

## Resistenz gegenüber BCMA-gerichteter CAR T-Zell-Therapie

### Anamnese

- 41 Jahre alter Patient mit multiplem Myelom
- Hochrisikoerkrankung (17p Deletion, Stadium R-ISS III)
- Primär ungünstiger Verlauf mit unzureichendem Therapieansprechen auf Erstlinientherapie (Daratumumab/ Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason = Dara-VTD), dann Erreichen einer Remission nach intensiver Chemotherapie + Carfilzomib (Kd-PACE) und Hochdosischemotherapie mit Melphalan
- Im Rezidiv Nachweis eines komplex-aberranten Karyotyps mit Monosomie 16 (*TNFRSF17* auf Chromosom 16 lokalisiert), Einschluss in klinische Studie zu CAR-T-Zell Therapie mit BCMA als Zielantigen (CARTITUDE-4). Partielle Remission nach CAR-T-Zell Therapie, jedoch ca. 4 Monate nach Therapie fulminantes Rezidiv mit rasch steigendem Paraprotein

### WGS & WTS Ergebnisse

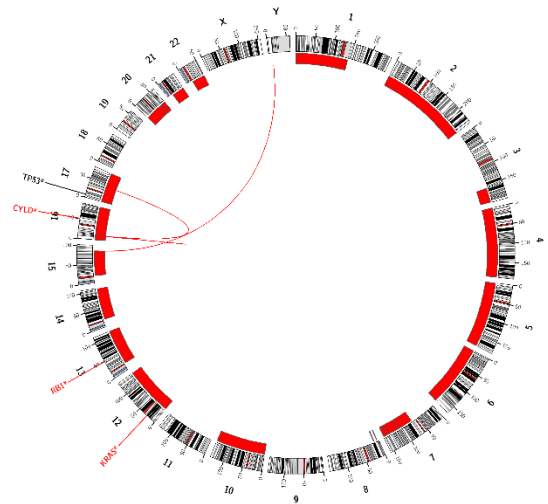
**Indikation:** genomischer Status *TNFRSF17* zur Überprüfung einer Resistenz gegenüber BCMA-gerichteter Therapie

#### WGS-Befund (Genomsequenzierung):

- **Mutationen (SNV):** *CYLD* (Tier 1), *KRAS* (Tier 1), *RB1* (Tier 1), *TP53* (Tier 2)
- **Kopienzahlveränderungen (CNV) > 1 Mb:** hyperhaploider Chromosomensatz mit Monosomien der Chromosomen 1, 2, 4, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21 und 22, weitere CNV der Chromosomenregionen 1q, 3q, 7q, 8p und 15q
- **Kopienzahlveränderungen (CNV) < 1 Mb:** 16p Deletion (homozygote *TNFRSF17* Deletion)
- **Strukturelle Veränderungen (SV):** SV der Chromosomen Y und 15, SV der Chromosomen 16 und 17, (*GPATCH8::SNX29* Rearrangement)

#### WTS- Befund (Transkriptomanalyse):

- **Fusionen:** *GPATCH8::SNX29*
- **Expression:** deutlich reduzierte *TNFRSF17* Expression



Circos-Plot Darstellung des WGS-Befunds. Kopienzahlveränderungen sind in rot (Verlust) und hellblau (Zugewinn) dargestellt. Strukturelle Veränderungen sind durch rote Verbindungslinien gekennzeichnet.

### Therapie-Entscheidung

**Resistenzmechanismus bzw. Grund für das Therapieversagen der CAR-T-Zell Therapie:** Nachweis einer bi-allelischen *TNFRSF17* Deletion und somit definitiver Ausschluss einer erneuten BCMA-gerichteten Therapieoption im weiteren Behandlungsverlauf