

Définition et place du caryotype complexe dans les hémopathies malignes

Florence Nguyen-Khac
Pitié-Salpêtrière, UPMC Paris 6
SFH, Paris, le 15/03/2017

I. Définitions

Caryotype complexe : définition classique : ≥ 3 anomalies

- Inclut les anomalies de structure et de nombre
- Peut varier selon les groupes de travail
Ex : protocole LAM BIG-1 : ≥ 4 anomalies
- « Nouvelle » notion de complexité : **Caryotype monosomique (monosomal)** (*Breems et al., JCO 2008*)
 - 1 perte d'un autosome
 - + soit 1 perte d'un autre autosome
 - soit 1 anomalie de structure

II. Caryotype complexe : intervient dans la prise en charge du patient

1. MDS

Score IPSS (International Prognosis Scoring System)

Score	0	0.5	1	1.5	2
Blastes moelle	< 5%	5 à 10%	—	11 à 20%	21 à 30%
Caryotype	Bon (normal, -Y, del(5q), del(20q))	Intermédiaire ni bon, ni mauvais	Mauvais (complexe ≥ 3 anomalies) ou anomalies du 7	—	—
Cytopénies Hb < 10 g/dL PN < 1.8 G/L PLQ < 100 G/L	0 ou 1	2 ou 3	—	—	—

Greenberg PL., Blood, 1997

Very good (4%*/3%†)

—Y, del(11q)

Good (72%*/66%†)

Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)

Intermediate (13%*/19%†)

del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double
independent clones

Poor (4%*/5%†)

—7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including —7/del(7q),
complex: 3 abnormalities

Very poor (7%*/7%†)

Complex: > 3 abnormalities

Score IPSS-R

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
BM blast, %	≤ 2	—	> 2% - < 5%	—	5%-10%	> 10%	—
Hemoglobin	≥ 10	—	8 - < 10	< 8	—	—	—
Platelets	≥ 100	50 - < 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

Greenberg PL., Blood, 2012

2. LAM adulte

Table 5. 2017 European LeukemiaNet risk stratification by genetics^a

Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD ^{low(c)} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high(c)} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD ^{low(c)} (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) CK ≥ 3 an Complex karyotype,^e monosomal karyotype^f Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high(c)} Mutated <i>RUNX1</i> ^g Mutated <i>ASXL1</i> ^g Mutated <i>TP53</i> ^h

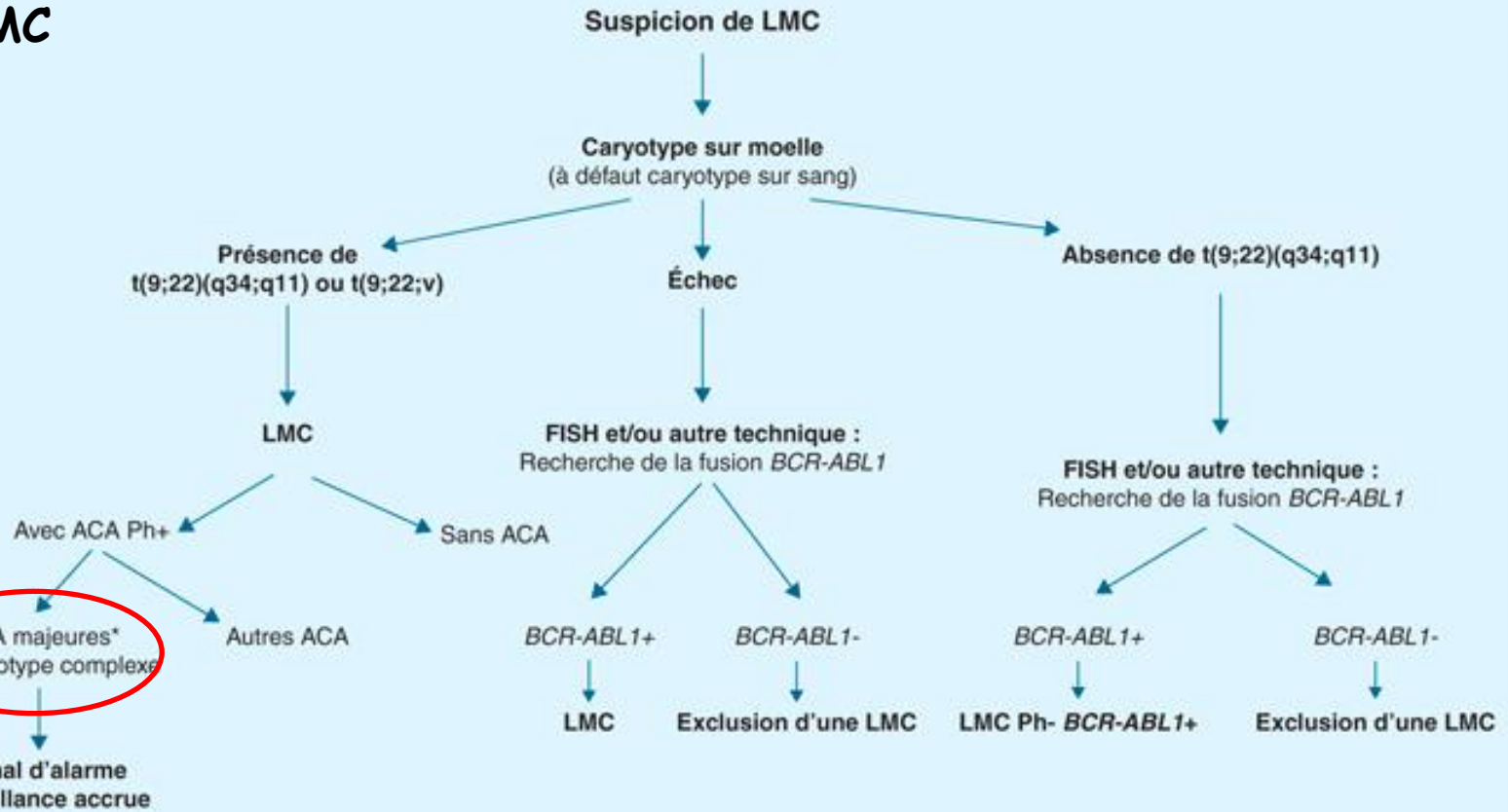
CK: Three or more unrelated chromosome abnormalities in the absence of 1 of the WHO-designated recurring translocations or inversions, that is, t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML with *BCR-ABL1*.

Protocole BIG-1

Classification	Caractéristiques
Risque favorable*	Caryotype normal et mutation <i>NPM1</i> et absence de mutation <i>FLT3</i>-ITD ou ratio <i>FLT3</i>-ITD < 0.10 et MRD2 pour <i>NPM1</i> < 1 % Caryotype normal et mutation <i>CEBPA</i> « bi-allélique » et absence de mutation <i>FLT3</i>-ITD ou ratio <i>FLT3</i>-ITD < 0.10 Une seule cure pour obtenir la première RC*
Risque intermédiaire**	Tous les autres t(3;5)(q21~25;q31~35) t(9;11)(p21~22;q23) t(11;19)(q23;p13) t(6;9)(p23;q34) isolée (en l'absence de <i>FLT3</i>-ITD) Caryotypes complexes non monosomiques
Risque défavorable***	Anomalie 3q [excluant t(3;5)(q21~25;q31~35)] inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) t(6;11)(q27;q23) t(10;11)(p11~13;q23) t(11q23) sauf t(9;11)(p21~22;q23) et t(11;19)(q23;p13) add(5q), del(5q), -5 -7, add(7q)/del(7q) -17/anomalie 17p Caryotype monosomique t(6;9)(p23;q34) et mutation <i>FLT3</i>-ITD

III. Caryotype complexe : autres intérêts

◆ LMC



ITK 2^e génération ?

◆ Lymphome de Burkitt

Caryotype complexe : très rare : diagnostic à rediscuter

IV. Caryotype complexe : place dans la LLC ?

- Caryotype complexe dans la LLC :
nombre d'anomalies : 3 ou plus (5 ou plus)
- Fréquence : environ 20%
en fonction du stade, traitement, des études...
- Associé à des facteurs de mauvais pronostic
 - Statut *IGHV* non muté
 - Expression du CD38
 - Délétion 17p
 - Délétion 11q

Haferlach et al., Leukemia 2007
Baliakas et al., AJH, 2014
Le Bris et al., Hematol Oncol 2016...

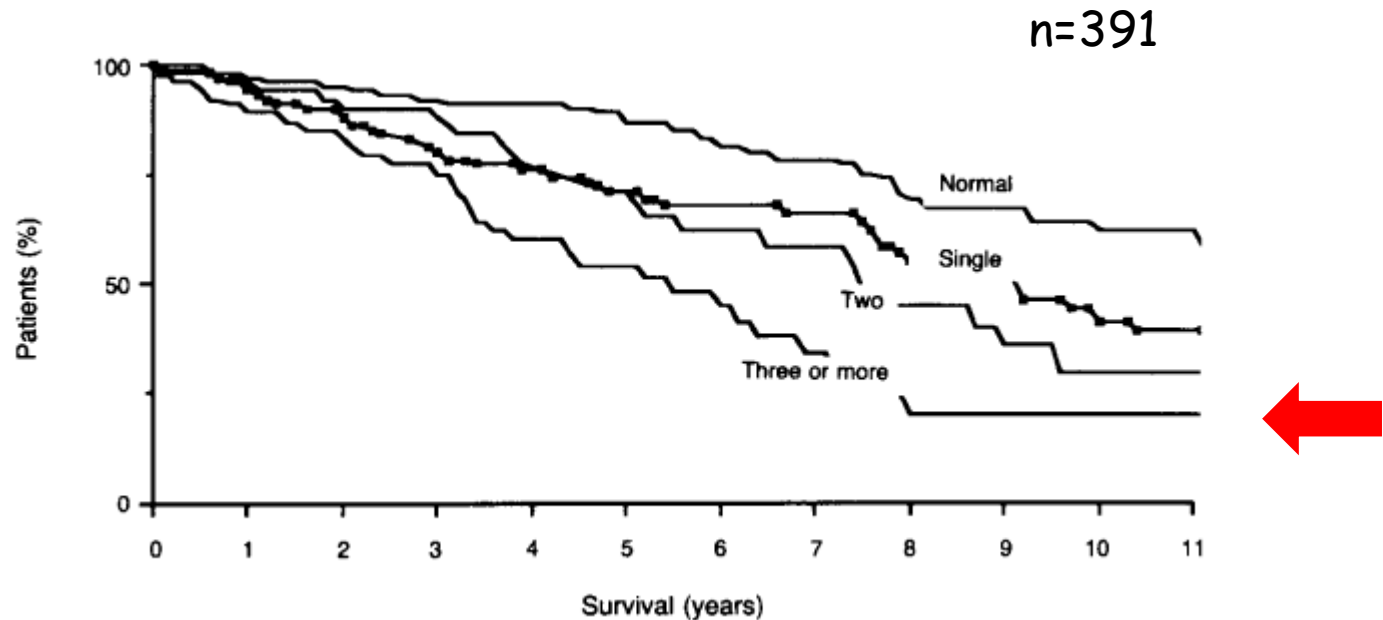
n=1001

Total	Cases with KC, n (%)	Cases without KC, n (%)	p
Clinical Stage			
A	84 (75%)	639 (85%)	0.009
B	18 (16%)	80 (10%)	0.08
C	10 (9%)	35 (5%)	0.05
Not available	45	90	
Gender			
Male	107 (68%)	547 (72%)	ns
Female	50 (32%)	297 (28%)	ns
IGHV genes			
Mutated	40 (50%)	407 (65%)	0.004
Unmutated	41 (50%)	215 (35%)	0.004
Not available	76	222	
Translocation			
Positive	113 (72%)	207 (24%)	<0.001
del11q			
Positive	42 (28%)	95 (12%)	<0.001
del17p			
Positive	34 (28%)	25 (4.2%)	<0.001

I. Etudes non randomisées

I.1. Avant CpG-ODN + IL2

Caryotype complexe (≥ 3 anomalies) : survie diminuée



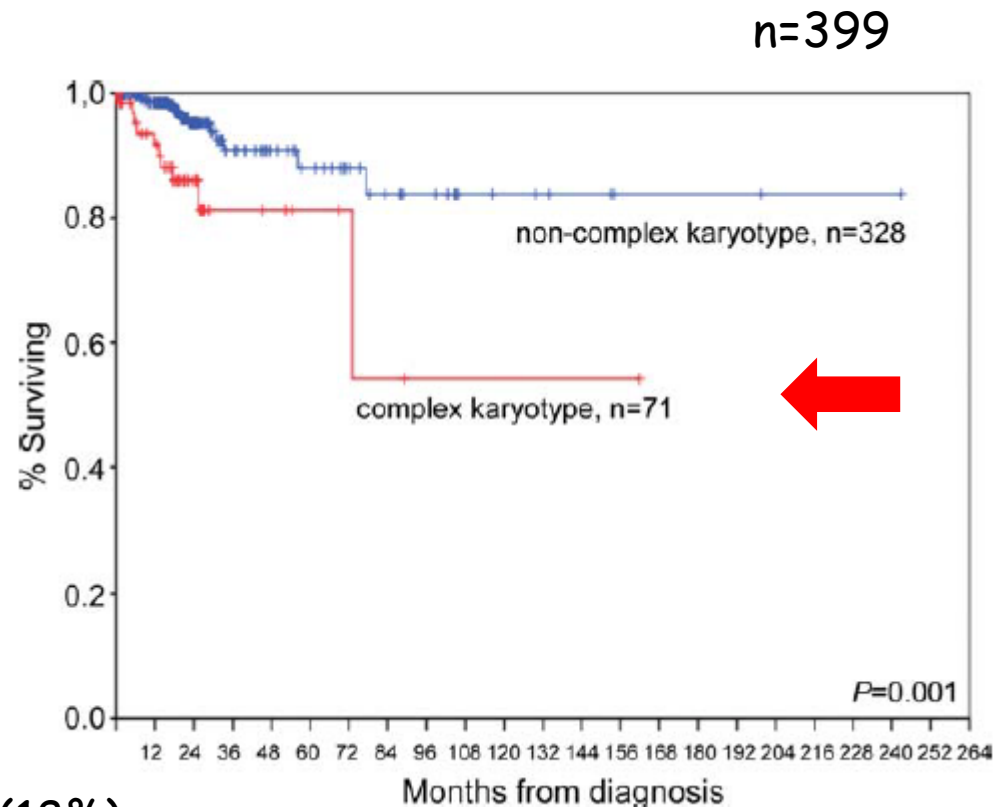
Caryotypes complexes : 53/391 (13%)
(non traités ; 276 (71%) Stade A, 115 (29%) Stades B/C)

I.2. Avec CpG-ODN + IL2

Caryotype complexe (≥ 3 anomalies) : survie diminuée

Mayr et al., Blood 2006

Haferlach et al., Leukemia 2007...



Caryotypes complexes : 71/399 (18%)
(patients non traités)

Haferlach et al., GCC 2010

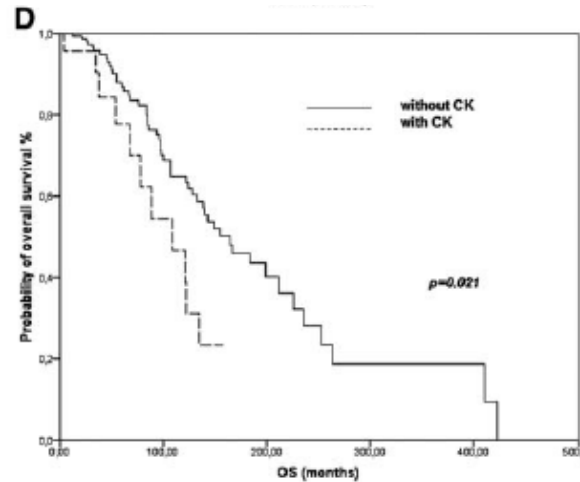
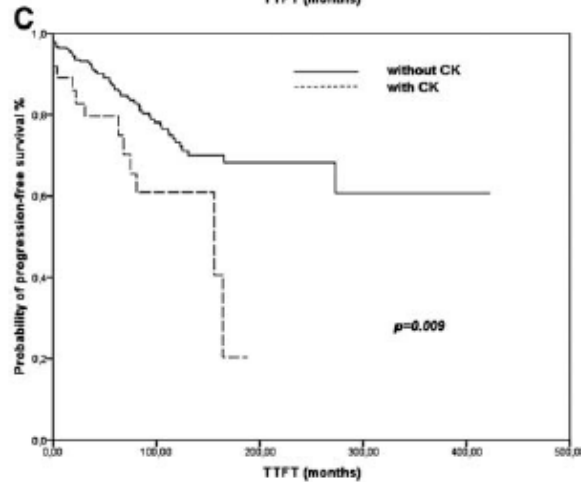
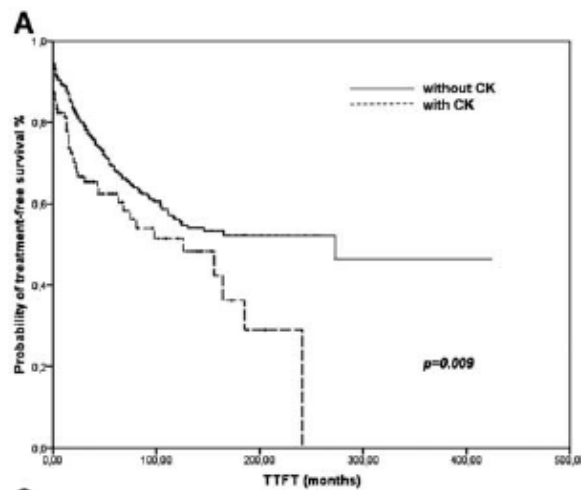
I.3. Caryotype complexe :

- Associé à :
 - un délai jusqu'au premier traitement raccourci (TTFT)
 - une survie plus courte (OS)

Y compris chez les cas avec *délétion 13q isolée en FISH* (OS)

Y compris chez les cas avec *IGHV* mutés (TTFT)

n=1001



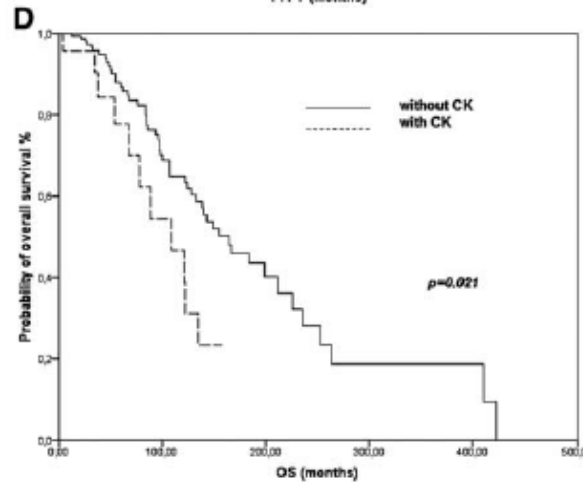
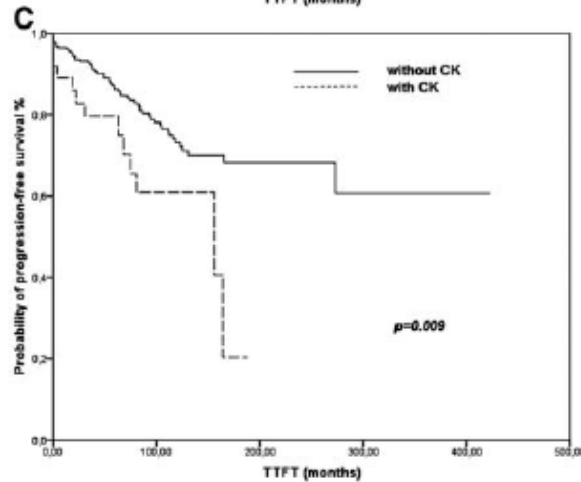
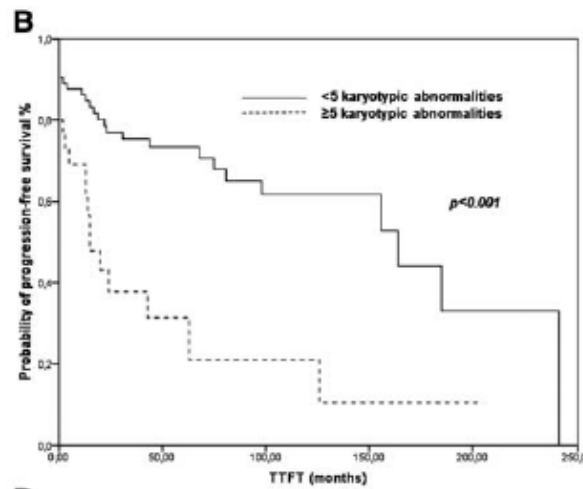
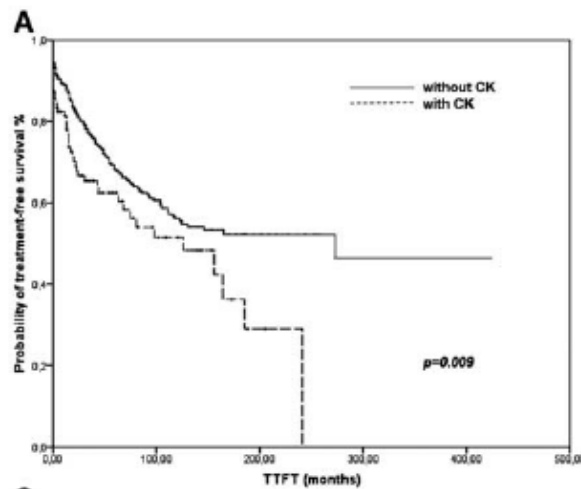
del13q isolée en FISH

IGHV mutés

Caryotypes complexes : 157/1001 (15,7%)
(non traités, 723 (83%) Stades A, 143 (19%) Stades B/C)

n=1001

≥ 5 anomalies
parmi les caryotypes complexes



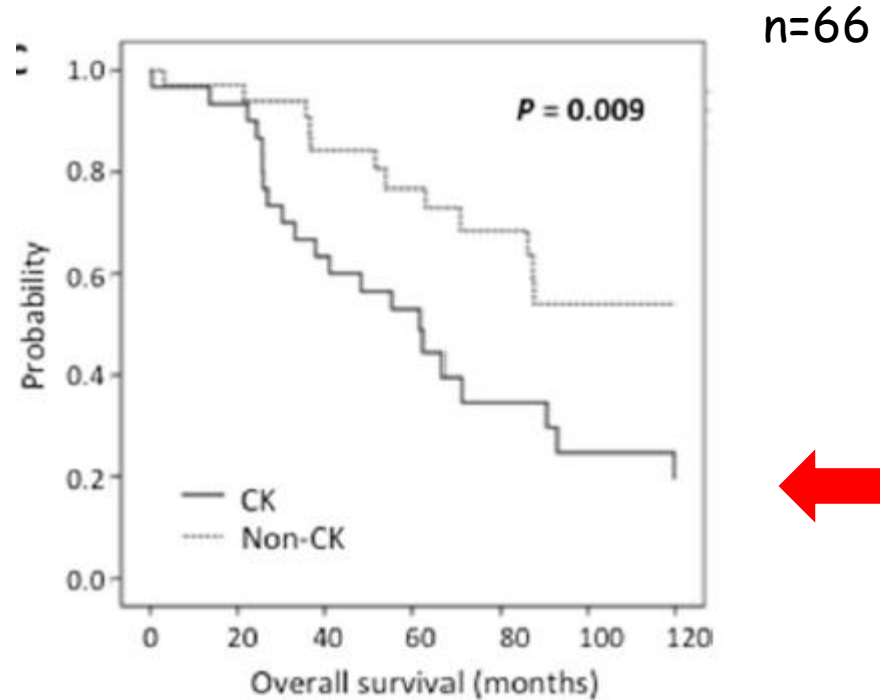
del13q isolée en FISH

IGHV mutés

Caryotypes complexes : 157/1001 (15,7%)
(non traités, 723 (83%) Stades A, 143 (19%) Stades B/C)

- Aggrave le pronostic des LLC avec *TP53* altéré

Caryotypes complexes : 53/66 (80,3%)



Blanco et al., Oncotarget 2016

Chapiro et al. Etude du GFCH. Résultats non publiés

Caryotypes complexes : 141/195 (72%)

≥ 5 anomalies : temps entre diagnostic et 1er traitement raccourci

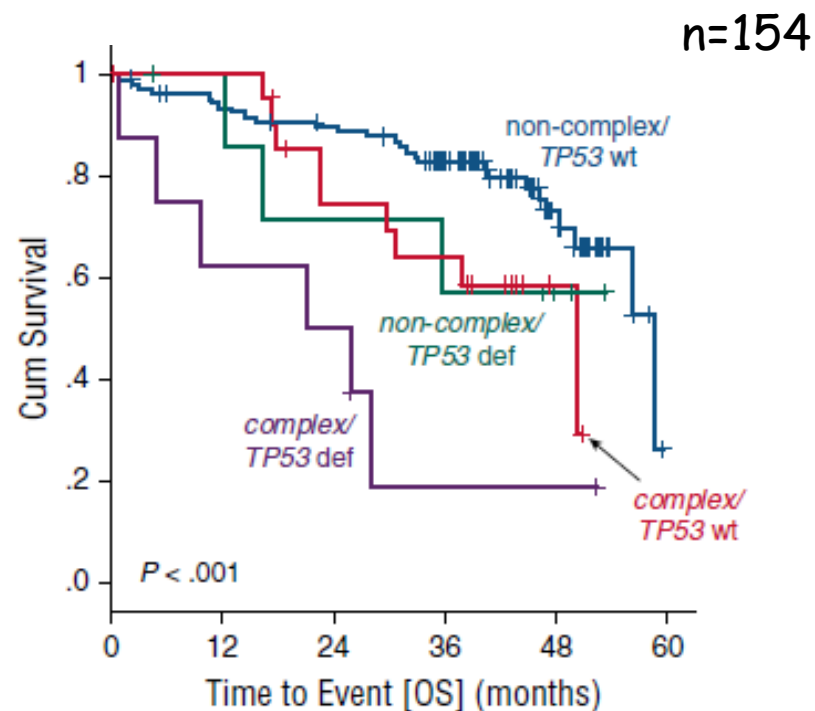
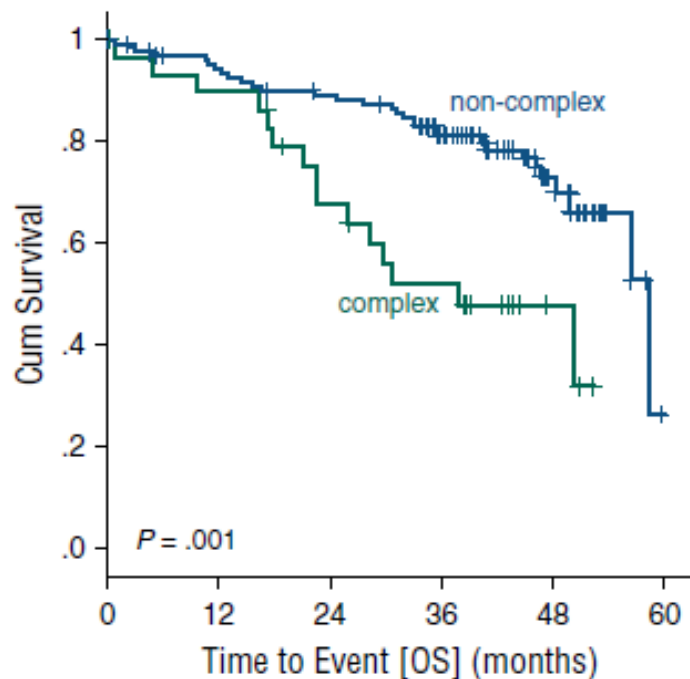
II. Etudes randomisées

II.1. Après chloraminophène/chloraminophene-rituximab ou -obinutuzumab

154 patients ; 19,5% caryotypes complexes
(patients non traités, mais ayant besoin d'un traitement,
23% stades A, 77% stades B/C)

n=154

Variable	HR	95% CI		P value
		Lower	Upper	
Multivariate Cox regression for PFS				
Clb-R vs Clb	0.385	0.217	0.684	.001
Clb-G vs Clb	0.149	0.081	0.274	<.001
Unmutated <i>IGHV</i>	3.278	2.081	5.163	<.001
Del(17p) and/or <i>TP53</i> ^{mut}	3.079	1.550	6.116	.001
Multivariate Cox regression for OS				
β2M >3.5 mg/L	1.879	1.020	3.459	.043
Complex karyotypes	2.682	1.366	5.264	.004
Unmutated <i>IGHV</i>	3.061	1.482	6.321	.003
<i>POT1</i> ^{mut}	3.997	1.581	10.106	.003
Binet C vs A/B	4.251	2.193	8.240	<.001



Caryotype complexe : facteur indépendant pour la survie globale
Caryotype complexe + anomalies TP53 : survie encore plus courte

II.2. Protocoles nationaux

	AUTOLLC <i>Sutton et al.</i> (Blood 2011) n = 241 Stades B/C	CLL2007FMP <i>Lepretre et al.</i> (Blood 2012) n = 165 Stades B/C non del17p	CLL2007SA <i>Darigeas et al.</i> (Leuk Lymph 2015) n = 409 Stades B/C non del17p	BOMP <i>Guieze et al.</i> (Blood 2015) n = 74 Rechutes
Caryotypes anormaux	117/198 (59%)	80/126 (63%)	253/361 (70%)	51/63 (81%)
Caryotypes complexes	36/198 (18%)	14/126 (11%)	66/361 (18%)	28/63 (44,5%)

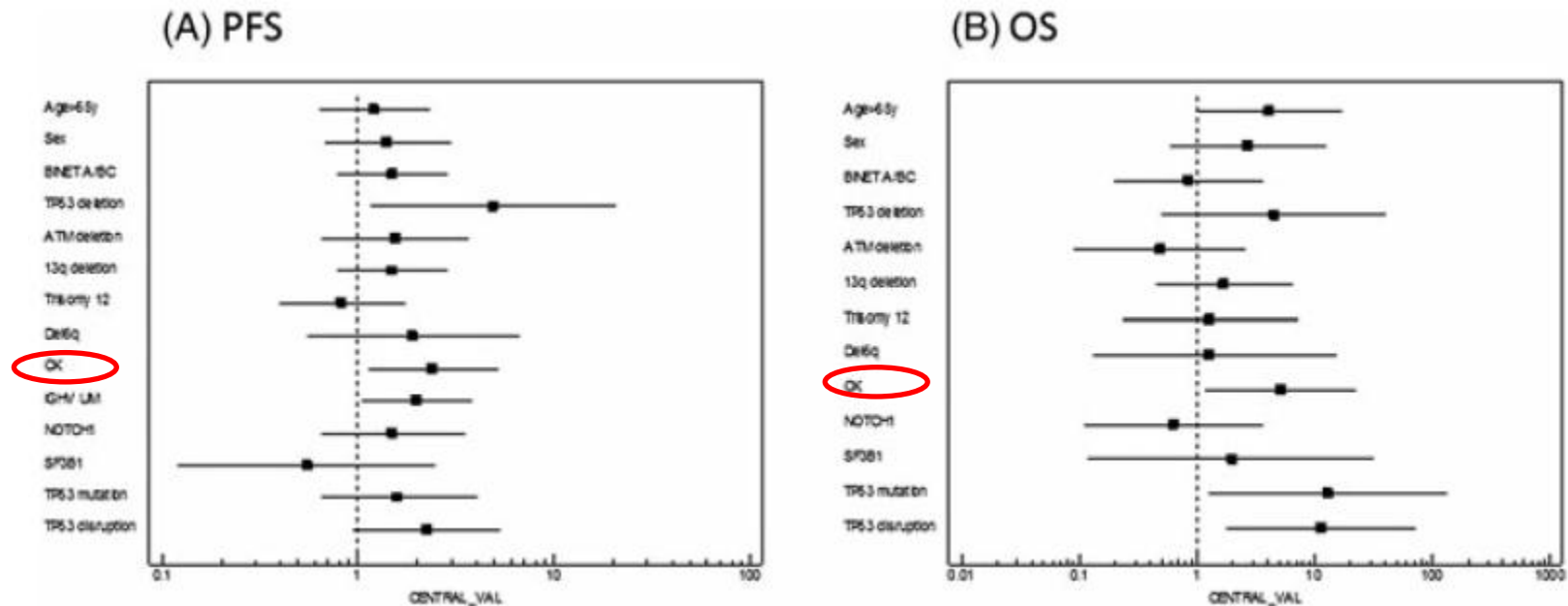
AUTOLLC (mini-CHOP + F ± autogreffe) : caryotype complexe : absence d'impact
Autres (FCR/FCCam ; rechutes...) : en cours d'analyse

III. « traitements homogènes »

III. 1. Après RFC en 1ere ligne (n=110)

Caryotypes complexes : 38/110 (34%)

(patients non traités, mais ayant besoin d'un traitement)



- en univarié

Caryotype complexe, anomalies *TP53*, *IGHV* non muté : PFS et OS diminuées

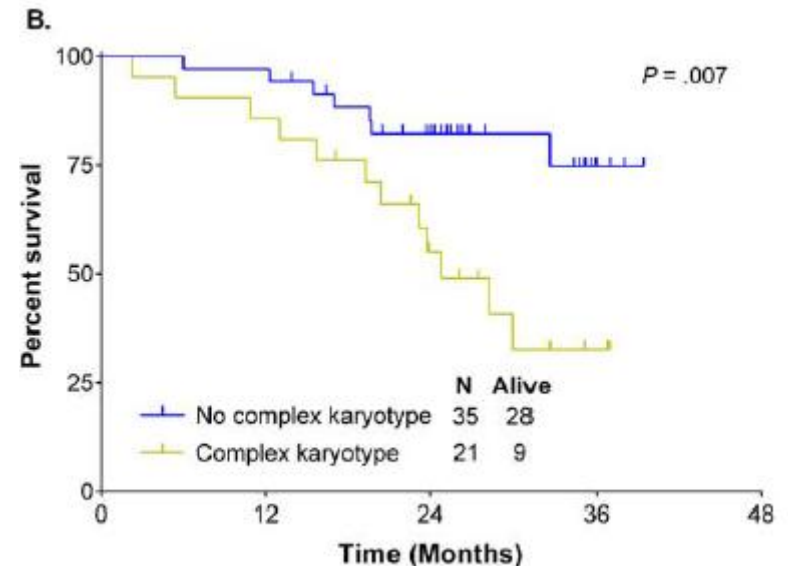
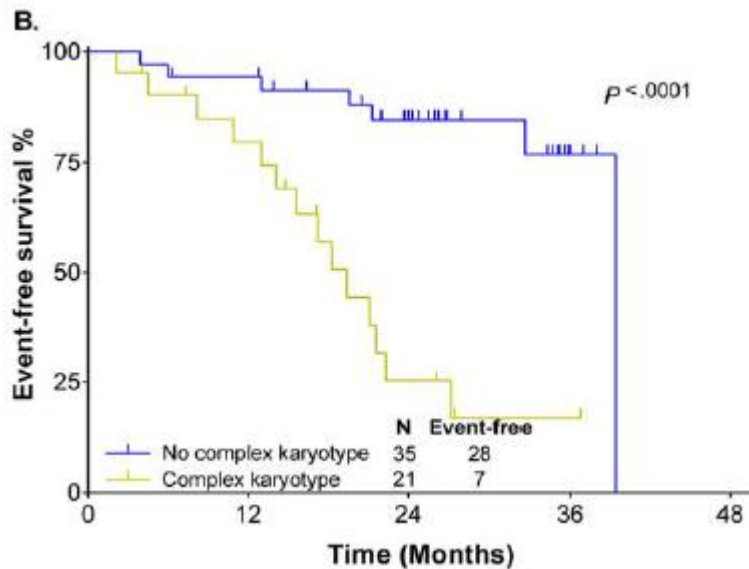
-en multivarié, seuls le **caryotype complexe** et les **anomalies *TP53*** restent associés à une diminution de la PFS ($P = .005$ and $P = .001$, respectivement) et de l'OS ($P = .03$ and $P = .001$, respectivement)

III.2. Après ibrutinib/ibru-R/ibru-B-R

Caryotype complexes : 21/56 (37%)
(LLC déjà traités, en rechute ou réfractaires)

Survie sans événement diminuée
Survie globale diminuée

n=56

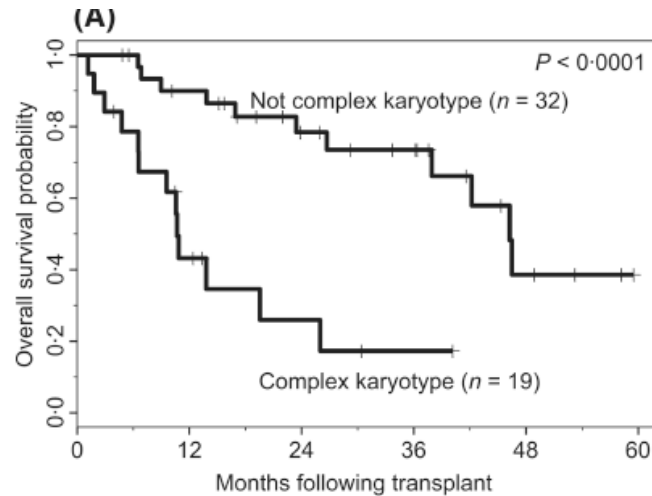


III.3. Après allogreffe

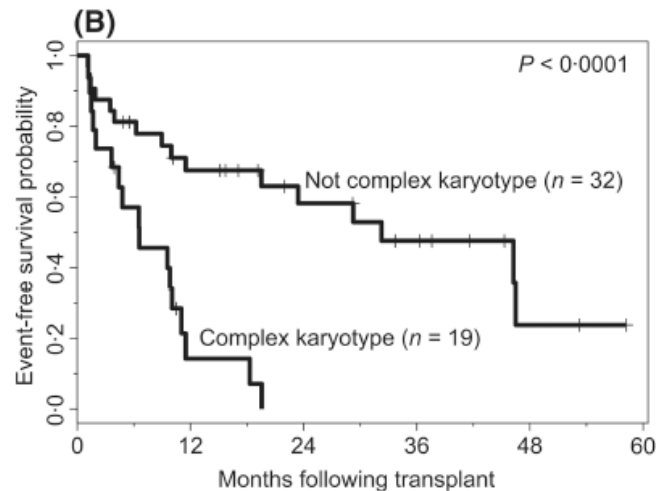
> 5 anomalies

Caryotypes complexes : 19/51 (37%)

Survie globale et survie sans événement diminuées



n=51



Caryotype complexe dans la LLC :

Impact pronostique

Nouveau protocole du groupe FILO : stratification ?

Combien d'anomalies : seuil ?

Réponses aux autres drogues : idelalisib, venetoclax ?

Indications du caryotype :

Recommandations du GFCH 2016 *(Ann Biol Clin 2016)*

- obligatoire dans les protocoles
- recommandé avant traitement

2017 : obligatoire avant traitement ?

GFCH

L Baranger

C Bilhou-Nabéra

W Cuccuini

V Eclache

M Lafage

C Lefebvre

I Luquet

C Roche-Lestienne

