

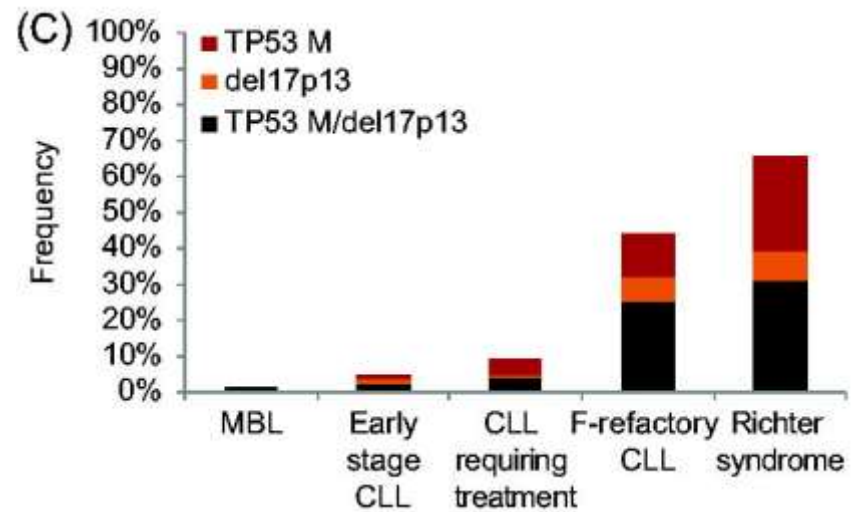
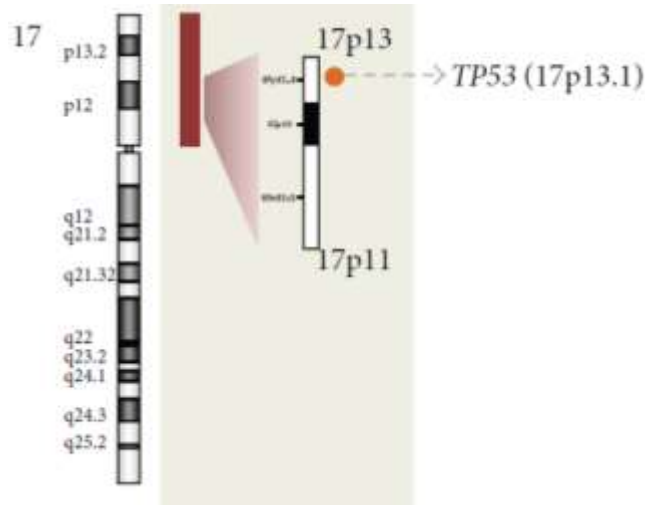
Impact pronostique des diverses anomalies chromosomiques entraînant la délétion 17p dans la leucémie lymphoïde chronique. Une étude du GFCH

Coordonnatrices : Florence Nguyen-Khac, Elise Chapiro

Elise Chapiro
SFH 15 mars 2017

Perte du bras court du chromosome 17 dans la LLC

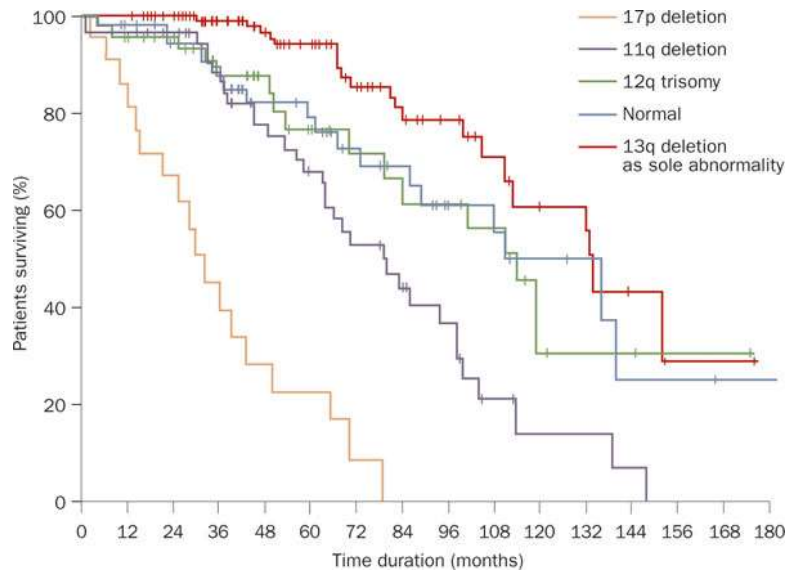
- Anomalie rare au diagnostic (<10%), **plus fréquente à la rechute et chez les patients réfractaires** (~40%)
- **Résulte d'anomalies chromosomiques variées** : délétion, translocations, anneaux, isochromosomes...
- Inclut le **gène *TP53***, qui est muté sur l'autre allèle dans ~80% des cas
- **Complexité génomique élevée**



Délétion 17p : facteur pronostique majeur

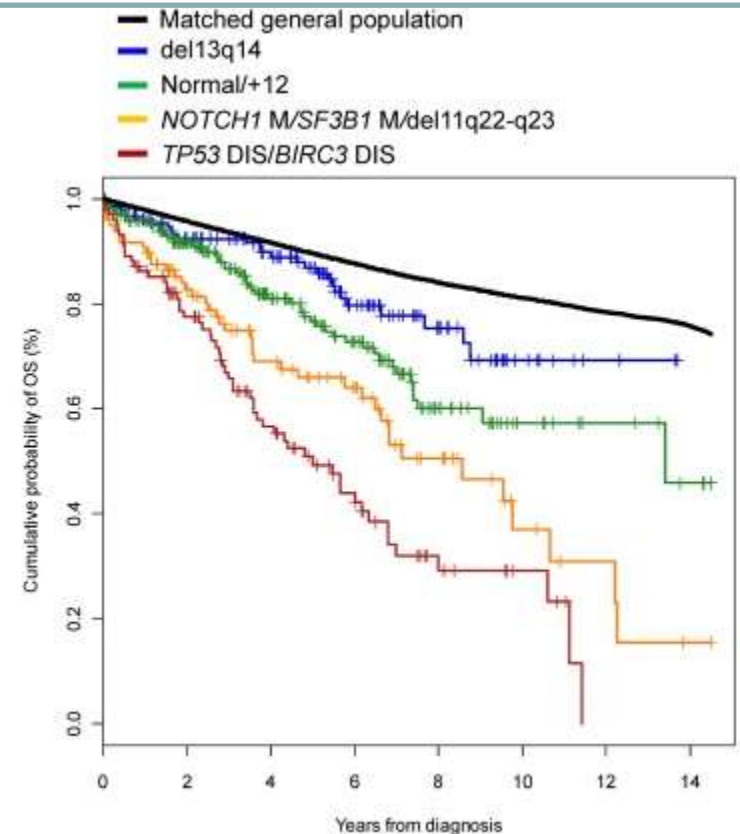
- Confère une **résistance aux traitements** classiques à base de fludarabine
- **Facteur pronostique indépendant**, associé à une survie raccourcie

A l'ère de la FISH



Döhner, NEJM, 2000

A l'ère de la découverte des mutations récurrentes



Rossi, Blood, 2013

Objectifs et Méthodes

- **Questions posées**
 - Le type d'anomalie chromosomique aboutissant à une délétion 17p peut-il influencer le pronostic ?
 - Quel est l'impact pronostique des anomalies additionnelles ?
- **Etude rétrospective multicentrique : LLC avec délétion 17p incluant le gène *TP53*, avec un caryotype informatif**
 - Collecte des données cliniques et biologiques
 - Revue des caryotypes par les membres du GFCH
 - Analyse statistique :
 - courbes de Kaplan-Meier
 - Temps jusqu'au 1^{er} traitement (TTFT) : temps entre le diagnostic et le 1^{er} traitement (ou les dernières nouvelles)
 - Survie globale (OS) : temps entre le diagnostic et le décès (ou les dernières nouvelles)
 - Analyse univariée (log-rank test) et multivariée (modèle de régression de Cox)

Caractéristiques cliniques

- **195 patients inclus**

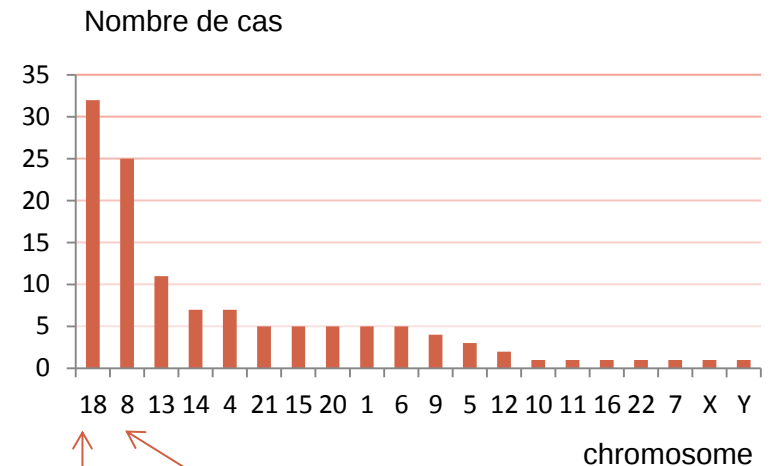
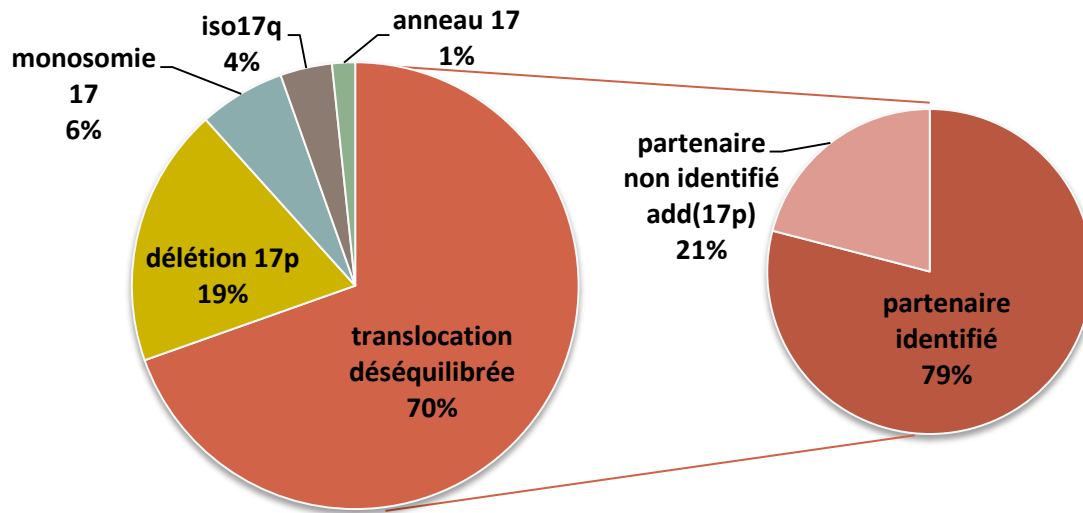
Ratio H/F	1,9
Age au diagnostic, médiane [min-max]	63 ans [33-88]
Stade de Binet au diagnostic (n=169)	
A	100 (60%)
B	48 (28%)
C	21 (12%)
Temps de suivi, médiane [min-max] (n=183)	70 mois [0-401]
Nombre de patients traités (n=182)	158 (87%)
Nombre de lignes de traitement, médiane [min-max] (n=179)	2 [1-10]
Survie sans traitement (TTFT), médiane $\pm$ SE (n= 165)	13 mois $\pm$ 4,48
Survie globale (OS), médiane $\pm$ SE (n=177)	179 mois $\pm$ 40,6
17p- présente avant traitement (n=124)	97 (78%)

Données cytogénétiques

	Cohorte (n=195)
Nombre d'anomalies 17p	
1	162 (83%)
2	25 (13%)
3 ou plus	8 (4%)
17p- isolée au caryotype	28 (14%)
Caryotype complexe	140 (72%)
Nombre d'anomalies, 17p- inclus, médiane [min-max]	4 [1-25]
Caryotype monosomique	90 (46%)
Translocations déséquilibrées (17p- exclus)	121 (63%)
Hiérarchie clonale des anomalies 17p- quand non isolées, n=167	
anomalie primaire	43 (26%)
anomalie secondaire	42 (25%)
même clone	64 (38%)
clone indépendant	18 (11%)
% de cellules avec délétion <i>TP53</i> (FISH), médiane [min-max]	70 [3-100]

Types d'anomalies 17p

240 anomalies 17p sur les 195 patients

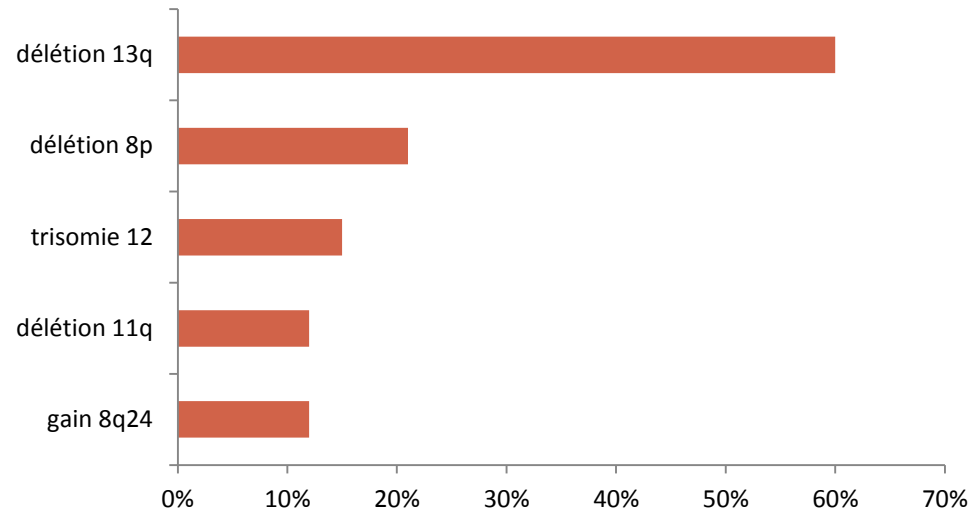


dic/der(17;18) : 13%

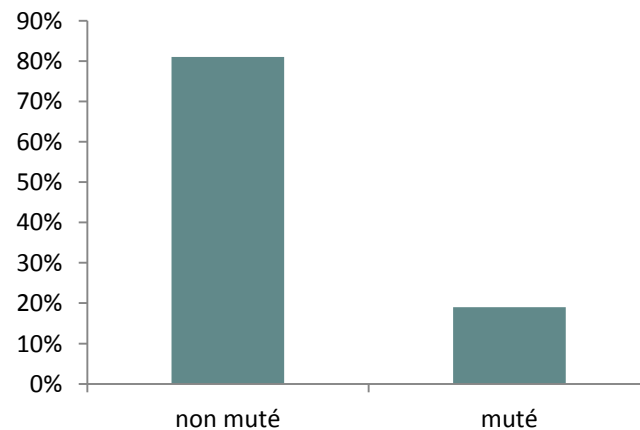
Chromosome 8 : 11%
del8p (n=17)
gain8q (n=6)
del8q (n=3)

Anomalies additionnelles et statut mutationnel *IGHV*

Caryotype (+/-FISH)
n=195

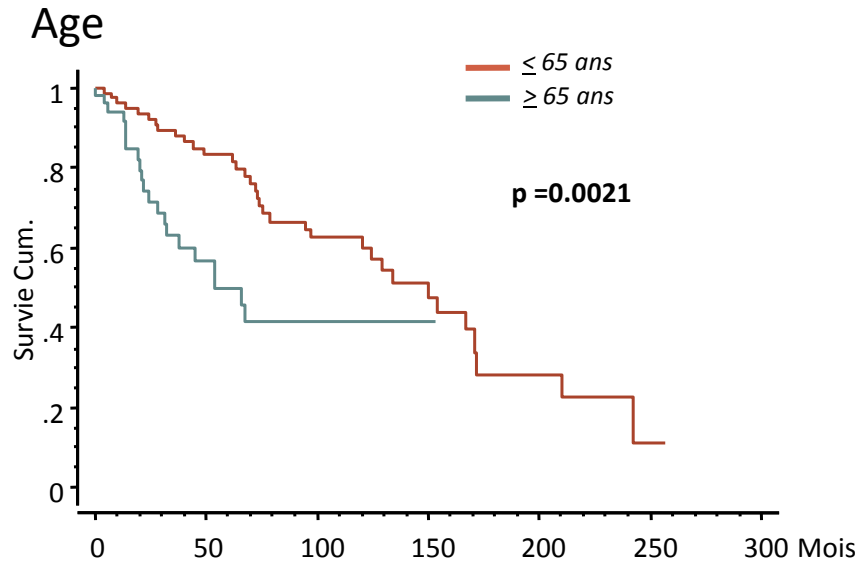


Statut
mutationnel *IGHV*
n=47

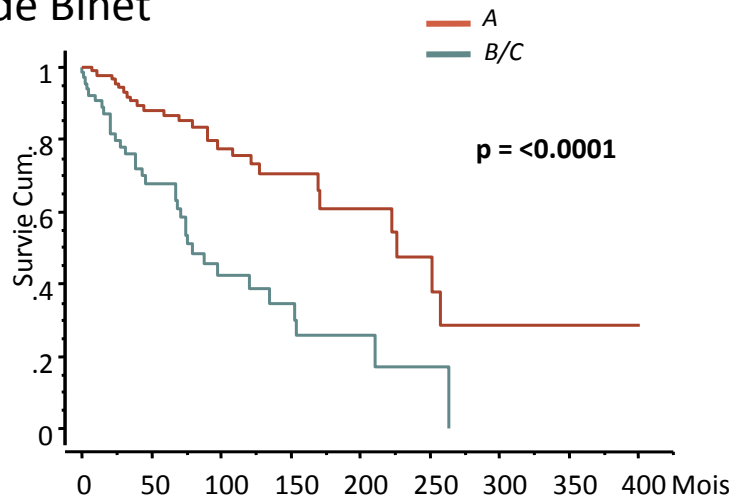


L'âge, le stade et le statut *IGHV* restent des facteurs pronostiques dans le sous-groupe des LLC 17p-

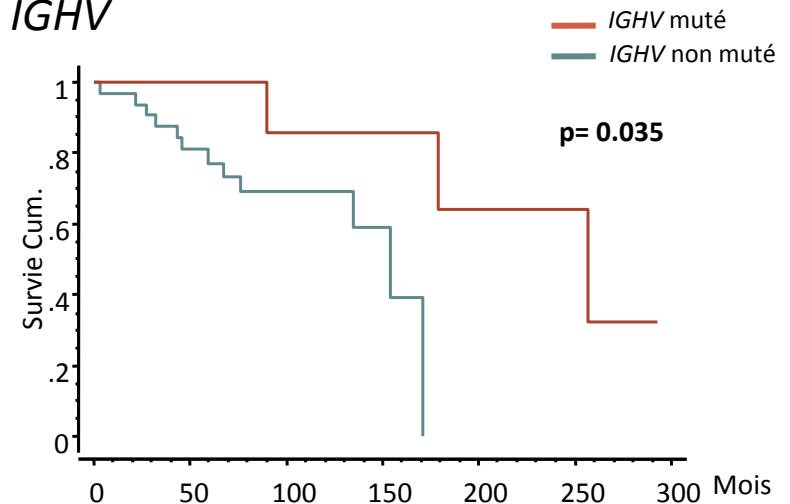
OS



Stade Binet



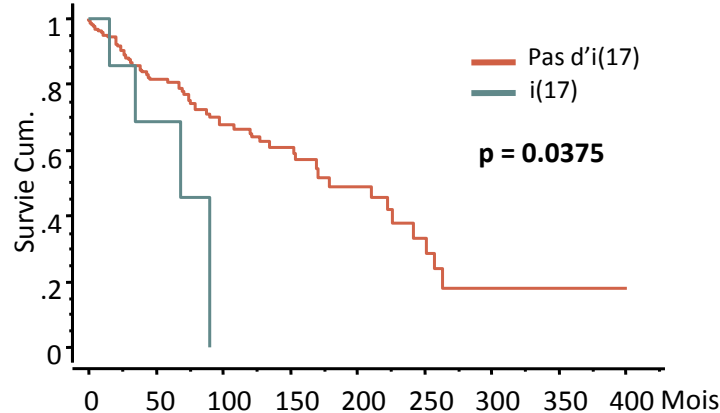
IGHV



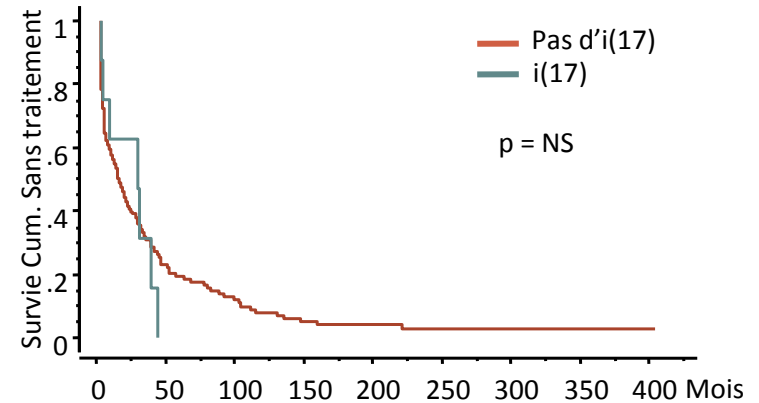
Valeur pronostique du type d'anomalie 17p

i(17)(q10)

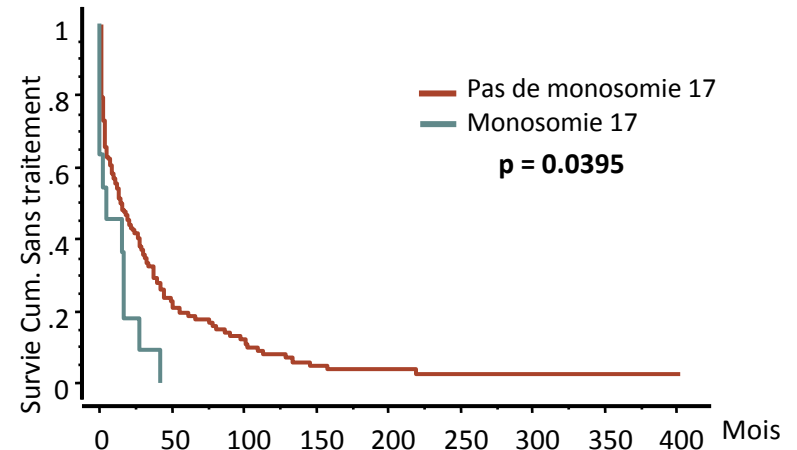
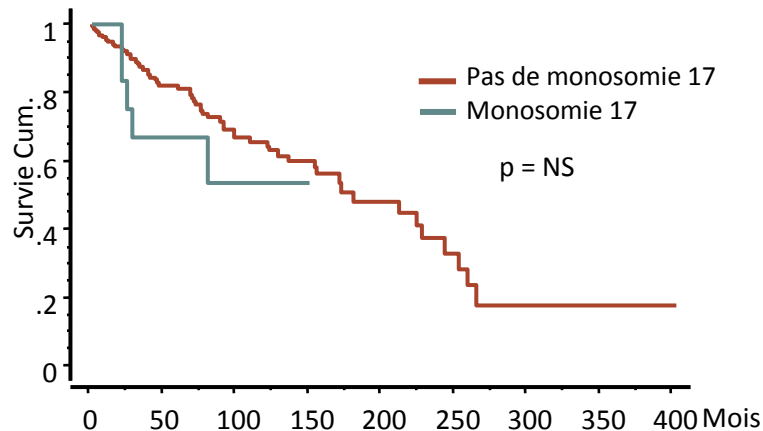
OS



TTFT



Monosomie 17

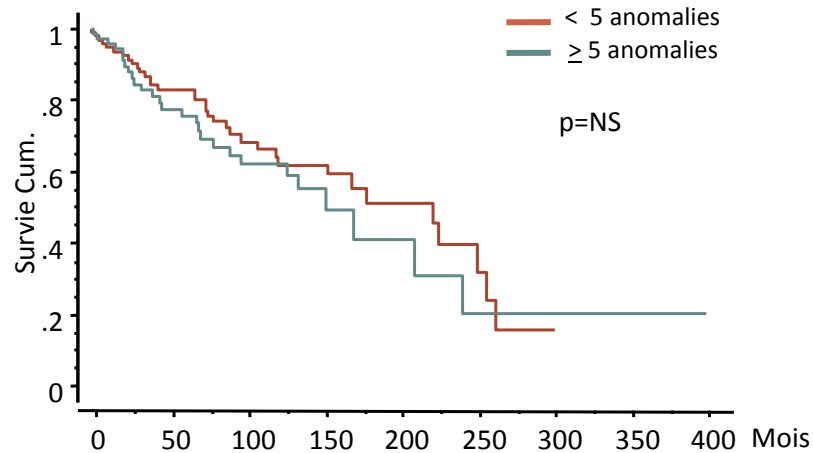


Pas d'impact des autres types d'anomalies 17p

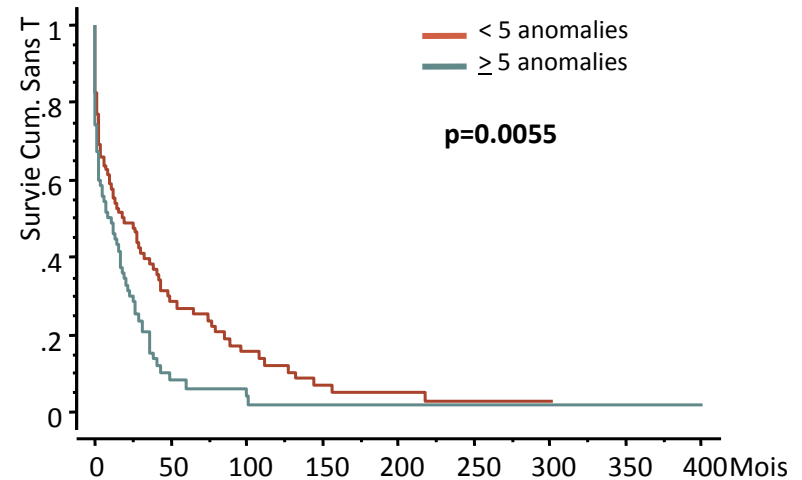
Impact pronostique des anomalies additionnelles

OS

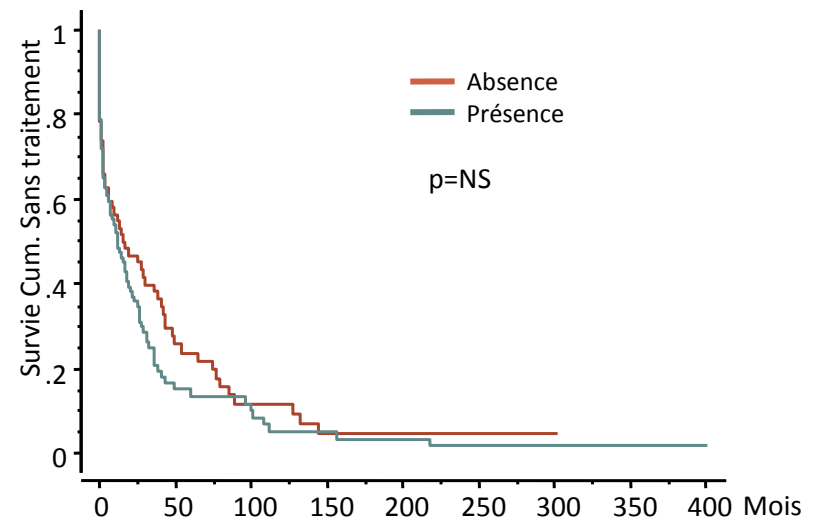
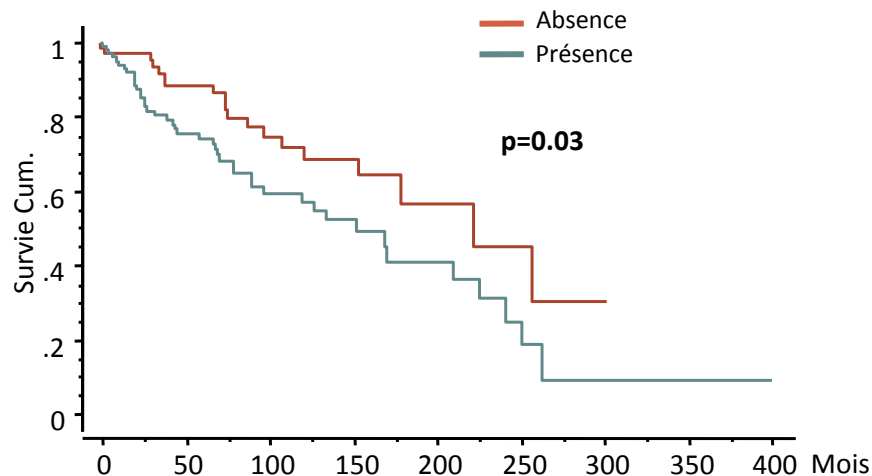
Nombre total d'anomalies



TTFT



Translocations déséquilibrées (hors anomalie 17p)



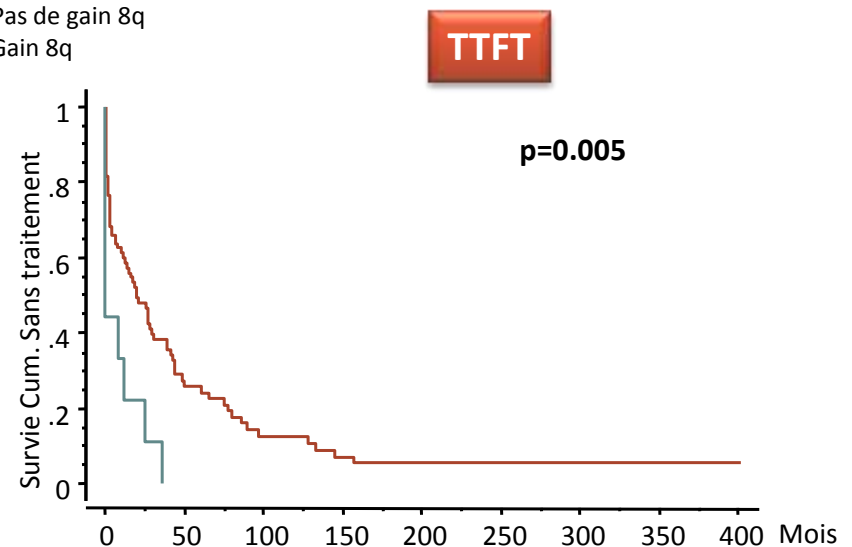
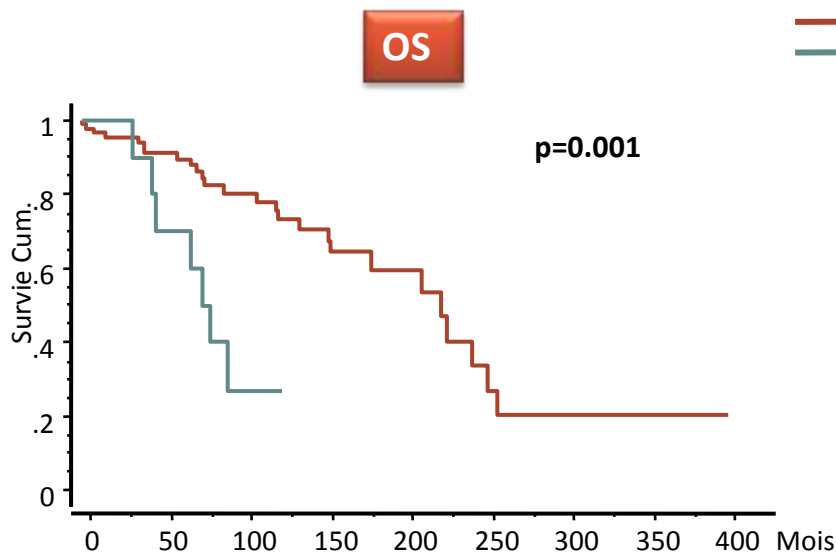
Anomalies du chromosome 8 associées

-délétion 8p : 21%

Association significative avec caryotype complexe (87% vs. 66%, $p=0,01$)

Pas d'impact sur la TTFT et l'OS

-Gain 8q24 : 12% (gain d'une ou plusieurs copies du gène *MYC* dans tous les cas testés, $n=7$)



Analyse multivariée

OS

Covariables	HR	IC à 95 %	p
Gain 8q24	3.4234	1.3068 - 8.9684	0.0123
i(17)(q10)	1.8314	0.3749 - 8.9467	NS
Translocations déséquilibrées	1.2183	0.5992 - 2.4772	NS

TTFT

Covariables	HR	IC à 95 %	p
Gain 8q24	2.4538	1.1931 - 5.0466	0.0147
Monosomie 17	1.637	0.3974 - 6.7438	NS
Nombre total d'anomalies ≥ 5	1.2876	0.7936 - 2.0890	NS

Comparaison avec les données de la littérature

Impact pronostique du gain 8q24 (incluant le gène *MYC*)

- ~ 5% dans la population générale des LLC
- association à OS et/ou TTFT raccourcies selon les études
(Brown et al., 2012 ; Houldsworth et al., 2013)
- Dans les LLC 17p- : impact du gain 8q sur TTFT et OS uniquement en univarié
(Blanco et al., Oncotarget, 2016, n=101 LLC avec anomalie TP53)

Dans notre cohorte, pas d'impact

- Dic/der(17;18) (Woyach, BJH, 2010)
- Caryotype complexe (≥ 3 anomalies) (Blanco et al., Oncotarget, 2016)
- Délétion 8p (Blanco et al., Oncotarget, 2016)
- % de cellules avec délétion *TP53* ($\geq 25\%$, Delgado et al., BJH, 2012 ;
 $\geq 80\%$, Blanco et al., Oncotarget, 2016)
- 17p acquise après traitement (Delgado et al., BJH, 2012)

Conclusion

- **En analyse univariée**, impact négatif sur la survie :
 - isochromosome 17q (OS)
 - Monosomie 17 (TTFT)
 - Complexité génomique ≥ 5 anomalies (TTFT)
 - Translocations déséquilibrées (hors 17p) (OS)
- **En analyse multivariée** : impact négatif du gain 8q24 sur le TTFT et l'OS
 - le gain 8q24 est un facteur indépendant aggravant le pronostic des LLC 17p

Importance de réaliser un caryotype dans le sous-groupe des LLC avec délétion 17p

→ Identification d'anomalies pouvant moduler leur pronostic

Recherche systématique d'un gain 8q24 (FISH MYC) ?

→ Identification d'un sous-groupe de patients avec une maladie particulièrement agressive

Remerciements

GFCH

Stéphanie Struski (Toulouse)
Audrey Bidet (Bordeaux)
Elodie Laharanne (Bordeaux)
Carole Barin (Tours)
Lauren Veronese (Clermont-Ferrand)
Virginie Eclache (Bobigny, AP HP)
Baptiste Gaillard (Reims)
Lucienne Michaud (Leuven)
Christine Lefebvre (Grenoble)
Jean-Baptiste Gaillard (Nîmes)
Christine Terre (Versailles)
Dominique Pen ther (Rouen)
Christian Bastard (Rouen)
Nathalie Nadal (Dijon)
Sandra Fert-Ferrer (Chambéry)
Nathalie Auger (Villejuif)
Catherine Godon (Nantes)

Hôpital Pitié-Salpêtrière

UPMC

Florence Nguyen-Khac

Claude Lesty
Clémentine Gabillaud

Protocole BOMP

Olivier Tournilhac (Clermont-Ferrand)

Protocole Auto-LLC

Laurent Sutton (Chambéry)