



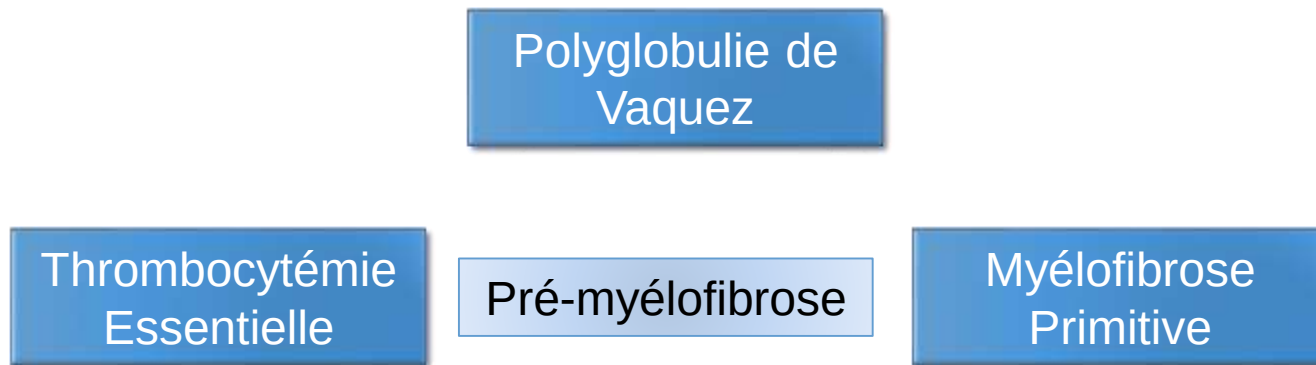
Intérêt de la mesure de la charge allélique de *CALR* lors du suivi des patients atteints de néoplasies myéloprolifératives

Laurane COTTIN

AHU

Laboratoire d'Hématologie – CHU Angers

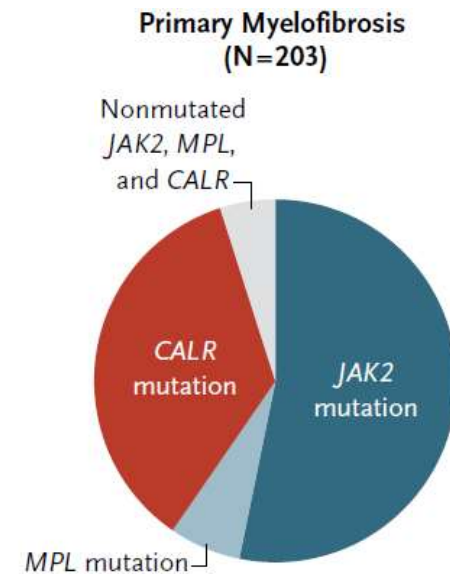
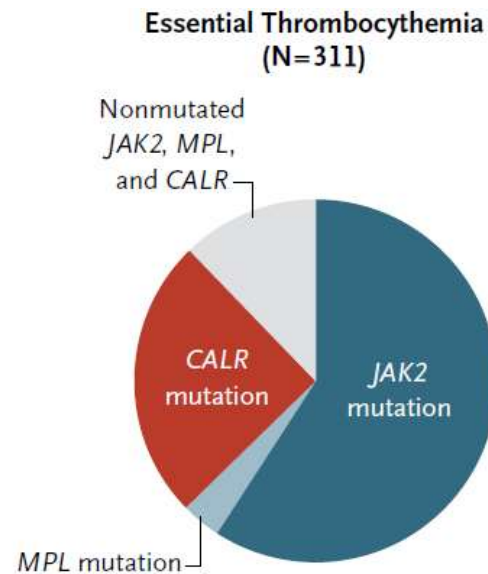
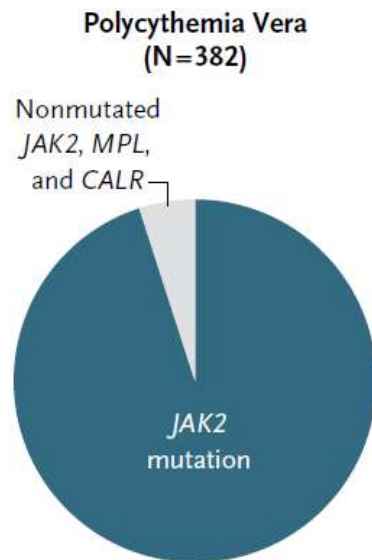
Les syndromes myéloprolifératifs



Transformation en leucémie aiguë



Les mutations promotrices





Evaluer les anomalies moléculaires prédictives d'évolution défavorable dans la TE mutée *CALR*

Cohorte :

Thrombocytémie essentielle

Avec mutation de *CALR*

Suivie depuis au moins 2 ans

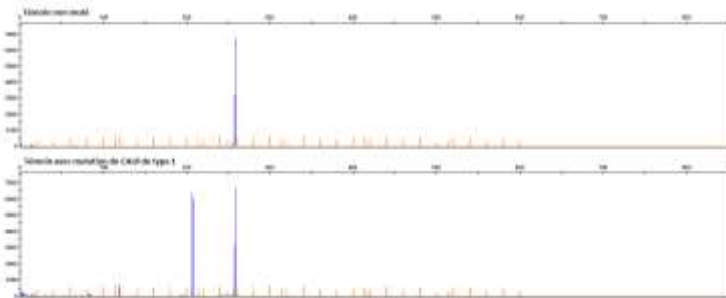
ADN disponible au diagnostic et au suivi



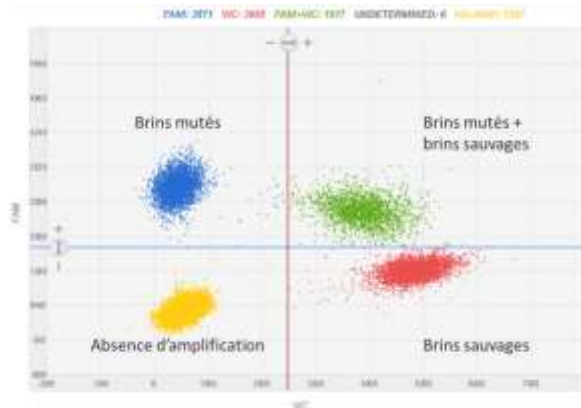
Au diagnostic et au suivi

Quantification de *CALR*

- Par analyse de fragments

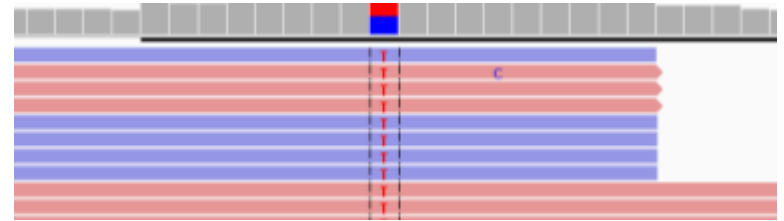


- Par PCR digitale (types 1 & 2)

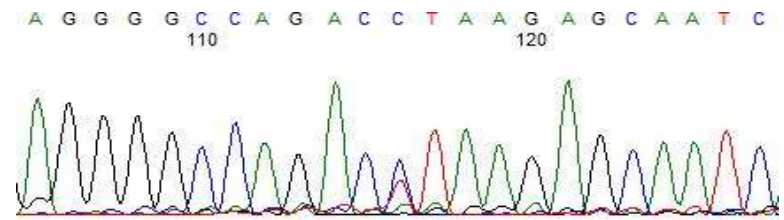


Séquençage de 52 gènes

- Par Séquençage Nouvelle Génération (NGS)



- Validation par séquençage Sanger



- Validation somatique sur ADN extrait d'ongles



Critère d'aggravation clinico-biologique

au moins un de :

Hyperleucocytose > 12 G/L ou myélémie $\geq 2\%$ ou érythromyélie

Anémie < 12 g/dL ou thrombopénie < 150 G/L non liées au traitement

Apparition/aggravation d'une splénomégalie

Apparition d'une thrombocytose sous traitement cytoréducteur

Patient mal contrôlé sous traitement (ou modification non liée à un effet indésirable)

Transformation hématologique

Caractéristiques de la cohorte

- 45 patients suivis pour TE mutées *CALR* à Angers et à Brest
- Âge médian au diagnostic : 59 ans
- Délai médian de suivi : 6,0 ans [min: 2 ans ; max: 11 ans]
- 15 aggravations clinico-biologiques
- 1 transformation en leucémie aiguë
- 1 transformation en myélodysplasie
- 1 décès

Patient characteristics	<i>n</i> = 45
Sex (M/F)	23/22
Age at diagnosis (year) [range]	59 [18–88]
Leucocytosis at diagnosis ($10^9/l$) [range]	7.35 [4.31–19.53]
Haemoglobin at diagnosis (g/dl) [range]	14.3 [11.9–16.5]
Platelets at diagnosis ($10^9/l$) [range]	762 [534–2436]
<i>CALR</i> mutations % (<i>n</i>)	
Type 1/1-like	42% (19/45)
Type 2/2-like	49% (22/45)
Others	9% (4/45)
Splenomegaly at diagnosis % (<i>n</i>)	9% (4/44)
IPSET-survival categories at diagnosis % (<i>n</i>)	
Low	44% (20/45)
Intermediate	44% (20/45)
High	12% (5/45)
ELN vascular score at diagnosis % (<i>n</i>)	
Low	42% (19/45)
High	58% (26/45)
IPSET-thrombosis categories at diagnosis (ELN 2016) % (<i>n</i>)	
Very low	49% (22/45)
Low	0
Intermediate	38% (17/45)
High	13% (6/45)
Clinical-biological progression at follow-up % (<i>n</i>)	33% (15/45)
Haematologic response to treatment (ELN 2009) % (<i>n</i>)	
Complete response	27% (12/45)
Partial response	31% (14/45)
No response	27% (12/45)
Patient not treated	15% (7/45)

TE et prémyélofibrose

- Inclusion de 2004 à 2016
- Diagnostic initial fait selon l'OMS 2008
- Réunion du GEBOM avec 4 anatomopathologistes
- Relecture de 39/45 BOM :
 - Reclassement de 14 cas en prémyélofibrose
 - 9 cas correspondraient à des MNP-U
 - Pré myélofibrose à la BOM sans critère mineur
 - BOM ne permettant pas de classer le SMP
- Données incluses dans l'analyse statistique



Association entre évolution de la charge allélique de CALR et aggravation de la maladie

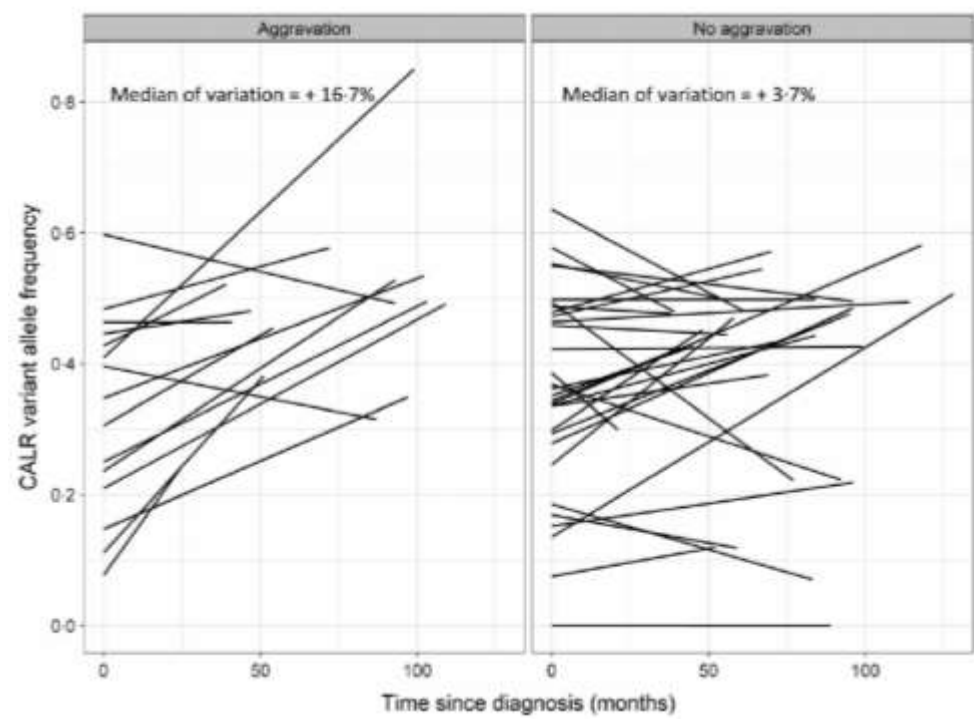
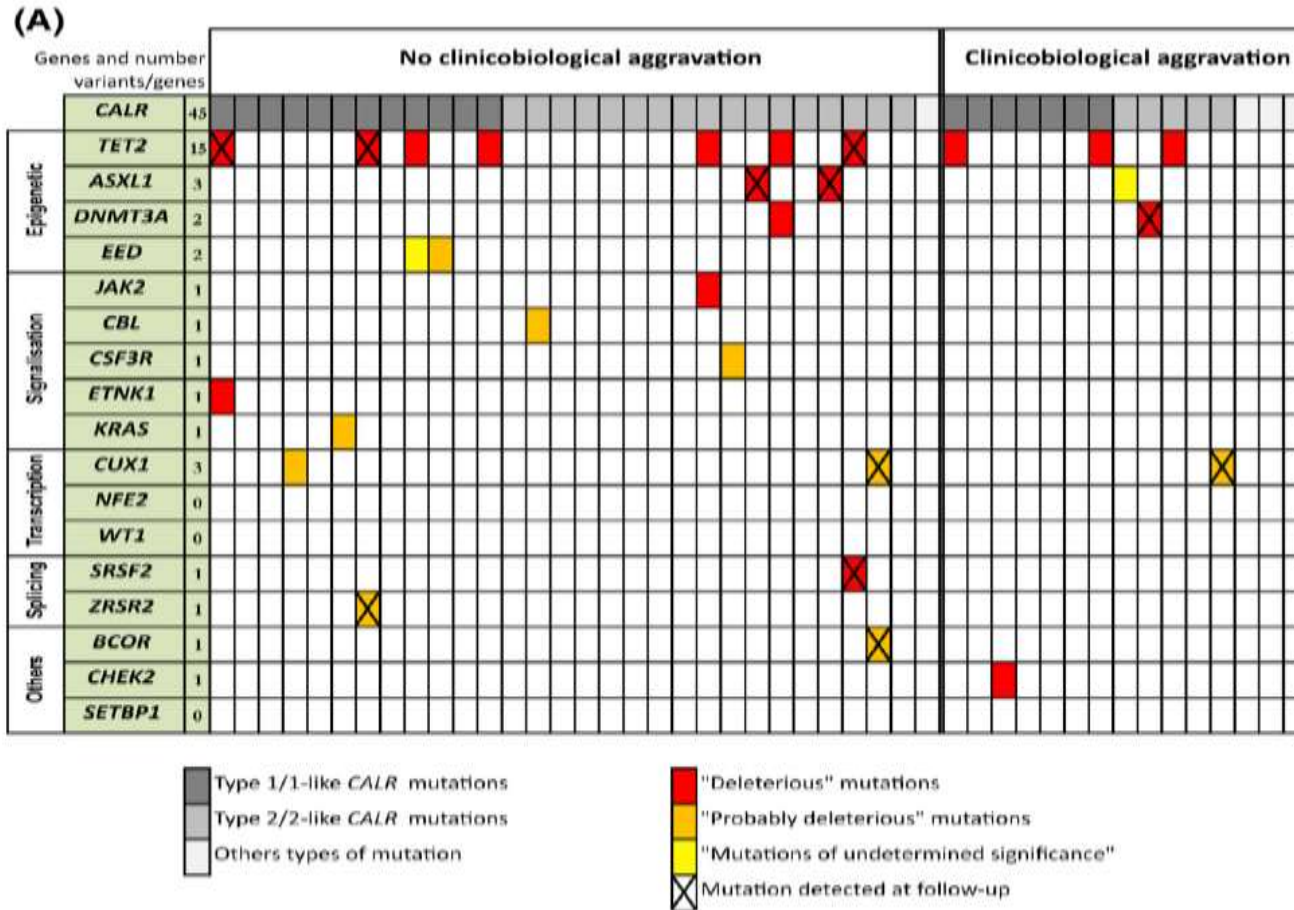


Table II. Multivariate analysis for disease progression at the time of follow-up.

	OR [95% IC]	P value
Age at diagnosis	1 [0.99–1.01]	0.315
CALR VAF at diagnosis	1 [0.99–1.01]	0.524
CALR VAF evolution (slope >20%)	1.66 [1.21–2.27]	0.0073
CALR type 1/type 1-like	1.03 [0.78–1.38]	0.83
Presence of at least one additional mutation	0.96 [0.72–1.28]	0.806
WHO 2016 reviewed diagnosis (essential thrombocythaemia as reference)		
pre-PMF	1.25 [0.92–1.7]	0.355
MPN-U	1.18 [0.83–1.67]	0.158

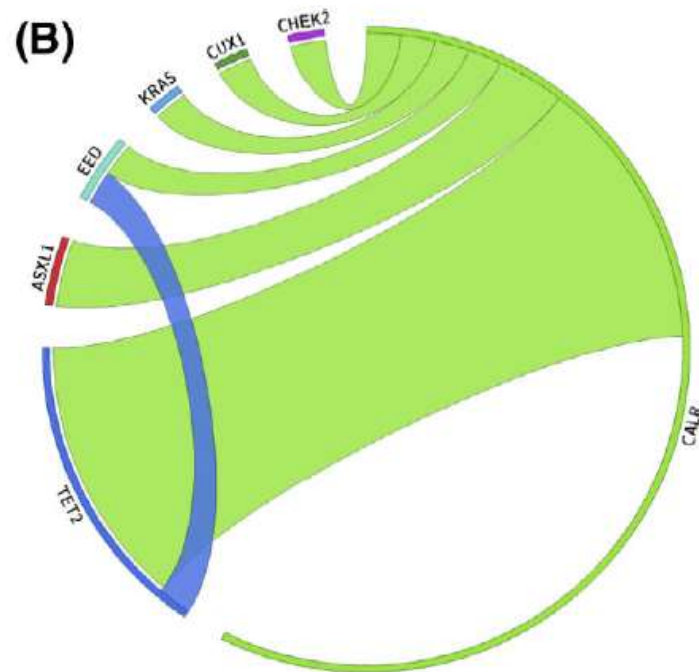
Mutations additionnelles



Pas d'association entre présence de mutation au diagnostic ou au suivi et aggravation

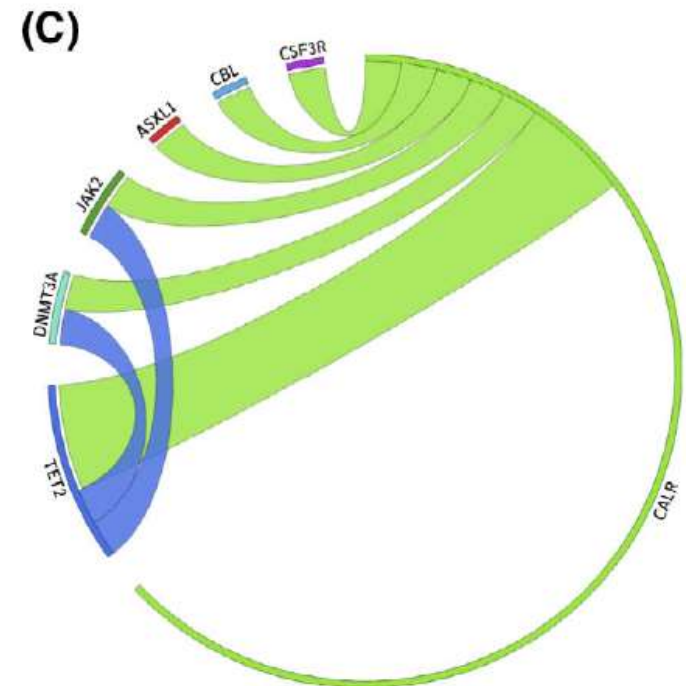
Profil mutationnel selon le type de mutation *CALR*

Mutation *CALR* type 1/1-like,
n=19



Mutations additionnelles chez
9/19 patients (47%)

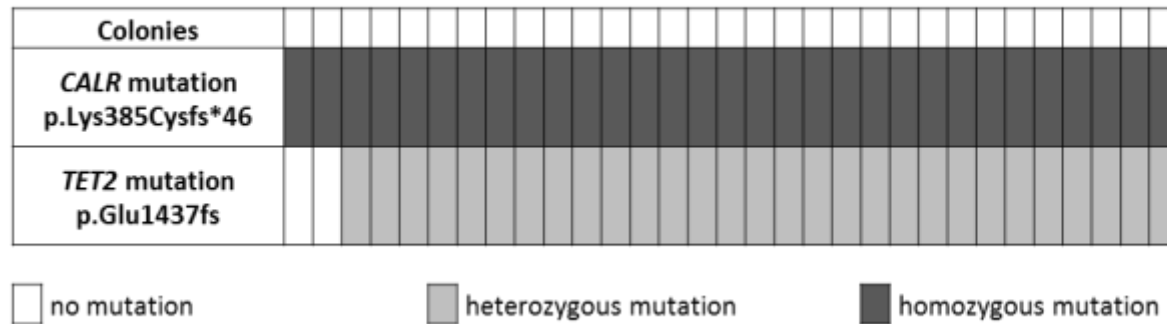
Mutation *CALR* type 2/2-like et autres,
n=26



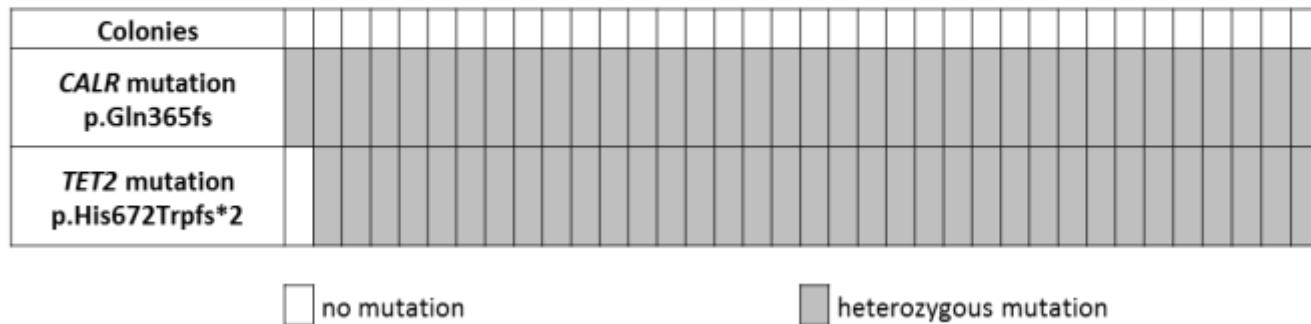
Mutations additionnelles chez
6/26 patients (23%)

Architecture clonale

A. Patient #11



B. Patient #45



Conclusions et perspectives

- Association entre aggravation et augmentation de la charge allélique de *CALR*
 - Peu de mutations additionnelles au diagnostic et au suivi
-
- Extension de la cohorte et poursuite du suivi des patients grâce à un financement par la Ligue contre le Cancer





- *Merci pour votre attention*