



## Facteurs pronostiques, critères de jugement et maladie résiduelle dans la LLC

Vincent Lévy  
Hôpital Avicenne, Bobigny  
INSERM U717

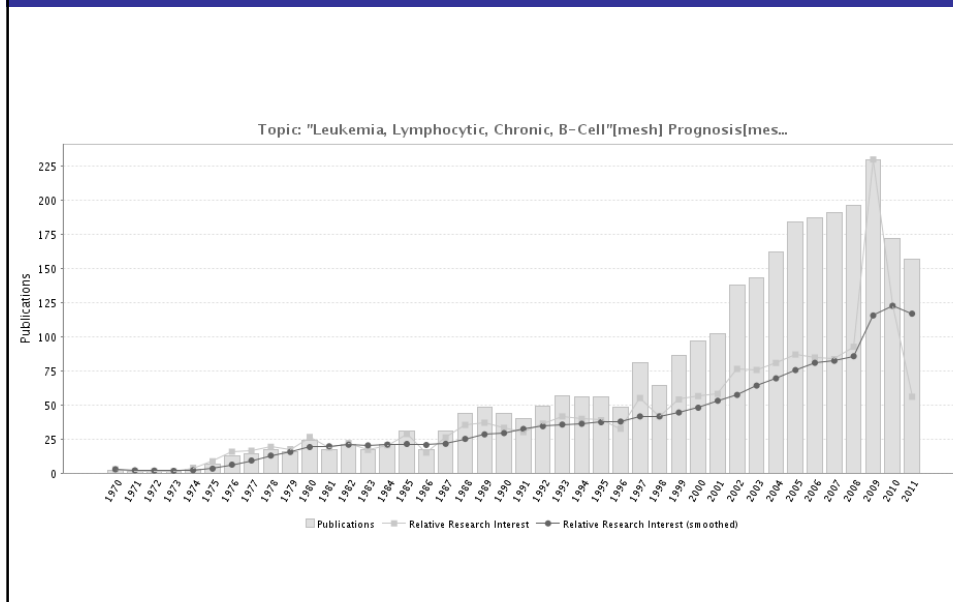


Pronostic, vous avez dit pronostic ?

???



## Est-ce un sujet « éditorial » ?



## Où s'intéresse-t-on aux facteurs pronostiques

Top Countries	Publications
<a href="#">USA</a>	<a href="#">758</a>
<a href="#">Italy</a>	<a href="#">237</a>
<a href="#">Germany</a>	<a href="#">201</a>
<a href="#">United Kingdom</a>	<a href="#">198</a>
<a href="#">France</a>	<a href="#">136</a>
<a href="#">Spain</a>	<a href="#">96</a>
<a href="#">China</a>	<a href="#">68</a>
<a href="#">Japan</a>	<a href="#">63</a>
<a href="#">Sweden</a>	<a href="#">60</a>
<a href="#">Poland</a>	<a href="#">50</a>
<a href="#">Canada</a>	<a href="#">35</a>
<a href="#">Austria</a>	<a href="#">35</a>
<a href="#">Australia</a>	<a href="#">33</a>

## Pronostic

- Définition (Robert)
  - (1314) Jugement que porte un médecin, après le diagnostic, sur la durée, le déroulement et l'issue d'une maladie – manière de porter un jugement
  - Conjecture sur ce qui doit arriver, sur l'issue d'une affaire, **prévision**
- Synonymes : conjecture, divination, oracle, prophétie, prédiction, présage, prévision, signe...

## Pourquoi des facteurs pronostiques ?

- Observation clinique
  - **Variabilité** de l'évolutivité d'un patient à l'autre (à de très rares exceptions où l'évolution est déterministe)
- Pouvoir proposer des indications thérapeutiques
  - rapport bénéfice / risque
- Évaluer le bénéfice des traitements
- Informer le malade

## Contexte général des facteurs pronostiques

- **The number of cancer prognostic markers that have been validated as clinically useful is pitifully small, despite decades of efforts and money invested**
- Tumor marker research community must come to the same realization that clinical trialists came to decades ago :
  - Careful study design
  - Adequate sample
  - Scrupulous data collection and documentation
  - Appropriate analysis strategies

**Culture changes are required**

*Mc Shane, JNCI, 2005*

## Le point de vue méthodologique

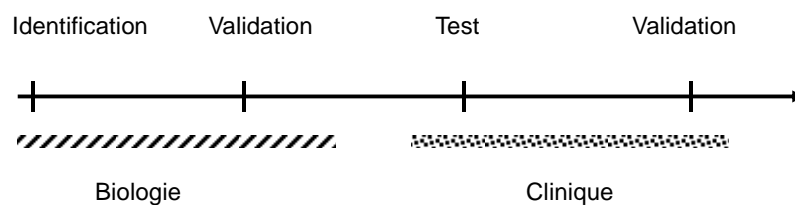
- **Les facteurs pronostiques ont un bénéfice potentiel important lorsqu'ils peuvent influencer la décision de traitement ou le confort du patient**
- **Les tests qui ne sont pas suffisamment fiables sont dangereux car ils peuvent conduire à des décisions thérapeutiques inappropriées, à une inquiétude injustifiée, ou à une fausse sécurité**
- **L'utilisation de facteurs pronostiques n'est jamais neutre et doit être considérée avec précaution**

*A. Van den Bruel, J Clin Epidemiol, 2007*

## Des facteurs pronostiques OUI mais à VALIDER

- En dépit d'une abondante littérature, les facteurs pronostiques **cliniquement utiles** sont encore très peu nombreux
- Nécessité
  - Validation technique
  - Standardisation
  - Validation clinique
  - Évaluation comparative
- **Des guidelines existent** (*Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics "REMARK" on how to conduct and report prognostic factors studies (J Nat Cancer Inst, 2005)*)

## ...Toujours la validation



## Combinaison de facteurs

- Complexe car nécessité d'avoir toutes les informations d'intérêt pour tous les patients

Facteurs pronostiques							
	IgVH	ZAP	sTK	CD38	FISH17	DT	complet
Pt 1	X	X		X	X		
Pt 2	X	X	X	X	X	X	X
Pt 3	X		X	X	X	X	
...		X	X		X	X	
...	X	X	X	X	X	X	X
...			X	X			
Pt N	X	X			X		

## Limites des facteurs pronostiques (1)

- Problème du critère de jugement

- OS

- EFS

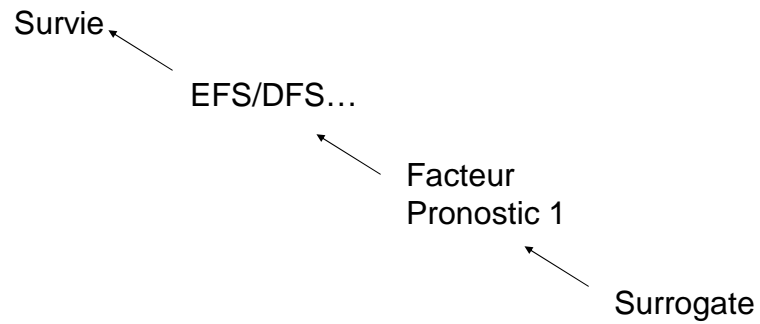
- DFS

- RC

- TTP

→ Et donc de la validité des « surrogates »

## Limites des facteurs pronostics (2)



## Encore une limite...



Journal of Clinical Epidemiology 59 (2006) 1224–1228

Journal of  
Clinical  
Epidemiology

COMMENTARY

Prognosis research: Why is Dr. Lydgate still waiting?

Harry Hemingway\*

Department of Epidemiology and Public Health, University College London Medical School, 1:19 Tottenham Place, London WC1E 6BT, UK

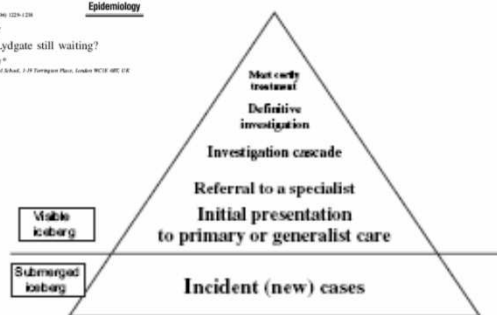


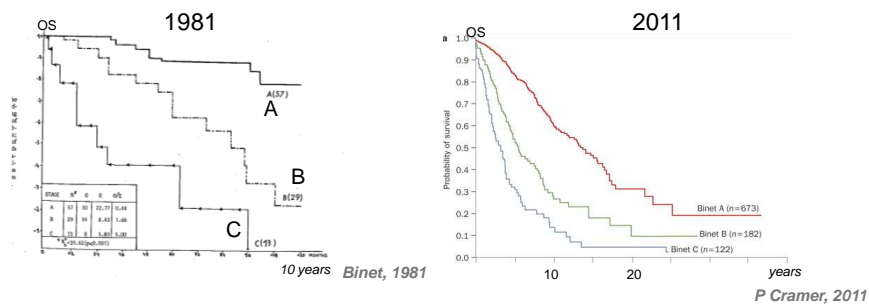
Fig. 3. Pyramid of prognostic populations. The geometry of the pyramid differs by condition and health care system, but ascending from base to apex, the populations become smaller, more selected, and more highly characterized with prognostic information.

## De quoi parle-t-on (1) ?

- Les marqueurs pronostiques « old school » sont toujours utilisés
- ...et les décisions cliniques sont toujours fondés sur eux *i.e.*
  - Hémoglobine
  - Plaquettes
  - Examen clinique...

## De quoi parle-t-on (2) ?

- Classification de Binet toujours d'actualité



- Ne pas oublier la clinique
  - Age, Performance Status (PS/ OMS)
  - Pathologies associées (score CIRS)

NB : Les facteurs pronostiques ont été évalués pour la LLC typique

## De quoi parle-t-on (3) ?

- Et il existe une certaine « profusion » de nouveaux marqueurs

<u>clinical</u>	<u>chromosome/genetic based</u>	<u>cytokine/soluble molecule</u>	<u>cell based</u>	<u>miscellaneous</u>
stage	IgVH mutation	beta-2-microglobulin	CD38	bone marrow vessel density
lymphocyte doubling time	interphase FISH	VEGF	ZAP-70	direct antiglobulin test
pattern of bone marrow involvement	karyotype	bFGF	CD49d	relA
age	microRNA	IL-6	CD26	CLLUI
gender	V gene usage	IL-8	FCRL2	circulating endothelial cells
percent smudge cells	IRF4 polymorphism	thrombospondin-1	p27	
circulating prolymphocytes	deletion 6q	plasma thrombopoietin	HS1	
MRD status	MDM2 SNP	soluble ICAM-1	p53 mutation	
treatment response	Bcl-2 polymorphism	soluble NKG2D ligands		
duration of response	bcl-6 mutation	soluble CD23		
performance status	telomere length	soluble CD27		
ALC	nucleolar morphology	serum free light chains		
# of nodal groups		angiopoietin-2		
		circulating Ki-67		
		lipoprotein lipase		
		serum thymidine kinase		

*ASH educational 2010*

## De qui parle-t-on ?

- Patients au  $\Delta g$  sans traitement nécessaire immédiat
- Patient au  $\Delta g$  (première ligne) à traiter
- Patients au delà de la première ligne
- **HORS PROTOCOLES**

## Contexte clinique

### Espérance de vie

- à 70 ans : **14.2 ans**
- à 80 ans : **7.7 ans**
- à 85 ans : **5.4 ans**
- Sujets F de 80 ans : 25%  $\Rightarrow$  100 ans

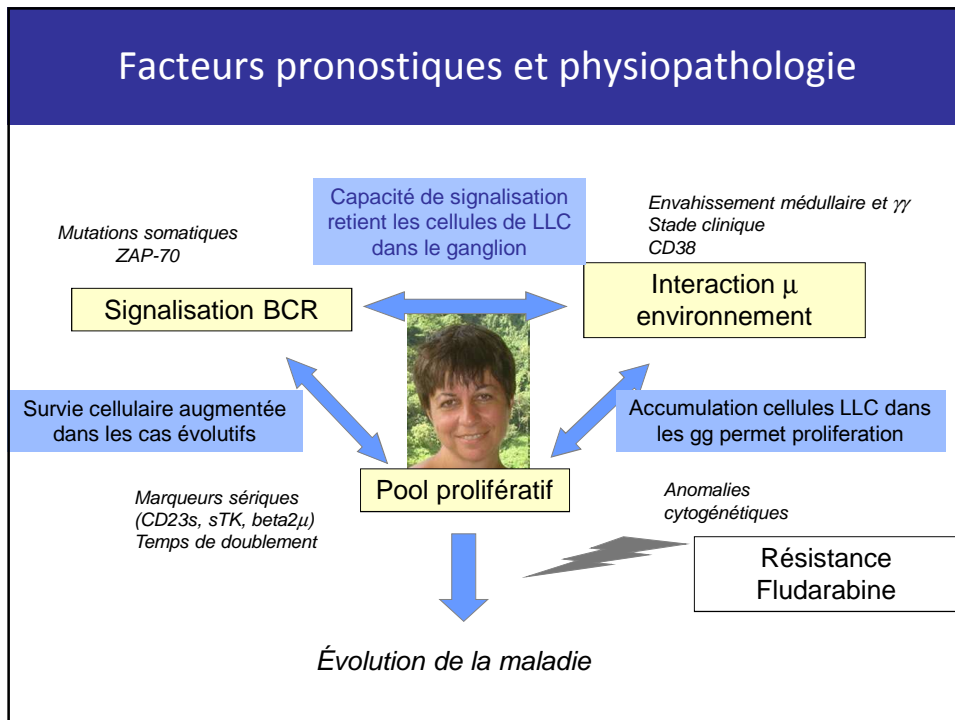
## Objectifs des facteurs pronostiques

- Différents objectifs en fonction du stade
  - Stade A : 80% des patients au diagnostic
    - Qui traiter : PFS, TFS
    - Quand traiter : ?
    - Information du patient : ensemble et OS
  - Stades B et C
    - Modalités de traitement
    - Résistance
- Un facteur pronostique n'est en général pas utilisable dans toutes les situations +++

## Les stades A

### Au stade A

- Abondante littérature mais peu d'études ayant étudié les stades A au  $\Delta G$
- Beaucoup de facteurs testés - associations de facteurs, mais peu d'analyses multivariées
- Peut on s'aider de la physiopathologie?



## IgVH

- Depuis 1999
- Validation clinique
  - Plusieurs études validant sur la PFS, TFS, OS y compris dans les stades A
  - Au stade précoce, très bon facteur prédictif de la progression
- Utilité dans les stades A

**Disease evolution**

**OS stades A**  
*Hamblin, Blood 1999*

**PFS**  
n=305 stades A  
36 mois

## IgVH

- Coût en temps, en personnel et en moyen
- Standardisation effective (ERIC)
  - Recommandations
  - forum discussion sur [www.ericll.org/projects/index.php](http://www.ericll.org/projects/index.php) pour revue des cas difficiles par experts
- Quelques points de discussion
  - VH 3-21
  - Incidence des mutations non codantes
  - Double réarrangements
  - Cut-off arbitraire:  $\leq 2\%$ 
    - Quid d'un cut off à 97% ?

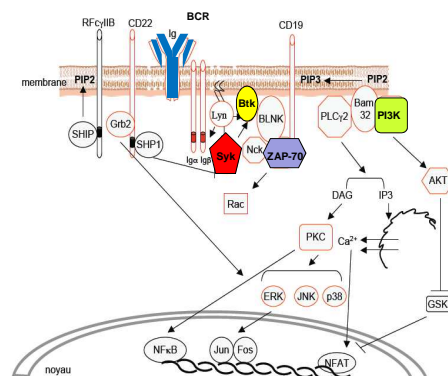
## Capacité de signalisation du BCR ZAP 70

Peu de différences génomiques entre formes mutées et non mutées  
Niveau d'expression protéique supposé d'utilisation plus facile

ZAP-70 surrogat idéal ?

Fortement exprimée dans les T et NK.  
Absente des cellules B matures.

ZAP-70 serait plutôt impliqué dans le maintien du BCR à la membrane des cellules de LLC

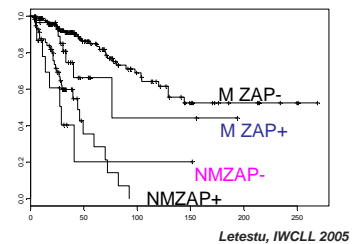


## ZAP 70 valeur pronostique dans les stades A

Statut mutationnel et ZAP ne sont pas interchangeables  
ZAP 70 n'est pas qu'un surrogat

Serie de 300 patients

- **82%** concordant
- **18%** discordant



Problème de standardisation long à résoudre

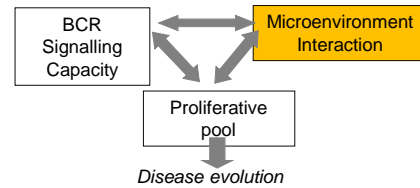
## Standardisation

- Standardisation effectuée dans le cadre de l'ERIC
  - Identification des problèmes
  - Plus liés au mode d'expression des résultats qu'à la technique elle-même
  - Guidelines éditées dans le cadre de l'ERIC
  - Puis échange de matériel entre laboratoires référents en Europe
  - Consensus sur une technique
  - Disponible sur le site de l'ERIC ([www.ericll.org](http://www.ericll.org))



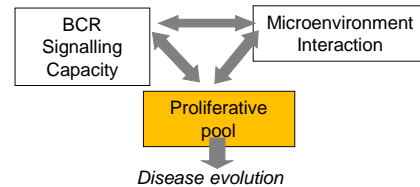
Actuellement: ZAP-70, IGHV ou les 2 ?

## μ environnement



- La classification pronostique la plus ancienne est clinique
  - Elle témoigne du mauvais pronostic d'une infiltration ganglionnaire et médullaire
- Les cellules de LLC meurent rapidement *in vitro*
- CD38
  - Molécule de signalisation, ligand CD31, exprimé par les cellules stromales
  - Role of CD38 dans les centres prolifératifs
  - Les cellules de LLC expriment plus de CD38 dans la moelle
  - la fraction CD38+ (fraction proliférative) est + exprimé dans la moelle
  - Largement utilisé
  - Souvent utilisé avec ZAP-70, car les deux sont évalués par cytométrie
  - 2 ecueils:
    - Variabilité de l'expression au cours de l'évolution
    - Problème d'interprétation et de Cut-off

## Pool prolifératif



- L'accumulation des cellules est liée à une apoptose défectueuse
  - présente dans tous les cas, stables ou évolutifs
- tous les facteurs reflétant d'un pool prolifératif
  - pronostiques
    - Temps de doublement des lymphocytes court
    - Thymidine kinase élevée
    - CD23soluble augmentée
    - Beta2 microglobuline
- Etudes génomiques confirment
  - Le défaut d'apoptose est une caractéristique de la LLC
  - Seules les formes graves ont un potentiel prolifératif

## Anomalies cytogénétiques

### Délétion 11q

10% des cas, très mauvais pronostic,  
Associé à des formes tumorales,  
Ré-évolutivité rapide après traitement

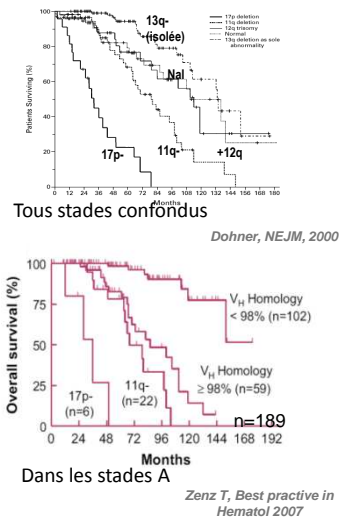
### Délétion 17p

Moins de 10% des cas,  
très mauvais pronostic,  
plupart des cas: p53 non fonctionnelle

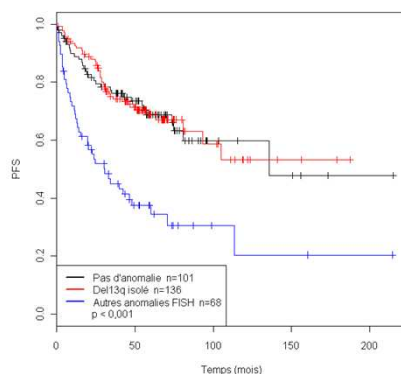
### Mais rares en stade A

Quelques patients avec del17p et stade A stable

Faut il les rechercher au diagnostic?



## La délétion 13 q...favorable ?

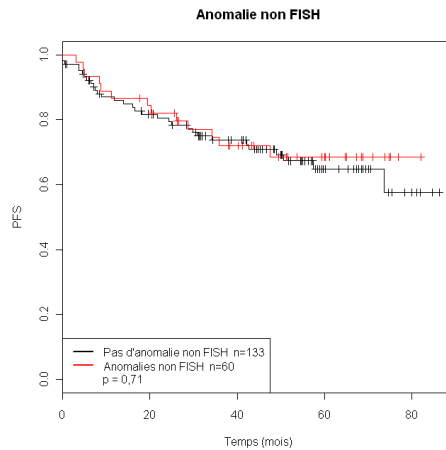


- Série de 309 patients au  $\Delta g$
- Del 13q présente dans 54 % cas
- Suivi médian 74 mois
- PFS médiane 115 mois
- Aucune différence pronostique entre présence ou absence de délétion 13q
- Pas d'influence de
  - Taille du clone del 13q
  - Présence de délétion bi-allélique
  - Taille de la délétion

Le bon pronostic de la délétion 13q est en fait l'absence des anomalies défavorables

## Autres anomalies cytogénétiques

- Anomalies non détectées par FISH
  - 200 stades A
  - 42% des cas, avec ou sans del13q
- Peu d'anomalies récurrentes
  - Gain et perte chromosomes X ou Y (n=20)
  - del(6q) (n=1),
  - anomalie ou deletion 14q (n=4),
  - Translocations équilibrées (n= 11)
  - Caryotypes complexes (> 2 anomalies) n=11
  - Pas d'incidence pronostique



Est il justifié de faire un caryotype aux stades A?

## En résumé

- Nombreux autres facteurs testés
  - LPL
  - CLLU1
  - VEGF
  - CD49d
  - Signature microARN .....
- Plusieurs facteurs cliniquement validés mais
  - Situations diverses
  - Nombre de patients variable, critères de jugement également
  - Recherche de « surrogates » plus que analyse multivariée
- Questions
  - Intérêt dans les stades A?
  - Intérêt en routine?
  - Intérêt d'un score type lymphome?

## L'expérience d'Avicenne

La base des stades A (FCGCLL/WM) = 339 patients stade A au  $\Delta g$

En analyse univariée, tous les facteurs sont prédictifs de la PFS

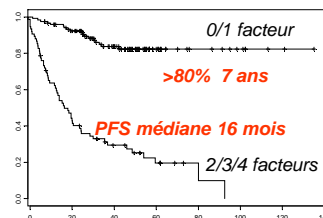
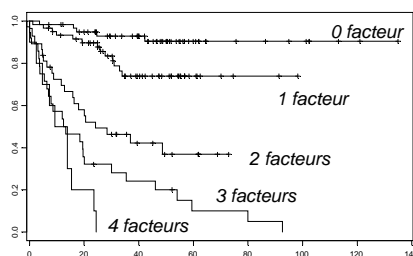
Lymphocytose	$p < 10^{-4}$
CD38 +	$p < 10^{-4}$
b2 microglobuline	$p < 10^{-4}$
sTK >10	$p < 10^{-4}$
statut mutationnel	$p < 10^{-4}$
ZAP70 +	$p < 10^{-4}$
présence d'une del 11	$p < 10^{-4}$
Tri 12	$p = 0.01$
del17p	$p = 0.01$

Seuls age, sexe et présence de del13q ne sont pas significatifs

## L'expérience d'Avicenne (2)

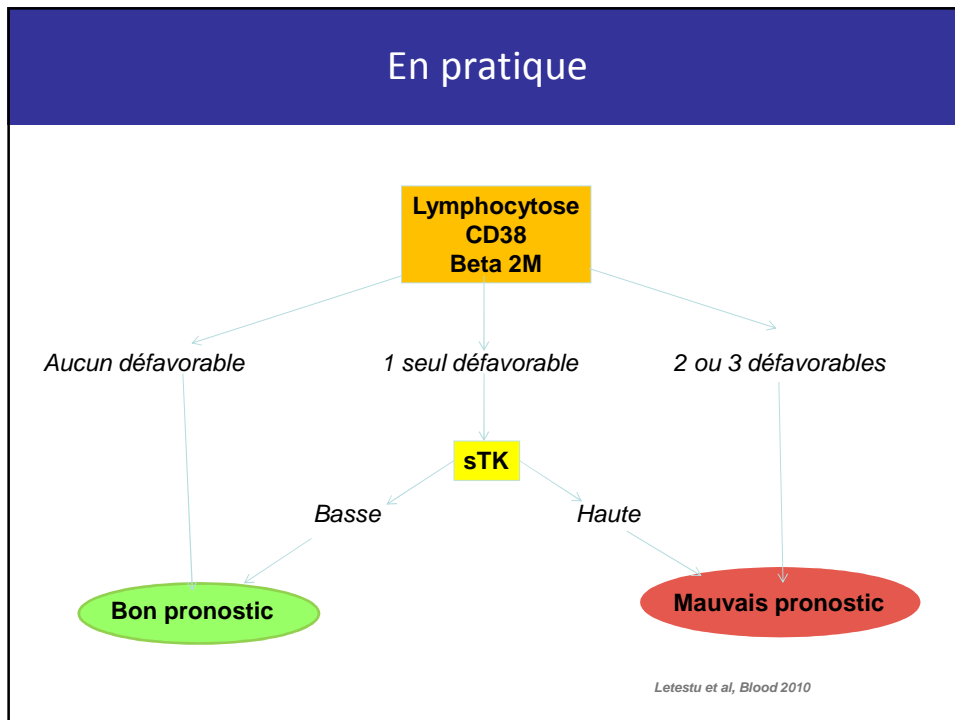
Analyse multivariée: seuls 4 facteurs indépendants

- sTK  $HR = 3.07, p = 0.00015$
- CD38  $HR = 2.20, p = 0.01$
- lymphocytose >30 G/L  $HR = 2.1, p = 0.0001$
- b2 microglobuline  $HR = 3.49, p = 0.0005$

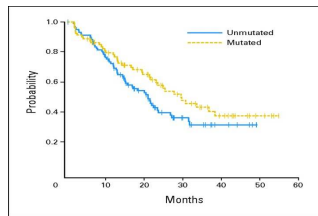


Ce sont les facteurs qui reflètent la prolifération qui prédisent le mieux le **risque de progression** des stades A (et non la survie)

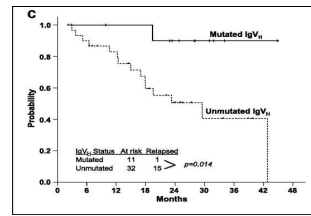
Letestu et al, Blood 2010



## Statut mutationnel



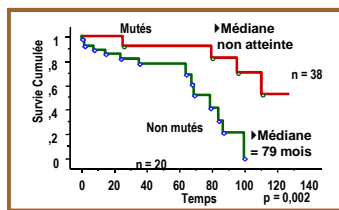
Grever M, JCO, 2007



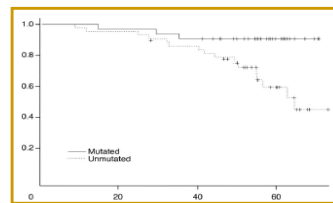
Bosch F, JCO, 2009

PFS

L'incidence du statut mutationnel sur la PFS dépend probablement du traitement utilisé



Etude du groupe français



Etude du CALGB, Byrd, JCO, 2006

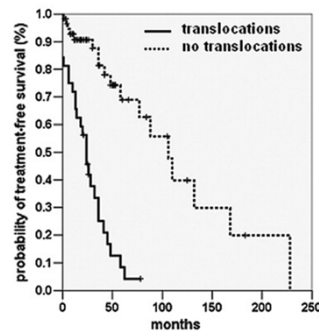
OS

Le statut mutationnel reste discriminant au sein des B et C en terme de survie

## Anomalies cytogénétiques

- Accumulation des anomalies cytogénétiques avec la progression de la LLC
- Présence de translocations non équilibrées
- Pronostic défavorable (PFS et OS)
- Moins bonne réponse au TT

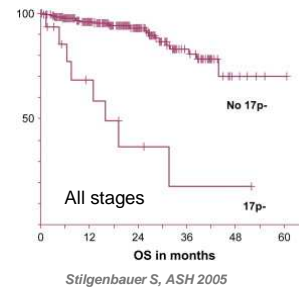
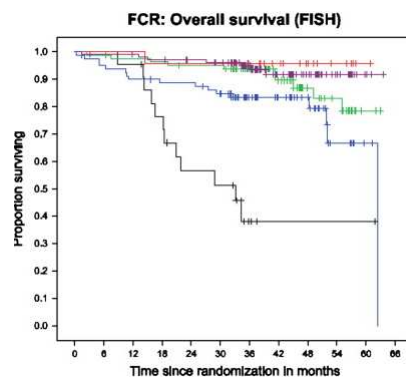
Intérêt du caryotype au moment du traitement et non au diagnostic ?



Mayr C et al. Blood 2006;107:742-751

## Anomalies cytogénétiques 17p-

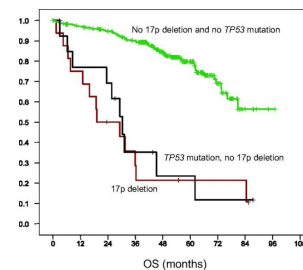
- Dans toutes les études, pronostic très défavorable des délétions 17p +++
- Résistance aux analogues purines, y compris en association



Une recherche de 17p en FISH est justifiée avant traitement dans tous les cas+++

## 17p- et TP53

- Dans plus de 80% des cas des différentes séries, la délétion 17p est associée à une mutation sur l'autre allèle
- Les cas de mutations de p53, sans délétion associée correspondent également à une inactivation de la p53.
  - Pronostic aussi mauvais
  - chimiorésistance identique
  - Fréquence en 1ere ligne < 5% cas,
  - augmente avec évolution
  - Médiane PFS 14 mois et survie 39 mois (CLL8)
- Va-t-il falloir aller plus loin dans l'exploration de la voie p53 avant de prendre une décision thérapeutique?



Stilgenbauer, S. et al. Hematology

## Dans les essais cliniques

Etude CLL8: variables associées à la survie (analyse multivariée)

	HR	p
R- FC	0,633	0,019
IgVH non muté	1,632	0,035
Mutation de TP53	2,634	0,002
Délétion 17p	3,523	0,002

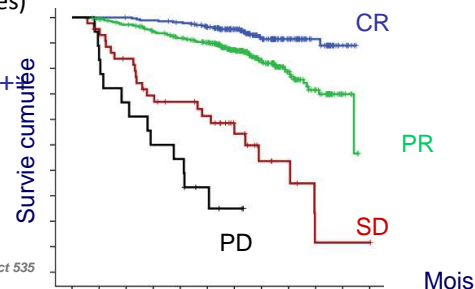
Les paramètres qui sont corrélés de façon non redondante à la durée de survie globale sont le traitement reçu, le statut mutationnel VH, la mutation de TP53 et la délétion 17p

(T Zenz et al. Abstract 543)

## Réponse thérapeutique

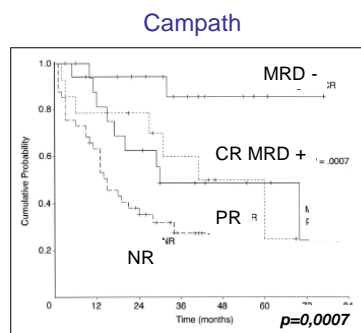
- La qualité de réponse au traitement
- Evaluée à plusieurs niveaux
  - Clinique
  - Scannographique
  - NFS : absence d'hyperlymphocytose ou de cytopénie
  - MRD sang et moelle (protocoles)

- = Facteur majeur de survie ++

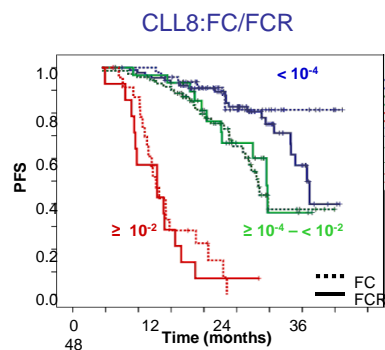


ASH 2009 –  
Hallek M et al., abstract 535

- Peu d'études publiées mais toutes concordantes
- Illustration dans 2 situations thérapeutiques
  - Importance pronostique de la MRD quel que soit le traitement ++



Moreton P, JCO, 2005



## Au delà de la 1<sup>ère</sup> ligne

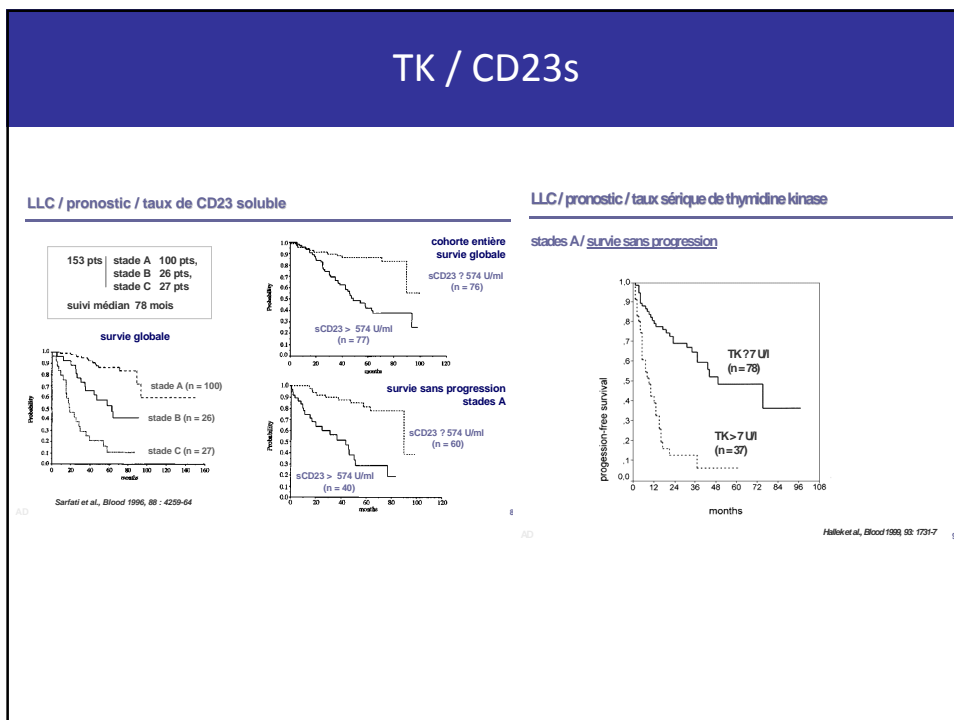
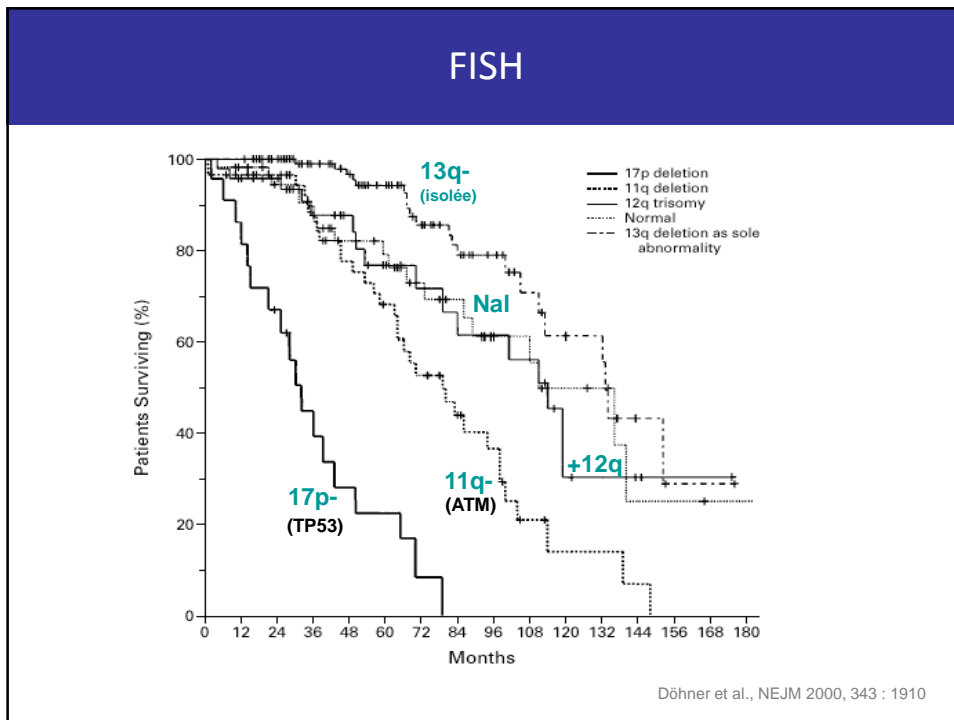
- Peu d'EBM
  - Information pronostique  $\sim \emptyset$
  - Pas de modification d'attitude thérapeutique
  - Seule exception
    - Del 17 p
    - Discuter p53

## En guise de conclusion

- Pour tous les malades, importance des comorbidités, et de la clinique ...
- Dans les stades précoces, hors protocole
  - Facteurs simples, marqueurs de prolifération
- Résultats du CLL7 (protocole stade A) à venir
  - Intérêt d'un traitement précoce des stades A de pronostic défavorable?
- Stades B et C Hors protocole
  - recherche de la délétion 17p à chaque ligne thérapeutique
- Dans les essais thérapeutiques
  - Etudes ancillaires nécessaires sur les facteurs pronostiques (congélation ++)
  - Délétion 11q, caryotype, IGHV...
  - Réponse au traitement et MRD

## Et puis...

- Projet de méta-analyse des données des essais cliniques
- Suivi à long terme des patients inclus
- Mise en commun des bases de données (européennes, ou +..) hors protocole (*real life*)
- Outils méthodologiques innovants pour la gestion des données manquantes.



## Le point de vue du clinicien

- Pour
  - ↑ connaissances
    - Techniques : validation, diffusion, harmonisation
    - ↑ Les agréments : on fait bien ce que l'on fait souvent
  - ↑ les réseaux
  - ↑ pluridisciplinarité → Emergence de n<sup>x</sup> projets
- Contre
  - Routine ≠ connaissance
    - Harmonisation : en amont
  - Faire souvent.... TK = RIA...
  - Réseaux : n'existe que si projet scientifique/soins
  - Emergence de projet = N<sup>lle</sup> questions et non routine

## Le point de vue du clinicien (2)

- Pour
  - ↑ connaissances
    - Techniques : validation, diffusion, harmonisation
    - ↑ Les agréments : on fait bien ce que l'on fait souvent
  - ↑ les réseaux
  - ↑ pluridisciplinarité → Emergence de n<sup>x</sup> projets
- Contre
  - Routine ≠ connaissance
    - Harmonisation : en amont
  - Faire souvent.... TK = RIA...
  - Réseaux : n'existe que si projet scientifique/soins
  - Emergence de projet = N<sup>lle</sup> questions et non routine

## Le point de vue du payeur (vous/nous)

- Contre
  - Examens souvent onéreux
  - Consommateur de temps
  - Sans conséquence directe sur la prise de décision thérapeutique
  - Impact médico-économique ?
- Pour
  - Pas tant ! (tps de doublement)
  - De moins en moins
  - Prise de décision influencée (surveillance)
  - Modification probable des pratiques

## Du point de vue du patient

- Pour
  - Information
    - Aspects éthiques
    - Aspects légaux
  - Décision partagée
  - Influence sur le mode de vie
- Contre
  - Angoisse inutile /réassurance inadaptée
  - Qualité de l'information
  - Fiabilité de l'information