LLC avec anomalies 1q

CONTACTS

<p>Pr Florence Nguyen Khac 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 florence.nguyen-khac@aphp.fr</p>	<p>Dr Lauren Véronèse Service de Cytogénétique CHU Clermont-Ferrand Tel :04 73 750 443 / 04 73 750 712 Fax 04 73 750 704 lveronese@chu-clermontferrand.fr</p>
---	--

CONTEXTE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne lymphoïde B fréquente d'évolution variable, mais qui reste incurable. Pour les patients nécessitant un traitement, les phases de réponses et de reprises évolutives se succèdent, avec des rechutes de plus en plus rapprochées témoignant de l'acquisition d'une résistance thérapeutique.

Les thérapies ciblées constituent actuellement des traitements de choix de cette maladie, en monothérapie ou combinaison. En particulier, le vénétoclax, un inhibiteur de BCL2, offre un taux de réponse globale de 80% et constitue une option en première ou deuxième ligne. Cependant, ce traitement n'est pas curatif et l'évolution clonale et la rechute sont la norme après un délai variable.

L'étude des premiers cas de patients résistant au vénétoclax a révélé que l'hyperexpression de MCL1 constitue l'un des mécanismes de résistance : cette hyperexpression est fréquemment associée à un gain du locus 1q21 contenant le gène *MCL1* (Gueze et al, 2019 ; Khalsa et al, 2023). Des délétions 8p ont également été rapportées. Les résultats préliminaires de l'étude RAVEN (exploration de la Résistance Au VENetoclax au sein d'une cohorte multicentrique– promotion CHU Clermont-Ferrand – IP Dr Croizier/Pr Guièze) montrent que les anomalies 1q concernent 21,4% de la cohorte (n=28), dont 14,2% de gains 1q21, mais aussi des translocations impliquant la bande 1q21.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de données dans la littérature sur les anomalies 1q dans la LLC, hors contexte de résistance au vénétoclax. La fréquence de cette anomalie n'est pas connue chez les patients non traités et après 1^{ère} ligne de traitement ou plus. De la même façon, la nature des anomalies 1q (duplication 1q21, trisomie 1, translocation 1q21, autres) n'est pas décrite.

Un bilan préliminaire réalisé sur une cohorte locale (n=2386 caryotypes) du CHU de Clermont-Ferrand sur 10 ans a permis d'identifier 36 caryotypes avec anomalies 1q21 (chez 26 patients). Ces anomalies 1q21 représentent 2.3% des caryotypes anormaux. Il s'agit principalement de translocations impliquant la bande 1q21 (72%). Les gains 1q21 sont mis en évidence 27% des cas. Seulement 5 patients ont été préalablement traités par vénétoclax.

BUT DE L'ETUDE

- Déterminer la fréquence des anomalies 1q dans la LLC, chez les patients non traités et chez les patients après 1 ligne ou plus de traitement
- Décrire les types d'anomalies 1q et leur proportion relative, ainsi que les anomalies associées
- Au sein des anomalies 1q, décrire précisément les anomalies de la bande 1q21, leur type, leur proportion relative et les anomalies associées en incluant au moins 50 patients
- Comparer les profils d'anomalies avec celles des patients de l'étude RAVEN

CRITERES D'INCLUSION

- Toute LLC (score matutes 4 ou 5 sur 5), LLC atypique (score matutes 3), lymphome lymphocytaire avec anomalie 1q au caryotype (trisomie 1 complète ou trisomie 1q, translocation équilibrée ou déséquilibrée, inversion, duplication, insertion, etc)
- Caryotype réalisé entre 2019 et 2024 (pour limiter l'inclusion de patients traités par immunochimiothérapie) – au cas par cas, possibilité d'inclure des patients plus anciens
- Dont les données cliniques sont disponibles, notamment la date du diagnostic et les lignes de traitement

ETAPES DE L'ETUDE

1. Validation des caryotypes en sous-groupe puis en groupe, avec une fiche remplie par patient (si possible, transmettre les formules définitives par voie informatique)
2. Recueil des informations clinico-biologiques
3. Transmission du culot cytogénétique au Dr VERONESE Clermont-Ferrand pour FISH :
 - pour préciser l'anomalie 1q, avec notamment sonde MCL1/CCP1 et autres si nécessaire
 - pour rechercher une délétion 8p21 (sonde TNFRSF10A/B)
 - pour recherche des autres anomalies classiques de la LLC (del11q22, tri12, del13q14, del17p13 +/-autres) si non fait localement.
4. Recueil d'ADN ou cellules congelées (si disponibles) pour complément d'exploration (ACPA ou COG selon caryotype, expression de MCL1, étude du transcriptome)

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/Ville :

Mail :

CLINICIEN RESPONSABLE DU DOSSIER

NOM, Prénom :

Centre/Ville:

Mail :

RENSEIGNEMENTS CLINICO-BIOLOGIQUES

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

Date du premier caryotype avec anomalie 1q (si différente) : __ / __ / __

Date des caryotypes antérieurs ou postérieurs, s'il y a lieu :

Antécédents personnels de néoplasie (préciser) :

Traitement antérieur (radiothérapie, chimiothérapie, à préciser) :

Histoire de la maladie : joindre si possible dernier CR de consultation et dernière RCP

Localisations tumorales au moment du diagnostic :

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

Adénopathies (préciser les territoires) :.....

Rate :.....

Foie :.....

Autres :.....

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

au moment du diagnostic :

au moment du premier caryotype avec ano1q (si différent) :

Chronologie des traitements

	Oui / non	date début	date fin
Abstention initiale		__/__/__	__/__/__

	nom de(s) molécule(s)	date début	date fin	Réponse au traitement
1ère ligne		__/__/__	__/__/__	
2eme ligne		__/__/__	__/__/__	
3eme ligne		__/__/__	__/__/__	
>3 lignes		__/__/__	__/__/__	
autre information sur les traitements				

date des dernières nouvelles		
décès	oui	non
cause du décès		

RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Numération- Formule Sanguine : *joindre photocopie(s)*

- au moment du diagnostic +++
- au moment du caryotype si date différente

Immunophénotypage *joindre photocopie(s)*

Autres:

Myélogramme, ponction ganglionnaire:	☐ fait	☐ non fait	<i>joindre photocopie</i>
Biopsie médullaire/ganglionnaire/rate:	☐ fait	☐ non fait	<i>joindre photocopie</i>
Statut mutationnel IGHV:	☐ fait	☐ non fait	<i>joindre photocopie</i>
Panel NGS	☐ fait	☐ non fait	<i>joindre photocopie</i>

MATERIEL CONGELE

Culot de cytogénétique:	☐ oui	☐ non	Si oui Date :
Cellules DMSO:	☐ oui	☐ non	Si oui Date :
ADN:	☐ oui	☐ non	Si oui Date :
ARN:	☐ oui	☐ non	Si oui Date :

DOSSIER CYTOGENETIQUE : Remplir une fiche par caryotype

⇒ Possibilité de remplir directement le fichier excel joint selon vos préférences (à la place de la version papier)

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

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

Temps de culture : 24h |__| 48h |__| 72h |__| 96h |__|

Mitogènes (préciser) :

Caryotype : joindre une photo de chaque clone

Bandes : RHG |__| GTG |__|

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

Formule chromosomique :

Nombre d'anomalies

Etude FISH :

sondes	nb noyaux anormaux/nb noyaux analysés	Nb mitoses anormales/nb mitoses analysées	Seuil de détection	Conclusion : Profil anormal ? indiquez oui / non	Fournisseur
TP53 (17p13.1)					
ATM (11q22.3)					
13q14 (DLEU)					
Tri12					
autre					

Formule FISH complète (avec interphase +/- métaphase)

COMMENTAIRES DU SOUS-GROUPE : date

COMMENTAIRES DU GROUPE : date

Formule chromosomique après relecture par le sous-groupe et le groupe (envoyer SVP la formule par voie informatique)