

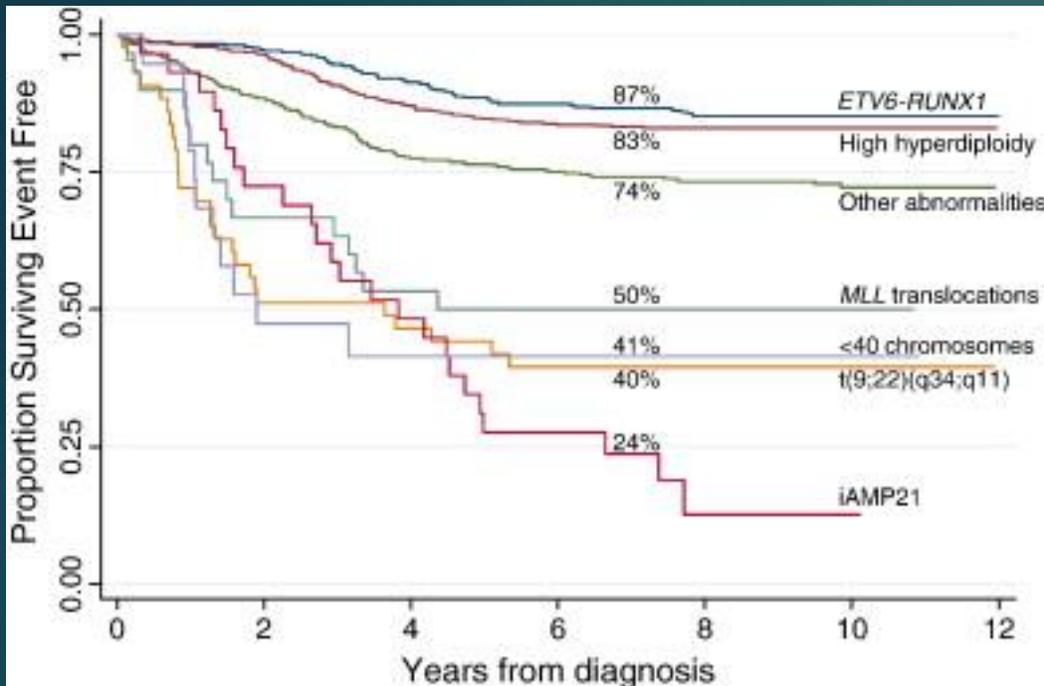


Utilisation de la CGHarray à la recherche de nouveaux facteurs pronostiques des LAL B pédiatriques

Présentation au GFCH
16 octobre 2019

LUCIE COSTER
THÈSE D'EXERCICE

Problématique : génétique et pronostic



Leucémie/lymphome B avec anomalies cytogénétiques récurrentes

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; KMT2A réarrangé

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; ETV6-RUNX1

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3-PBX1

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B, BCR-ABL1 - like

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec iAMP21

Leucémie/lymphome B, NOS ou B other

Moorman, Blood Reviews, 2012

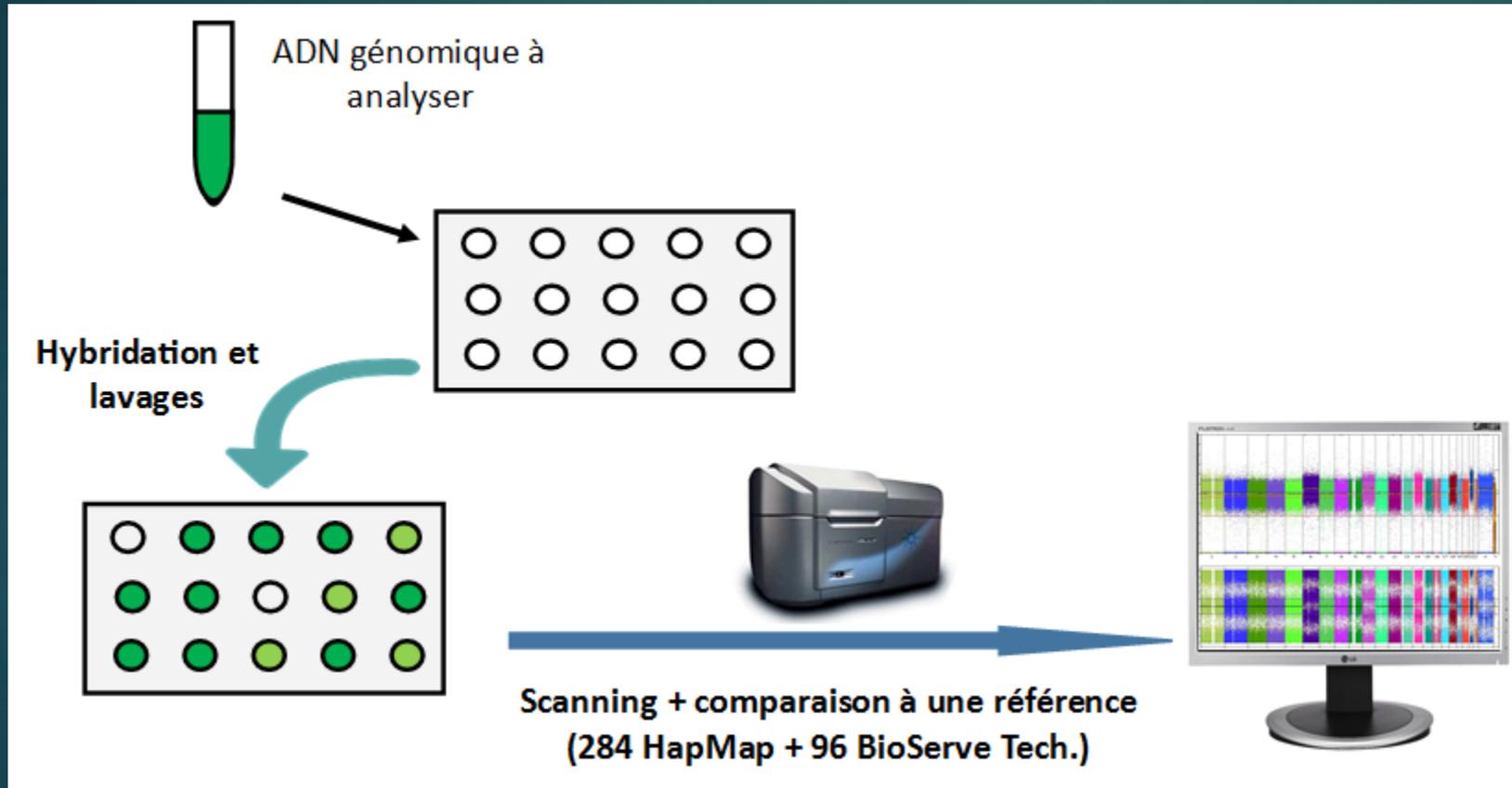
Arber, Blood, 2016

Génétique du cancer = corrélation forte au pronostic

Autres facteurs pronostiques : âge, leucocytose, envahissement extramédullaire, réponse au traitement, syndrome de Down...

Traitement adapté au risque : limiter les effets indésirables tout en obtenant une guérison

La CGH array



Détection des délétions et des gains : **CNA**

Avantages : pangénomique, haute résolution : < 10 kb

Limites : anomalies équilibrées, mosaïque < 20%

Puce : **Cytoscan HD**

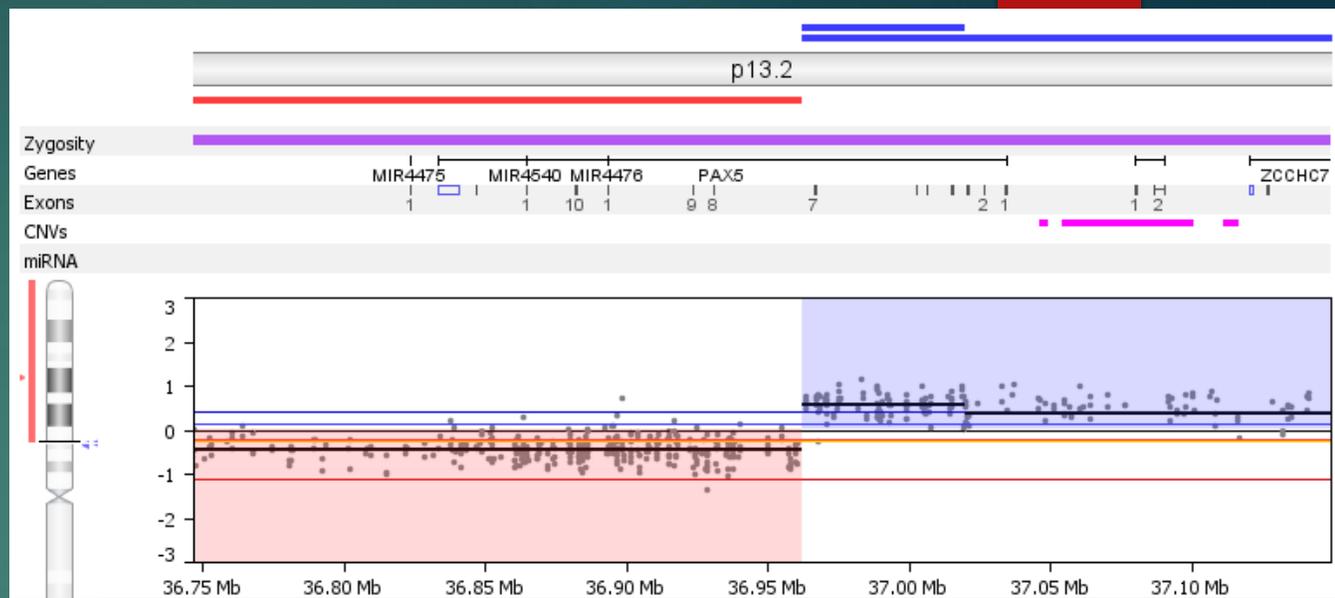
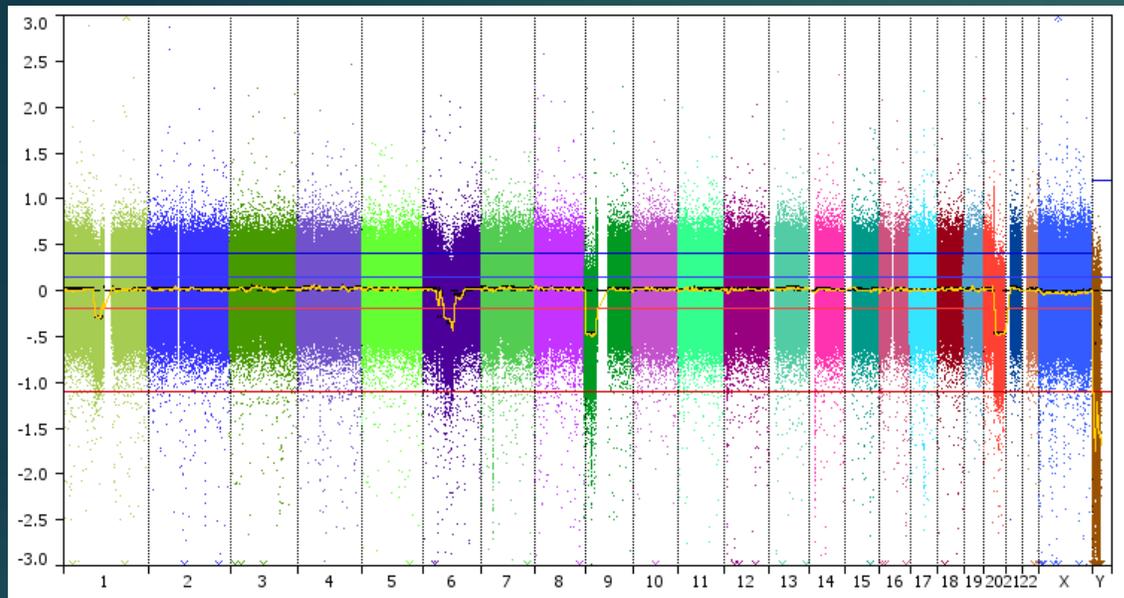
2,67 millions de sondes

750 000 SNP

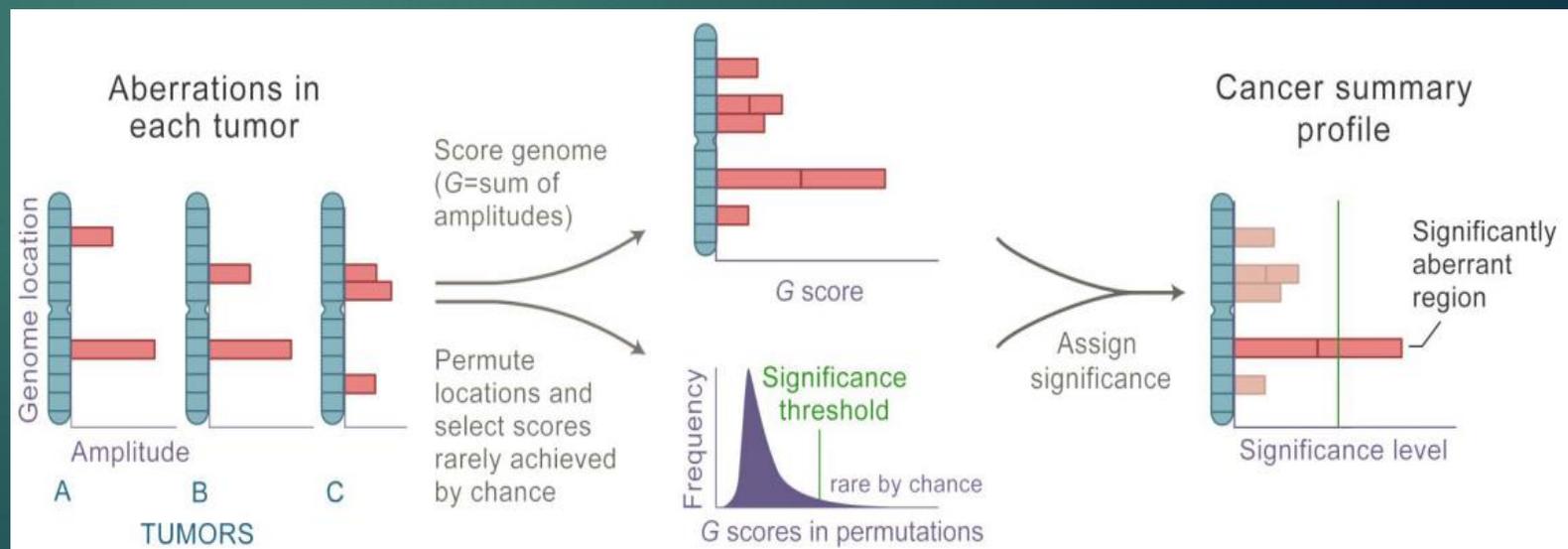
> 36 000 gènes couverts

≥ 25 sondes / kb

Identification d'anomalies génétiques non détectables par les techniques de routine



Analyse sur le logiciel **Nexus copy number** (avec l'outil **GISTIC**)



Objectifs principaux

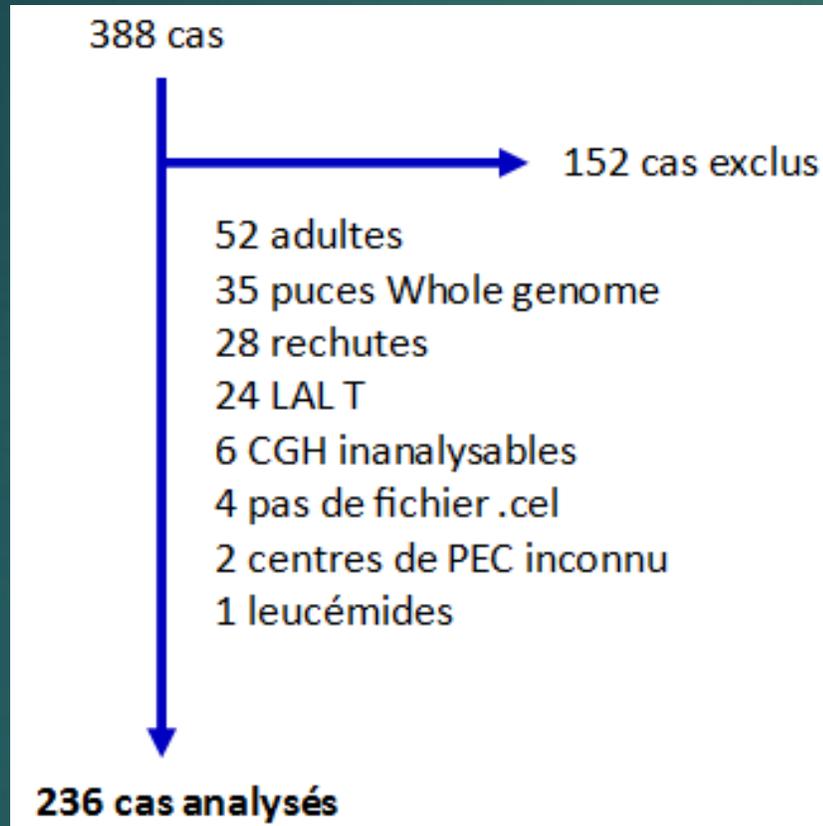
- ▶ **Identifier des CNA de pronostic favorable ou défavorable par une recherche non ciblée**
 - ▶ Détecter des CNA pronostiques indépendants des autres anomalies génétiques
 - ▶ Affiner la classification existante
- ▶ **Survie : peu d'évènements, nécessité de choisir un autre critère : **MRD1** = taux de maladie résiduelle après le traitement d'induction**
 - ▶ Identification et suivi des réarrangements Ig/TCR
 - ▶ Sensibilité : 10^{-5}
 - ▶ Evaluation de la réponse au traitement
 - ▶ Association forte au pronostic
 - ▶ **Evolution défavorable** : positif $\geq 10^{-3}$
 - ▶ **Evolution favorable** : positif $\leq 10^{-3}$ ou négatif avec une sensibilité d'au moins 10^{-3}

Matériel et méthodes

- ▶ Analyse rétrospective
- ▶ Etude multicentrique : **Lille**, Marseille, Lyon, Amiens, Poitiers, Reims, Saint-Louis, **Toulouse**, Bordeaux
- ▶ CGH array et mesure des MRD réalisées à Lille et à Toulouse
- ▶ Données recueillies : épidémiologie (âge, sexe), biologie (leucocytose, caryotype, FISH, BM), prise en charge (protocole, greffe), évolution (rechute, décès)

- ▶ Critères d'inclusion :
 - ▶ LAL B
 - ▶ < 18 ans
 - ▶ CGH array réalisée au diagnostic sur puce Cytoscan HD

Inclusion des patients



Répartition par ville des
236 cas inclus

Lille	51
Marseille	34
Lyon	32
Amiens	18
Rouen	14
Poitiers	4
Reims	3
Saint-Louis	1
Toulouse	68
Bordeaux	1

Diagnostic réalisé entre 2004 et 2016

Résultats : caractéristiques de la population (1)

Caractéristiques des **236** patients pédiatriques présentant une LAL B

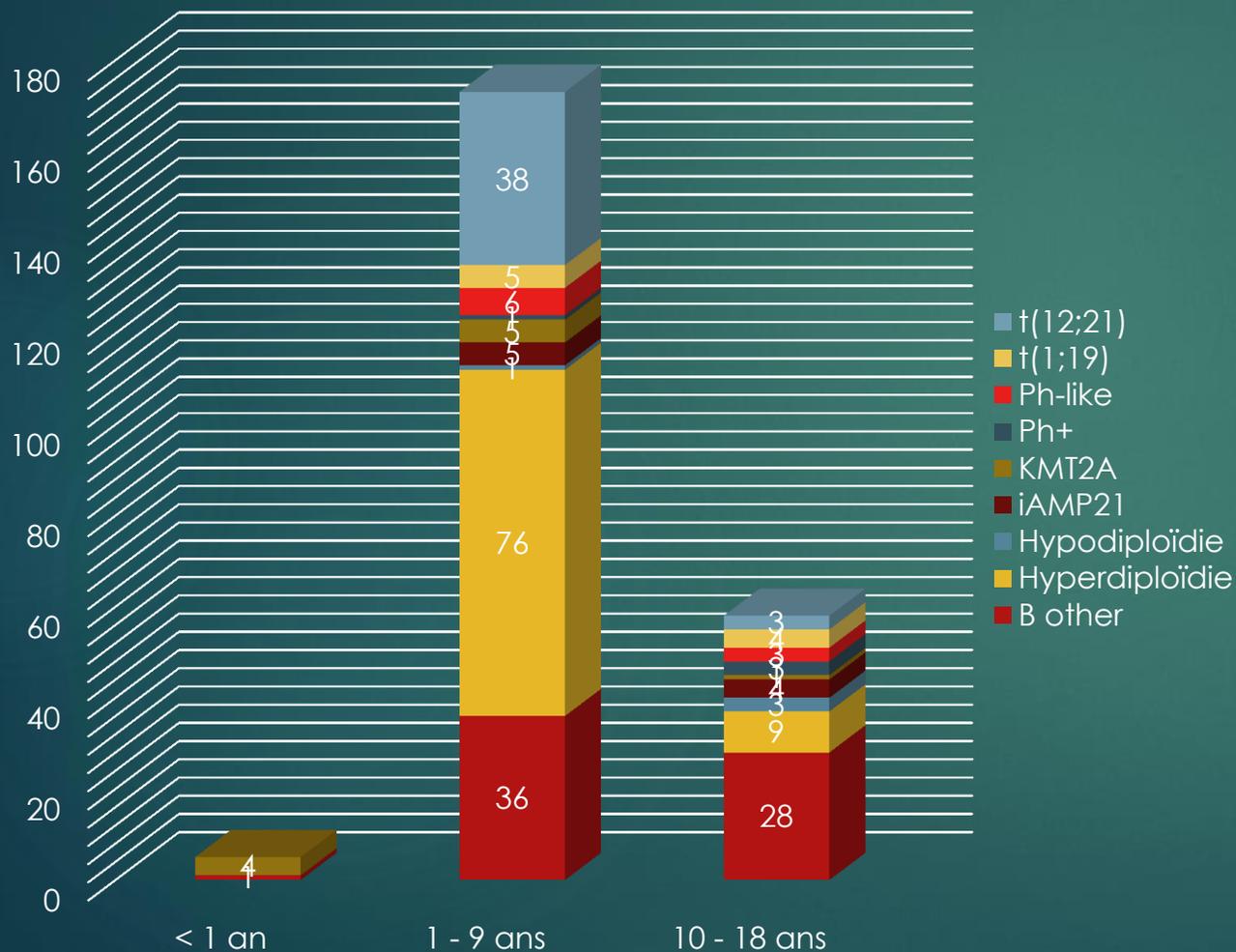
Âge (années)		Protocole		MRD2 < 10⁻⁴	
Médiane	5	EORTC	138 58,5%	< 10⁻⁴	129 54,7%
Plage	0 -17	FRALLE	77 32,6%	> 10⁻⁴	17 7,2%
Sexe		COOPRALL	2 0,8%	NI	90 38,1%
M	123 52%	ESPHALL	2 0,8%	Evènements	
F	113 48%	Interfant	5 2,1%	Décès	12 5,1%
Leucocytose (G/L)		Inconnu	12 5,1%	Rechute	24 10,2%
Médiane	9,0	MRD1 < 10⁻³		Risque NCI	
Plage	0,7 - 769,8	< 10⁻³	186 78,8%	Intermédiaire	147 62,3%
		> 10⁻³	31 13,1%	Elevé	91 38,6%
		NI	19 8,1%		

Médiane de suivi : 3 ans

Durée minimum (hors décès) : 18 mois

Résultats : caractéristiques de la population (2)

Catégorie génétique par âge suivant l'OMS 2016



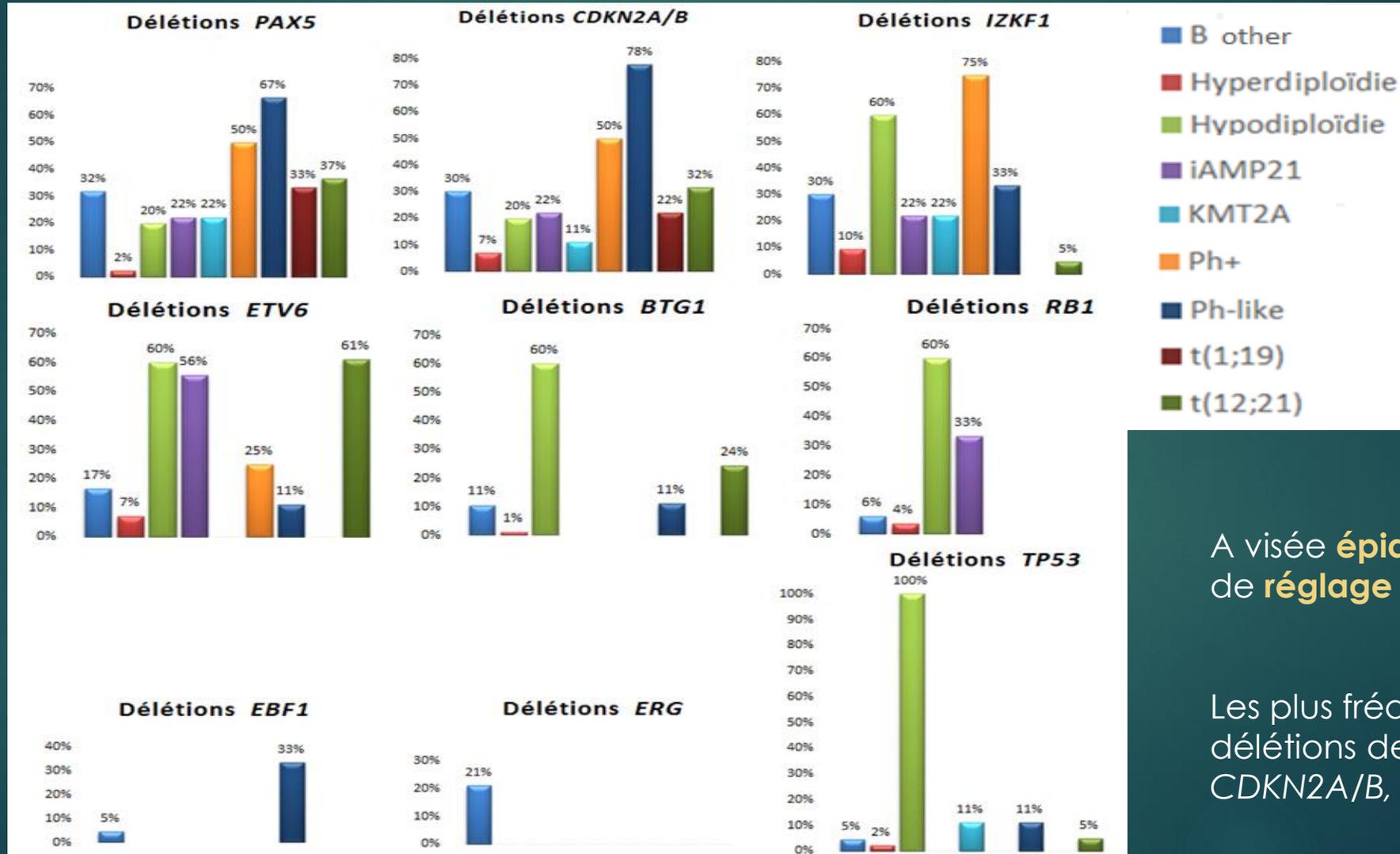
Catégorie génétique dans la cohorte vs données de la littérature

Catégorie	Cohorte de 236 cas		Littérature
t(12;21)	41	17,4%	22-27%
Hyperdiploïdie	84	35,6%	25%
Hypodiploïdie	5	2,1%	1%
iAMP21	9	3,8%	2%
KMT2A	9	3,8%	8%
BCR-ABL1	4	1,7%	3%
Ph-like	9	3,8%	6-10%
t(1;19)	9	3,8%	5%
B other	66	28,0%	19-28%
t(5;14)	0	0%	Rare

Distribution observée ≠ littérature (p < 0,001)

GFCH, 2016
 Harrisson, Leukemia, 2014
 Den Boer, Lancet oncol, 2009
 Roberts, N Engl J Med, 2014

Recherche ciblée de 9 CNA récurrents



A visée **épidémiologique** et de **réglage** du logiciel

Les plus fréquents :
délétions des gènes *PAX5*,
CDKN2A/B, *ETV6* et *IKZF1*

Recherche de CNA pronostiques

1. Dans la cohorte complète

- ▶ Gains des chromosomes **10 et 21** = pronostic **favorable**
 - ▶ Explication : CNA identifié dans les LAL hyperdiploïdes = pronostic plus favorable
 - ▶ Au sein du sous-groupe des LAL B hyperdiploïdes : valeur pronostique de ce CNA maintenue
 - ▶ Explication : CNA identifié dans les LAL hyperdiploïdes avec le nombre le plus élevé de chromosomes = pronostic plus favorable
- ▶ **Absence d'autre CNA pronostique identifié :**
 - ▶ Hypothèse : les gains de chromosomes masquent des CNA pronostiques
 - ▶ Solution : analyse en sous-groupe excluant les aneuploïdies (hyper/hypodiploïdies)

Recherche d'anomalies pronostiques (2)

2. En sous-groupes (LAL B sans aneuploïdie / LAL B « other »):

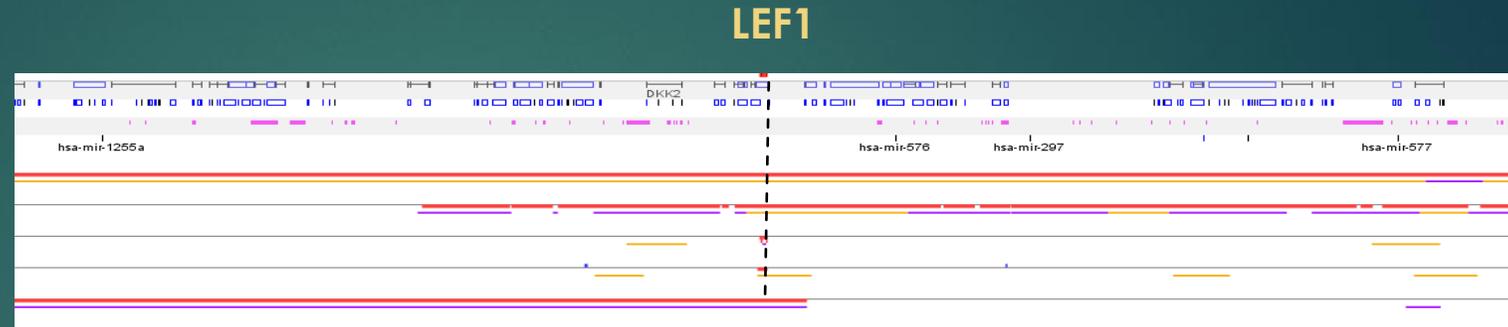
- ▶ 7 CNA associés à un pronostic **défavorable**

	t(12;21)	t(1;19)	Ph+	Ph-like	iAMP21	KMT2A	B "other"
7p (IKZF1)							
3q12-q13							
4q (LEF1)							
1q							
8							
11q (KMT2A)							
12p (ZNF384)							

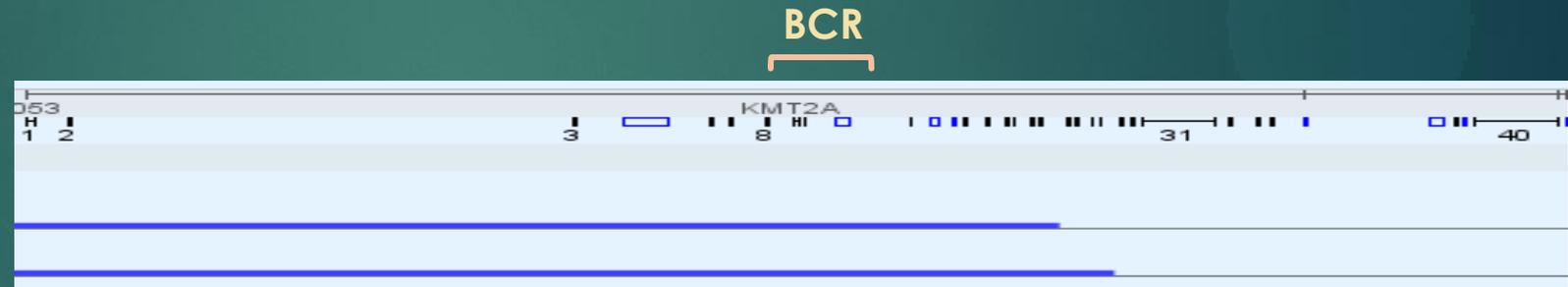
Recherche d'anomalies pronostiques (3)

Délétion 4q

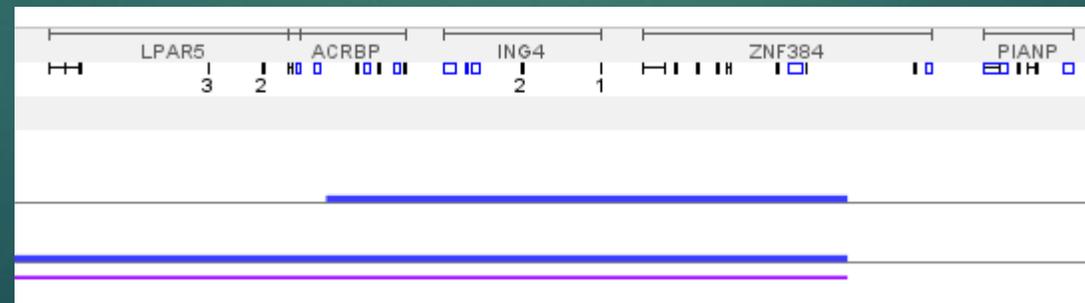
Mullighan, Nature, 2007



Gain partiel du gène *KMT2A* (*MLL*)



Gain (partiel?) du gène *ZNF384*



Absence de couverture

Conclusion

- ▶ Identification d'un pronostic défavorable associé à 5 CNA, non décrits dans la littérature : délétions de la région 3q12-q13, délétions 4q comprenant le gène *LEF1* dans leur région minimale de délétion, trisomie 8 (hors cas hyperdiploïdes) et duplications des gènes *KMT2A* et *ZNF384*
- ▶ Limites de l'étude :
 - ▶ Plusieurs protocoles de traitement (comparabilité?)
 - ▶ Distribution des anomalies récurrente de l'OMS non comparable aux données de la littérature : prévalence des CNA de la cohorte également différente?

Je vous remercie de votre attention