

Réarrangements de *NUP98* dans les LAM pédiatriques

Etude du GFCH

S.Struski, S.Lagarde, P.Bories, C.Puiseux, N.Prade, W.Cuccuini, MP.Pages,
A.Bidet, G.Gervais, M.Lafage-Pochitaloff, C.Roche-Lestienne, C.Barin, D.Penther,
N.Nadal, I.Radford-Weiss, MA.Collonge-Rame, B.Gaillard, F.Mugneret,
C.Lefebvre, A.Petit, G.Leverger, I.Luquet, M.Pasquet, E.Delabesse.

Leukemia, *in press*

Anomalie chromosomique	Risque
WHO 2008 / ELAM02 (clos)	
t(15;17)(q22;q21)/PML-RARA	Favorable
inv(16)(p13q22)/t(16;16)/CBFB-MYH11	
t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1	
t(1;11)(q21;q23) / t(9;11)(p22;q23)	
normal	
-7 / 5q	Haut risque
t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214	
t(10;11)(p12;q23)/MLLT10-MLL	
t(6;11)(q27;q23)	
inv(3)(q21q26)/t(3;3) /RPN1-EVI1	
complexe	
Tous les autres cas de figure	Intermédiaire
Recommandations pour la prise en charge des LAM de l'enfant (Blood 2012;120:3187) / WHO 2016	
t(5;11)(q35;p15) / NUP98/NSD1	Haut risque
t(7;12)(q36;p13)/ MNX1-ETV6	
inv(16)(p13q24) /CBFA2T3-GLIS2	



LAM - *NUP98* positif

<1% enfant et adulte par une approche cytogénétique conventionnelle.

⇒ % **sous-estimé** de part la localisation télomérique de *NUP98* (11p15)

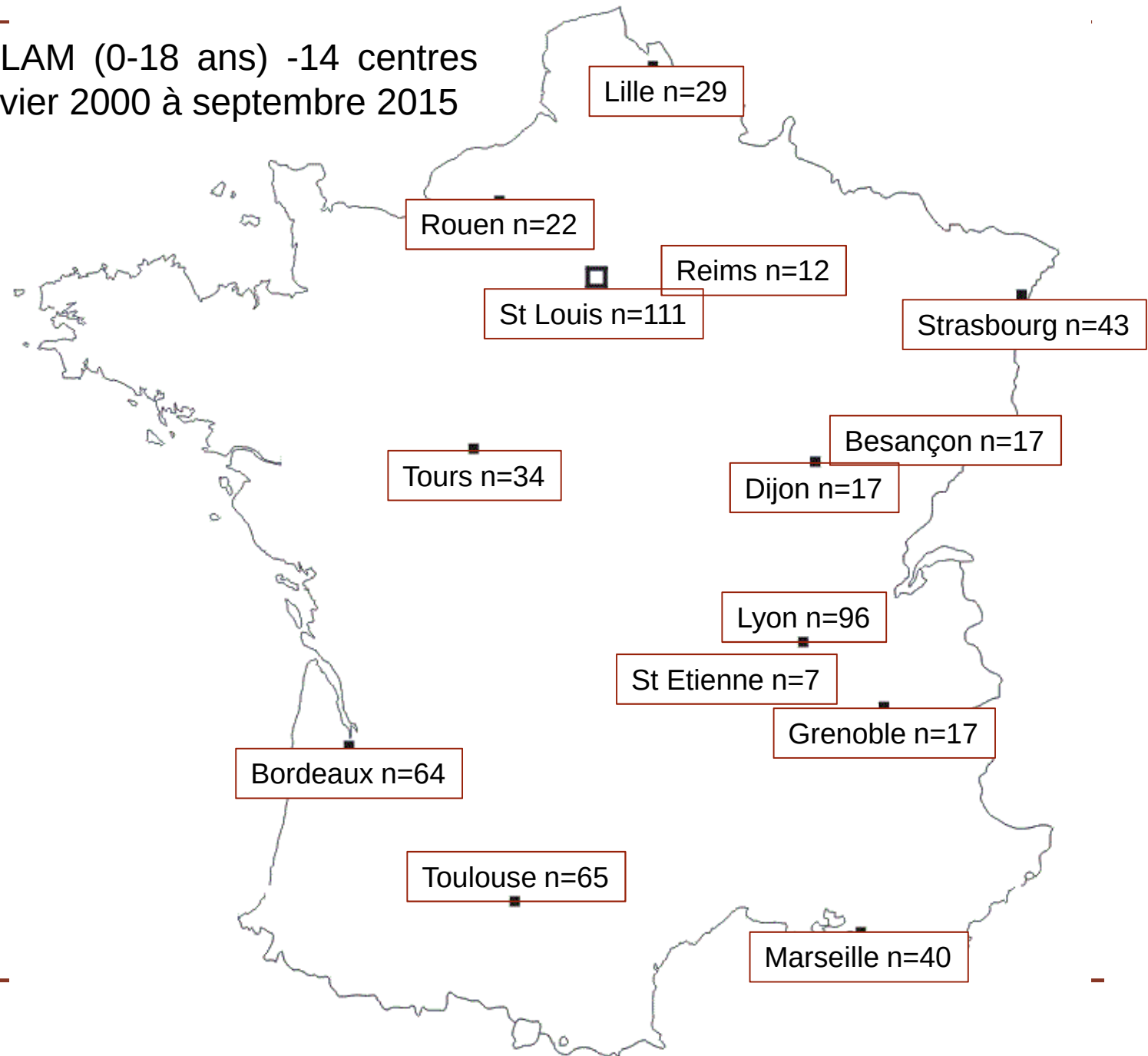
⇒ Selon le partenaire, remaniements indétectés car **cryptiques** comme t(5;11)(q35;p15)/*NUP98-NSD1*.

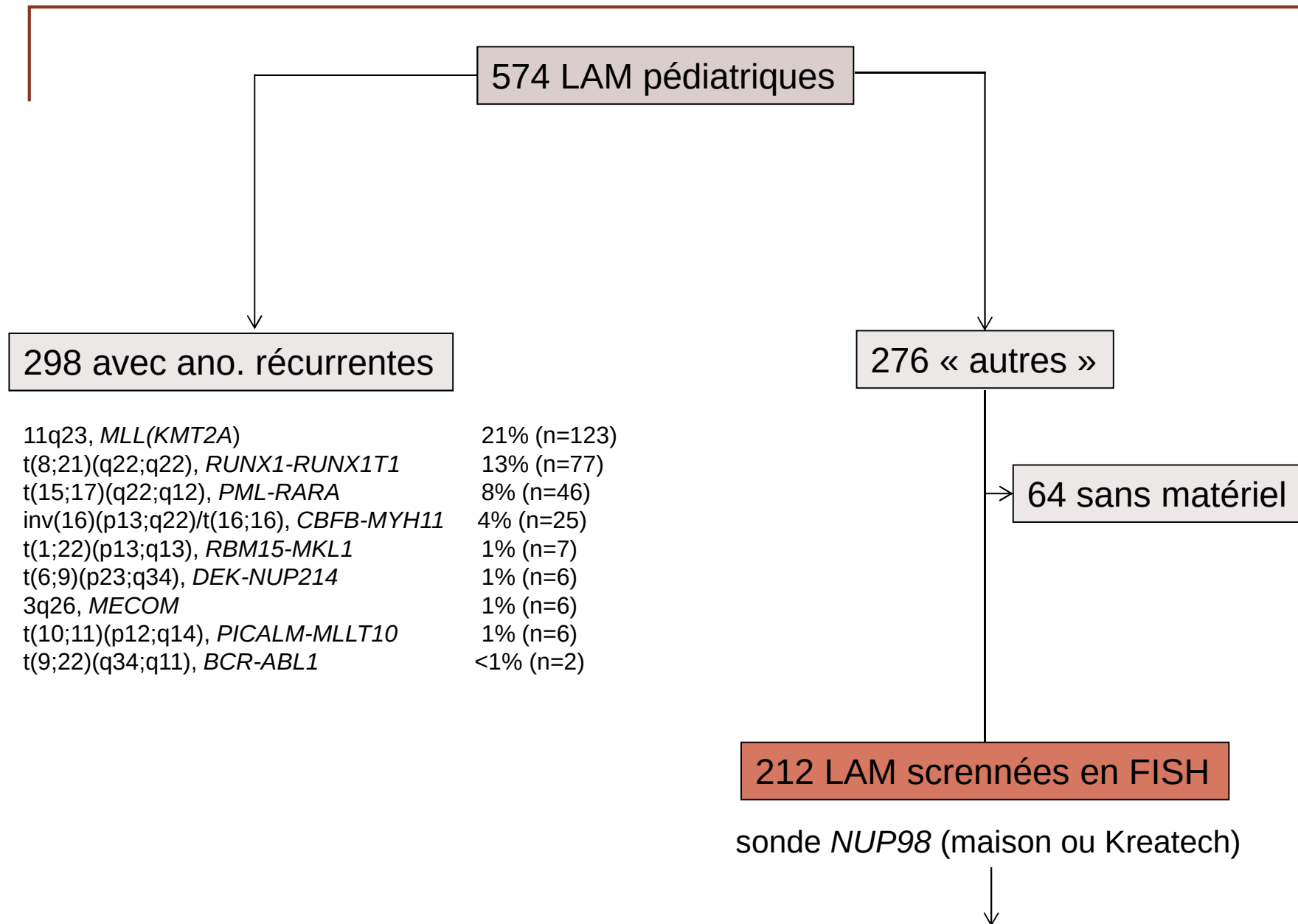
ETUDE GFCH

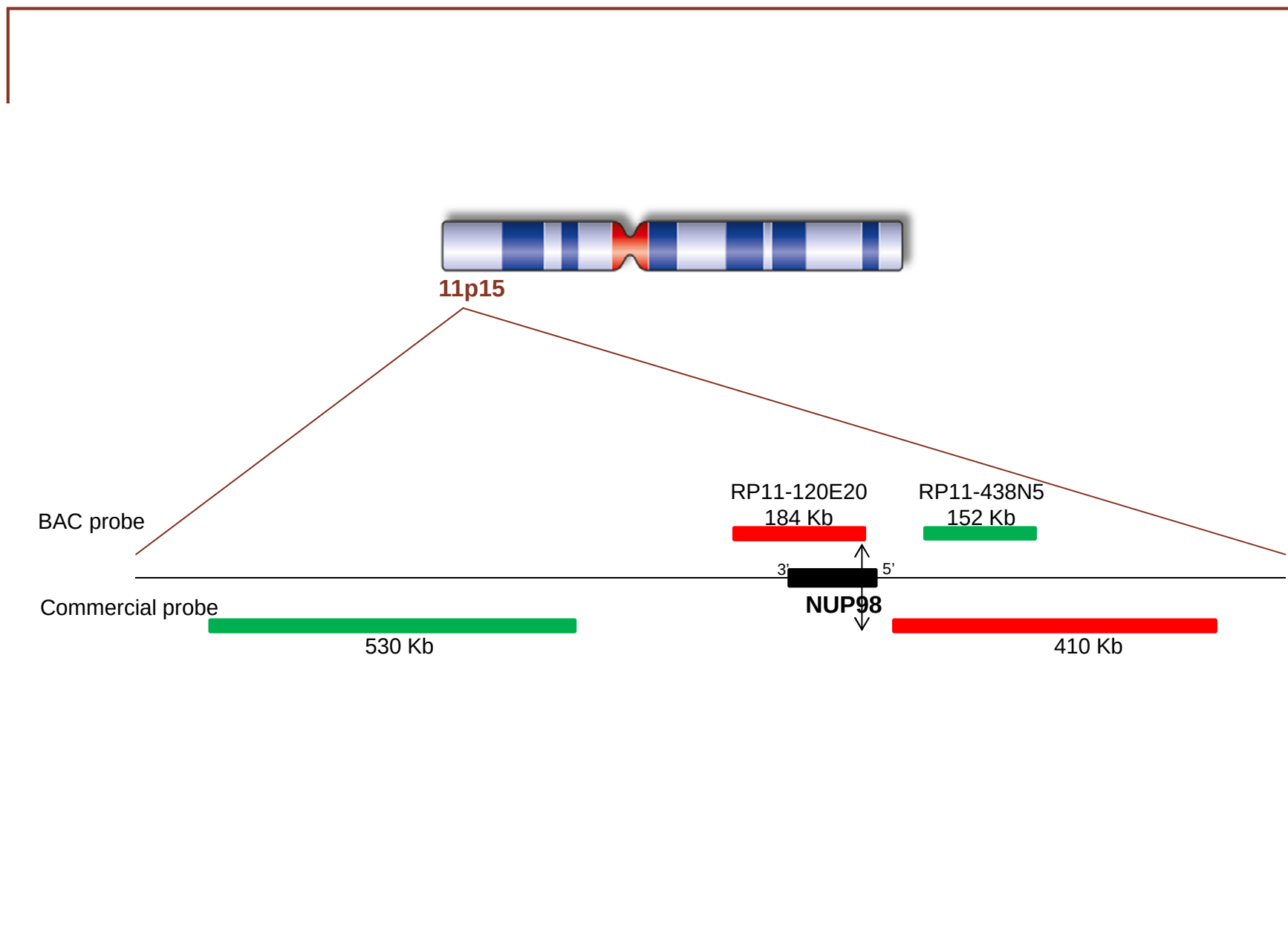
But ⇒ Evaluer la **fréquence** des réarrangements de *NUP98* dans les **LAM pédiatriques** en utilisant une approche **FISH**.

Caractéristiques cliniques et moléculaires des patients *NUP98* positifs.

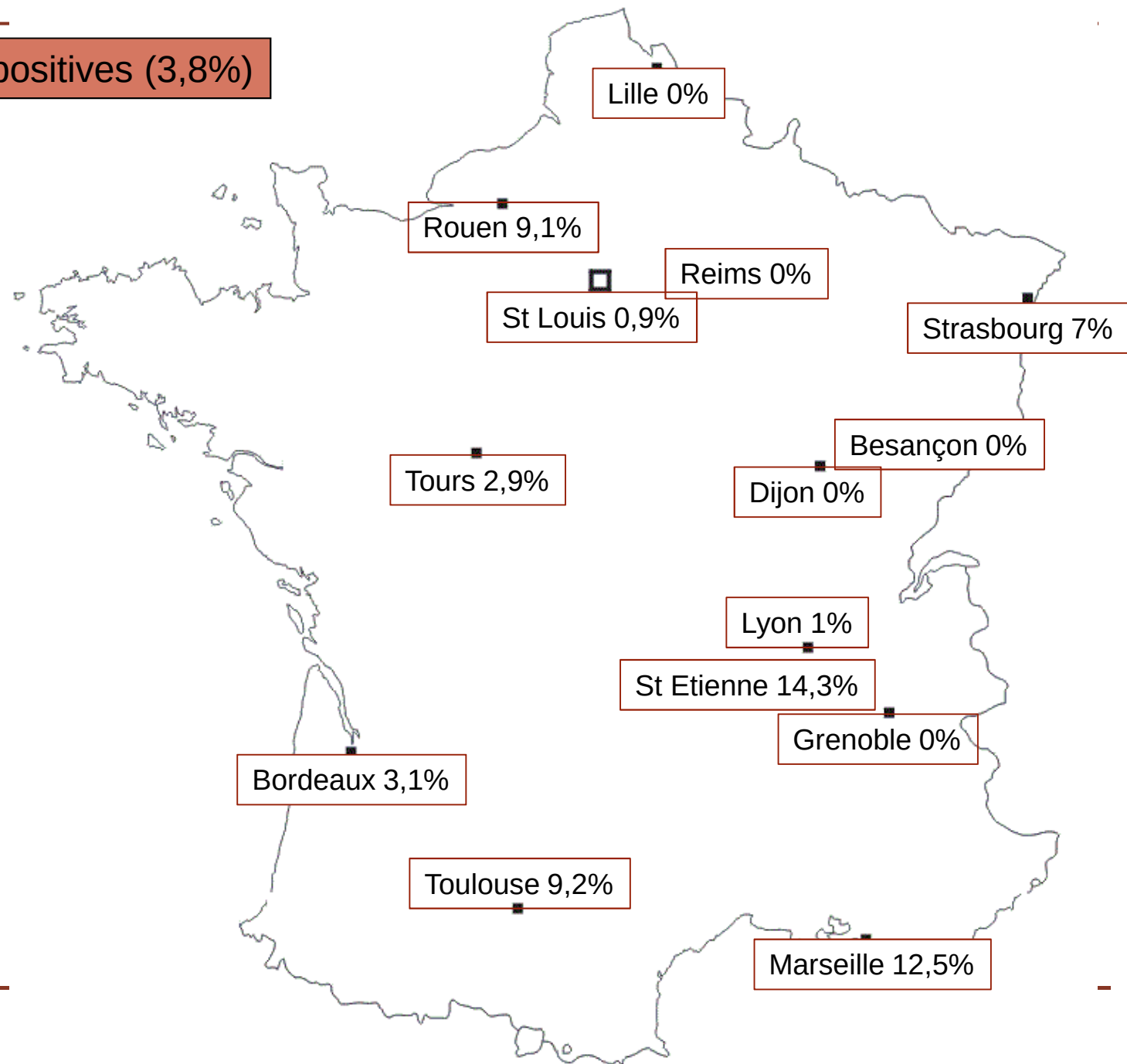
Cohort: 574 LAM (0-18 ans) -14 centres
français – Janvier 2000 à septembre 2015







22 NUP98-positives (3,8%)



Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs

22 *NUP98*-positives (3,8%)

FISH

identification du partenaire par DAPI inversé:

⇒ Partenaires connus, confirmés par RT-PCR ou FISH sonde maison :

16 cas *NSD1* (5q35)

Toulouse n=4

Marseille n=4

Rouen n=2

Strasbourg n=2

Bordeaux n=1

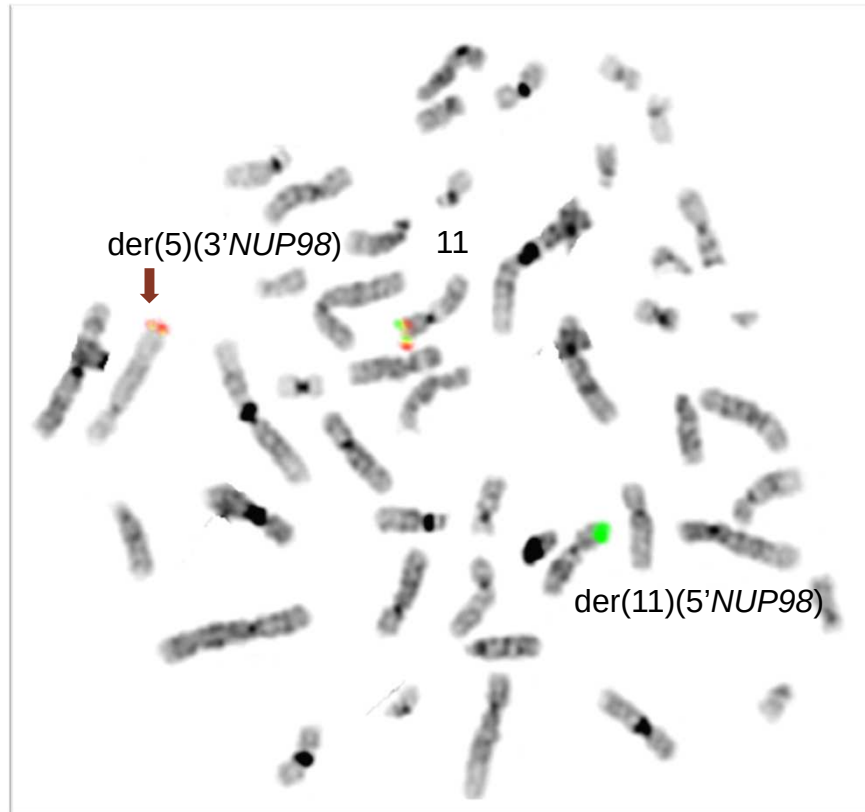
St Louis n=1

St Etienne n=1

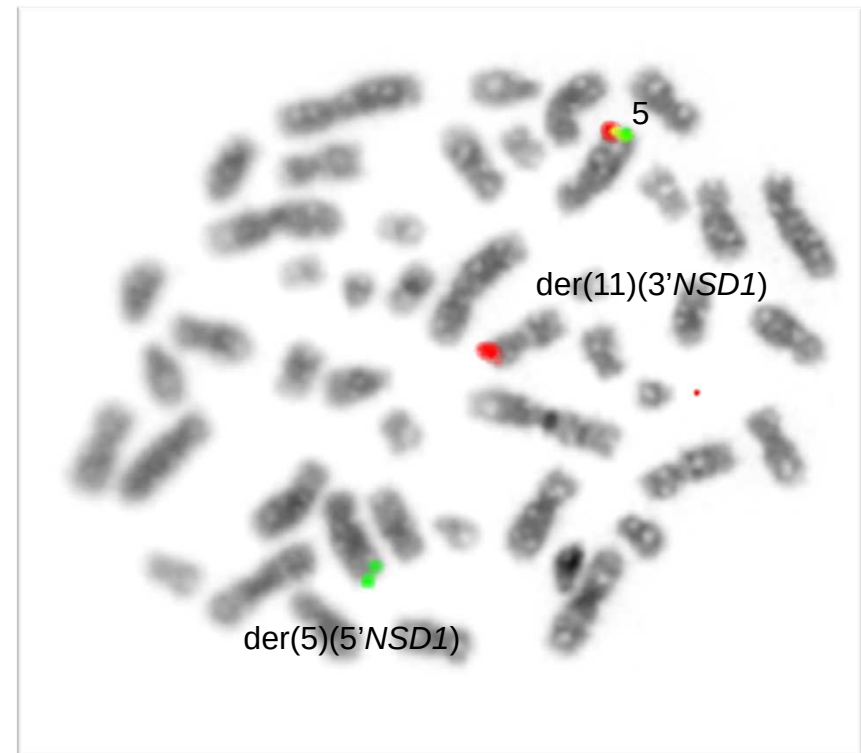
Tours n=1

14/16 avec profils FISH suivants:

Sonde *NUP98*



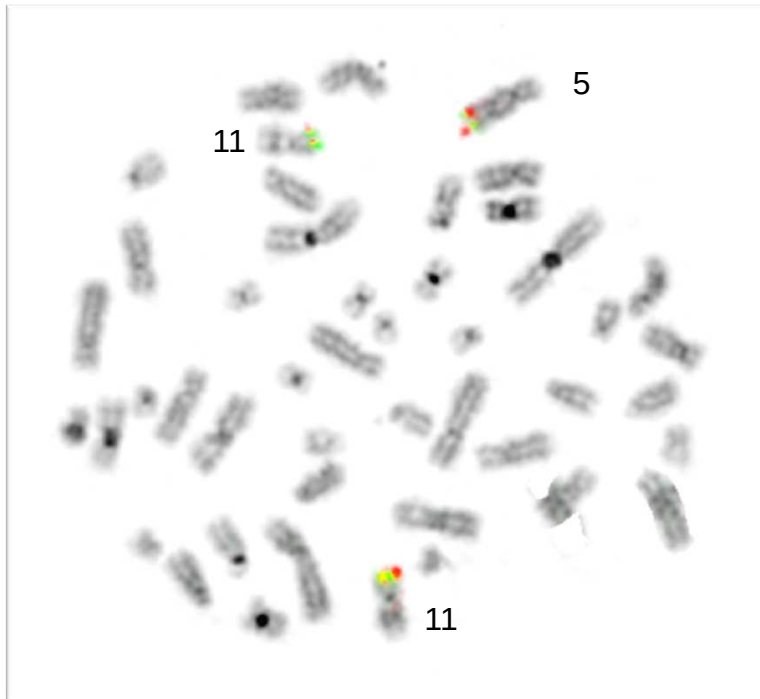
Sonde *NSD1*



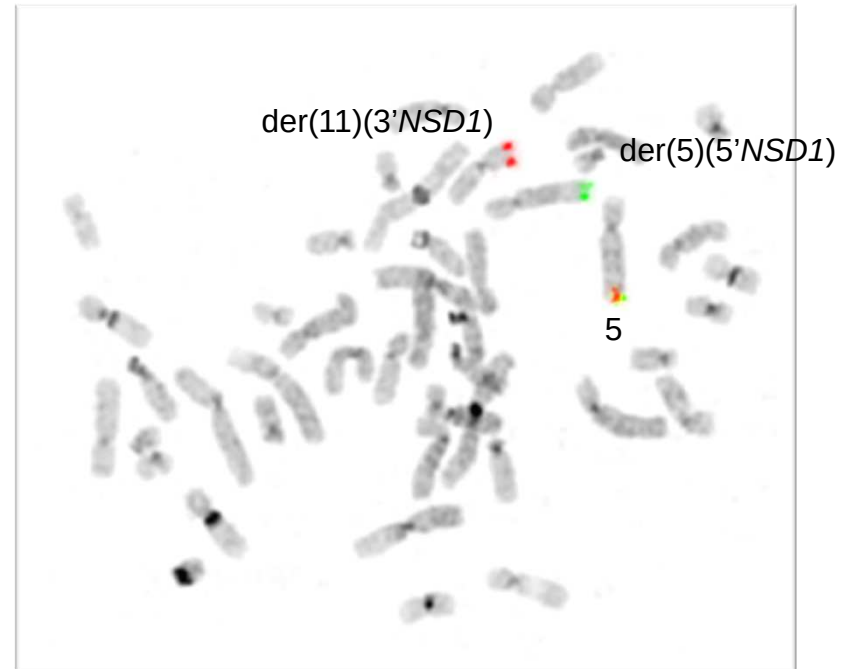
1 Cas de Marseille: pas de signal sur le 11 : translocation variante avec le 15 :
der(5)(5'NSD1+,3'NUP98+), der(15)(5'NUP98+,3'NSD1+)

1 Cas de Toulouse: 3xNUP98 / split de NSD1
der(5)(5'NSD1+,NUP98+),der(11)(NUP98+,3'NSD1+)

Sonde *NUP98*



Sonde *NSD1*

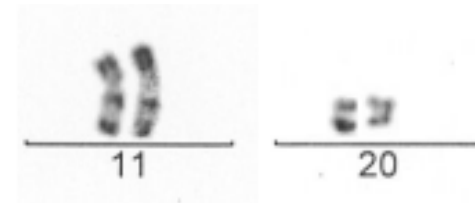


Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs

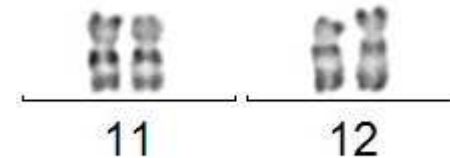
22 *NUP98*-positives (3,8%)

FISH

- ✓ 2 cas ***TOP1*** (20q12) : Strasbourg, Marseille



- ✓ 1 cas ***KDM5A*** (12p13): Toulouse



- ✓ 1 indéterminé : Lyon

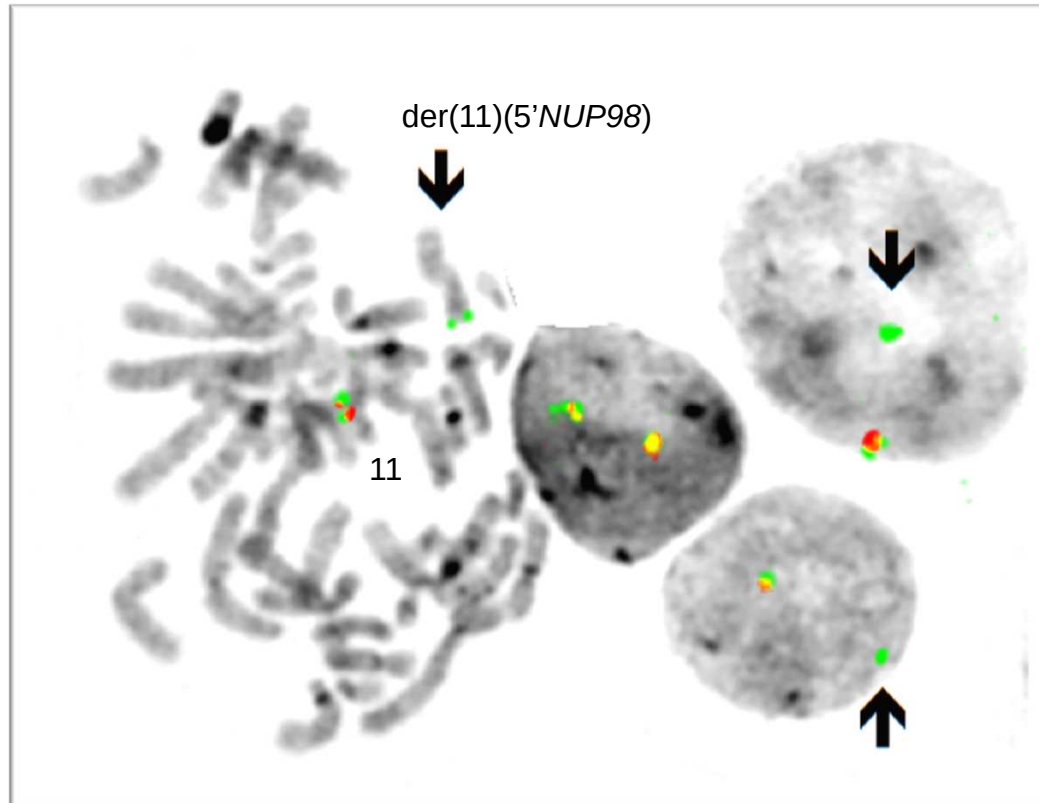
complexe avec 11q et chr.17 / matériel épuisé (*NSD1* et *DDX10* nég)

Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs

22 *NUP98*-positives (3,8%)

FISH

- ✓ 2 cas non déterminés par FISH



⇒ RNA-seq: 1 cas *NSD1* (Toulouse) et 1 cas *KDM5A* (Bordeaux)

Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs

Caryotype

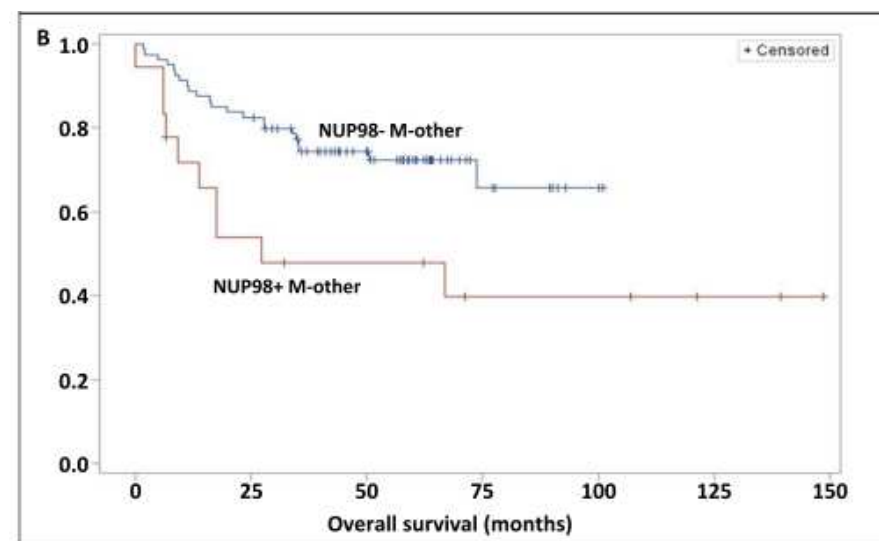
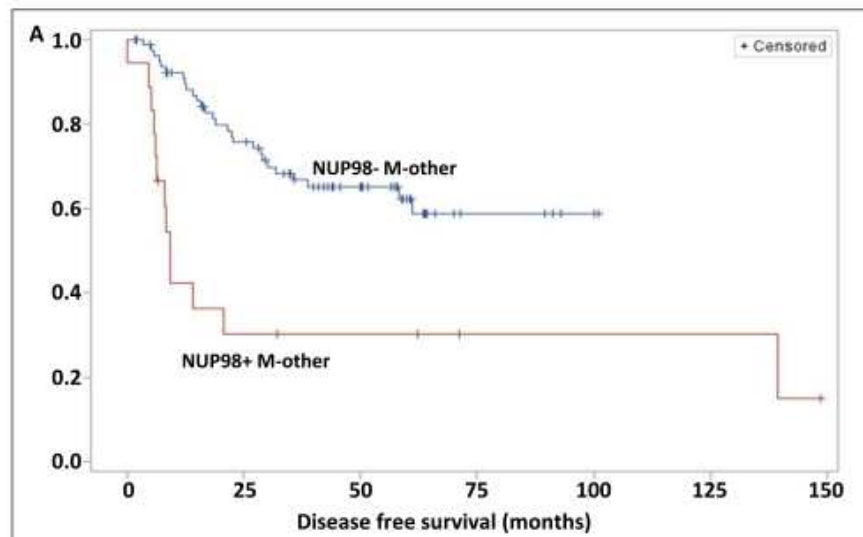
Préférentiellement des garçons avec un caryotype normal ou intermédiaire

	Caryotype	NUP98 positifs	NUP98 négatifs
Risque favorable	normal	50 %	53 %
Risque intermédiaire	Trisomie 8	23 %	5 %
	Autre	18 %	23 %
Haut risque	- 7/5q-	0 %	7 %
	complexe	9 %	12 %
sexe	masculin	77 %	43 %
	féminin	23 %	57 %

Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs Clinique (patients ELAM02)

Patients *NUP98*+ sont associés à un mauvais pronostic

	NUP98 positifs	NUP98 négatifs
Survie sans évènement à 5 ans (DFS)	30 %	62 %
Survie globale à 5 ans (OS)	48 %	72 %



Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs

Biologie moléculaire

Forte association avec mutations de **FLT3** (74%), **WT1** (29%).

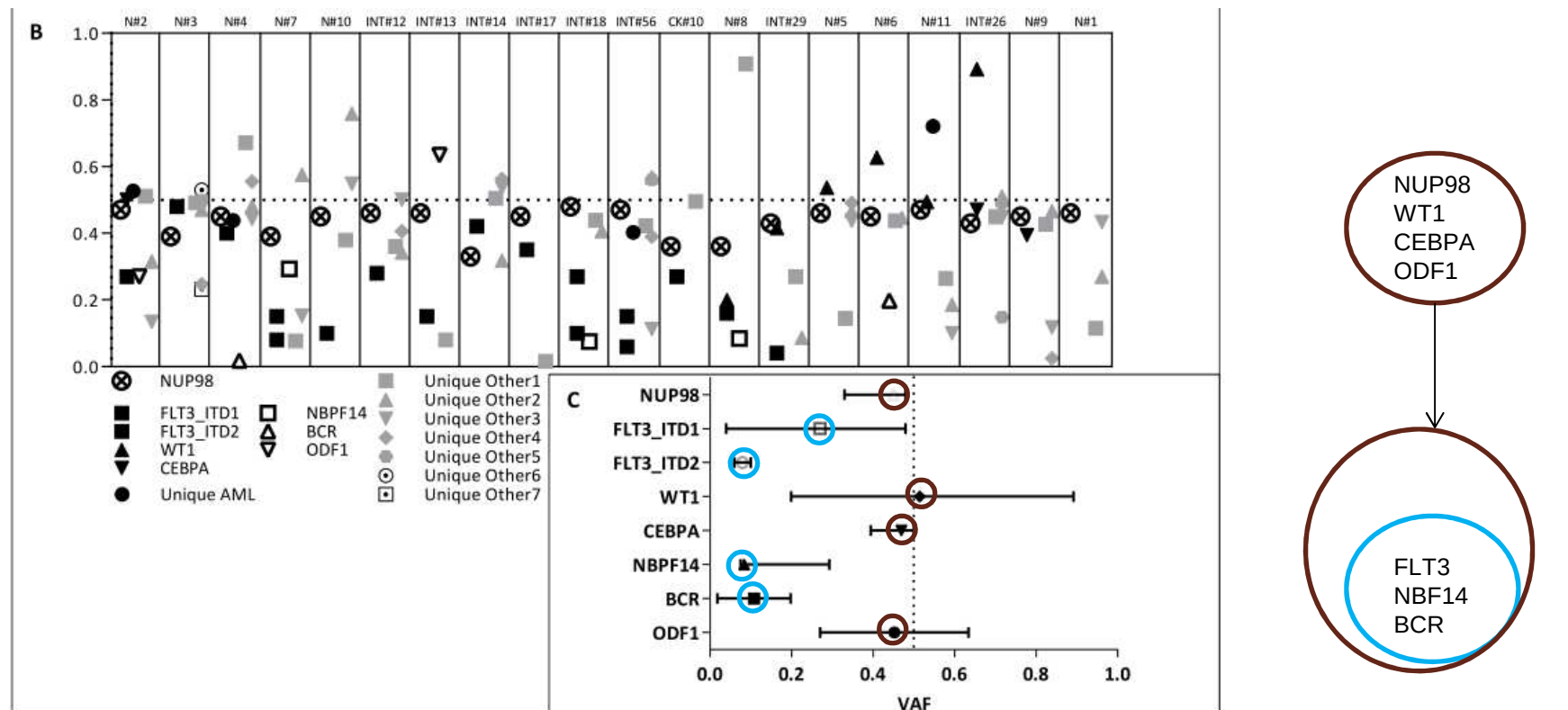
Peu de mutations des autres oncogènes.

[illegible]

Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs

Biologie moléculaire

Analyse VAF (Fréquence des Variants Alléliques) pour déterminer la hiérarchie clonale



Conclusion

Réarrangement de *NUP98* dans les **LAM pédiatriques**: **3,8%**, avec seulement 3 partenaires (sur les 31 décrits actuellement), le plus fréquent **NSD1** (17/22 cas)

Importance de détecter rapidement ce réarrangement car ces patients :

- **réfractaires** à la chimio avec un **taux de rémission complète bas** (67% versus 89% pour les *NUP98* négatifs),
- **rechute précoce** (dans les 6 mois)
- avec une **survie sans évènement à 5 ans : 30%**

Analyse combinée de nos données + celles de la littérature

⇒ Greffe **précoce** semble être critique pour la DFS
