

Caractérisation cytogénétique et moléculaire des LLC avec anomalies du gène MYC (8q24) et résistance au traitement

Contexte :

Les anomalies (gain ou translocation) du gène *MYC* sont rares dans la LLC. Elles sont associées à des formes agressives de la maladie.

Le gain d'une ou plusieurs copies du gène *MYC* est retrouvé dans environ 5% de la population générale des LLC, avec une fréquence plus élevée dans les cas avec délétion 17p (env 12-20%). Le gain *MYC* est souvent observé au sein d'un caryotype complexe. Plusieurs études ont montré son association à une diminution significative de la survie globale et/ou du temps jusqu'au premier traitement (Rinaldi *et al.*, BJH 2011; Brown *et al.*, Clin Cancer Res 2012, Houldsworth *et al.*, Leuk Lymphoma 2013). Les patients ayant à la fois un gain 8q24 et une délétion 17p (LLC "double-hit") ont un pronostic particulièrement péjoratif (Chapiro *et al.*, Am J Hematol 2017).

Les translocations impliquant le gène *MYC* [t(*MYC*)] sont observées dans moins de 1% des LLC. Le locus partenaire peut être un des locus des gènes des immunoglobulines (IG) (*IGH*, 14q32; *IGK*, 2p11 ou *IGL*, 22q11), ou être « non-IG » (Put *et al.*, Ann Hematol 2012, Haberl *et al.*, revue 2016). Les t(*MYC*) apparaissent souvent au cours de l'évolution de la maladie, sont significativement associées à un caryotype complexe, à une augmentation du taux de prolymphocytes et à une évolution clinique agressive (Hue *et al.*, BJH 2008; Put *et al.*, Ann Hematol 2012; Li *et al.*, Modern Pathology 2016). Il a été rapporté que quand la translocation était présente dans un caryotype non complexe, la survie était meilleure que si elle survient au sein d'un caryotype complexe (Li *et al.*, Modern Pathology 2016).

Les LLC avec anomalies *MYC* ont fait l'objet de séries indépendantes (soit translocation, soit gain) relativement petites en raison de leur rareté, sans étude du paysage mutationnel. Le but de cette étude est de caractériser une large cohorte de LLC avec translocation et/ou gain *MYC* d'un point de vue cytogénétique et moléculaire, de comparer les translocations aux gains *MYC* et d'étudier la réponse aux drogues *in vitro*.

Questions

1. Quelles sont les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec anomalie *MYC* ? Quelles sont les différences entre les patients avec t(*MYC*) et ceux avec gain *MYC* ?

Comparaison t(*MYC*) / gain (*MYC*) : anomalie clonale/sous-clonale ; association aux autres anomalies cytogénétiques ; données clinico-biologiques ; survenue de l'anomalie *MYC* avant/après traitement ; survie ; expression du gène *MYC* (ARN, protéines)

2. Quel est le spectre mutationnel ?

Y a-t-il des différences de type ou de fréquence de mutations (*NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*, *ATM*, *MYD88*, *XPO1*,...) et de répertoire ou de statut mutationnel *IGHV* entre t(*MYC*) et gain *MYC* ?

3. Quels sont les paramètres influençant le devenir clinique ?

Notamment, y a-t-il un impact du caryotype complexe (>=3 ou >=5 anomalies), de la délétion 17p ou du partenaire IG ou non IG ?

4. Les cellules de LLC avec anomalie *MYC* sont-elles résistantes aux traitements *in vitro* ? Peut-on proposer des schémas thérapeutiques alternatifs ?

-étude de la sensibilité aux inhibiteurs de btk, de BCL2 *in vitro*

-étude de l'intérêt de nouvelles combinaisons de drogues incluant les inhibiteurs des protéines à bromodomains (BET), les inhibiteurs de MCL-1

Critères d'inclusion

Toutes les LLC (score 4 ou 5 de Matutes) avec anomalie du gène MYC, translocation ou gain d'une ou de plusieurs copies du gène, avec données cliniques connues.

La confirmation de l'implication du gène *MYC* par FISH devra avoir été réalisée (localement ou à la Pitié-Salpêtrière si culot disponible).

A noter que les gains *MYC* étant souvent associés à un caryotype complexe et pouvant être sous-clonaux, ils peuvent ne pas être vus au caryotype. Une indication large de la FISH *MYC* dans les LLC avec caryotype complexe permettrait d'augmenter le recrutement de l'étude.

Etapes de l'étude

1. Validation des caryotypes en sous-groupe puis en groupe, avec une fiche remplie par patient
2. Recueil des copies des comptes rendus morphologiques et immunologiques détaillés
3. Recueil du matériel disponible : ADN, culot de cytogénétique ou cellules congelées
4. Panel NGS, mutations *IGHV* (si non faits localement)
5. Si cellules fraîches/congelées : étude de la réponse aux drogues *in vitro*, expression du gène *MYC* par RQ-PCR (possibilité de recueillir des cellules fraîches et de les congeler à la Pitié- Salpêtrière en s'organisant en amont)

CONTACTS

Florence Nguyen-Khac

Unité de cytogénétique fonctionnelle
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Service d'hématologie biologique, Bâtiment Pharmacie
47-83 Bd de l'hôpital, 75013 Paris
tel : 01 42 16 24 60 / 24 51
fax : 01 42 16 24 53
mail : florence.nguyen-khac@aphp.fr

Elise Chapiro

Unité de cytogénétique fonctionnelle
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Service d'hématologie biologique
47-83 Bd de l'hôpital, 75013 Paris
tel : 01 42 16 02 07 / 01 42 17 78 24
fax : 01 42 16 24 53
mail : elise.chapiro@aphp.fr

IDENTIFICATION DU PATIENT

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du **prénom** :

Date de Naissance (JJ/MM/AA) :

Sexe (M,F) :

CYTOGENETICIEN RESPONSABLE DU DOSSIER

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

Tel :

Fax:

Mail :

CLINICIEN RESPONSABLE DU DOSSIER

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

Tel :

Fax:

Mail :

RENSEIGNEMENTS CLINICO-BIOLOGIQUES

Si RCP, courrier exhaustif, joindre photocopies

Date du diagnostic (JJ/MM/AA) : __ / __ / __

Antécédents :

Familiaux : hémopathie maligne (préciser) :

Personnels:

Néoplasie associée (préciser) :

Traitement antérieur (radiothérapie, chimiothérapie, à préciser) :

Autre :

Circonstances de découverte :

Histoire de la maladie :

Localisations tumorales au moment du diagnostic :

Date de l'examen (JJ/MM/AA) : __ / __ / __

Adénopathies (préciser les territoires) :

Rate :

Foie :

Autres :

Stade clinico-biologique de Binet (A,B,C) :

au moment du diagnostic :

au moment du caryotype :

Traitement

Patient traité : oui/non :

Si oui :

Traitement de 1^{ère} ligne

Type, protocole :

Date de début, nombre de cures :

Réponse :

Traitement de 2^{ème} ligne

Type, protocole :.....

Date de début, nombre de cures :

Réponse :

Traitement de 3^{ème} ligne

Type, protocole :.....

Date de début, nombre de cures :

Réponse :

Autres lignes de traitement :

.....

Décès (date) :.....

Dernières nouvelles du patient (date) :.....

Situation à cette date :

RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Numération- Formule Sanguine : *joindre photocopies*

au moment du diagnostic +++

au moment du caryotype si date différente

Immunophénotypage *joindre photocopies*

indispensable pour la relecture

Autres:

- | | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| - Myélogramme, ponction ganglionnaire: | <input type="checkbox"/> fait | <input type="checkbox"/> non fait | <i>joindre photocopies</i> |
| - Biopsie médullaire: | <input type="checkbox"/> fait | <input type="checkbox"/> non fait | <i>joindre photocopies</i> |
| - Biopsie ganglionnaire: | <input type="checkbox"/> fait | <input type="checkbox"/> non fait | <i>joindre photocopies</i> |
| - Biopsie rate: | <input type="checkbox"/> fait | <input type="checkbox"/> non fait | <i>joindre photocopies</i> |
|
 | | | |
| - Statut mutationnel IGHV | <input type="checkbox"/> fait | <input type="checkbox"/> non fait | <i>joindre photocopies</i> |
| - Mutation TP53 | <input type="checkbox"/> fait | <input type="checkbox"/> non fait | <i>joindre photocopies</i> |
| - Panel NGS | <input type="checkbox"/> fait | <input type="checkbox"/> non fait | <i>joindre photocopies</i> |

CONSENTEMENT/FORMULAIRE DE NON OPPOSITION SIGNE

oui non inconnu

Si oui, joindre la photocopie

MATERIEL CONGELE

- | | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| Culot de cytogénétique: | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | date : |
| Cellules DMSO: | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | date : |
| ADN: | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | date : |
| ARN: | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | date : |

DOSSIER CYTOGENETIQUE

Date du prélèvement : (JJ/MM/AA) : __ / __ / __

Type de prélèvement : Sang Moelle Autre :.....

Temps de culture : 24h 48h 72 96h

Mitogènes (préciser) :

Caryotype: joindre une IMAGE représentative de chaque clone

Bandes : RHG GTG

Nombre de mitoses étudiées :Nombre de mitoses avec anomalie clonale:

Formule chromosomique :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Nombre d'anomalies :

Etude FISH :

Sonde utilisée	Fournisseur	Profil observé	Nombre de métaphases anormales / normales	Nombre de noyaux anormaux /normaux (%)

Ou formule FISH (non obligatoire) (*à joindre sous format informatique*)

--

COMMENTAIRES DU SOUS-GROUPE

Date: __/__/__

COMMENTAIRES DU GROUPE

Date: __/__/__

FORMULE REVISEE (à joindre sous format informatique)