

Facteurs pronostiques biologiques dans le Myélome

Hervé AVET-LOISEAU, Laboratoire d'Hématologie, CHU Nantes

Facteurs pronostiques

Nombre de facteurs pronostiques +++

Facteurs liés à la masse tumorale :

- anémie
- thrombopénie
- β 2-microglobuline

Facteurs cellulaires intrinsèques :

- génétique
- index de prolifération

Facteurs mixtes :

- hypo-albuminémie
- insuffisance rénale
- réponse au traitement

Analyse des essais IFM99

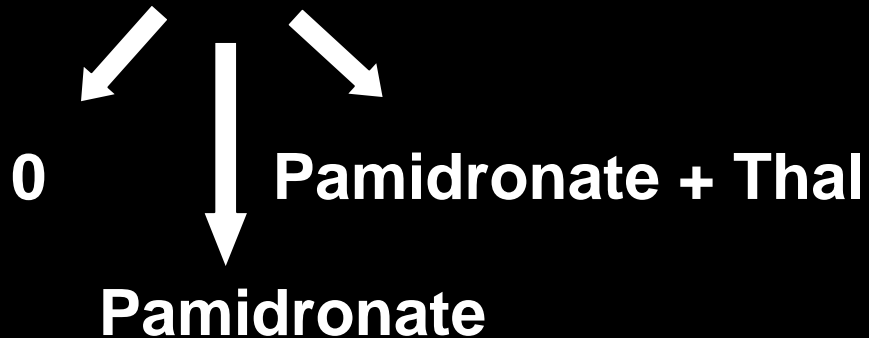
< 66 ans

0 ou 1 facteur: IFM99-02

VAD x 4

MEL140

MEL200



800 patients

2 facteurs: IFM99-03 ou 04

VAD x 4

MEL200

Mini-allo

60 patients

VAD x 4

MEL200

MEL220
± anti-IL6

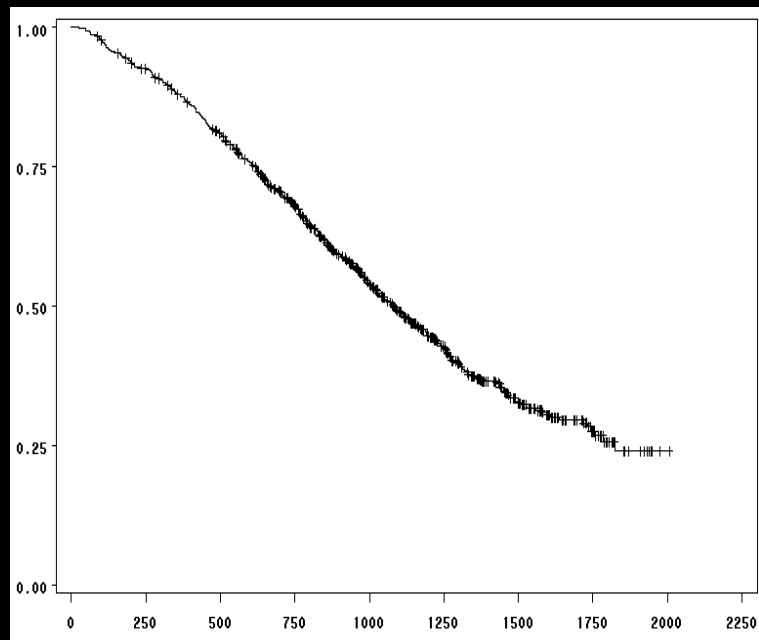
200 patients

Follow-up médian = 41 mois

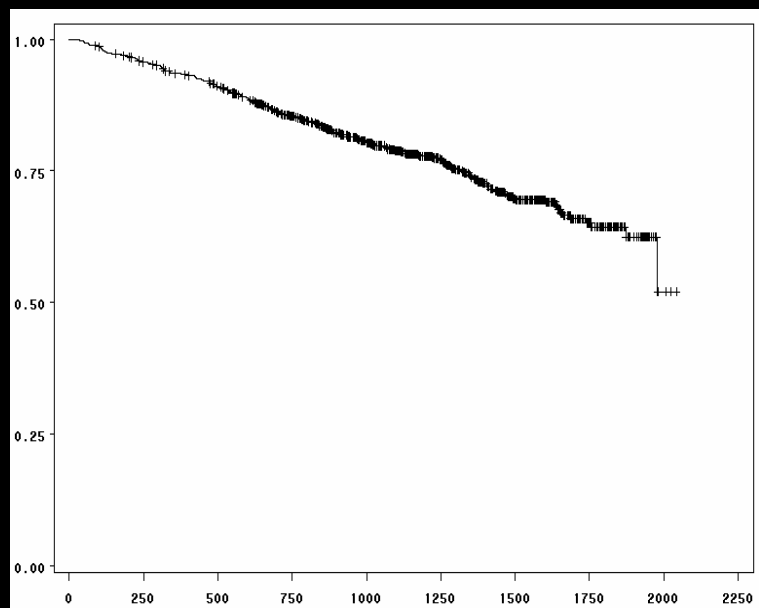


Survies tous protocoles

EFS

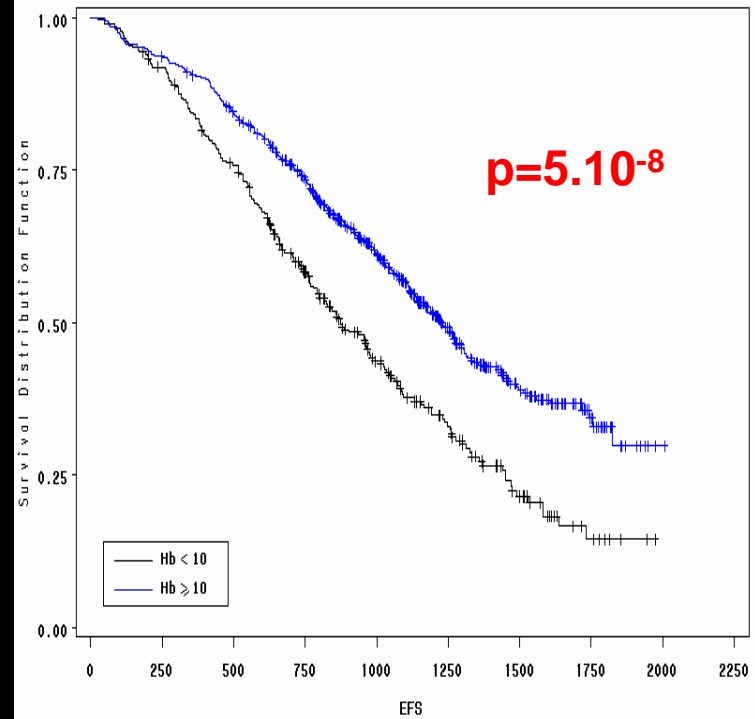


OS

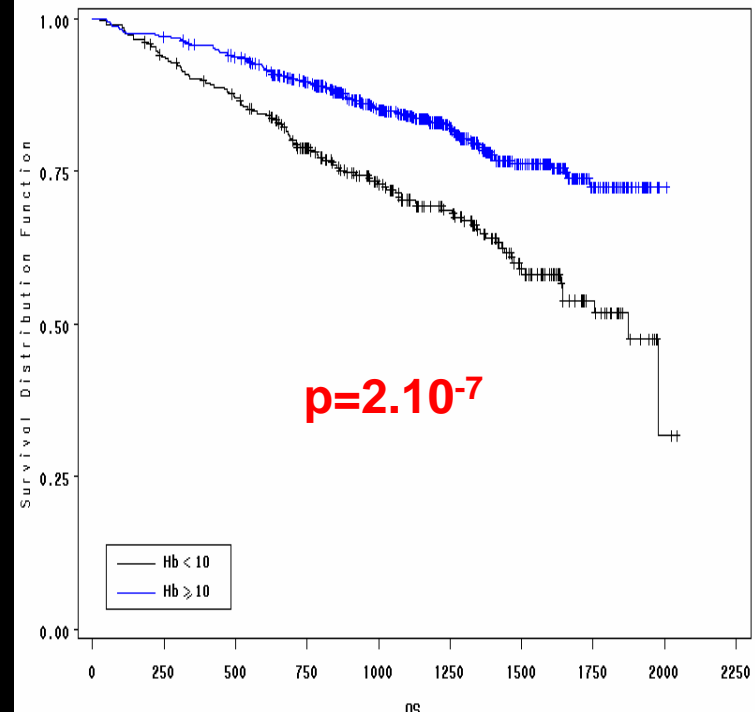


Anémie < 10 g/dl

EFS

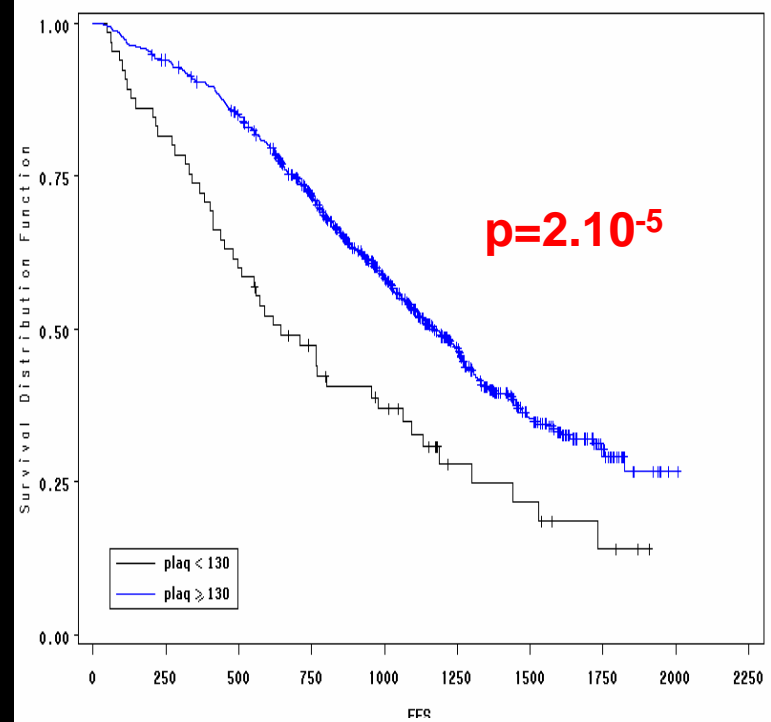


OS

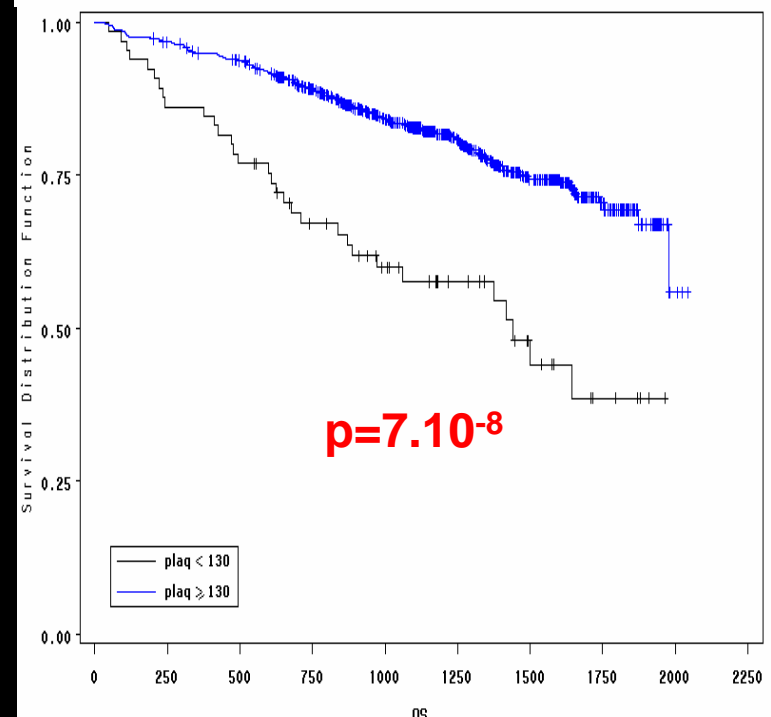


Thrombopénie < 130

EFS

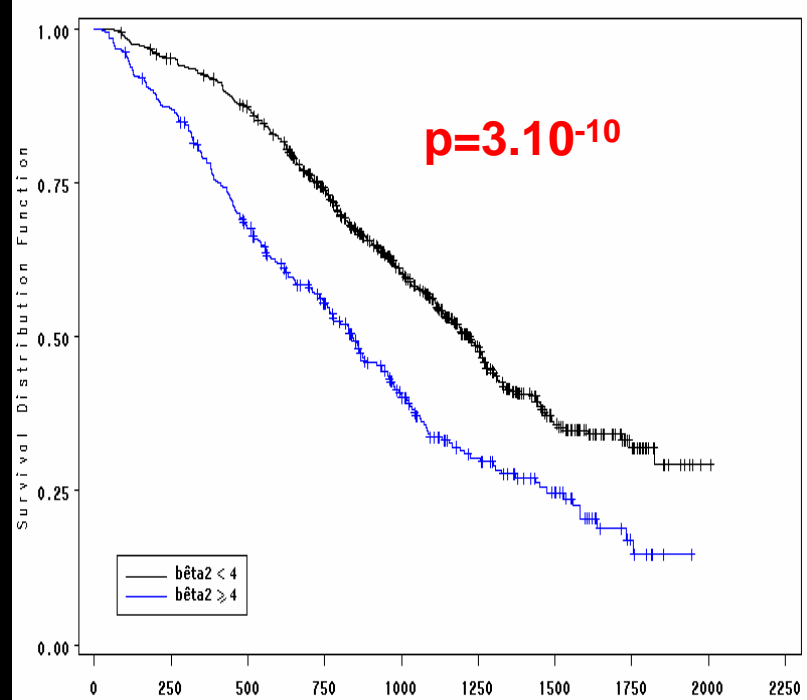


OS

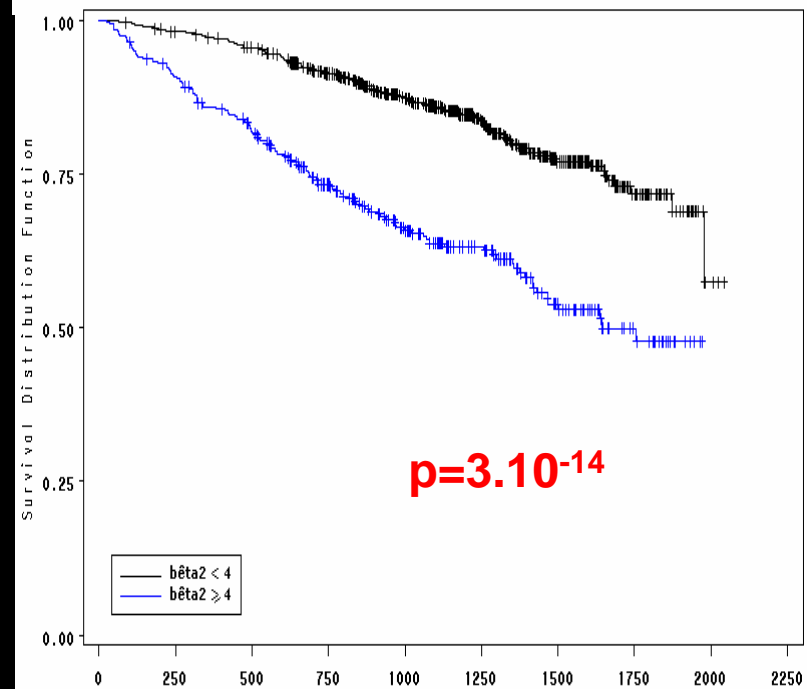


$\beta 2$ -microglobuline

EFS



OS



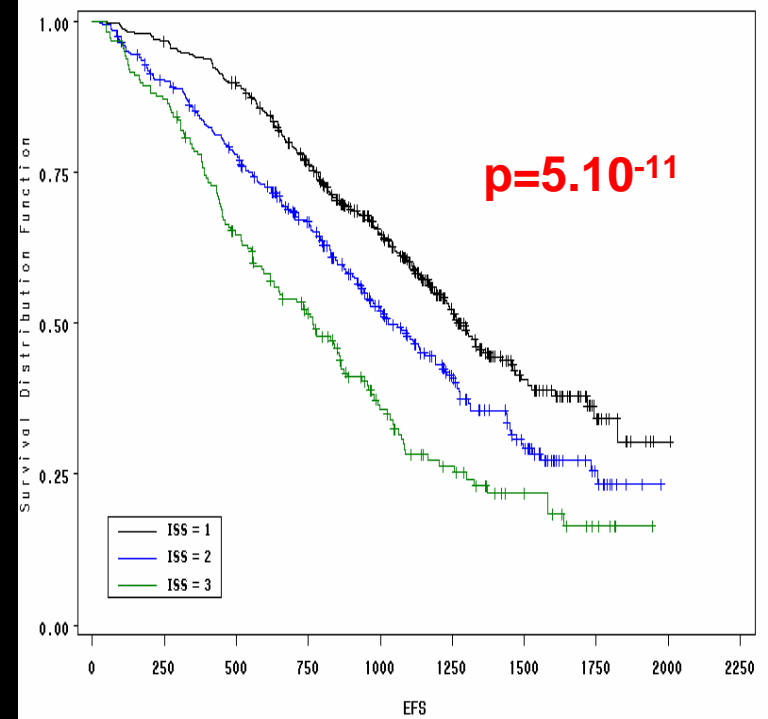
ISS

**Stade 1 : albumine ≥ 35
 $\beta 2m < 3,5$**

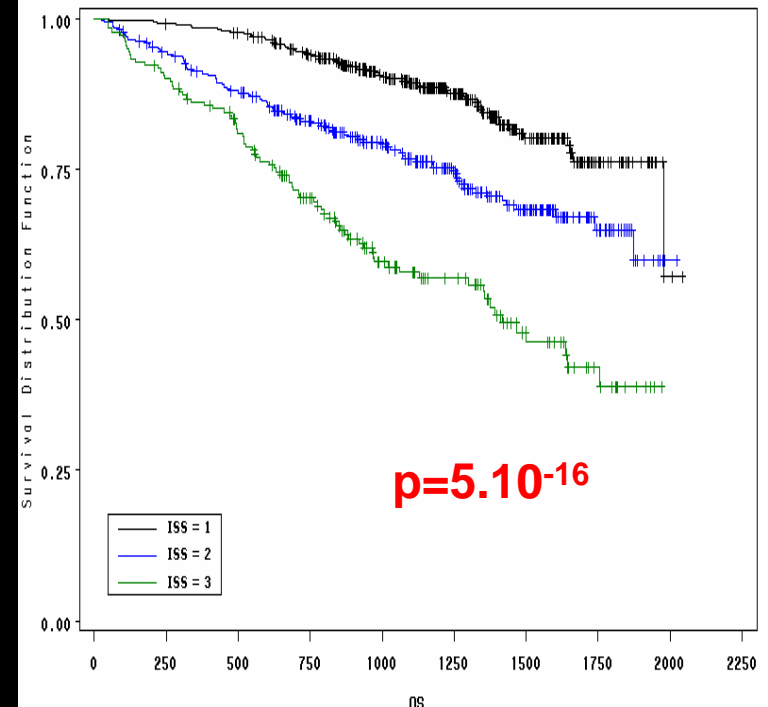
Stade 2 : ni 1, ni 3

Stade 3 : $\beta 2m \geq 5,5$

EFS



OS



Critères de réponse

RC « Freelite » : EPP et IFX normales (sg et urines)
Myélogramme normal
Freelite™ normal

RC : EPP et IFX normales (sg et urines)
Myélogramme normal

TBRP : Réponse > 90% (pic)

RP : Réponse > 50% (pic)

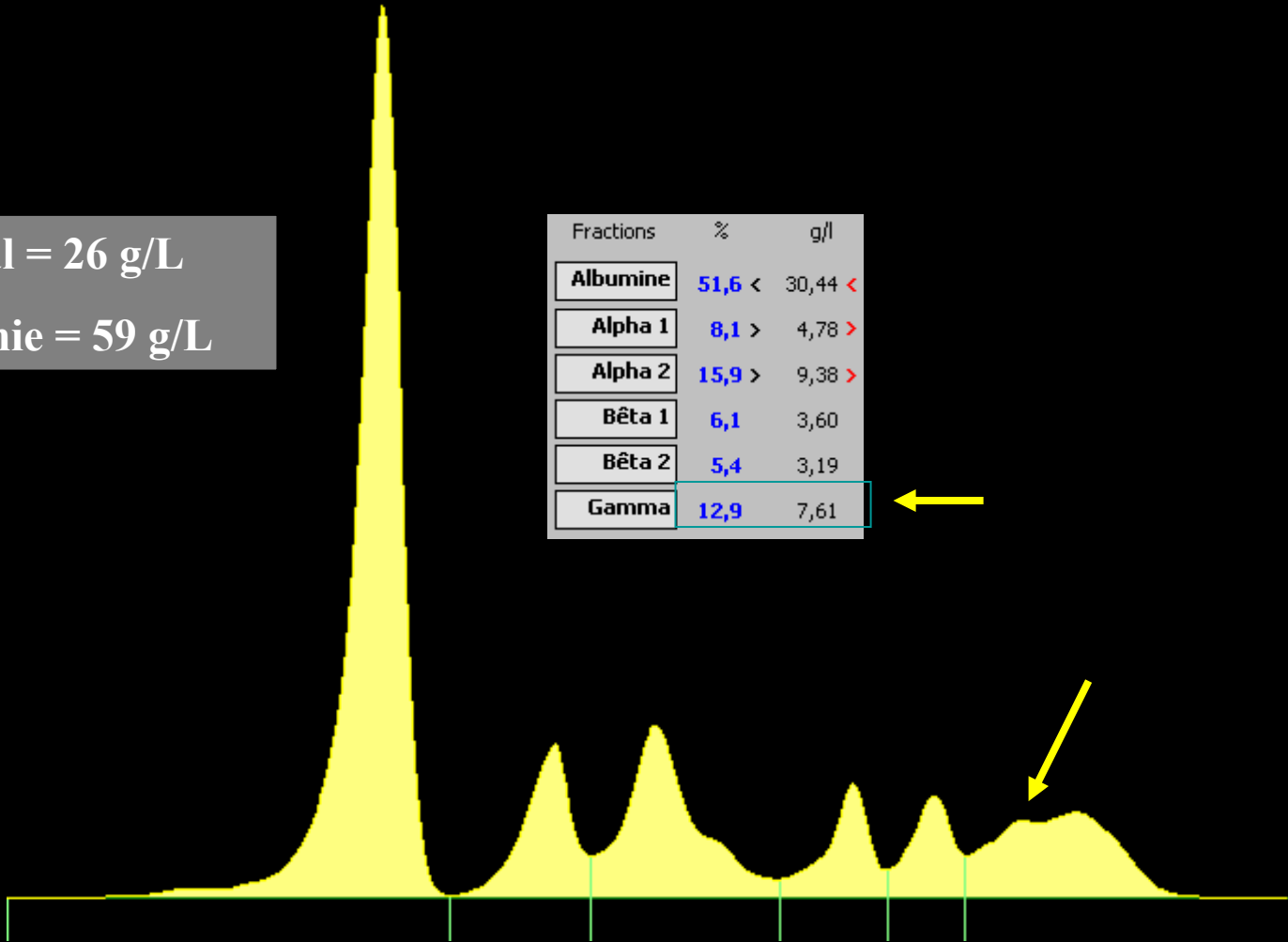
Réponse au traitement

Situations délicates

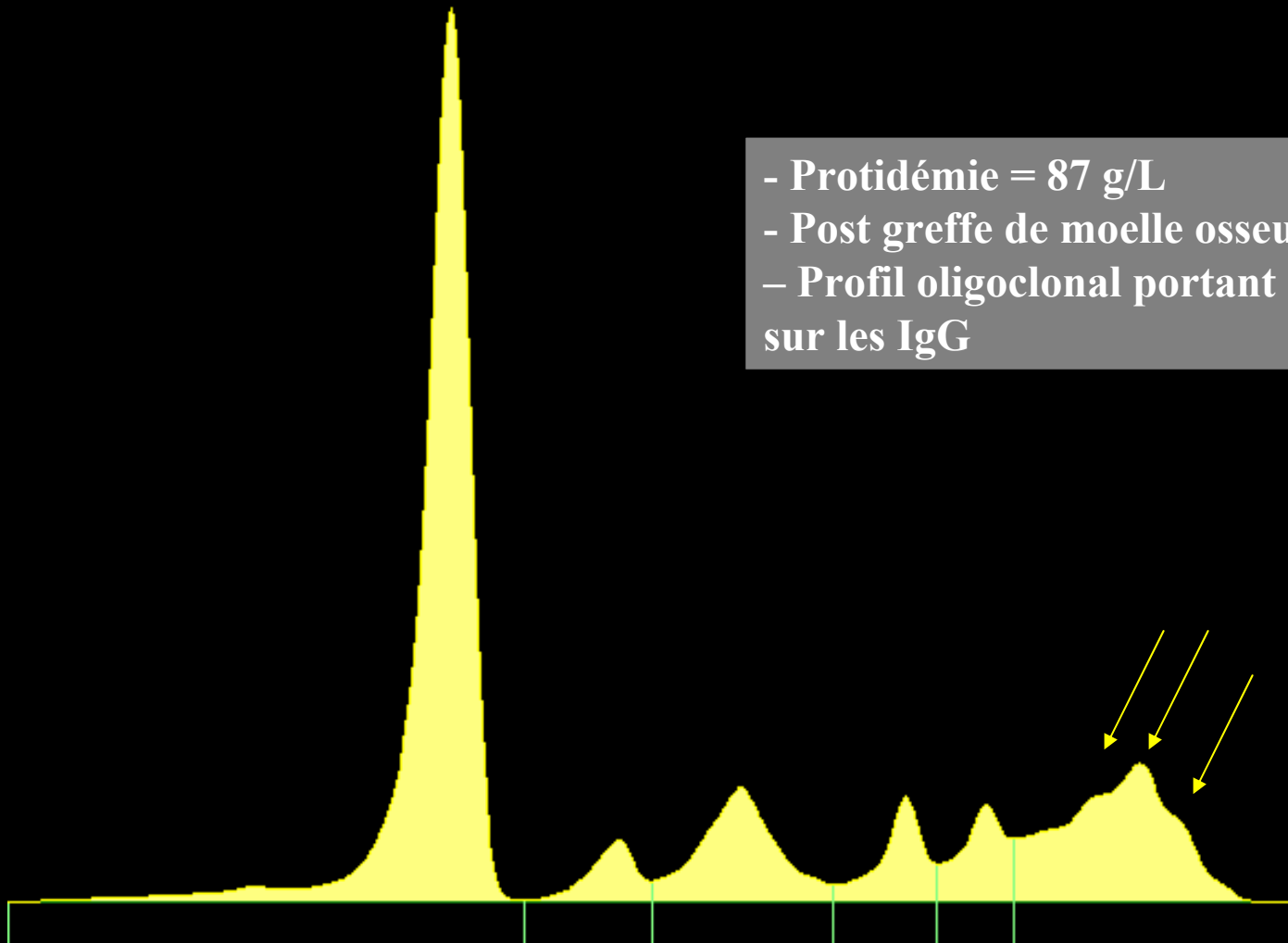
-Pic initial = 26 g/L

-Protidémie = 59 g/L

Fractions	%	g/l
Albumine	51,6 <	30,44 <
Alpha 1	8,1 >	4,78 >
Alpha 2	15,9 >	9,38 >
Bêta 1	6,1	3,60
Bêta 2	5,4	3,19
Gamma	12,9	7,61

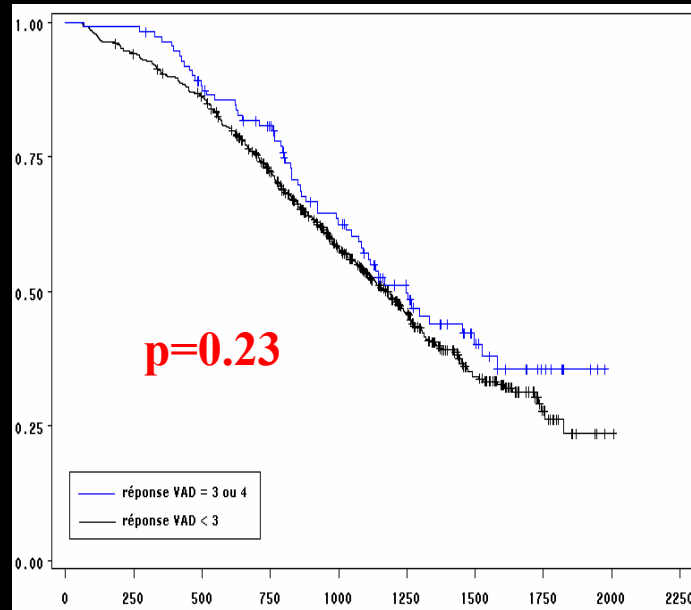


Situations délicates

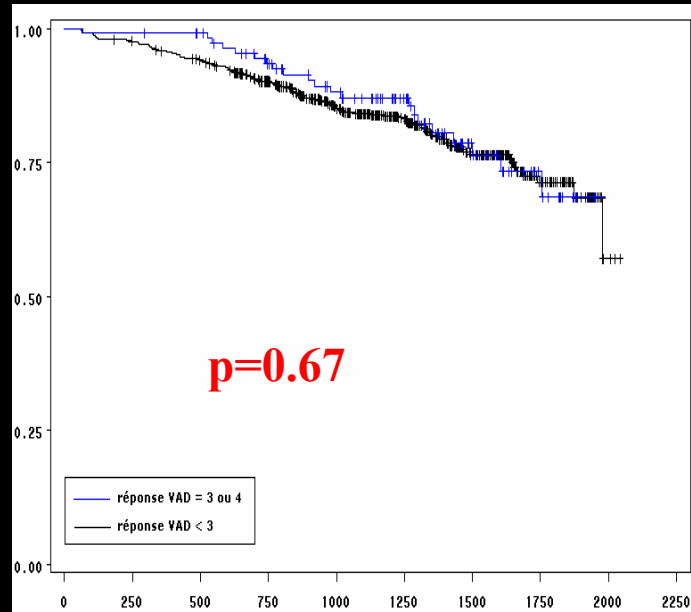


- Protidémie = 87 g/L
- Post greffe de moelle osseuse
- Profil oligoclonal portant sur les IgG

EFS

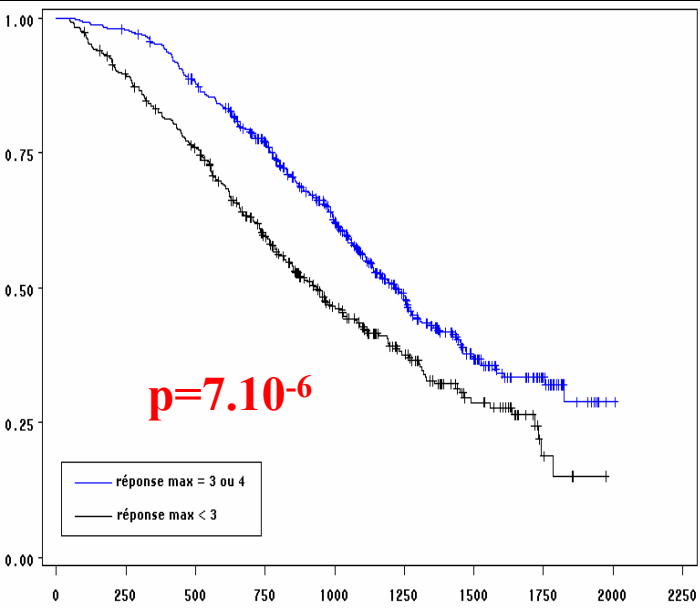


OS

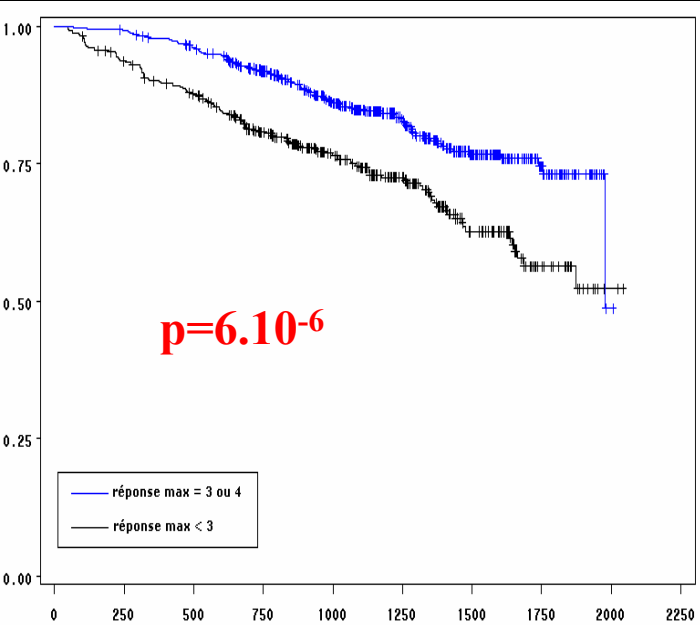


Réponse maximale

EFS



OS



Cytogénétique : facteur pronostique majeur en Hématologie

Dans le myélome, peu informative (< 30%) :

- **plasmocytes = cellules peu proliférantes**
- **infiltrat médullaire partiel : médiane sur 5000 pts = 6%!!!**

Quelques études → identifications anomalies récurrentes :

- **monosomie 13 ou del(13)**
- **anomalies 1q**
- **translocations 14q32**
- **hyperdiploïdie**

Algorithme d'analyse

Moelle osseuse au diagnostic
(983 patients)



Ficoll + purification CD138



Del(13) = 936 pts

t(11;14) = 746 pts

t(4;14) = 716 pts

Hyperdiploïdie = 657 pts

Del(17p) = 532 pts

Gains 1q = 365 pts

Médiane = 6% PC



Incidences

Del(13) (965 pts) = 48%

t(11;14) (760 pts) = 21%

t(4;14) (727 pts) = 14%

Hyperdiploidie (658 pts) = 40%

c-myc (576 pts) = 13%

Del(17p) (526 pts) = 11%

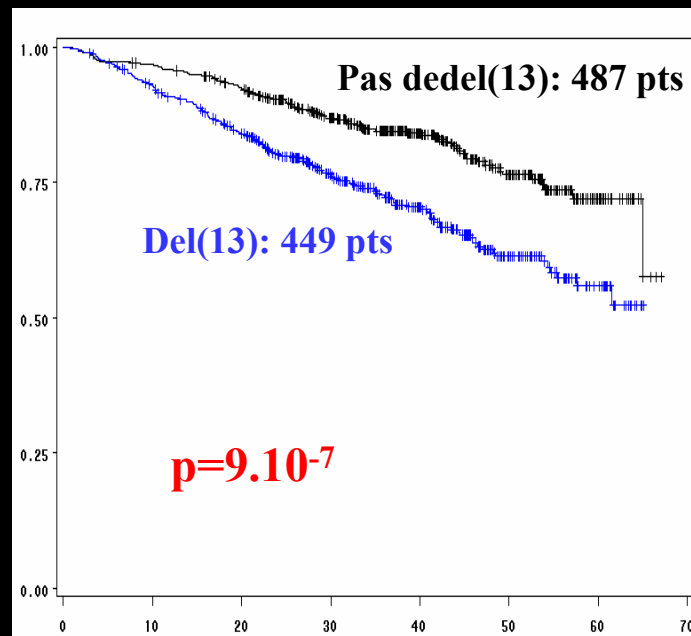
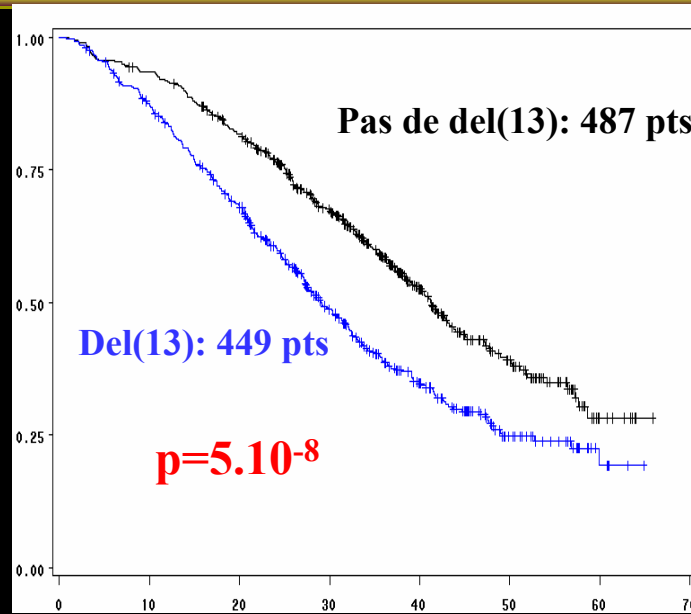
Gains 1q (365 pts) = 35%



EFS

Del(13)=48%
936 pts

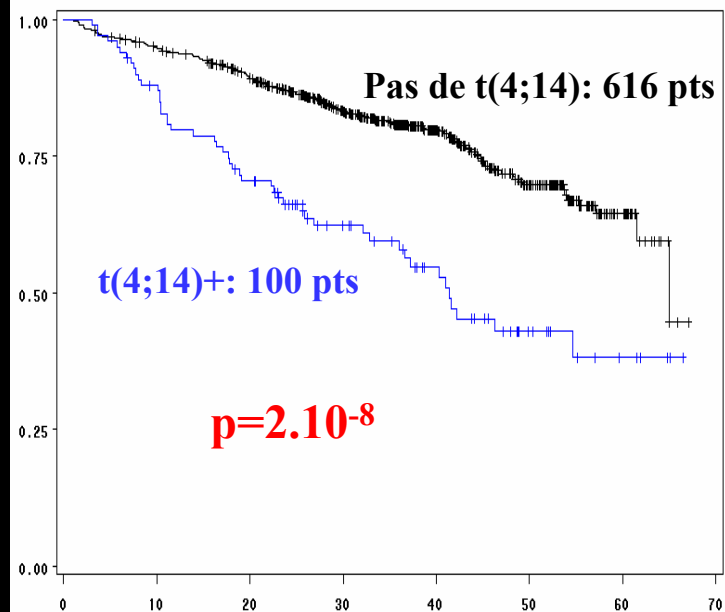
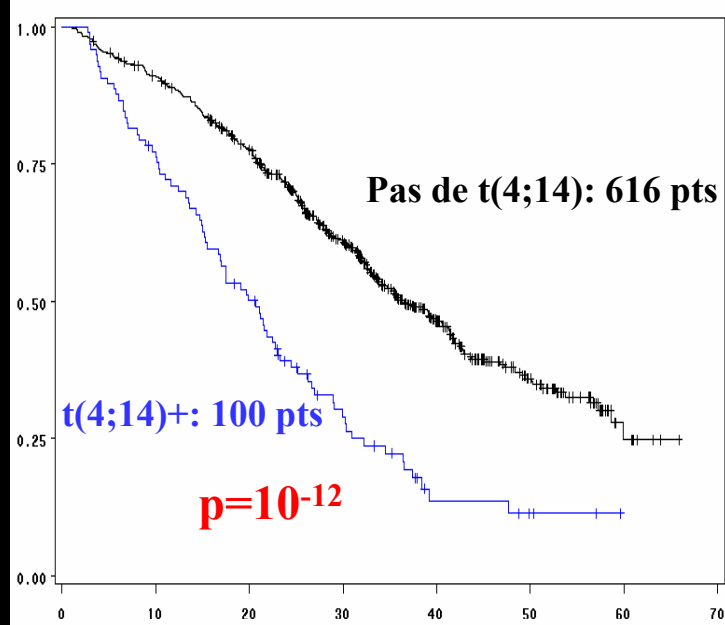
OS



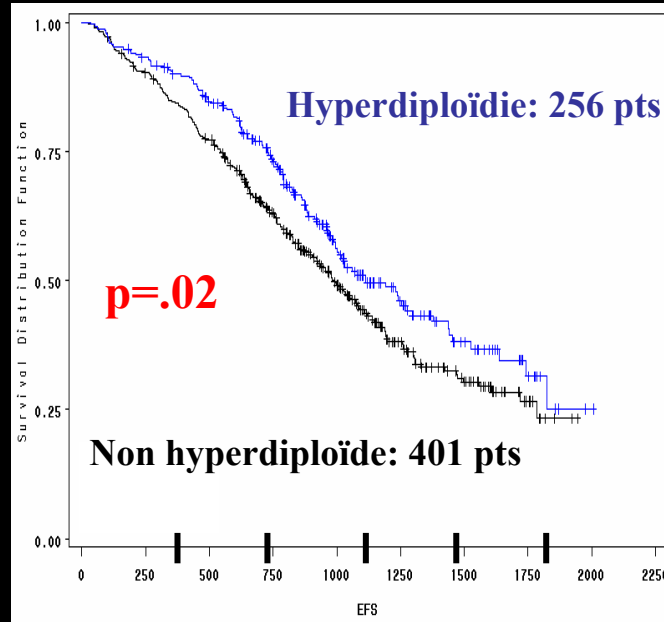
EFS

**t(4;14)=14%
716 pts**

OS

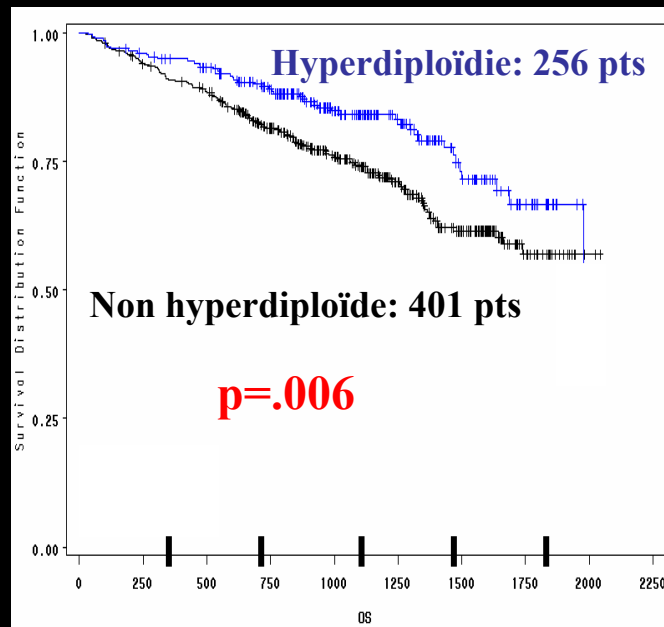


EFS

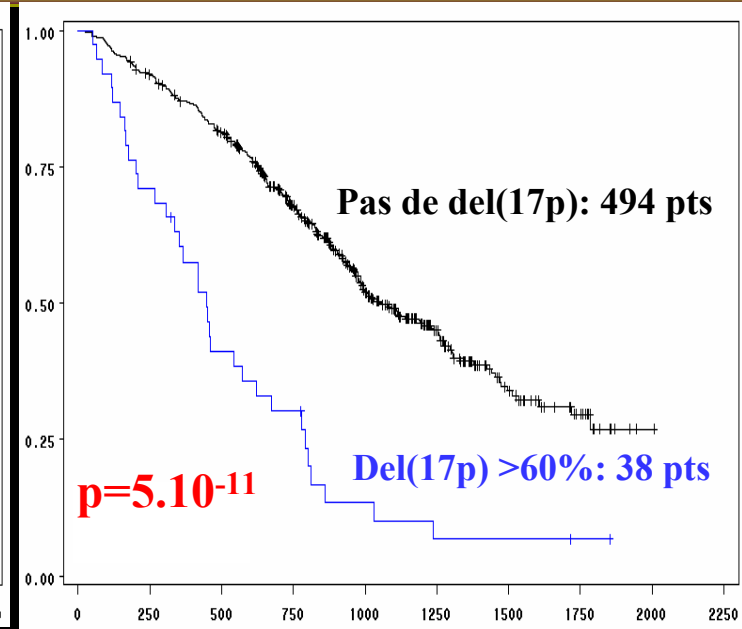
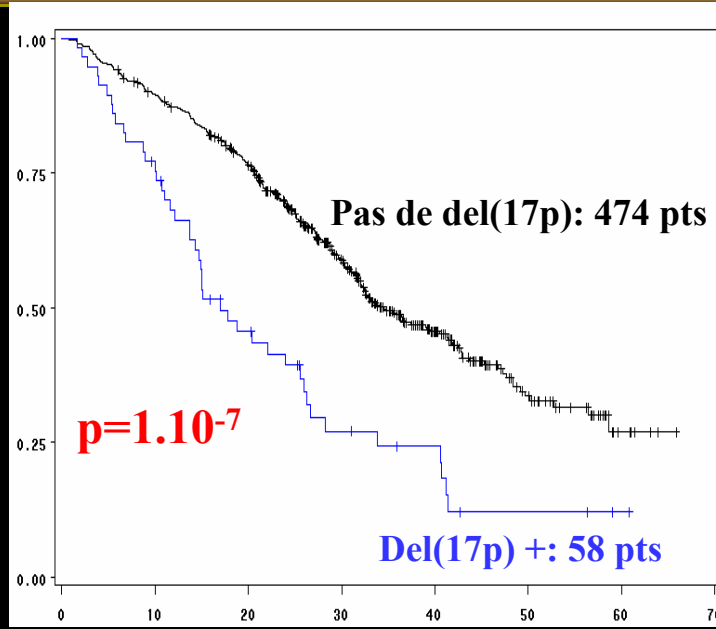


Hyperdiploïdie=39%
657 pts

OS

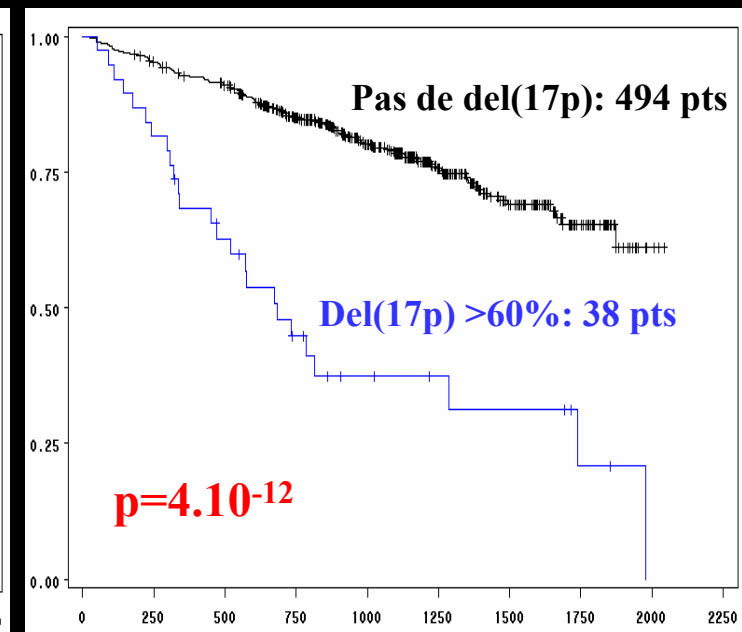
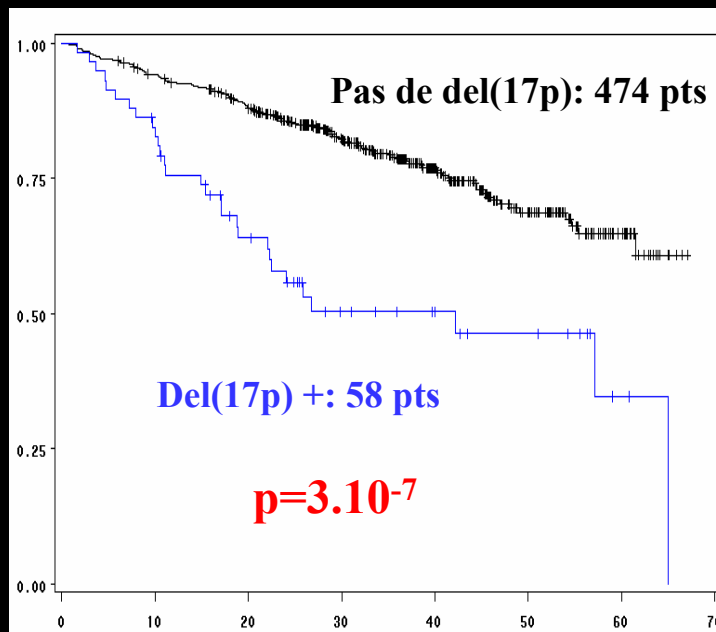


EFS

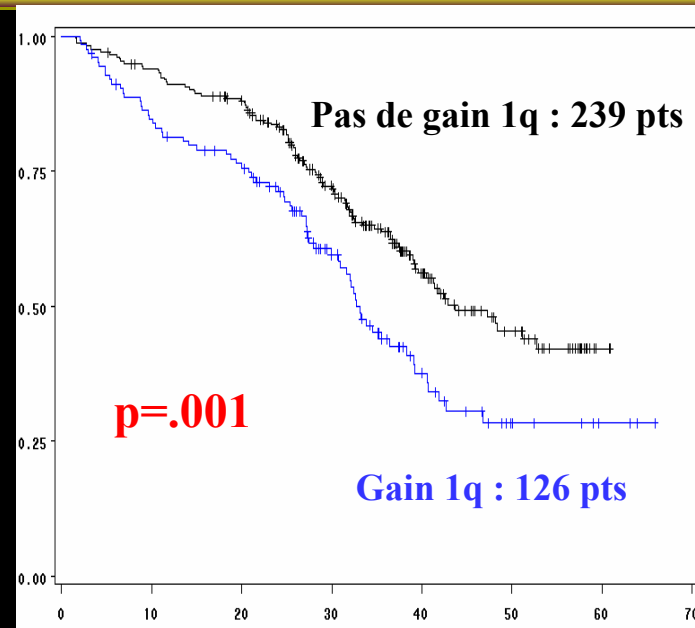


Del(17p)=11%
532 pts

OS

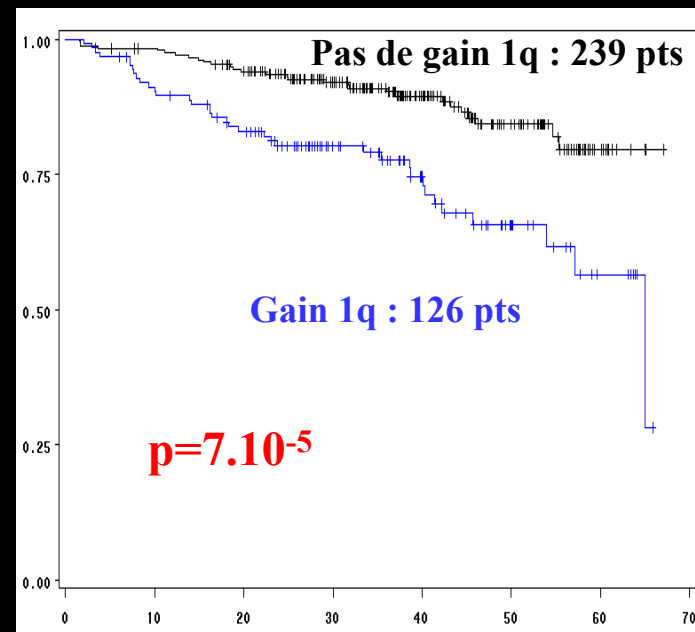


EFS



Gain 1q = 35%
365 pts

OS



t(4;14) et del(13)

84% del(13)=0 → $p=2.10^{-13}$ (X^2)
del(13) \geq 75% → $p=2.10^{-11}$ (X^2)

➡ **Corrélation étroite**

del(17p) et del(13)

77% del(13)=0 → $p=6.10^{-5}$ (X^2)
del(13) \geq 75% → $p=4.10^{-4}$ (X^2)

➡ **Corrélation étroite**

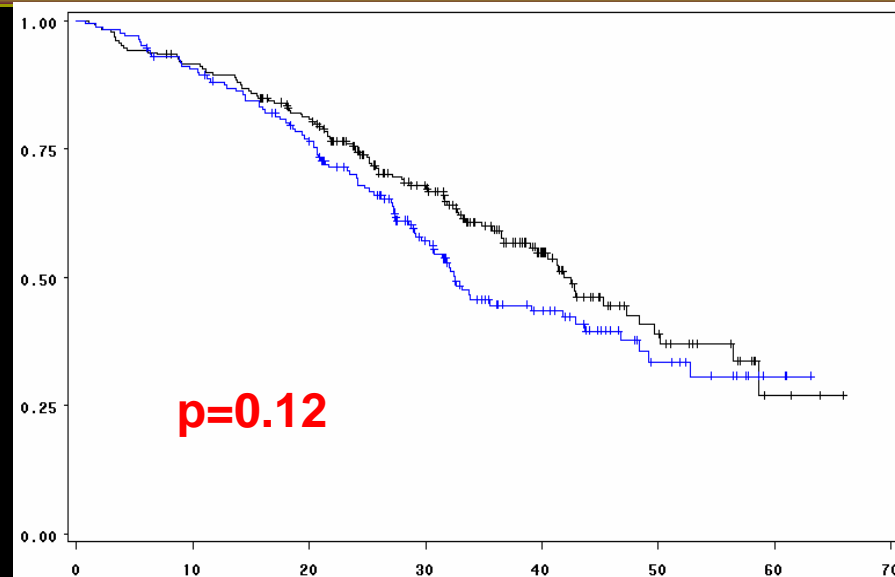
del(17p) et t(4;14)

14% $p=0.51$ ➡ **Paramètres indépendants**



Del(13) et t(4;14)/del(17p)

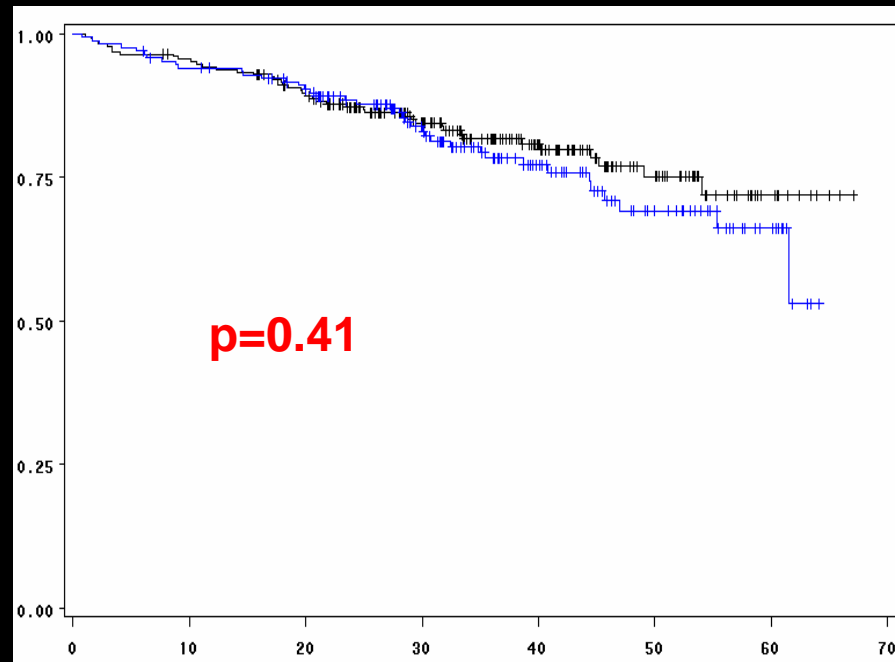
EFS



Del(13) > 0

Sans t(4;14), ni del(17p)

OS



**Paramètres analysés: del(13), t(4;14), del(17p), gains 1q, $\beta 2m > 3/4$
Hb < 10, albumine < 30 or 35, plaquettes < 130**

Paramètres pronostiques indépendants

EFS: del(17p)
t(4;14)
 $\beta 2m > 3$ ou 4
Hb < 10g/dl

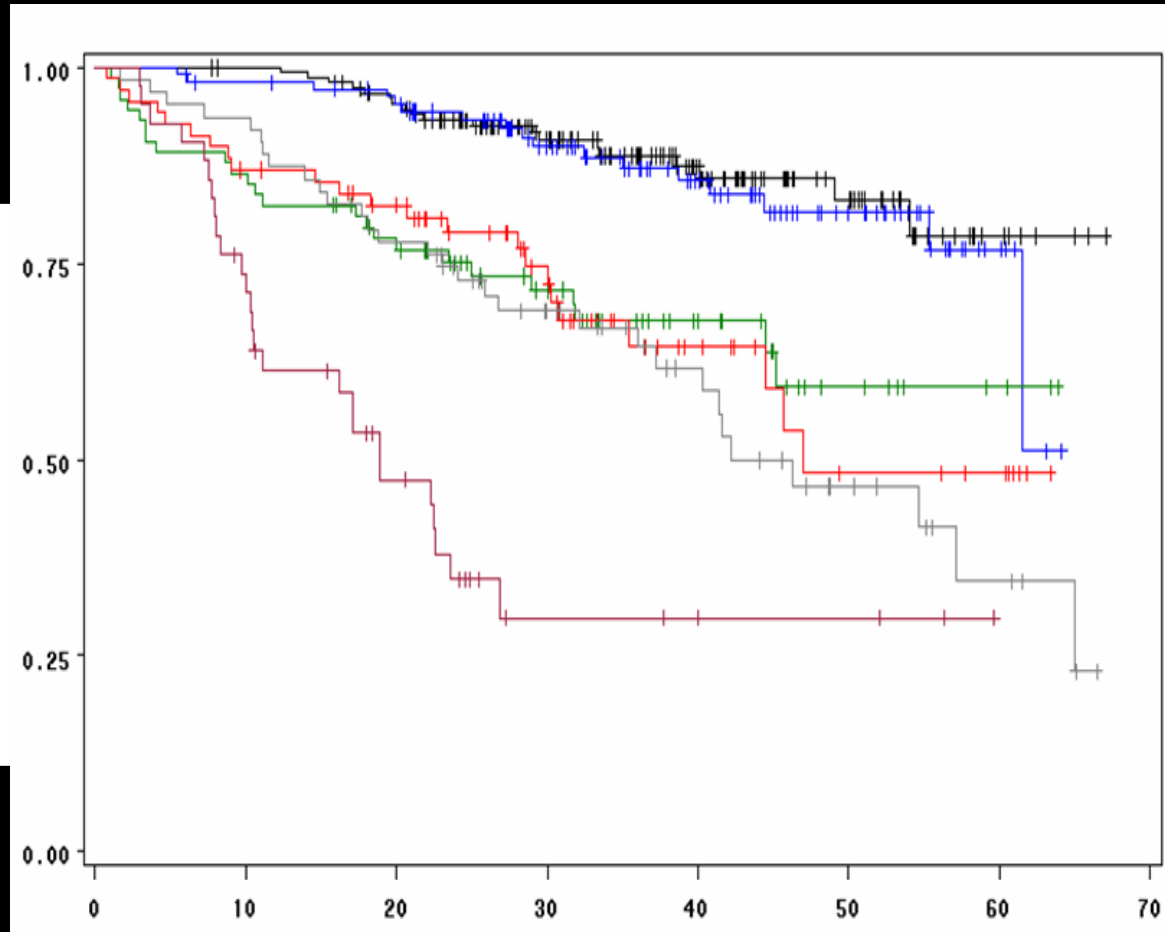
OS: del(17p)
t(4;14)
 $\beta 2m > 3$ ou 4



Modèle cytogénétique + $\beta 2m$

OS

No t(4;14), no del(17p), $\beta 2m < 4$, <u>no del(13)</u>	155 pts
No t(4;14), no del(17p), $\beta 2m < 4$, <u>del(13)+</u>	110 pts
No t(4;14), no del(17p), <u>$\beta 2m > 4$</u> , no del(13)	74 pts
No t(4;14), no del(17p), <u>$\beta 2m > 4$</u> , <u>del(13)+</u>	69 pts
t(4;14) <u>or</u> del(17p) > 60%, <u>$\beta 2m < 4$</u>	63 pts
t(4;14) <u>or</u> del(17p) > 60%, <u>$\beta 2m > 4$</u>	42 pts



La cytogénétique et la β 2m sont les 2 facteurs pronostiques essentiels chez les patients ≤ 65 , traités par HDMEL.

Del(13) n'est pas un facteur pronostique indépendant

t(4;14) et del(17p) semblent être les paramètres cytogénétiques les + importants

Les patients qui n'ont pas ces 2 anomalies et une β 2m basse ont une survie prolongée

Est-ce que les nouvelles thérapies (Thalidomide, Velcade®, Revlimid®) vont modifier ces paramètres?

Peut-on améliorer cette classification en utilisant des analyses plus globales, types puces à ADN?

Analyse profils d'expression, puce académique

Sélection de 250 patients inclus dans IFM 99-2, 3 et 4

Transport « overnight », purification plasmocytes, extraction ARN.

But: identifier une signature génique prédictive de la survie



Classification pronostique du myélome

Méthodologie

Division en un groupe d'entraînement (182 pts) et un groupe de validation (68 pts) (non \neq ts).

Identification d'un set de gènes prédicteur de l'OS, validé sur le groupe de validation.

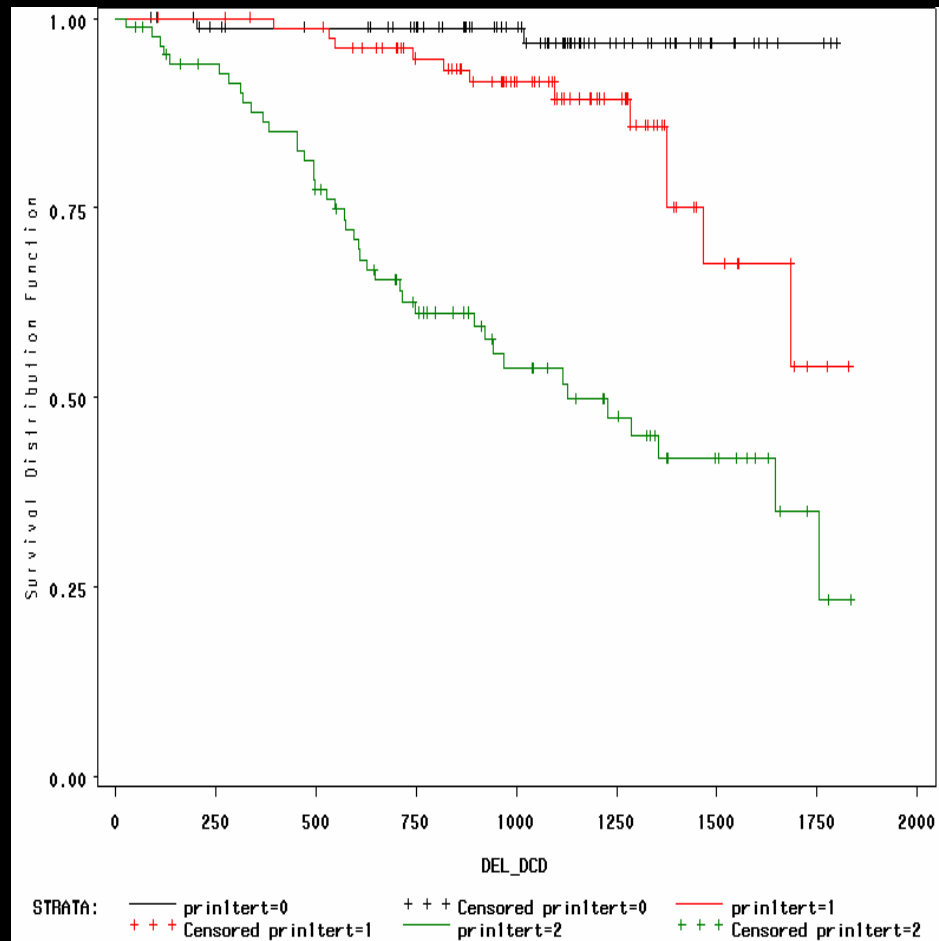
Construction de 500 groupes \neq ts d'entraînement et validation.

➔ Identification d'un set de 15 gènes



Classification pronostique du myélome

Prédicteur génique 15 gènes



Classification pronostique du myélome

En univarié, sont prédictifs de la survie:

Prédicteur génique:	p=0.0000
Plaquettes < 130 G/l	p=0.0001
ISS	p=0.0005
β2m > 5.5 mg/l	p=0.0008
t(4;14)	p=0.003
Del(13)	p=0.006
Albumine < 30	p=0.01
Hb < 10 g/dl	p=0.03



Classification pronostique du myélome

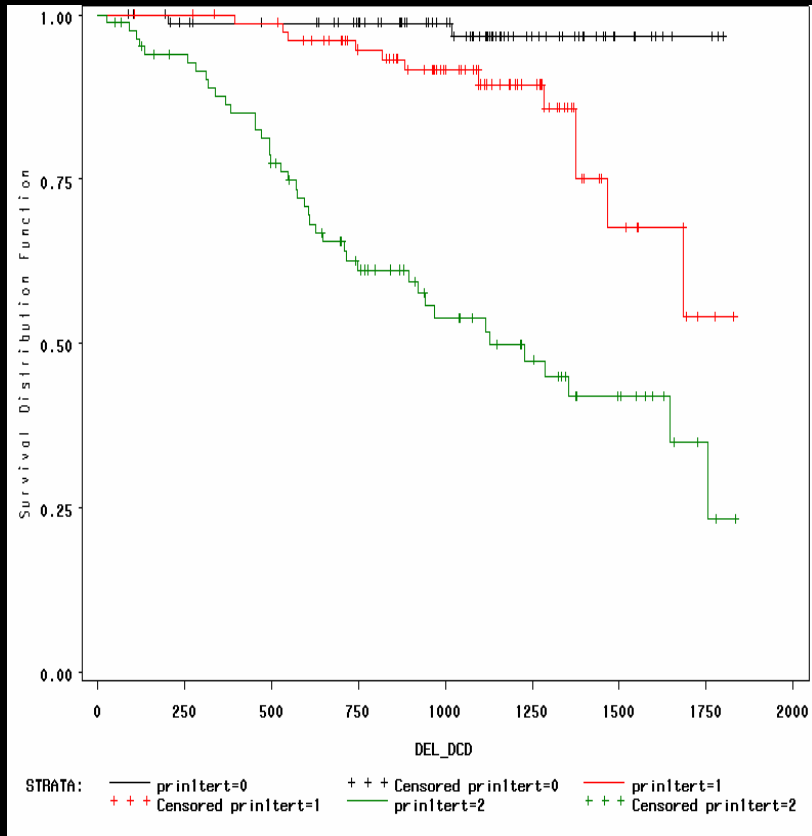
En multivarié, sont prédictifs de la survie:

Prédicteur génique	p=0.0000	HR=4.54
$\beta 2m > 5.5$ mg/l	p=0.004	HR=2.44
t(4;14)	p=0.05	HR=1.99

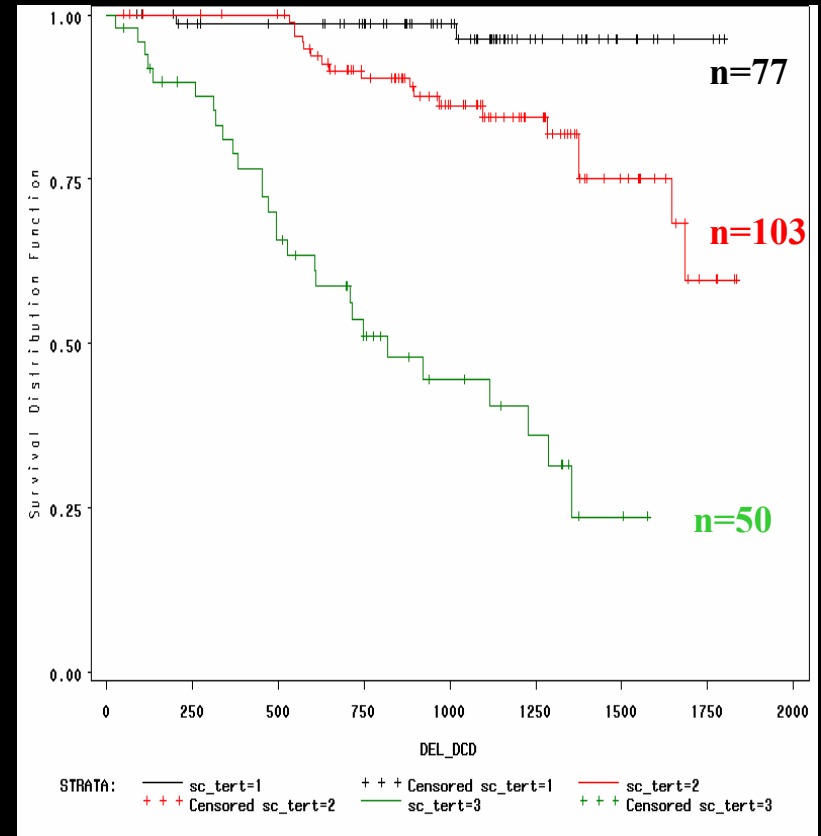
➔ Calcul score prédictif



Classification pronostique du myélome



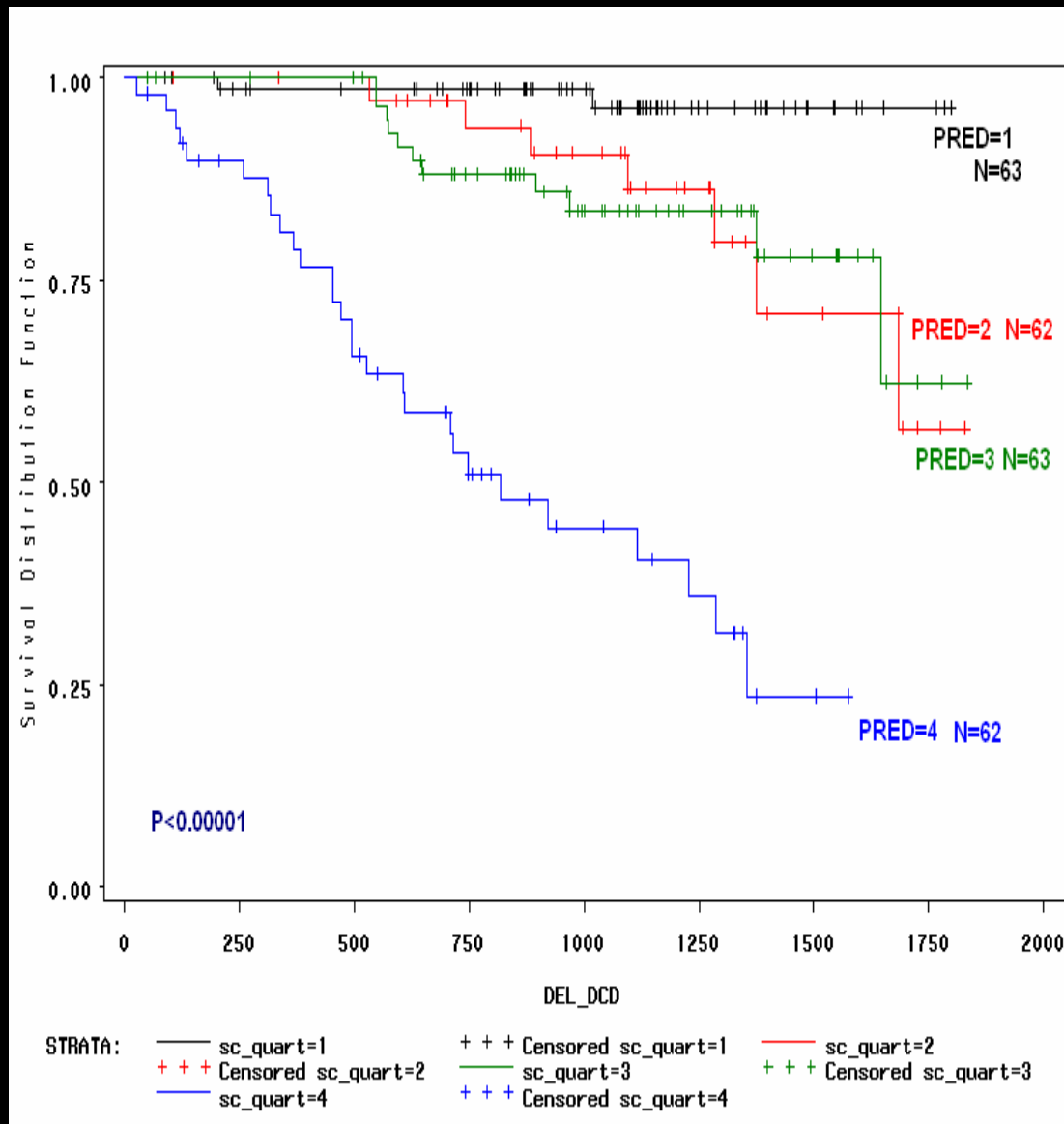
Prédicteur génique seul



Score prédictif



Classification pronostique du myélome



Le myélome n'est certainement pas une maladie unique (cf LNH)

Les facteurs pronostiques doivent être évalués au diagnostic

Nécessite un prélèvement médullaire de qualité ++++++

Traitements adaptés aux caractéristiques individuelles?