

Bilan STIC 2003

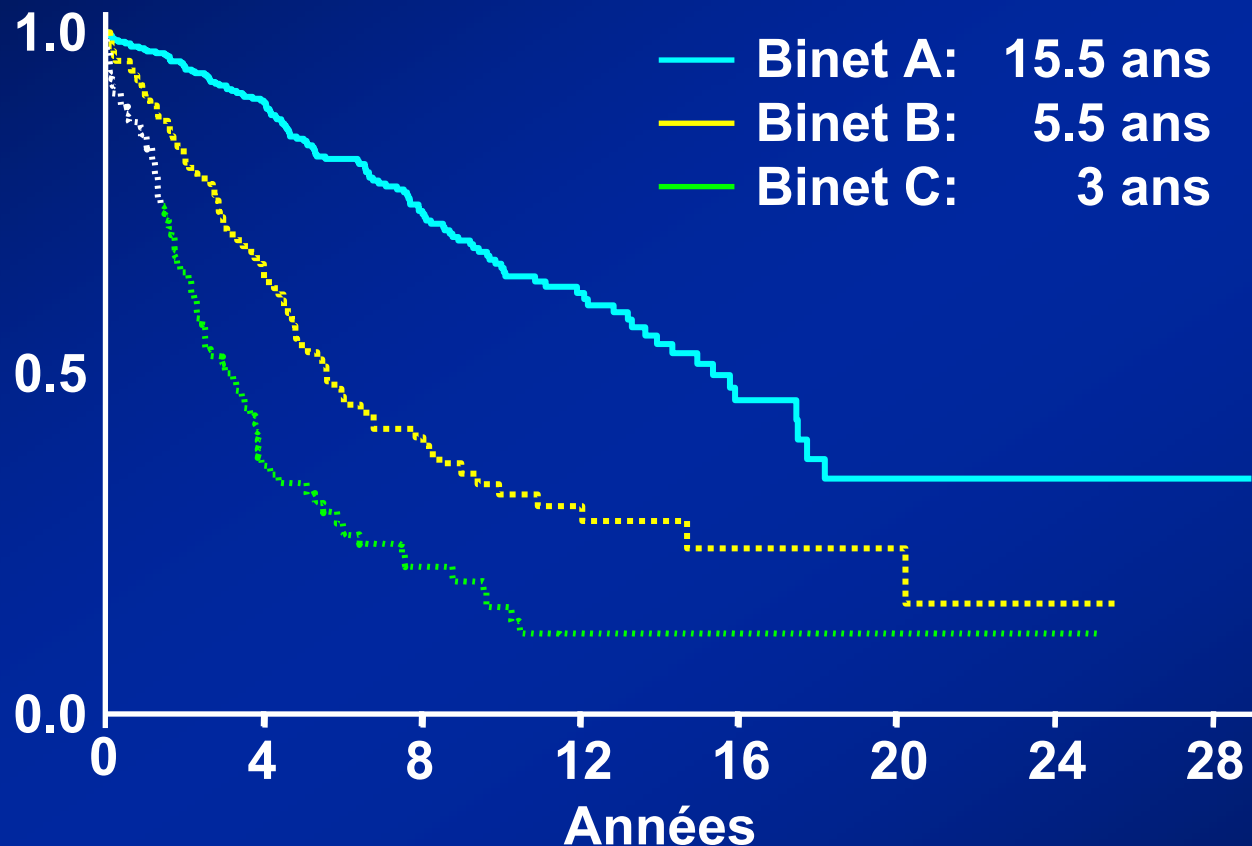
**Evaluation médico-économique de la
détection des facteurs biologiques de
bon/mauvais pronostic dans la prise en
charge des patients atteints de LLC stade A**

Pr. Sophie Raynaud, CHU de NICE

Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

- Incidence : 3 / 100 000 - Sujet Agé
- 3 stades cliniques (A-B-C) / 3 groupes pronostiques
- Stade A (80% des diagnostics) : bon pronostic
- Stade A non traités au diagnostic
- 1/3 stade A : évolution de la maladie dans les 3 ans
- A quel moment débiter le traitement ? Hétérogénéité de la maladie / Δ de + en + précoce / patients de + en + jeunes (20% avant 60 ans) / Nouveaux TTT plus efficaces

Facteurs pronostiques et LLC: stade clinique



Cependant...

**Dans tous stades:
Décès précoces
Survie longue**

**Survie stade A :
0–30 ans!**

**80% des cas
diagnostiqués
en Binet A**

→ redéfinir les facteurs de risque dans les stades précoces !

Courtesy of Emili Montserrat et al.

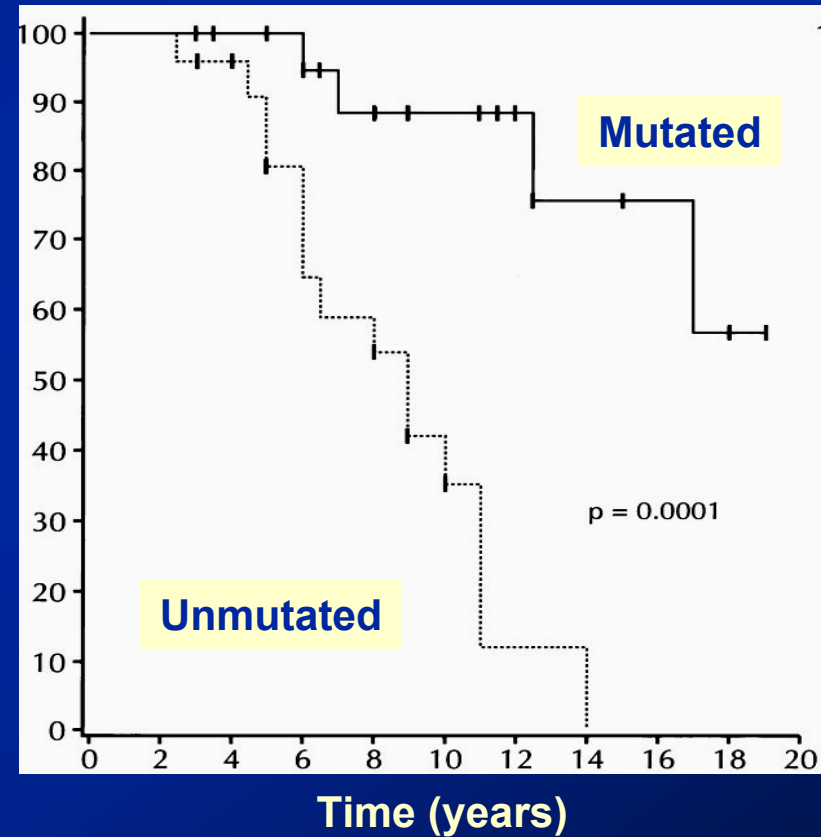
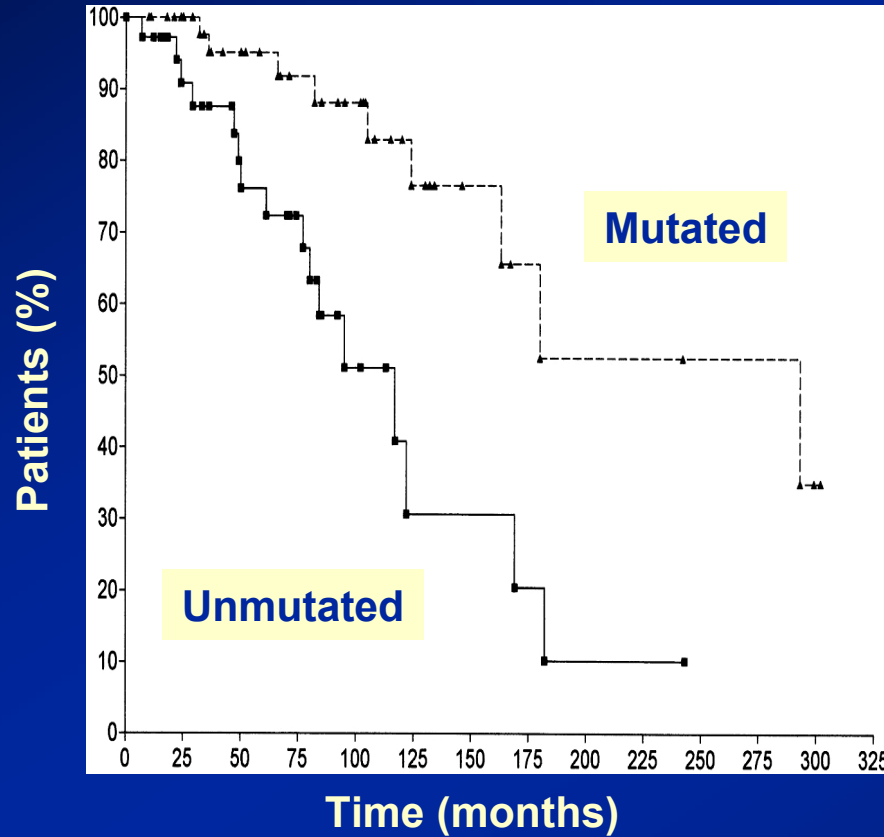
Facteurs pronostiques de la LLC en 2003

- **Stade clinique (Rai, Binet)**
- **Age, sexe, performance status**
- **Temps de doublement des lymphocytes**
- **Mode d'infiltration médullaire**
- **Masse tumorale (lymphocyte count, LDH)**
- **Marqueurs sériques (β 2-MG, thymidine kinase, sCD23)**
- **CD38**

Marqueurs biologiques moléculaires

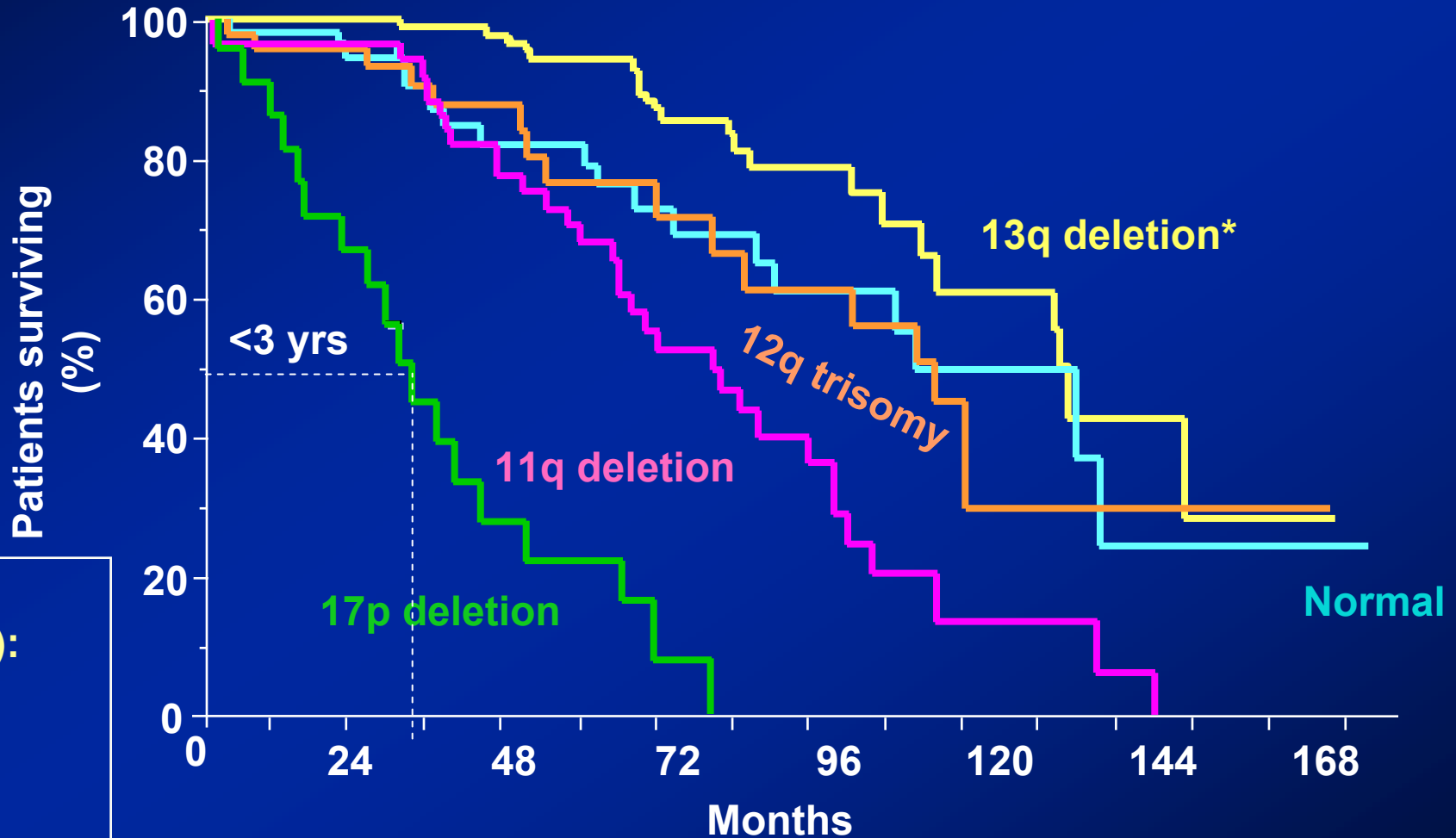
VH statut, Anomalies cytogénétiques, ZAP-70

Facteurs pronostiques de la LLC: Statut mutationnel de VH



Hamblin T, et al. Blood 1999;94:1848–54
Damle R, et al. Blood 1999;94:1840–7

Cytogénétique et Survie des Patients LLC



325 patients

Survie moy (mois):

17p- : 32

11q- : 79

+12 : 114

Normal : 111

13q-* : 133

Intervalle M sans TTT:

17p- : 9 mois

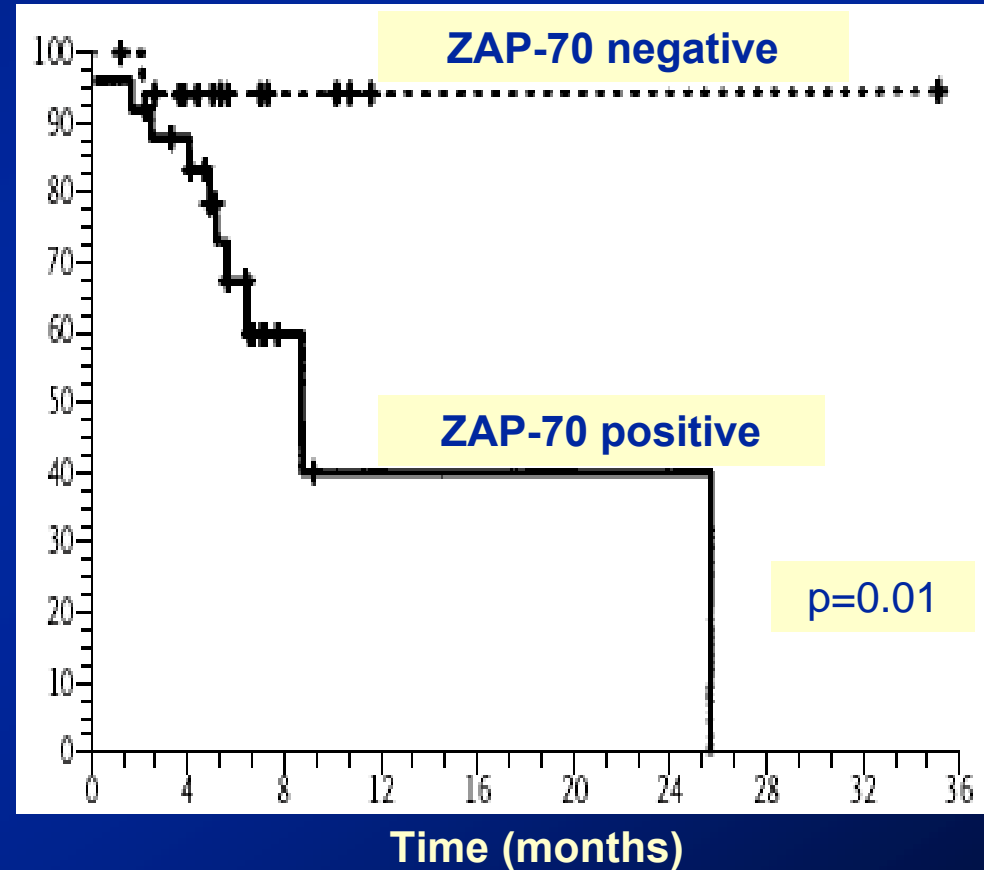
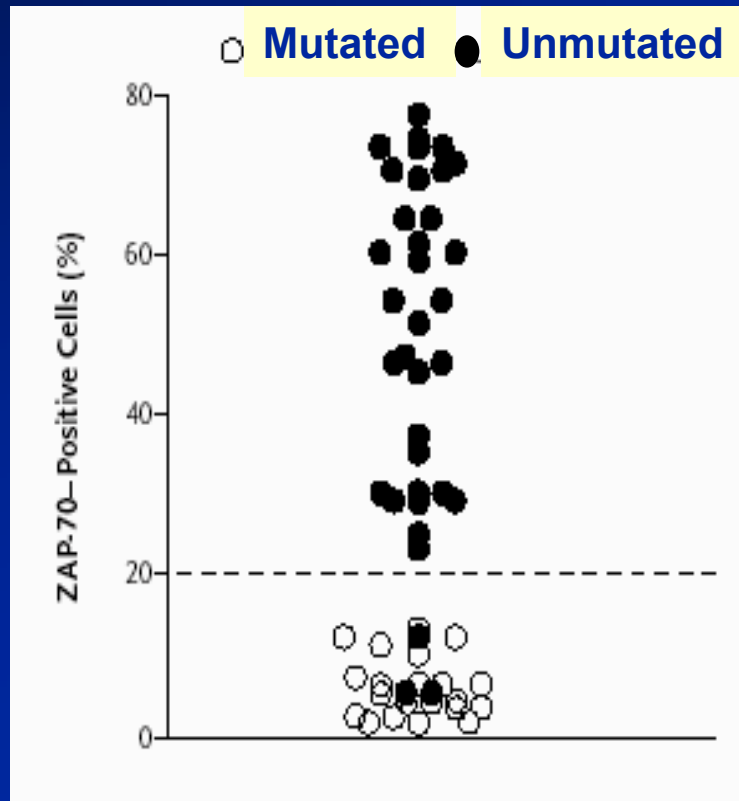
13q-*: 92 mois

Döhner H, et al. N Engl J Med 2000;343:1910-16

* isolé

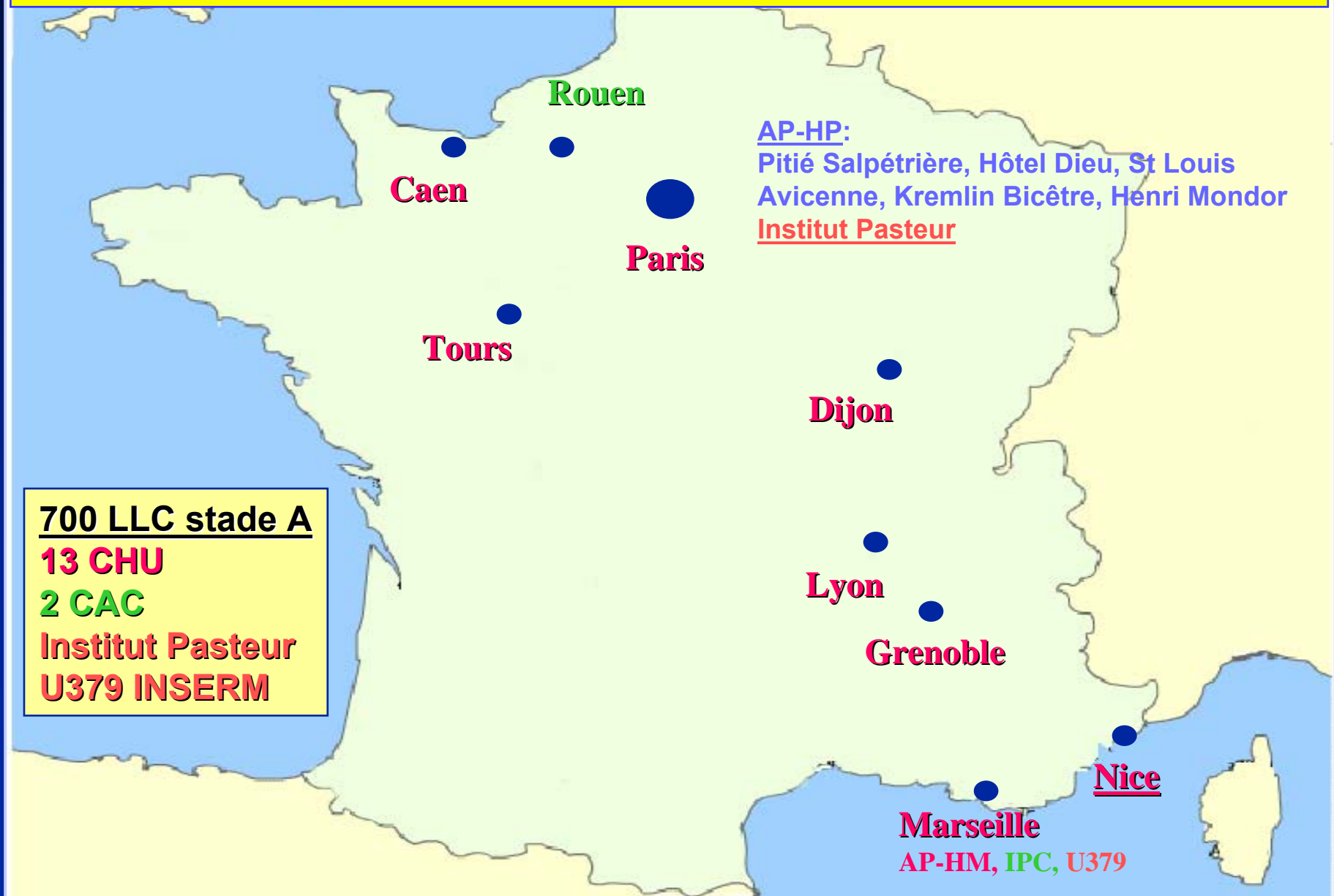
SDR, CHU de Nice, France

Marqueur pronostique: expression de ZAP-70



Crespo M, et al. N Engl J Med 2003;348:1764-75

2003 : Conditions réunies pour déposer demande de STIC



STIC 2003 - biologie LLC stade A

Transfert de technologie Multicentrique

FISH, ZAP-70, Statut mutationnel (n=10)

Analyse en monocentrique : CD23s et TK

CD38 réalisé avec le score de Matutes

**Trois groupes biologie : FISH, ZAP-70, Statut mutationnel
Mise en place d'un Contrôle de Qualité/groupe**

Analyse médico –économique :

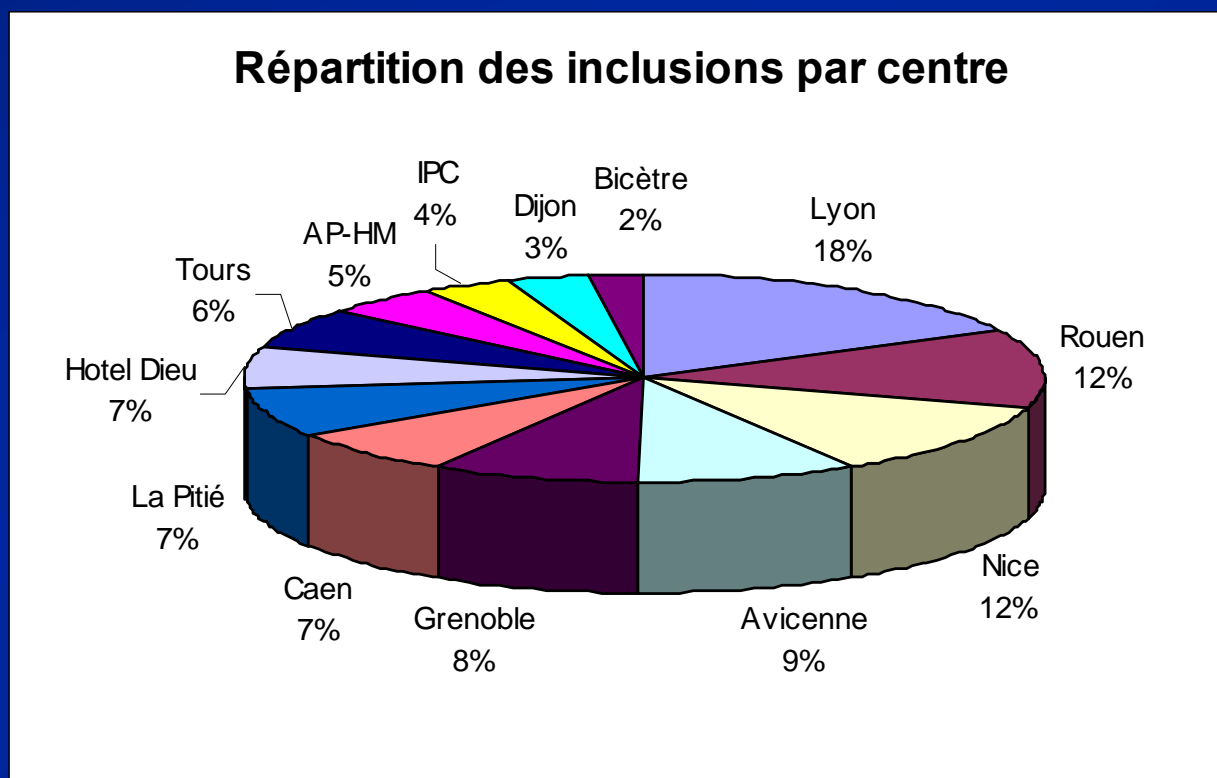
DBIM Saint Louis : BDD, 2 ARCs (régions nord et sud)

Unité INSERM 379

STIC 2003 : Bilan au 28/08/2006

595 patients, 13 institutions

362 H, 233 F, H/F: 1.55, âge moyen 67 ans (26 - 100)



STIC 2003 : Biologie LLC stade A (1)

Bilan au 28/08/2006

Anomalies cytogénétiques

FISH complet : 577 patients, sondes commerciales sur culôt cytogénétique (sauf deux centres)

Délétions: résultats répartis en 3 groupes A, B, ou C en fonction du % de cellules délétées :

A = <6 (négatif), B \geq 6 - 19, C \geq 20 - 100

406 patients : caryotype

B-CLL Binet stade A - STIC 2003 (3)

	<u>CC (%)</u>	<u>FISH C (%)</u>	<u>FISH B+C (%)</u>
del(13)(q14.3) <i>D13S319-D13S25</i>	8.3	50.2	60.4
del(11)(q22) ATM	2.2	5.5	10.2
del(17)(p13) P53	3.2	4	15.9
Trisomy 12	8.9	11.8	

Détection de clones minoritaires

Döhner et al, Leukemia 1997, 11, Suppl.2, S19-S24
Döhner et al, N. Engl. J. Med 2000, 343, 1910-16

% littérature : 55 / 18 / 7 / 16)
Tous stades confondus)

STIC 2003: Répartition des anomalies cytogénétiques type C

Frequency of Del(11q) with regard to the ZAP70 or mutational status

$p < 0,0001$	ZAP 70 +	ZAP 70 -
del(11q) +	19	6
11q Normal	159	314
Total	178	320

$p < 0,0001$	Unmutated	Mutated
del(11q) +	25	6
11q Normal	106	379
Total	131	385

SDR, UMR 6549, Nice, France

Frequency of Del(17p) with regard to the ZAP70 or mutational status

$p = 0,066$	ZAP 70 +	ZAP 70 -
del(17p) +	11	9
17q Normal	167	311
Total	178	320

$P = 0,0025$	Unmutated	Mutated
del(17p) +	12	11
17p Normal	119	374
Total	131	385

SDR, UMR 6549, Nice, France

Frequency of Del(13q) with regard to the ZAP70 or mutational status

$p = 0,0011$	ZAP 70 +	ZAP 70 -
del(13q) +	74	182
13q Normal	104	138
Total	178	320

$p < 0,0001$	Unmutated	Mutated
del(13q) +	44	213
13q Normal	87	172
Total	131	385

SDR, UMR 6549, Nice, France

Frequency of Trisomy 12 with regard to the ZAP70 or mutational status

$p = 0,0047$	ZAP 70 +	ZAP 70 -
Tri12 +	30	27
No tri12	148	293
Total	178	320

$p < 0,0001$	Unmutated	Mutated
Tri12 +	29	31
No tri12	102	354
Total	131	385

SDR, UMR 6549, Nice, France

STIC 2003: Répartition des anomalies cytogénétiques type B

Frequency of Del(11q) with regard to the ZAP70 or mutational status

$p=0,03$	ZAP 70 +	ZAP 70 -
del(11q) +	14	11
11q Normal	164	309
Total	178	320

$P=0,27$	Unmutated	Mutated
del(11q) +	9	17
11q Normal	122	368
Total	131	385

SDR, UMR 6549, Nice, France

Frequency of Del(17p) with regard to the ZAP70 or mutational status

$p=0,32$	ZAP 70 +	ZAP 70 -
del(17p) +	17	40
17q Normal	161	280
Total	178	320

$P=0,88$	Unmutated	Mutated
del(17p) +	16	49
17p Normal	115	336
Total	131	385

SDR, UMR 6549, Nice, France

Frequency of Del(13q) with regard to the ZAP70 or mutational status

$p=0,2$	ZAP 70 +	ZAP 70 -
del(13q) +	20	25
13q Normal	158	295
Total	178	320

$P=0,17$	Unmutated	Mutated
del(13q) +	17	34
13q Normal	114	351
Total	131	385

SDR, UMR 6549, Nice, France

Distribution of biological prognostic markers with regard to sex

Relevant prognosis markers	Female (%)	Male (%)
ZAP 70 +	66(33.2)	112(34.5)
ZAP 70 -	125(62.8)	195(60)

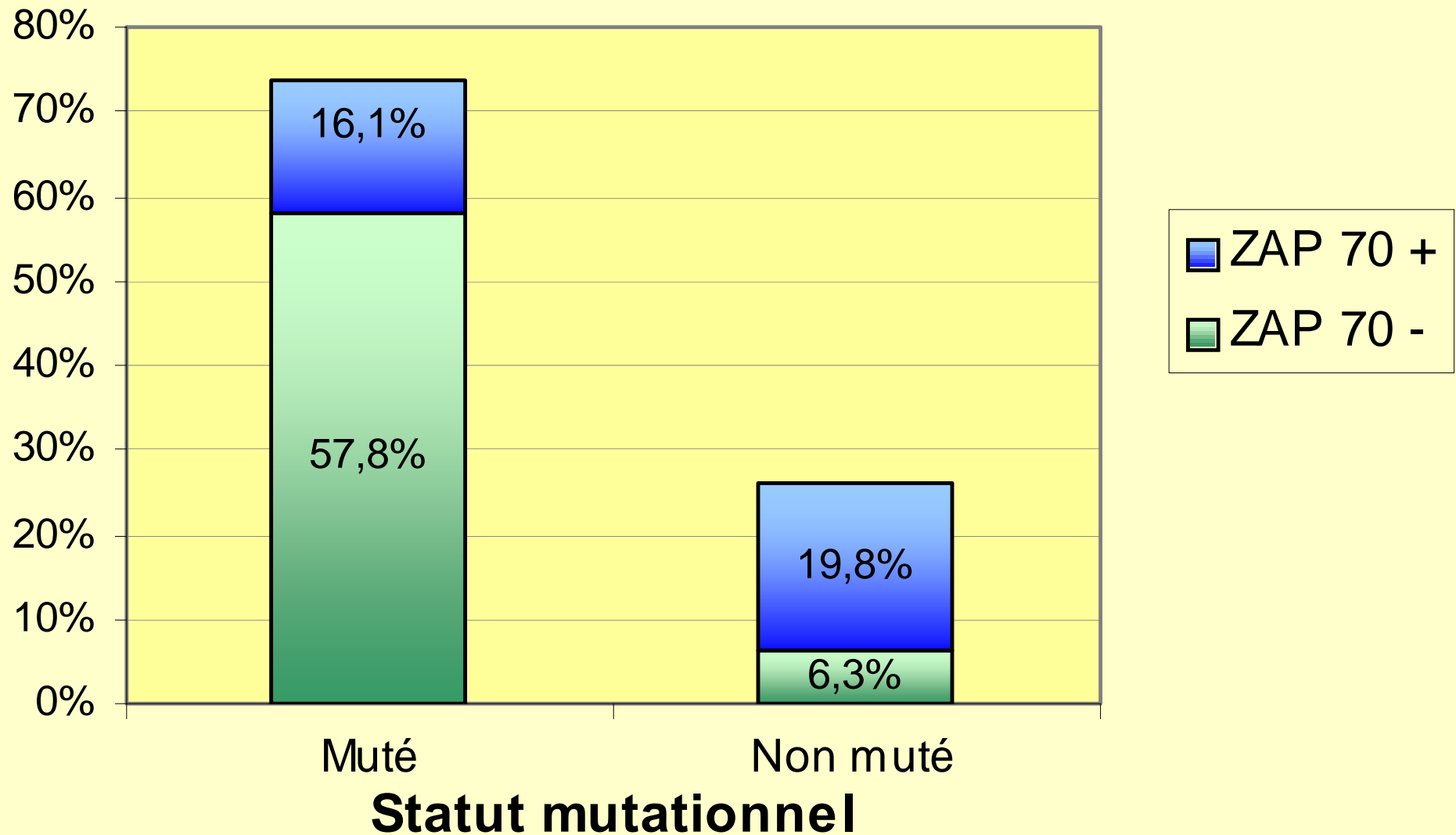
$P= 0.66$

Relevant prognosis markers	Female (%)	Male (%)
Mutated IgVH	150(74.6)	235(71)
Unmutated IgVH	42(20.9)	89(26.6)

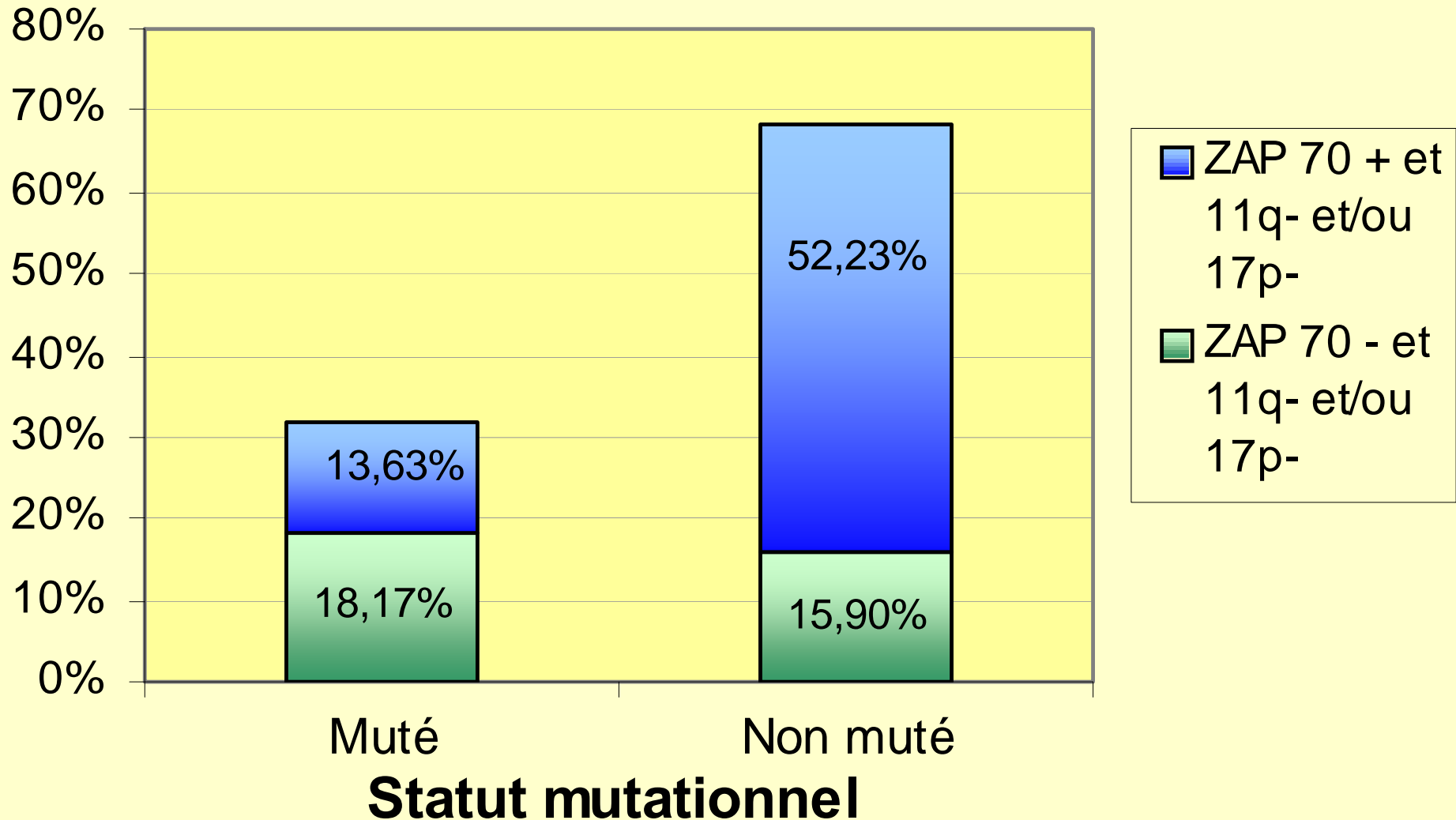
$P= 0.158$

* with regard to the number of analyzed female or male cases

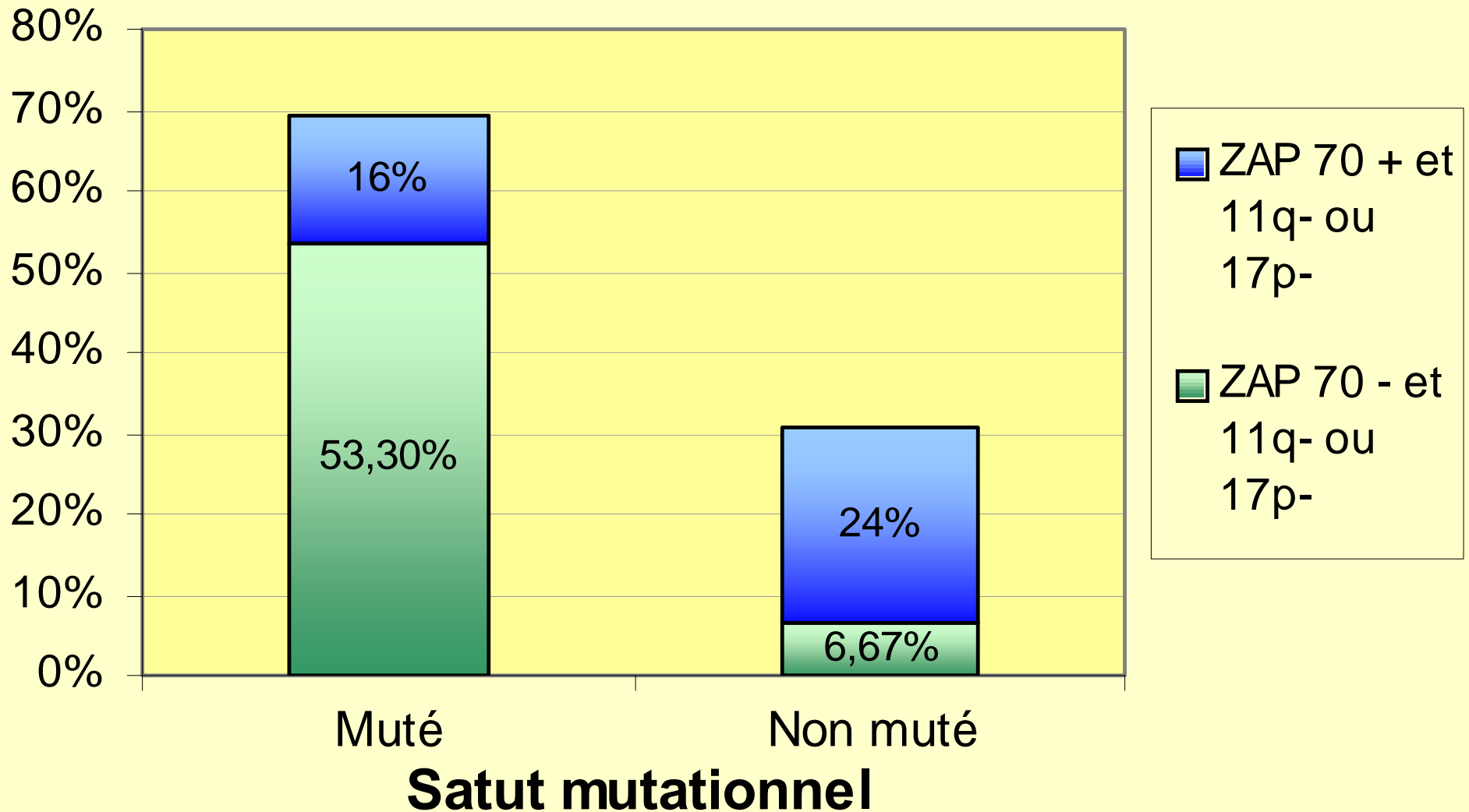
Statut mutationnel vs ZAP70



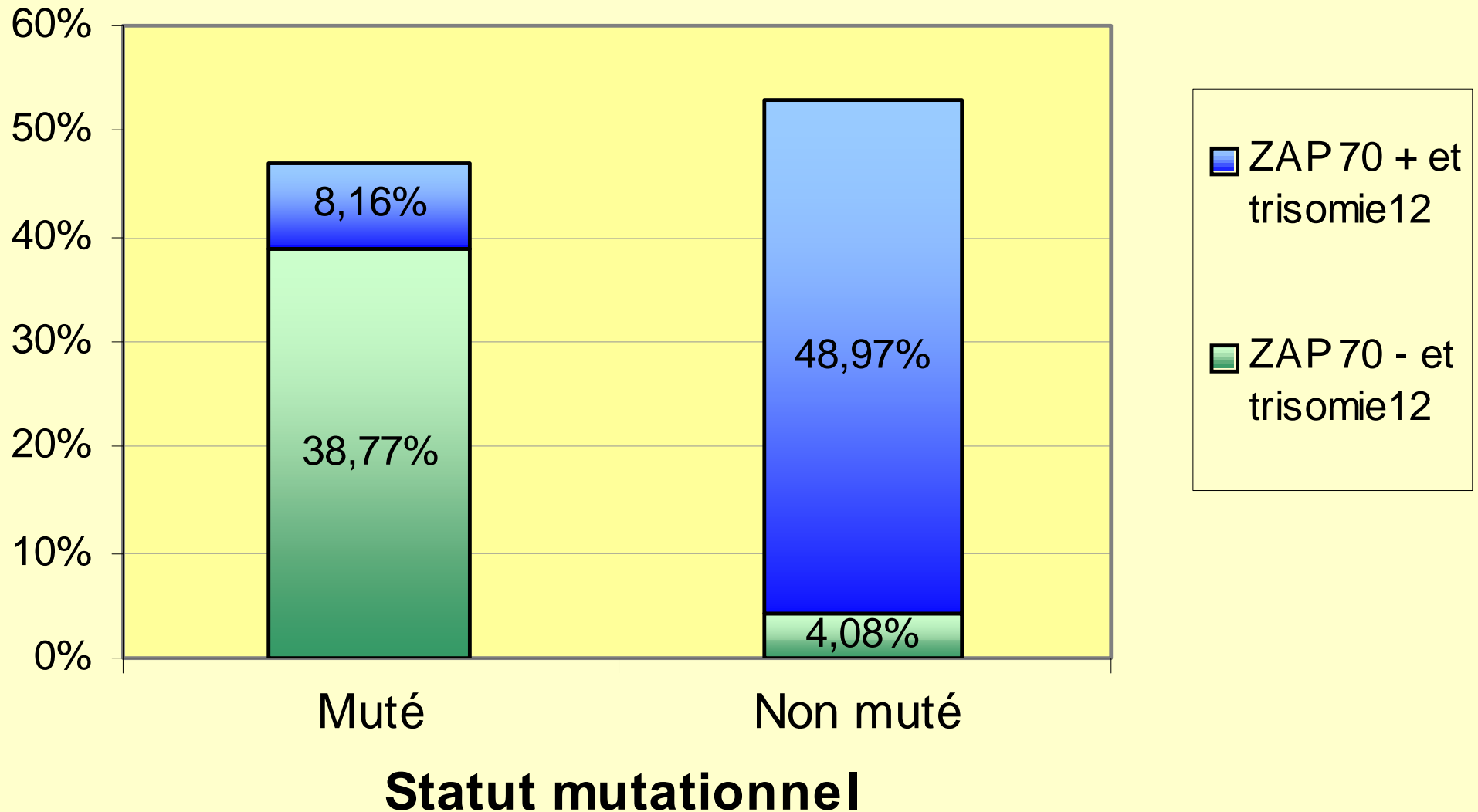
Répartition des 11q- et/ou 17p- (type C)



Répartition des 11q- et/ou 17p- (type B)



Répartition des trisomies 12



Suivi des patients

Août 2006

479 fiches de suivi

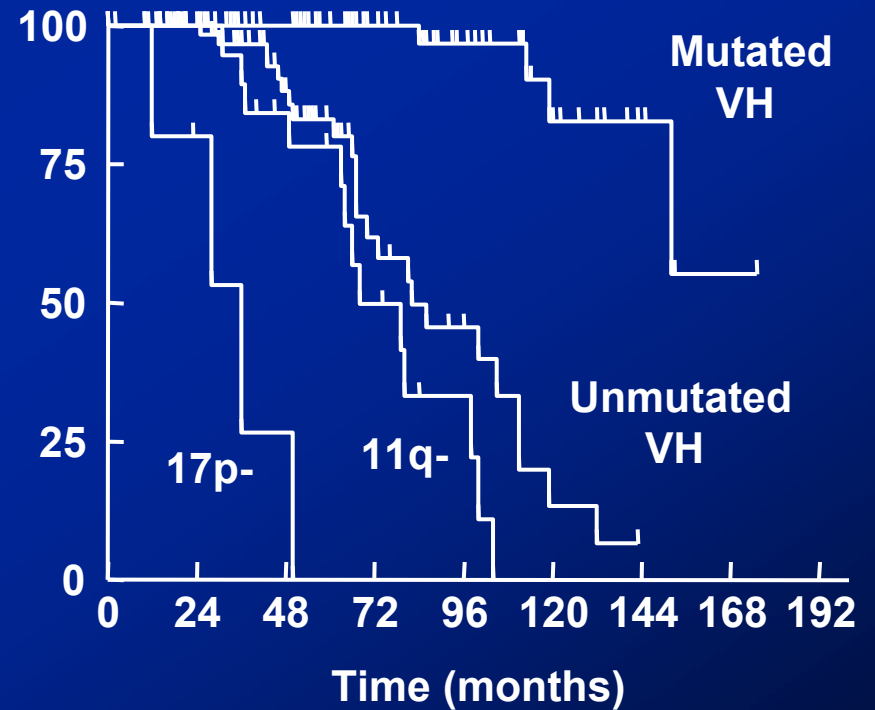
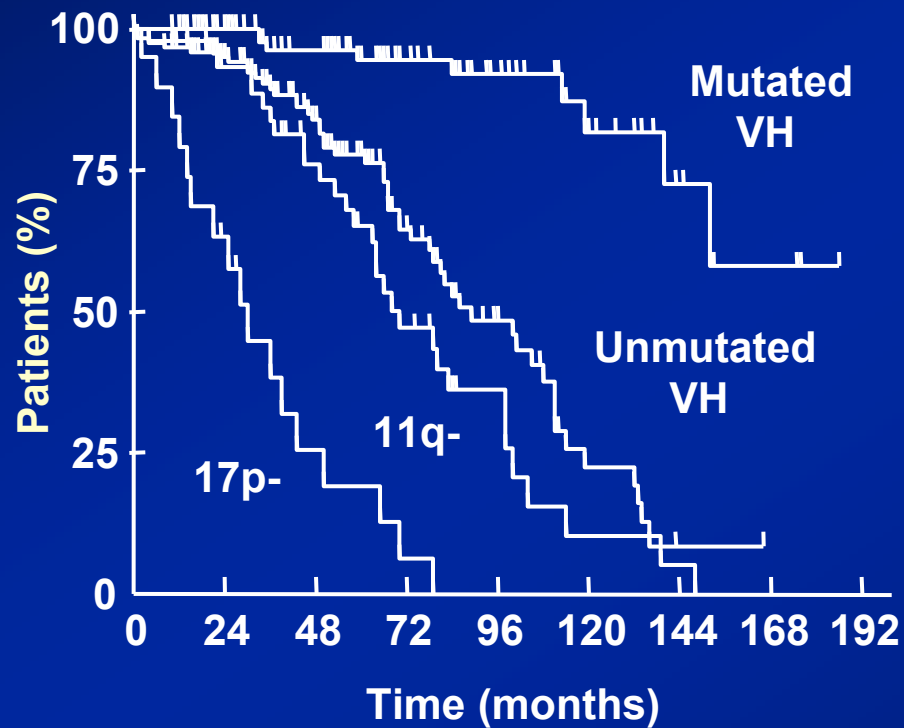
126 suivis \geq 24 mois

**Recul insuffisant pour
analyse**

Facteurs pronostiques de la LLC: VH et aberrations génétiques

All patients (n=300)

Binet A (n=189)



Mais : analyses rétrospectives, TTT variés, pas de protocoles

17p- et réponse au Traitement

Chimiothérapie en 1^{ère} ligne études prospectives

Study	Number of informative cases	17p-cases	ORR in 17p-cases	CR/nPR in 17p-cases	OR in others	CR/nPR in others
UK CLL4 Chl v F±C Catovsky D, et al. 2004	343	15*	13%	0%	82%	44%
German CLL4 F v FC Stilgenbauer S, 2005	307	15	54%	—	90%	—
Spanish phase II FCM Bosch F, et al. 2005	64	8	0%	0%	100%	88%

*20% cut-off
ORR overall response rate

Catovsky D, et al. Blood 2004;104:8a [abstract 13]
Stilgenbauer S. Blood 2005;106:212a [abstract 715]
Bosch F, et al. Blood;106:213a [abstract 718]

p53-independent action of alemtuzumab: clinical evidence

Study	Number of cases	Cases with p53 defect	OR in cases with p53 defect	OR in other cases
Stilgenbauer S, et al. N Engl J Med 2002;347:452-3	1	1	100%	-
Osuji NC, et al. Haematologica 2005;90:1435-6	28	8	50%	55%
Lozanski G, et al. Blood 2004;103:3278-81	36	15	40%	19%
German CLL2H trial Stilgenbauer S, et al. Blood 2004;104 [abstract 478]	50	13	54%	30%

Risk stratification of CLL in 2006?

Stage, LDT, b2-MG, TK, 11q, 17p, VH, CD38, ZAP-70, etc

Kanti Rai: “Where is the proof for stade A?!”

Many open questions:

Standardisation (cut-offs)?

Which combination of which factors?

Efficacy of treatment in specific risk groups?

Clinical trials of innovative risk stratification and treatment!

Courtesy of S. Stilgenbauer

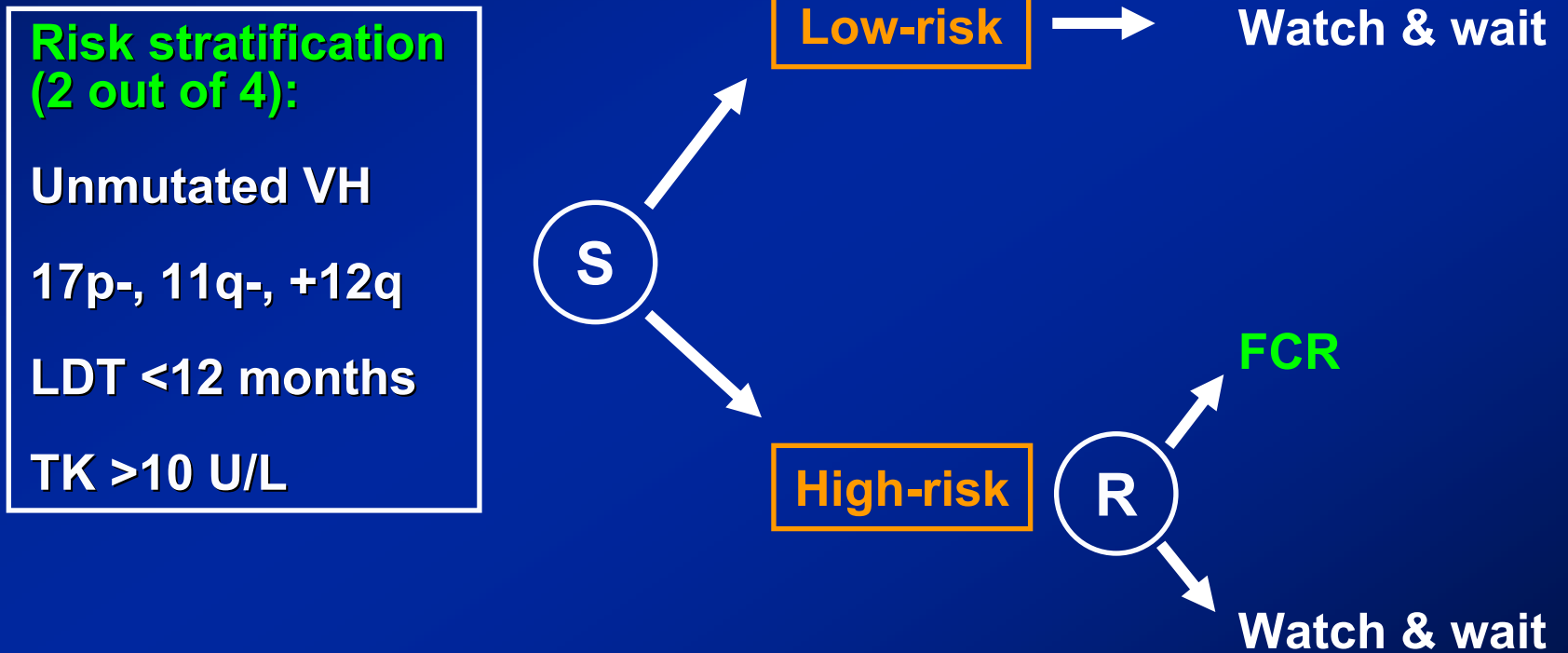
Août 2006 : Bilan STIC 2003

Mise en place d'un réseau de laboratoires :

- réalisant en routine VH statut, FISH, ZAP-70
- participant à un CEQ
- Egalité d'accès aux soins
- Permettant la mise en place de protocoles thérapeutiques prospectifs

Le réseau de laboratoires unis permet la mise à disposition de la LLC capables de réagir en temps réel de nouveaux outils diagnostiques

Protocole LLC7 pour LLC Binet A



French and German CLL Study Groups

Bilan du STIC 2003

Aspect négatif : analyse monocentrique de
sCD23 / TK **Non motivante**

Non optimal : BdD

A faire : stimuler ou intégrer les laboratoires
n'ayant pas répondu à l'appel d'offre du STIC

**Mise en place d'un réseau de laboratoires unis
autour de la biologie de la LLC et capables de
mettre au point en temps réel de nouveaux
outils diagnostiques**

Quantification de *CLLU1*

CLLU1 nouveau gène exclusivement dérégulé dans la LLC
Surexprimé dans les groupes de mauvais pronostic

Marqueur de substitution du statut mutationnel

Le niveau d'expression est prédictif de la survie et de la durée sans traitement (59 patients analysés)

Buhl et al, Blood 2006;107:2904-11

Buhl et al, Eur J Haematol. 2006 Jun;76(6):455-64

177 patients du STIC analysés par RQ-PCR (S. Hayette, HCL)

La quantification de *CLLU1* permet de classer correctement les patients dans les groupes pronostiques connus

Outil d'utilisation facile susceptible d'être substitué à l'analyse du statut mutationnel .

Diffusion à tous les centres du STIC

Cytogénétique et LLC

Les Nouveaux Outils

Profil chromosomique très particulier

trisomies, délétions, translocations déséquilibrées

Place pour CGH arrays et SNP Chip

REMERCIEMENTS

Evelyne Callet-Bauchu (Lyon Sud), **Christian Bastard** (Rouen),
Michel Ticchioni (Nice), **Florence Cymbalista** (Avicenne),
Dominique Leroux (Grenoble), **Xavier Troussard** (Caen),
Hélène Merle-Béral (Pitié Salpêtrière), **Nicole Casadeval**
(Hôtel-Dieu), **Christian Binet** (Tours), **Jean Gabert** (AP-HM),
Christine Atnoulet (IPC), **Marc Maynadié** (Dijon), **Martine**
Raphaël (Kremlin-Bicêtre)

Groupe Mutation: **Frédéric Davi**

Delphine Mesmin (ARC DRC Nice), **Sandrine Hayette** (HCL)