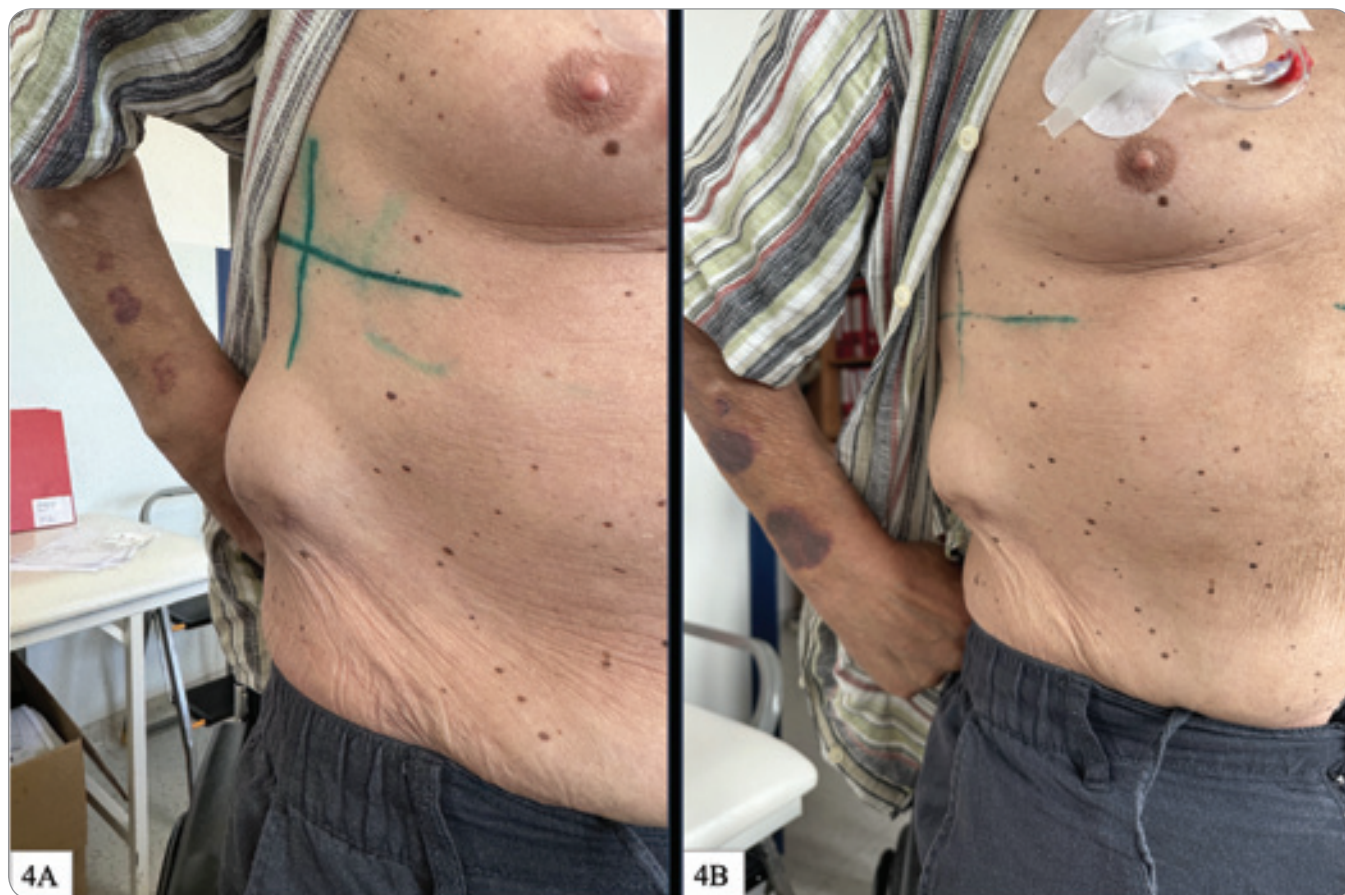
Jak bylo zmíněno výše, z drobné incize byl odebrán vzorek EMD hrudní stěny. Infiltrace maligními plazmocytami byla opět ověřena pomocí flowcytometrie nativní tkáně. Otisky nativní tkáně plasmocytomu byly analyzovány metodou I-FISH a DNA izolovaná z tkáně tumoru byla použita pro NGS analýzu.

V EMD plasmocytomu byla opět přítomna klonální aktivační mutace V600E genu *BRAF*. V tomto ložisku byla detekována odlišná sestřihová mutace v genu *RB1* (1. intron) se stejným efektem bialeické inaktivace nádorového supresoru. Navíc byla přítomna trizomie chromozomu 5. Výsledky opět shrnuje obr. 3.

#### Klinický průběh léčby enkorafenibem a binimetinibem

Na základě výsledku z molekulárního vyšetření nádorové tkáně byla urgentně zažádána zdravotní pojišťovna o úhradu off-label léčby enkorafenibem v kombinaci s binimetinibem [8]. Do 14 dní pacient zahájil ambulantně léčbu enkorafenibem. Binimetinib v době startu léčby nebyl fyzicky dostupný ve FN Brno a jeho podání se tak zpozdilo o 4 dny. Enkorafenib byl podán perorálně v dávce 450 mg 1× denně. Současně byla podávána prevence pneumocystové pneumonie a herpetických infekcí (kotrimoxazol 480 mg a acyklovir 400 mg, obojí 1× denně). Pacient v době nasazení léčby dále užíval svou chronickou analgeterapii (transdermální fentanyl, sublinguální





**Obr. 4. Dynamika regrese EMD plasmocytomu hrudní stěny.** Klinický obraz po 14 dnech léčby BRAF/MEK inhibitory (A); po 3 měsících léčby BRAF/MEK inhibitory (B).

fentanylové tablety on demand, pregabalin 150 mg denně a metamizol on demand).

Po 4 dnech následovala další ambulantní kontrola, kde pacient vyvinul rozsáhlou erythrodermii. Již při této kontrole byla patrná znatelná redukce velikosti plasmocytomu jak v oblasti hrudníku, tak levého bérce. Laboratorně byla přítomna akutní renální insuficience (kreatinin 357  $\mu\text{mol/l}$ ; urea 19,5  $\text{mmol/l}$ ; CKD-EPI 0,24  $\text{ml/s/1,73 m}^2$ ) a elevace CRP (79  $\text{mg/l}$ ), pro kterou byl pacient přijat na standardní lůžkové oddělení naší kliniky. Po symptomatické léčbě a lokální léčbě kortikosteroidy došlo rychle ke zlepšení stavu, vymizení exantému a pacient byl po 5denní hospitalizaci propuštěn do ambulantního sledování. Během hospitalizace také pacient začal užívat binimetinib v redukované dávce 60 mg rozdělené do dvou podání za den. Důvodem redukce bylo mírné zhoršení hepatopatie při symptomatické léčbě za hospita-

lizace (paracetamol, NSAID) a trombopenie (55,8  $\text{tis}/\mu\text{l}$ ). Z původního záměru konkomitantní radioterapie plasmocytomu hrudníku bylo upuštěno pro patrnou léčebnou odpověď (obr. 4A) a vysoké riziko radiační pneumonitidy. V dalším průběhu léčby byla provedena pouze radioterapie ložiska levého bérce ( $6 \times 4 \text{ Gy}$ ), která vedla k vymizení paraskleletální složky plasmocytomu. Průběh léčby po propuštění byl příznivý, stav pacienta se subjektivně zlepšoval. Pro chronickou renální insuficienci a lehkou hepatopatii pacient užíval redukovanou dávku léčby (enkorafenib 300 mg denně, binimetinib 60 mg denně), při této dávce již nebyla pozorována kožní toxicita. Oční toxicita nebyla pozorována, stejně jako výraznější hematologická toxicita či infekční komplikace.

Za 3 měsíce od začátku léčby došlo k postupnému nárůstu nového paraskleletálního plasmocytomu sterna (obr. 5A, B). Paradoxně se v tomto období pů-

vodní EMD ložisko hrudní stěny stále zmenšovalo (obr. 4B) a docházelo k poklesu monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců. Pro absenci jiných symptomů a dobrý stav pacienta nebyla léčba BRAF/MEK inhibitory ukončena, ale pouze doplněna o malou dávku kortikosteroidů (prednison 20 mg denně).

Jedním z mechanismů rezistence na BRAF inhibitory jsou přidružené aktivační mutace v genu *NRAS*. U pacienta s tímto genetickým profilem byla popsána resenzitizace na BRAF inhibitory po přidání bortezomibu [9]. Pro velmi omezené léčebné možnosti našeho pacienta bylo z tohoto důvodu přistoupeno k další miniinvazivní biopsii plasmocytomu sterna z důvodu ověření, zda nejsou v ložisku přítomny mutace v genu *NRAS* vedoucí k rezistenci.

Tkáň paraskleletálního plasmocytomu sterna byla zpracována obdobným způsobem jako předchozí EMD plasmocy-



**Obr. 5. Para-skeletální plasmacytom sternu.** Klinický obraz prominujícího tumoru sternu (A); obraz hrudníku z CT simulátoru (B). Stav onemocnění při progresi na léčbě BRAF/MEK inhibitory.

tom hrudníku. Poškození genu *NRAS* nebylo potvrzeno, nicméně byla identifikována bialeická inaktivace genu *TP53*. Jednalo se mutaci jedné alely a delecí druhé alely tohoto nádorového supresoru. V předchozích testovaných ložiscích nebyla delecce ani mutace *TP53* nalezena. V obou předchozích ložiscích byla detekována pouze ztráta heterozygotnosti (lost of heterozygosity – LOH) této oblasti. Výsledky opět shrnuje obr. 3.

Plasmacytom s bialeickou inaktivací genu *TP53* na terapii nereagoval a pomalu rostl bez jiných známek systémové progresi. Léčba enkorafenibem a binimetinibem s malými dávkami kortikosteroidů byla nakonec po 6 měsících ukončena. Následně byla zahájena terapie kombinací venetoklax, bortezomib, dexametazon spolu s radioterapií plasmacytomu sternu ( $9 \times 3$  Gy). Radioterapie byla i v tomto případě efektivní a došlo k rychlé regresi infiltrátu, nicméně pacient do 2 měsíců biochemicky progredoval. Následně byla podána léčba bispecifickou protilátkou talquetamab (antiCD3-GPRC5D), bohužel však

bez léčebné odpovědi. Po měsíci pacient umírá na refrakterní onemocnění.

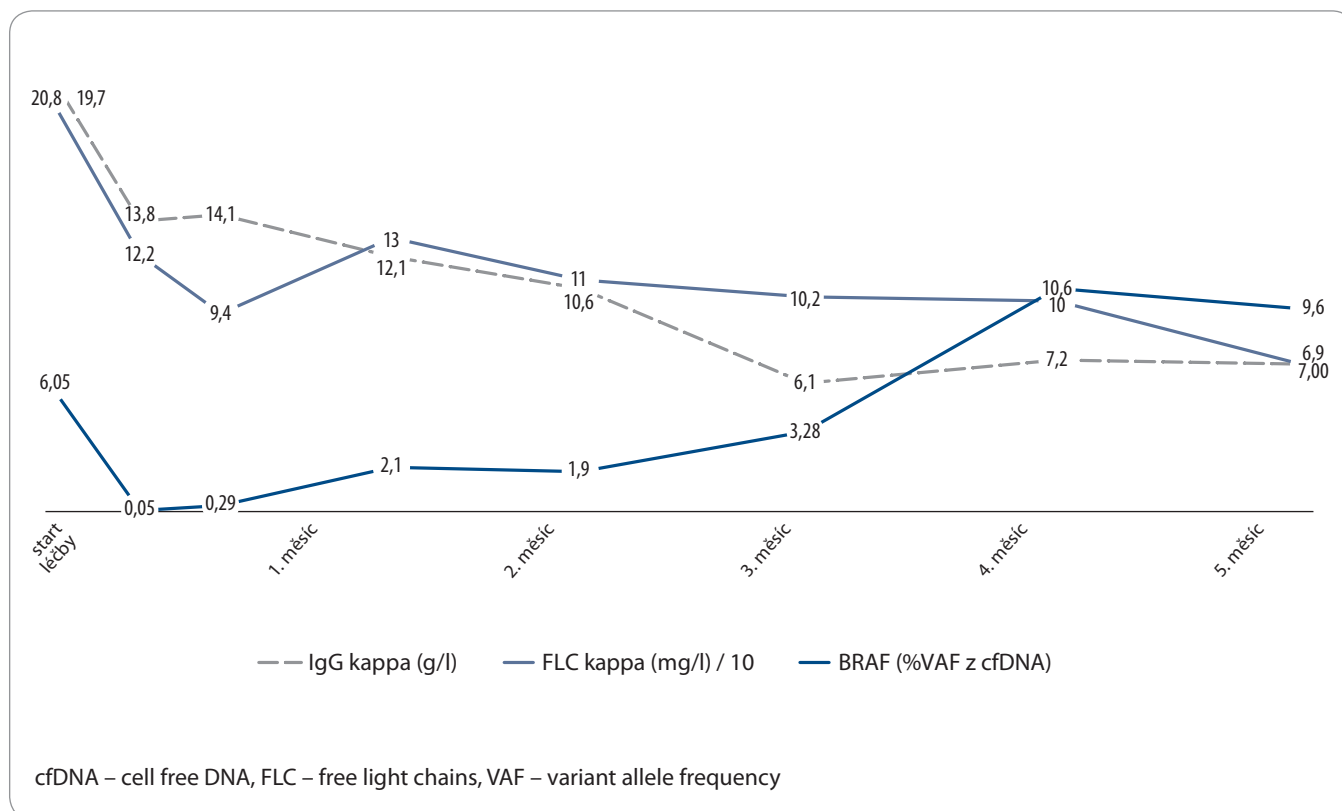
#### Monitorace efektu léčby

Od začátku léčby byla její efektivita standardně monitorována pomocí hladin monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců. Nadto byla aktivita onemocnění experimentálně sledována pomocí vyšetření volné DNA (cell free DNA) izolované z plazmy, ve které byla pomocí digitální PCR detekována mutace *BRAF*<sup>V600E</sup>, specifická pro nádorové plasmocyty pacienta. Dynamiku mutační nálože po dobu terapie inhibitory ilustruje graf 1.

#### Diskuze

Mutace genu *BRAF* se nachází asi u 50 % pacientů s maligním melanomem. Vyskytuje se i u jiných nádorů včetně tumorů CNS, papilokarcinomu štítné žlázy, vlasatobuněčné leukemie, Langerhansovy histiocytózy, Erdheimovy-Chesterovy choroby a kolorektálního karcinomu. U řady těchto diagnóz je prediktivním faktorem pro úspěšnost cílené terapie [10].

Diskuze nad preklinickými výsledky vedoucí k prvním pokusům o precizní terapii BRAF- či MEK-inhibitory u pacientů s MM byla vedena v začátku druhé dekády 21. století [11]. Klinická studie VE-BASKET zahrnovala pacienty s mutací genu *BRAF*<sup>V600E</sup> nezávisle na histologickém typu s výjimkou maligního melanomu a papilárního karcinomu štítné žlázy. Ve studii bylo léčeno vemurafenibem celkem devět pacientů s RRMM. Celkem tři pacienti na léčbu odpověděli (PR a lepší) a dva z nich přežili bez progresi téměř 2 roky [12]. V další klinické studii s celkem 49 silně předléčenými pacienty byl MEK-inhibitor kobimetinibem podáván s venetoklaxem. Celkem 27,3 % pacientů dosáhlo partiální remise a lepší odpovědi. U pacientů nesoucích t(11;14) bylo dosaženo mnohem vyšší účinnosti (PR a lepší – 78 % (7/9) pacientů). Medián přežití bez progresi byl u kobimetinibu s venetoklaxem 12,9 měsíce [13]. Konzistentní výsledky kombinované léčby inhibitory *BRAF*<sup>V600E</sup> a *MEK* popisuje klinická studie fáze II BIRMMMA. U celkem 12 silně předlé-



**Graf 1. Sledování aktivity onemocnění pomocí standardních metod a cfDNA.**

čených pacientů bylo dosaženo alespoň parciální remise u 83,3 % (10/12), avšak medián PFS byl jen 5,6 měsíce. Je zajímavé, že tři pacienti přežívali s touto léčbou bez progresu déle než rok [8].

Námi popisovaný pacient svým klinickým průběhem následuje průběh většiny publikovaných pacientů léčených kombinovanou léčbou *BRAF/MEK* inhibitory. Je však třeba zdůraznit, že ve všech případech (včetně toho našeho) se jednalo o silně předléčené pacienty bez jiných možností léčby [8,12,13].

Mechanismus rezistence k *BRAF/MEK* terapii nejčastěji souvisí s mutacemi genů *KRAS*, *NRAS* či *MEK* [9,14]. U pacienta s MM byla jako mechanismus rezistence popsána např. i translokace uvnitř genu *BRAF*<sup>V600E</sup> spojená s výrazným nárůstem genové exprese [8]. V naší práci popisujeme jako první rezistenci na *BRAF/MEK* inhibitory spojenou s bialelickou inaktivací genu *TP53*. Růst tohoto plazmocytomu se projevil rostoucími koncentracemi volné DNA nesoucí původní mutaci *BRAF*<sup>V600E</sup>, naprosto nezávisle na hladině paraproteinu či vol-

ných lehkých řetězců. Monitoring tumor specifických genových mutací pomocí volné DNA tak představuje možnost monitoringu oligo- či asekrečního onemocnění [15].

Minimálně invazivní biopsie nádorové tkáně (CT navigované core-cut biopsie, odběry tkání při osteosyntézách, miniinvazivní chirurgie) či tekuté biopsie (cirkulující nádorové buňky, volná buněčná DNA) jsou bezpečné metody poskytující unikátní vhled do nádorové biologie jednotlivých pacientů. Cenná data získaná tímto způsobem mohou výrazně zpřesnit diagnostiku, sledování onemocnění či v budoucnu vést k individualizaci terapie [15,16]. Klonální evoluce a diverzita jednotlivých aberací pozorovaná u našeho pacienta je toho příkladem. U pacienta byly identifikovány dvě rozdílné sestřihové mutace v genu *RB1* společně s del(13q14), což vedlo k bialelické inaktivaci. Bialelické inaktivace genu *RB1* jsou u mnohočetného myelomu velmi vzácné (4 %) a jsou spojeny se špatnou prognózou [17]. Stejně tak buňky kostní dřeně i plazmocy-

tomu hrudníku sdílí ztrátu heterozygotnosti oblasti 17p [18], avšak nemají mutaci v genu *TP53*. Zajímavým zjištěním je také skutečnost, že rezistentní tkáň plazmocytomu ve sternu představuje odlišnou evoluční větev – postrádá uvedené změny v genu *RB1*, avšak zachovává mutaci *BRAF*<sup>V600E</sup>, kterou sdílí s primárním klonem. Tento pacient tak představuje konkrétní důkaz toho, že se nádorové subklony mohou vyvíjet nezávisle, přizpůsobovat se selektivnímu tlaku léčby a vytvářet nové genetické profily, které určují jejich rezistenci a schopnost proliferace. Standardními vyšetřeními bohužel tuto dynamiku nejsme schopni zjistit, popsat, a tím pádem ani jakkoli ovlivnit.

Léčba MM založená na molekulárním profilu pacienta si do standardního portfolia teprve hledá cestu. Stávající léčba MM zaměřená obecně na plazmatické buňky má vysokou účinnost a u velké většiny pacientů jsme schopni zklidnit několik aktivit onemocnění. Standardní portfolio léčby MM má také relativně nízkou a akceptovatelnou to-



xicitu [19,20]. Další důležitou limitací je nedostatek dat týkajících se kombinované terapie se stávajícími standardními režimy. Zatím neexistují klinické studie, které by jednoznačně prokázaly, zda inhibitory MAPK dráhy dokážou zlepšit výsledky současně používaných protokolů či alespoň překonat rezistenci na standardní léčebné modalitě. Dosavadní výsledky však naznačují, že kombinovaná léčba těmito inhibitory vykazuje vyšší účinnost než monoterapie [9,13].

Panelové NGS sekvenování bylo u mnohočetného myelomu zařazeno do doporučené prognostické stratifikace teprve nedávno [21], zatímco dříve se spoléhalo primárně na I-FISH [4]. NGS však umožňuje detekci dalších vysoce rizikových alterací, jako jsou bialelické inaktivace nádorových supresorů nebo komplexní strukturní změny jako chromotripse [7]. Jeho širší využití by mohlo otevřít cestu ke kombinovaným režimům (např. s MAPK inhibitory) či umožnit sledování pomocí cfDNA např. u pacientů s asekrečním MM či EMD. Pro rozvoj precizní medicíny v myelomu je proto rutinní implementace NGS analýz zásadní.

## Závěr

Personalizovaná léčba založená na molekulárním profilu pacienta si v případě MM teprve hledá cestu do rutinní klinické praxe. Dosavadní výsledky léčby inhibitory *BRAF* a *MEK* ukazují vyšší účinnost kombinované terapie oproti monoterapii *BRAF* inhibitory, avšak medián přežití bez progresu zůstává stále omezený. Přesto tyto léky mohou přinést nádeji pro silně předléčené pacienty s MM.

## Poděkování

Autoři studie by touto formou rádi poděkovali pacientovi a jeho rodině za souhlas s publikací tohoto případu. Dále všem, kteří se podíleli na péči věnované tomuto pacientovi.

## Dedikace

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

## Literatura

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 97(8): 1086–1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
2. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014; 99(2): 360–364. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
3. Moreau P, Mateos MV, Goldschmidt H et al. Outcomes of patients with extramedullary disease in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma from the Pooled LocoMMotion and MoMMent studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25(9): 646–655.e1. doi: 10.1016/j.clml.2025.03.014.
4. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *J Clin Oncol* 2022; 40(29): 3406–3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
5. Li S, Fu J, Yang J et al. Targeting the GCK pathway: a novel and selective therapeutic strategy against RAS-mutated multiple myeloma. *Blood* 2021; 137(13): 1754–1764. doi: 10.1182/blood.2020006334.
6. Lavacchi D, Roviello G, D'Angelo A. Tumor-agnostic treatment for cancer: when how is better than where. *Clin Drug Investig* 2020; 40(6): 519–527. doi: 10.1007/s40261-020-00915-5.
7. Navrkalova V, Plevova K, Hynst J et al. Lymphoid NeXt-Generation Sequencing (LYNX) panel: a comprehensive capture-based sequencing tool for the analysis of prognostic and predictive markers in lymphoid malignancies. *J Mol Diagn* 2021; 23(8): 959–974. doi: 10.1016/j.jmoldx.2021.05.007.
8. Giesen N, Chatterjee M, Scheid C et al. A phase 2 clinical trial of combined BRAF/MEK inhibition for BRAFV600E-mutated multiple myeloma. *Blood* 2023; 141(14): 1685–1690. doi: 10.1182/blood.2022017789.
9. Raab MS, Lehnert N, Xu J et al. Spatially divergent clonal evolution in multiple myeloma: overcoming resistance to BRAF inhibition. *Blood* 2016; 127(17): 2155–2157. doi: 10.1182/blood-2015-12-686782.

10. Gouda MA, Subbiah V. Precision oncology for BRAF-mutant cancers with BRAF and MEK inhibitors: from melanoma to tissue-agnostic therapy. *ESMO Open* 2023; 8(2): 100788. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.100788.
11. Annunziata CM, Hernandez L, Davis RE et al. A mechanistic rationale for MEK inhibitor therapy in myeloma based on blockade of MAF oncogene expression. *Blood* 2011; 117(8): 2396–2404. doi: 10.1182/blood-2010-04-278788.
12. Raju N, Chau I, Hyman DM et al. Vemurafenib in patients with relapsed refractory multiple myeloma harboring BRAFV600 mutations: a cohort of the histology-independent VE-BASKET study. *JCO Precis Oncol* 2018; 2: PO.18.00070. doi: 10.1200/PO.18.00070.
13. Schjesvold F, Paiva B, Ribrag V et al. Cobimetinib alone and plus venetoclax with/without atezolizumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023; 23(1): e59–e70. doi: 10.1016/j.clml.2022.10.006.
14. Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: a multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015; 51(18): 2792–2799. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.022.
15. Mack EKM, Hartmann S, Ross P et al. Monitoring multiple myeloma in the peripheral blood based on cell-free DNA and circulating plasma cells. *Ann Hematol* 2022; 101(4): 811–824. doi: 10.1007/s00277-022-04771-5.
16. Rasche L, Schinke C, Maura F et al. The spatio-temporal evolution of multiple myeloma from baseline to relapse-refractory states. *Nat Commun* 2022; 13(1): 4517. doi: 10.1038/s41467-022-32145-y.
17. Maura F, Rajanna AR, Ziccheddu B et al. Genomic classification and individualized prognosis in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2024; 42(11): 1229–1240. doi: 10.1200/JCO.23.01277.
18. Pawlyn C, Loehr A, Ashby C et al. Loss of heterozygosity as a marker of homologous recombination in multiple myeloma: a role for PARP inhibition? *Leukemia* 2018; 32(7): 1561–1566. doi: 10.1038/s41375-018-0017-0.
19. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2024; 391(17): 1597–1609. doi: 10.1056/NEJMoa2400712.
20. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6): 495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
21. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2025; 43(24): 2739–2751. doi: 10.1200/JCO-24-01893.