

Mutations associées à l'hématopoïèse clonale dans une cohorte de patients traités dans un essai de phase 1 pour des tumeurs solides

C Baldini^{1,6}, J Rodriguez¹, A Bayle¹, A Pages², FX Danlos¹, D Vasseur³, E Rouleau³, L Lacroix³, B. Alonso⁴, V Goldschmidt¹, L Seknazi¹, A Hollebecque¹, JM Michot¹, S Champiat¹, A Marabelle¹, K Ouali¹, C Marzac³, S Ponce¹, A Italiano¹, JB Micol⁵

¹Drug Development Department, Gustave Roussy, France; ²Department of Biostatistics and Epidemiology, Gustave Roussy, France; ³Department of Medical Biology and Pathology, Gustave Roussy, France; ⁴A Coruña University Complex, Coruña, Spain; ⁵Department of Hematology, Gustave Roussy, France; ⁶Laboratory of Immunomonitoring in Oncology, Gustave Roussy, France.

CONTEXTE

Avec l'avènement des biopsies liquides, de nombreuses mutations associées à l'hématopoïèse clonale ont été retrouvées chez des patients traités pour des tumeurs solides. Leur impact sur le pronostic de ces patients reste inconnu. Dans cette étude, nous avons intégré les données cliniques et moléculaires des biopsies liquides réalisées chez des patients traités dans un essai de phase 1 et étudier leur prévalence ainsi que leur impact sur la toxicité et la survie des patients.

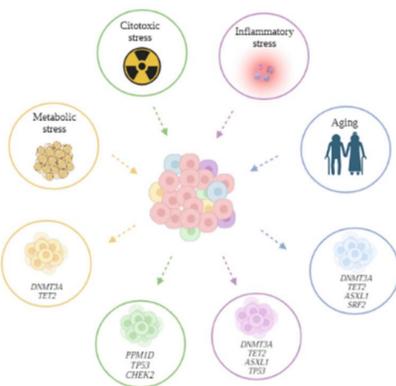


Fig. 1: Facteurs favorisant l'hématopoïèse clonale

METHODES

Les données ont été collectées prospectivement dans le cadre de l'essai STING (NCT04932525). L'ensemble des patients ont bénéficié avant l'administration dans un essai de phase 1 d'une biopsie liquide avec le test Foundation One Liquid CDx Assay (309 gènes) au sein du Département d'Innovation thérapeutique et d'essais précoces (DITEP) à Gustave Roussy entre janvier 2021 et décembre 2022. Les mutations liées à l'hématopoïèse clonale (CH) étaient considérées comme significatives à une fréquence allélique (VAF) de 1% dans les gènes d'intérêt *DNMT3A*, *TET2* et *ASXL1*.

RESULTATS

Characteristics	All pts N= 255 (%)	CHm N= 104 (%)	no-CH N= 151 (%)	p-value
mAge [range]	62 [24-86]	64 [31-86]	60 [24-83]	0.08
Sex				
Male	141 (55)	67 (64)	74 (49)	0.52
Female	114 (45)	37 (36)	77 (51)	
Status				
Alive	169 (66)	69 (66)	100 (66)	0.98
N° lines prior Phase I trial	2 [0-10]	2 [0-10]	2 [0-9]	
Tumor types				
Gastrointestinal	69 (27)	34 (33)	35 (23)	0.93
Genitourinary	54 (21)	24 (23)	30 (20)	0.33
Thorax	46 (18)	21 (20)	25 (17)	0.82
Gynecological	20 (8)	4 (4)	16 (11)	0.18
Head & Neck	20 (8)	6 (6)	14 (9)	0.27
Melanoma	19 (7)	6 (6)	13 (9)	0.21
Endocrine	12 (5)	3 (3)	9 (6)	0.09
Breast Cancer	8 (3)	2 (2)	6 (4)	
Sarcoma	7 (2)	4 (4)	3 (2)	
RMS				
0	96 (37)	40 (38)	56 (37)	0.09
1	122 (48)	54 (52)	68 (45)	
2	37 (16)	10 (9)	27 (18)	

Tableau. 1: Caractéristiques des patients

Au total 255 patients ont été inclus dans un essai de phase 1 et ont bénéficié d'une biopsie liquide avant l'initiation du traitement. Plus de la moitié des patients était des hommes (55%) avec un âge médian de 62 ans [24-86]. Les types tumoraux les plus fréquents étaient: gastrointestinale (27%), génitourinaire (21%) et thoracique (18%). La médiane de lignes de traitement antérieures était de 2 avant l'initiation de la phase 1. A la fin de l'analyse, 81% des patients avaient interrompu la phase 1 principalement en raison d'une progression de la maladie.

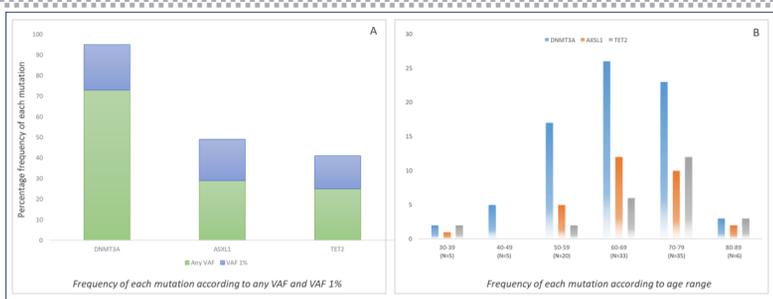


Fig 2: A: Fréquence de chaque mutation selon la fréquence allélique; B: Fréquence selon l'âge

Au total, 104 patients (41%) avaient au moins une mutation d'hématopoïèse clonale avant l'administration du traitement dont 55 patients (22%) à une VAF ≥ 1%. Les mutations de *DNMT3A* ont été retrouvées chez 42% (n= 23) des patients, *ASXL1* chez 38% (n=21) et *TET2* chez 31% (n=17). Les co-mutations ont été observées chez 26 patients, notamment *DNMT3A* + *ASXL1*. La médiane de survie sans progression et de survie globale étaient de 3.7 mois pour le groupe CH contre 3.5 mois pour le groupe non-CH (p=0.3) et 24 mois CH contre 15 mois non-CH (p=0.5).

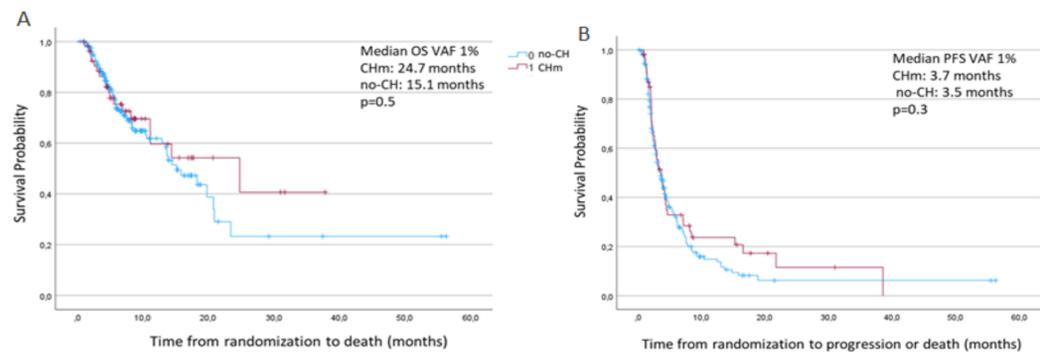


Fig 3 A: Survie globale; B: Survie sans Progression

La médiane de survie sans progression et de survie globale étaient de 3.7 mois pour le groupe CH contre 3.5 mois pour le groupe non-CH (p=0.3) et 24 mois CH contre 15 mois non-CH (p=0.5).

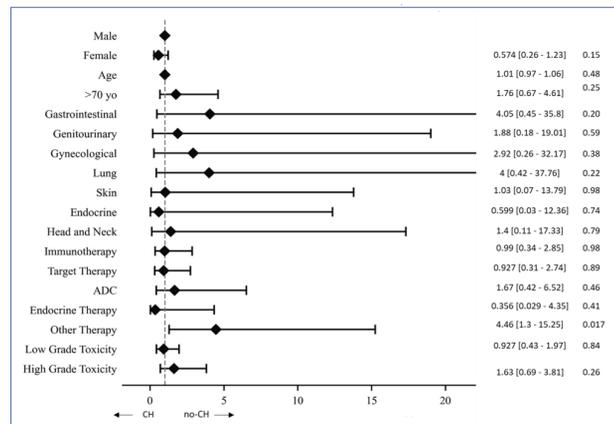


Fig. 4: Analyse multivariée à une fréquence allélique de 1%

En analyse multivariée, aucune association entre le sexe, le type tumoral, le type de traitement ou la toxicité n'a été observée.

Dans le groupe CH, seul 1 patient a présenté un épisode de neutropénie fébrile de grade 3 considéré comme une dose limitante toxique (DLT). Dans le groupe non CH, 3 patients ont présenté une toxicité considérée comme DLT (hypertension artérielle de grade 3, myosite de grade 3 myositis et syndrome coronarien aigu de grade 3).

1 st month adverse events	CHm patients N=104 (%)				no-CH patients N=151 (%)			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
Anemia	2 (2)				6 (4)	5 (3)	2 (1)	
Neutropenia	3 (3)	2 (2)	2* (2)	1 (1)	1 (0,6)		3 (2)	
Lymphopenia		1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1)
Thrombocytopenia	5 (5)	1 (1)		2 (2)	9 (6)		1 (0,6)	
CPK rise	1 (1)				3 (2)		1* (0,6)	
ALAT/ASAT rise	4 (4)		1 (1)		16 (11)	2 (1)	3 (2)	1 (0,6)
Fatigue	14 (13)	6 (6)	3 (3)		24 (16)	11 (7)	5 (3)	
Nausea	3 (3)	5 (5)			12 (8)	3 (2)		
Emesis	2 (2)	2 (2)			11 (7)	5 (3)		
Diarrhea	7 (7)	3 (3)	1 (1)		6 (4)	7 (5)		
Fever	9 (9)	8 (8)	2 (2)		12 (8)	17 (11,5)	5 (3)	
Chills	6 (6)	3 (3)			19 (13)	3 (2)		
Skin rash	7 (7)		1 (1)		5 (3)	4 (2,6)		
Arterial Hypertension	1 (1)	2 (2)	2 (2)			1 (0,6)	2* (1)	
Creatinine rise	4 (4)	2 (2)			6 (4)	1 (0,6)		
Acute Coronary Sd							1* (0,6)	

Tableau 2: Effets secondaires les plus fréquents dans le 1er mois suivant l'initiation de la phase 1

CONCLUSION

- L'hématopoïèse clonale est fréquente chez les patients traités dans un essai de phase 1 pour des tumeurs solides avec une prévalence de 41%.
- Les mutations les plus fréquentes ont été observées sur *DNMT3A*.
- Aucun impact pronostic ou prédictif n'a été retrouvé dans une population de patients traités dans des essais de phase 1.

*First author declare no conflict of interest.

REMERCIEMENTS

Patients et leur famille

CONTACTS

capucine.BALDINI@gustaveroussy.fr @CapuBaldini