

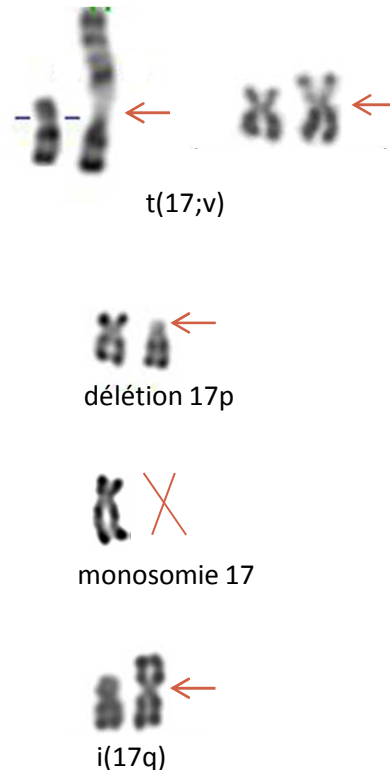
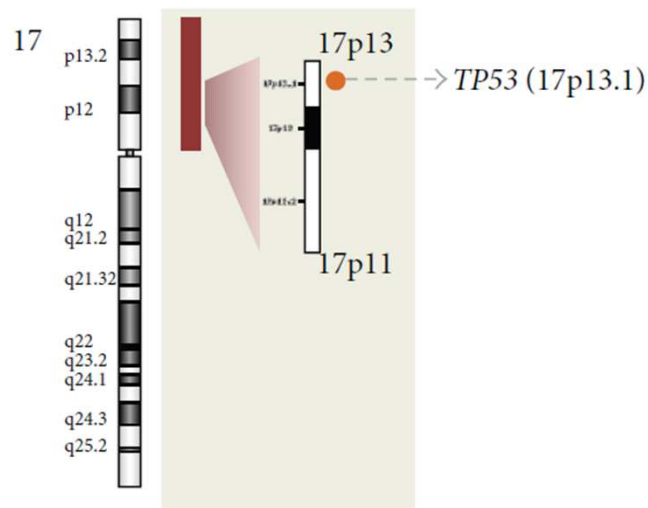
LLC « double-hit » : un sous-groupe agressif avec délétion 17p et gain 8q24

Une étude du Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique

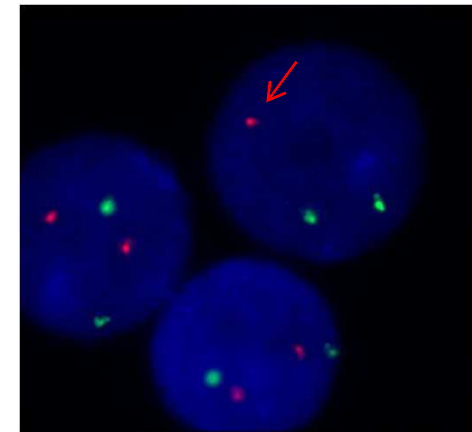
Coordonnatrices : E Chapiro et F Nguyen-Khac

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**



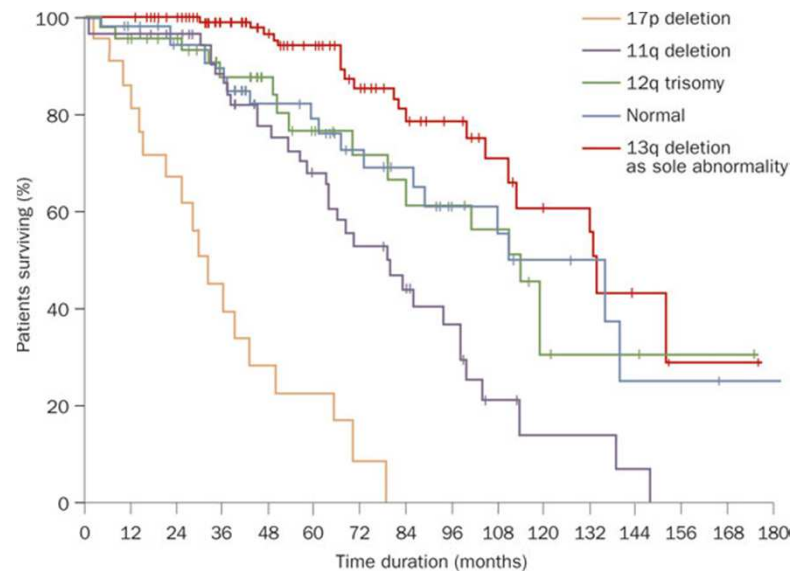
Sondes **ATM**/**TP53**



Délétion 17p : facteur pronostique majeur

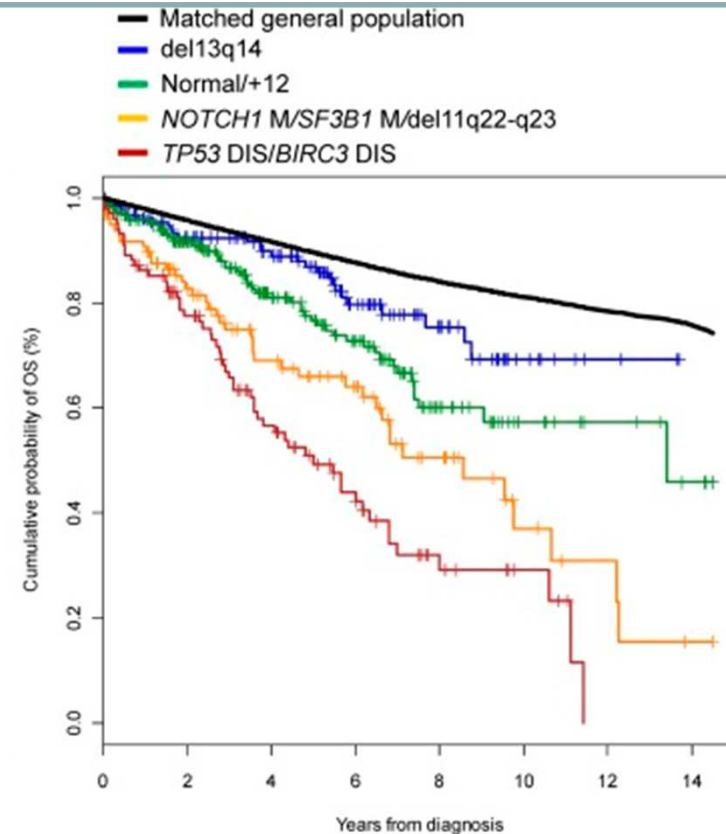
- Confère une **résistance aux traitements** classiques à base de fludarabine
- **Facteur pronostique indépendant**, associé à une survie raccourcie

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) sur les 96 patients avec 17p- apparue avant traitement
 - 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

Sex (M/F)	128/67 (66%-34%)
Age at diagnosis, median [range] (n=185*)	63 y [33-88]
Binet stage at diagnosis (n=169*)	
A	100 (59%)
B	48 (29%)
C	21 (12%)
<i>IGHV</i> unmutated (n=47*)	38 (81%)
<i>TP53</i> mutated (n=60*)	55 (92%)
<i>TP53</i> dysfonction (n=42*)	42 (100%)
Treated patients (n=182*)	158 (87%)
<i>TP53</i> deletion acquired after treatment (n=124*)	28 (23%)
Number of treatment lines, median [range] (n=179*)	2,5 [0-10]
TFTT, median (95% CI) (n=93*#)	18 mo (11-29)
Deaths (n=179*)	63 (35%)
Overall survival, median (95% CI) (n=183*)	179 mo (135-242)
Follow-up from diagnosis, median [range] (n=183*)	70 mo [0-401]

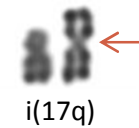
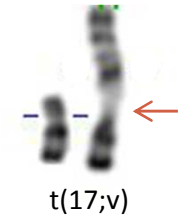
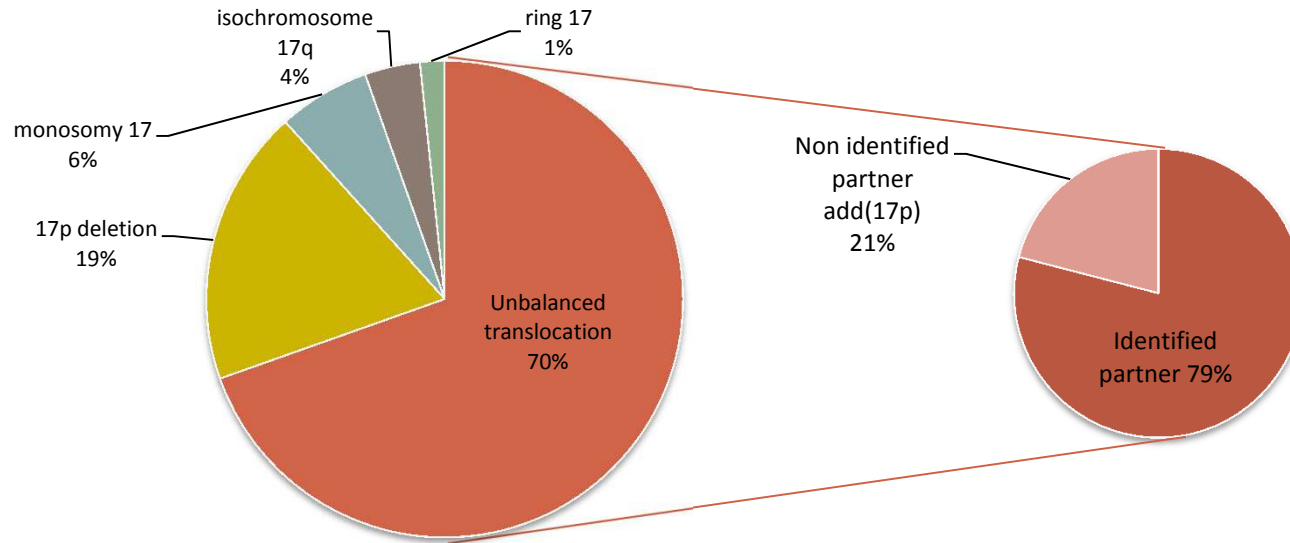
*: available data; y:years; mo: months; # analyzed on the 96 patients with 17p deletion before treatment

Données cytogénétiques

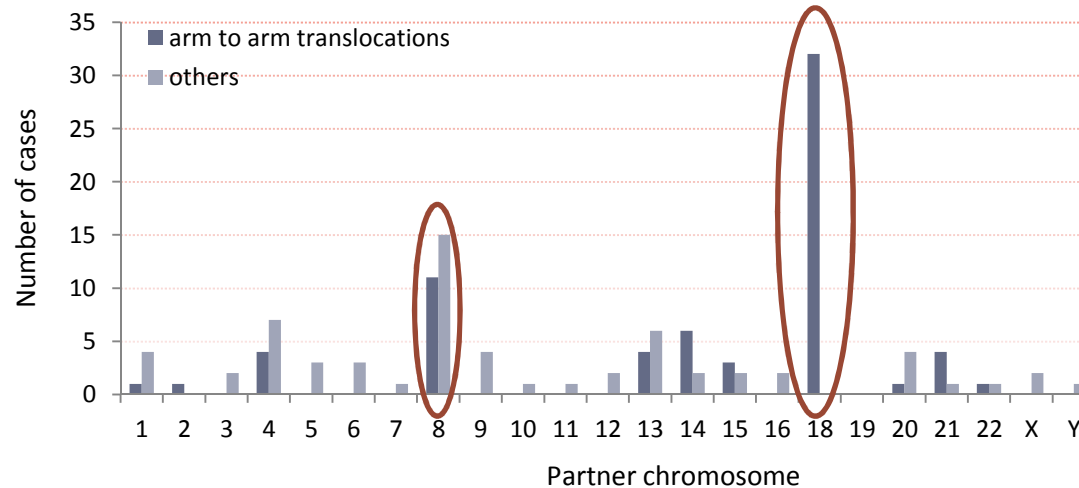
Parameter	Median [range]	n (%)
Number of abnormalities, 17p included	4 [1-26]	
Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)		141 (72%)
Highly complex karyotype (≥ 5 abnormalities)		89 (46%)
Monosomal karyotype		52 (27%)
Unbalanced translocations (all: involving 17p or not)		181 (93%)
Number of 17p abnormalities		
1		162 (83%)
2		25 (13%)
3 or more		8 (4%)
17p- alone by karyotype		28 (14%)
Clonal hierarchy for 17p abnormalities when not alone, n=167		
primary		43 (26%)
secondary		42 (25%)
same clone		64 (38%)
independant clone		18 (11%)
% of cells with <i>TP53</i> deletion (FISH)	70 [3-100]	

Types d'anomalies 17p

240 anomalies 17p sur les 195 patients



Translocations impliquant le 17p : chromosomes partenaires

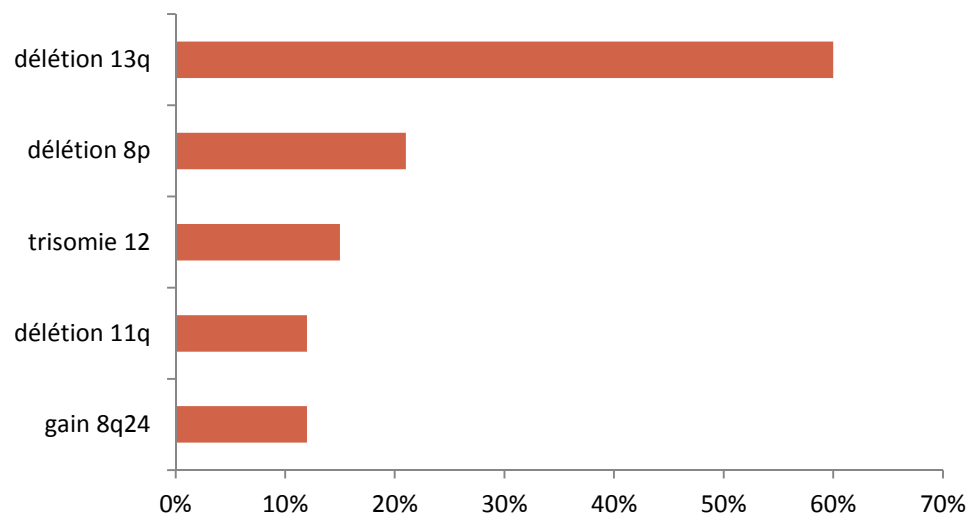


Chromosome 8 (n=26)
 conséquences :
 del8p (n=17)
 gain8q (n=6)
 del8q (n=3)

Anomalies additionnelles et Mutations

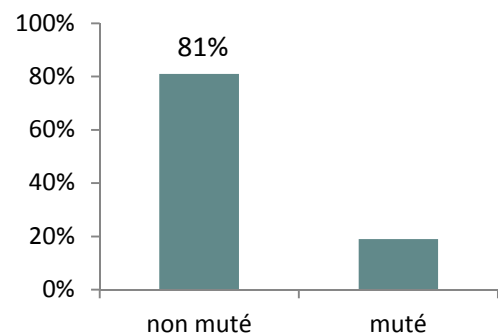
Caryotype (+/-FISH)

n=195



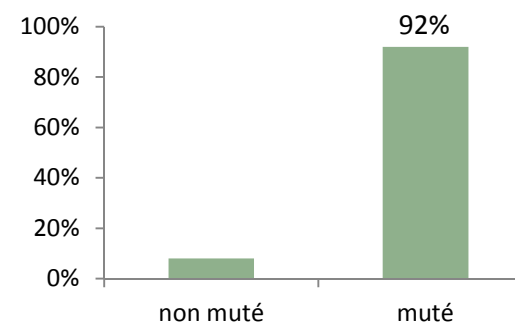
Séquençage des gènes *IGHV*

n=47



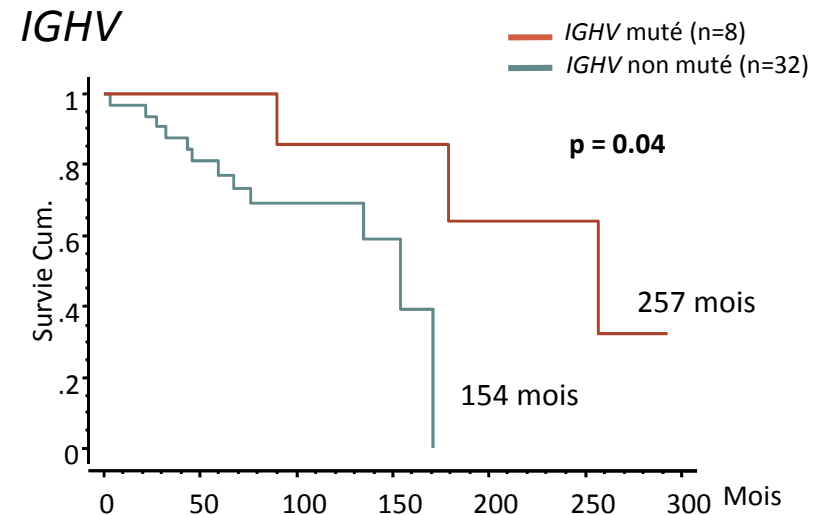
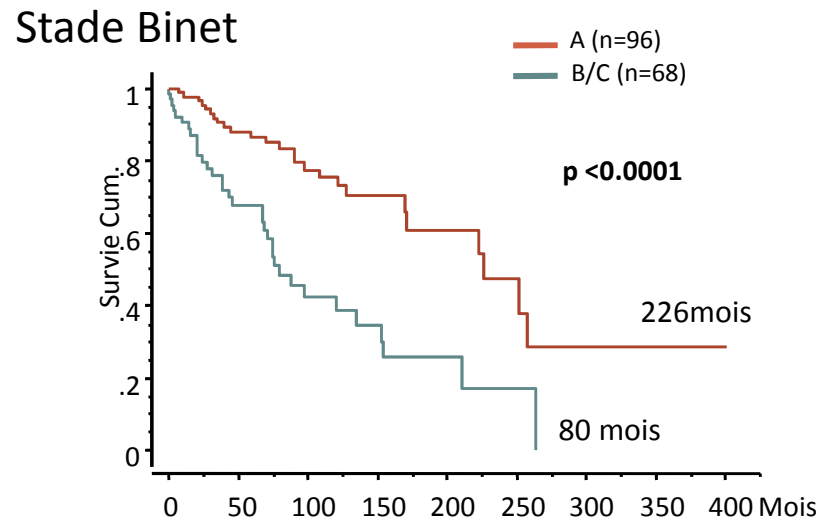
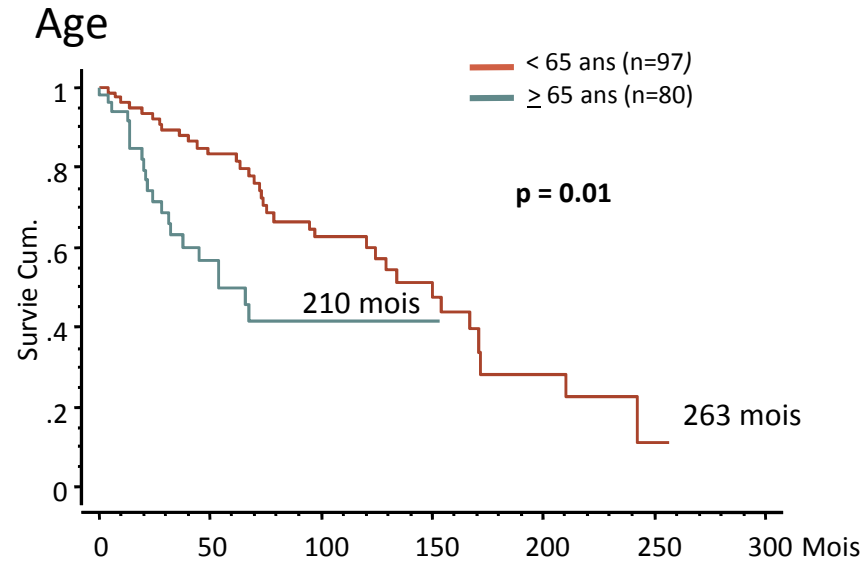
Séquençage du gène *TP53*

n=60

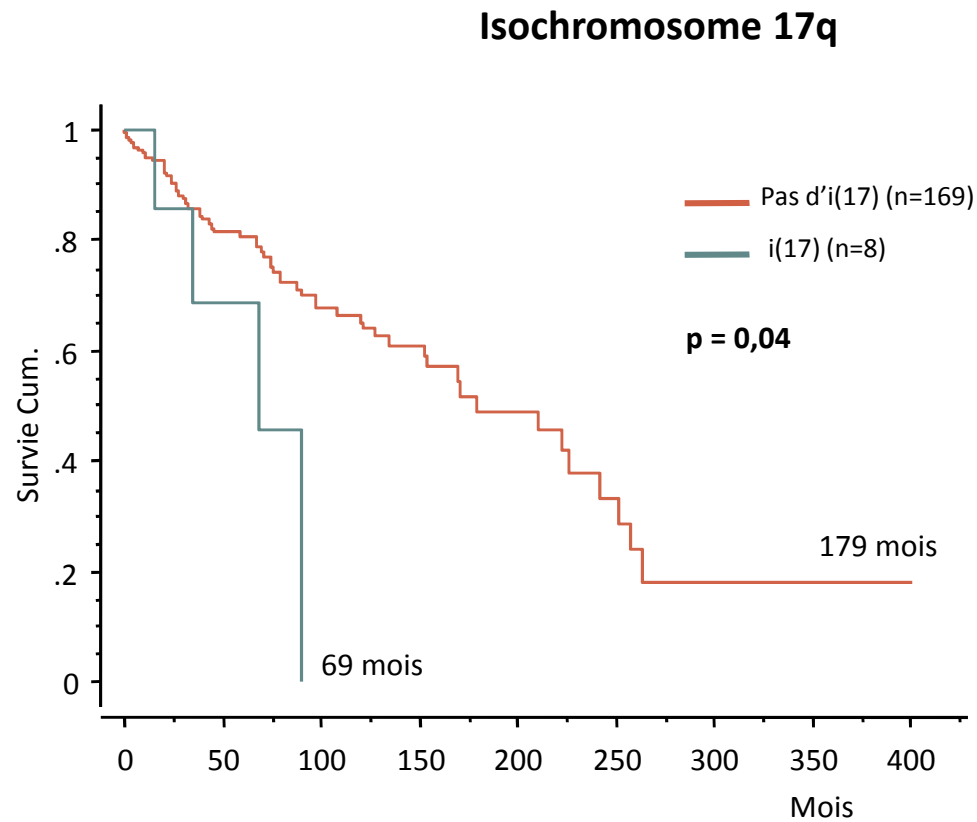


L'âge, le stade et le statut *IGHV* restent des facteurs pronostiques dans le sous-groupe des LLC 17p-

OS



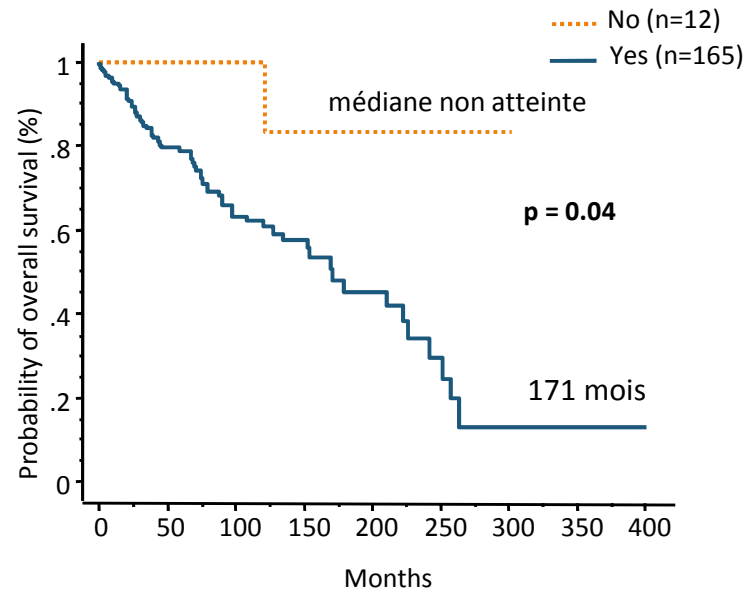
Impact du type d'anomalie 17p sur la survie globale



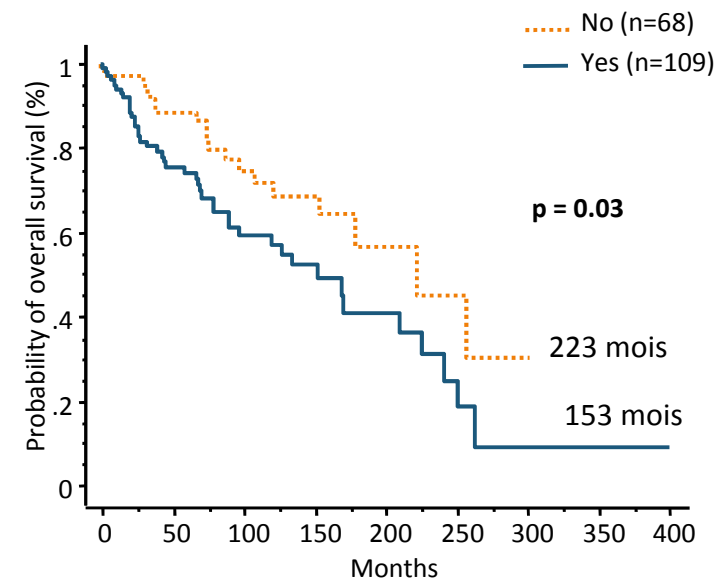
Pas d'impact des autres types d'anomalies 17p

Impact des translocations déséquilibrées sur la survie globale

Translocations déséquilibrées (toutes)

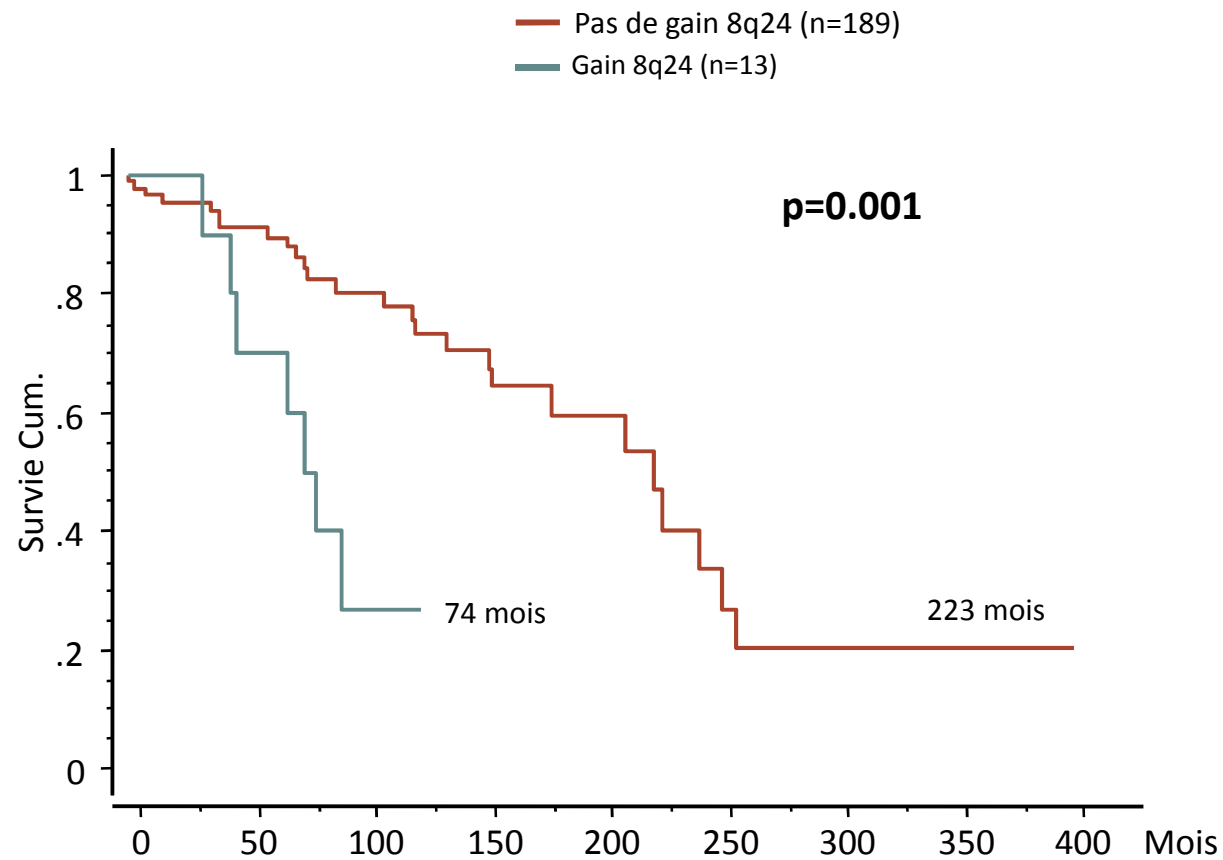


Translocations déséquilibrées (hors 17p)



Impact du gain 8q24 sur la survie globale

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



Facteurs influençant le temps jusqu'au 1^{er} traitement et la survie globale

Variable		n	Univariate HR (95%CI)	p-value	Multivariate HR (95%CI)	p-value
TTFT						
Binet stage B/C at diagnosis	Yes/no	31/60	6.24 (2.89-13.47)	<0,0001	119.75 (14.53-986.65)	<0.0001
Monosomy 17	Yes/no	8/85	2.07 (0.76-5.61)	0,04	2.83 (0.63-12.71)	0.17
Highly CK ≥ 5 abnormalities	Yes/no	41/52	1.81 (1.10-2.97)	0,009	1.62 (0.77-3.38)	0.19
8q24 gain (involving MYC)	Yes/no	4/49	6.46 (0.59-71.23)	<0,0001	5.76 (1.18 – 28.05)	0.03
OS						
Age at diagnosis	≥ 65 y/ y < 65	80/97	1.85 (1.06-3.21)	0,01	2.65 (1.12-6.27)	0.03
Binet stage B/C at diagnosis	Yes/no	68/96	3.10 (1.78-6.40)	<0,001	10.01 (3.60-27.78)	<0.0001
IGHV unmutated	Yes/no	32/8	2.89(1.04-8.07)	0,04	-	
Isochromosome 17q	Yes/no	8/169	2.77 (0.55-14.01)	0,04	4.07 (0.59-27.97)	0.15
Unbalanced translocations (all: including 17p or not)	Yes/no	165/12	5.96 (2.49-14.29)	0.04	4.80 (0.61-37.50)	0.13
Unbalanced translocations (not 17p)	Yes/no	109/68	1.79 (1.09-2.96)	0,03	0.84 (0.39-1.80)	0.66
8q24 gain (involving MYC)	Yes/no	13/89	3.48 (0.93-13.07)	0,001	3.73 (1.32-10.54)	0.01

Le gain 8q24 est un facteur indépendant influençant la survie globale

Comparaison avec les données de la littérature

Caryotype complexe

- Plus fréquent dans les LLC del17p (40-70% vs 15-30% dans les LLC en général)
- Synergie : raccourcit la TTFT (en univarié), raccourcit l'OS

(Blanco et al., Oncotarget, 2016; Herling et al., Blood 2016)

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
- Dans les LLC 17p- : impact du gain 8q24 sur TTFT et OS uniquement en univarié

(Brown et al., 2012 ; Houldsworth et al., 2013)

(Blanco et al., Oncotarget, 2016, n=101 LLC avec anomalie TP53)

Comparaison avec les données de la littérature

Impact pronostique de l'i(17q)

associé à caryotype complexe et tendance à une OS raccourcie

(Collado et al. Cancer Lett. 2017)

Dans notre cohorte, pas d'impact

- Dic/der(17;18)
- Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)
- Délétion 8p
- % de cellules avec délétion *TP53*

(Woyach, BJH, 2010)

(Blanco et al., Oncotarget, 2016)

(Blanco et al., Oncotarget, 2016)

*($\geq 25\%$, Delgado et al., BJH, 2012 ;
 $\geq 80\%$, Blanco et al., Oncotarget, 2016)*

Conclusion -1

- **LLC 17p-**
 - Perte du 17p majoritairement due à des translocations déséquilibrées (70%)
 - Caryotypes complexes (72%), highly caryotypes complexes (46%)
 - Translocations déséquilibrées additionnelles (63%)
 - Gain 8q24 (12%)
 - Dysfonction *TP53* : 100% (incluant les cas sans mutation de l'autre allèle)
- **Au sein des LLC 17p, impact négatif sur la survie globale :**
 - Isochromosome 17q
 - Translocations déséquilibrées
 - **Gain 8q24** : facteur **indépendant** aggravant le pronostic des LLC 17p-

Conclusion -2

- **Importance de rechercher la délétion 17p dans la LLC : FISH = méthode de référence (sensibilité)**
- **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 : **LLC « double-hit »**

Remerciements

 **Groupe
Francophone de
Cytogénétique
Hématologique**

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 Penther (Rouen)
Christian Bastard (Rouen)
Nathalie Nadal (Dijon)
Sandra Fert-Ferrer (Chambéry)
Nathalie Auger (Villejuif)
Catherine Godon (Nantes)



**Hôpital Pitié-Salpêtrière
UPMC/INSERM
Florence Nguyen-Khac
Claude Lesty
Clémentine Gabillaud
Marine Armand**



**UMRS_1138
Santos Susin
Nadia Bougacha**

**Protocole BOMP
Olivier Tournilhac (Clermont-Ferrand)**

**Protocole Auto-LLC
Laurent Sutton (Chambéry)**



Groupe FILO

Received: 14 November 2017 | Revised: 21 November 2017 | Accepted: 27 November 2017

DOI: 10.1002/ajh.24990

RESEARCH ARTICLE

WILEY **AJH**



“Double-hit” chronic lymphocytic leukemia: An aggressive subgroup with 17p deletion and 8q24 gain

Elise Chapiro^{1,2,3}  | Claude Lesty^{2,3} | Clémentine Gabillaud³ | Eric Durot⁴  |
Simon Bouzy³ | Marine Armand^{1,2,3} | Magali Le Garff-Tavernier^{1,3} |
Nadia Bougacha^{1,2} | Stéphanie Struski⁵ | Audrey Bidet⁶ | Elodie Laharanne⁶ |
Carole Barin⁷ | Lauren Veronese⁸ | Nolwen Prié⁸ | Virginie Eclache⁹ |
Baptiste Gaillard¹⁰ | Lucienne Michaux¹¹ | Christine Lefebvre¹² |
Jean-Baptiste Gaillard¹³ | Christine Terré¹⁴ | Dominique Penther¹⁵ |
Christian Bastard¹⁵ | Nathalie Nadal¹⁶ | Sandra Fert-Ferrer¹⁷ | Nathalie Auger¹⁸ |
Catherine Godon¹⁹ | Laurent Sutton²⁰ | Olivier Tournilhac²¹ | Santos A. Susin^{1,2} |
Florence Nguyen-Khac^{1,2,3}  | On behalf of the

GroupeFrancophone de Cytogénétique Hématologique(GFCH) and the French Innovative
Leukemia Organization (FILO) group