

DEFINITION ET IMPACT DE LA COMPLEXITE DU CARYOTYPE DANS LES HEMOPATHIES MYELOIDES

- Myélodysplasies
- Syndromes myéloprolifératifs hors LMC
- Leucémie myéloïde chronique
- Leucémie aiguë myéloïde (adulte)
- Leucémie aiguë myéloïde (enfant)

Caryotypes complexes dans les Myélodysplasies

V Eclache GFCH, 1 fev 2016

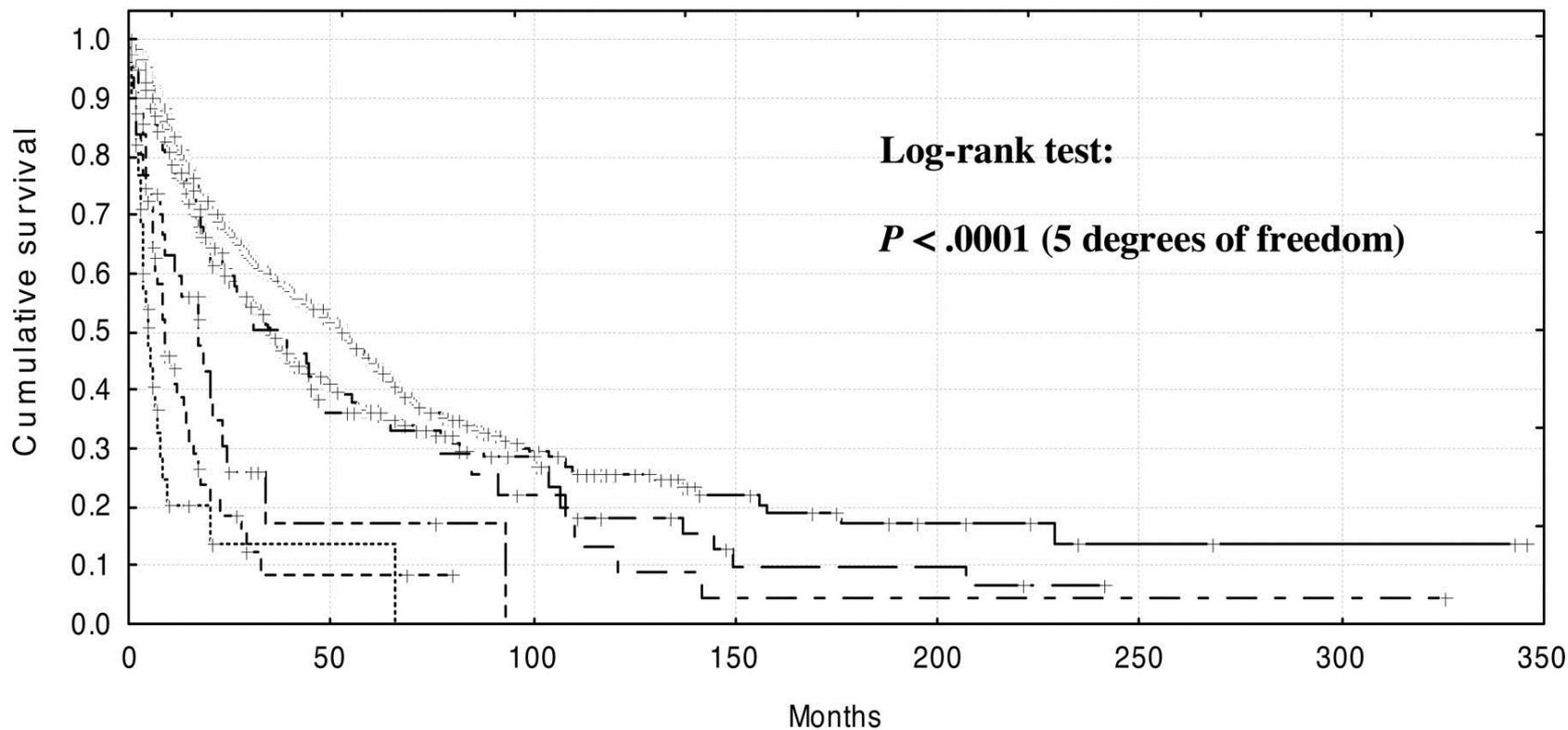
Place de la cytogénétique dans la prise en charge des MDS

- Le caryotype est pris en compte comme facteur pronostique depuis 1997
- IPSS publié par Grennberg *et al* (Blood)
- Grâce aux travaux des groupes germaniques et espagnols la place de la cytogénétique a été mieux précisée dans les années 2005-2012
- Nouveau score IPSS révisé publié en 2013 (Grennberg et al, Blood)
- Dans lequel la place de la cytogénétique est prépondérante et le poids du caryotype complexe augmenté (Schanz *et al*, JCO 2012)

La survie globale diminue avec le nombre d'anomalies cytogénétiques

Survival and Complexity (Kaplan-Meier)

- normal karyotype (n=568)
- - 1 anomaly (n=333)
- - 2 anomalies (n=83)
- - 3 anomalies (n=32)
- - 4 - 6 anomalies (n=59)
- >6 anomalies (n=41)



IPSS révisé (IPSS-R) développé par l'International Prognostic Working Group for Prognosis in MDS

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetic	Very Good		Good		Intermediate	Poor	Very Poor
BM Blast %	≤ 2%		>2- <5%		5-10%	>10%	
Hemoglobin g/dl	≥10		8-<10	<8			
Platelets G/L	≥100	50- <100	<50				
NC G/L	≥ 0.8	<0.8					

RISK CATEGORY	RISK SCORE
Very Low	≤1.5
Low	>1.5 - 3
Intermediate	>3 - 4.5
High	>4.5 - 6
Very High	>6

Défavorable : CK : 3 anomalies
 Très défavorable > 3 anomalies

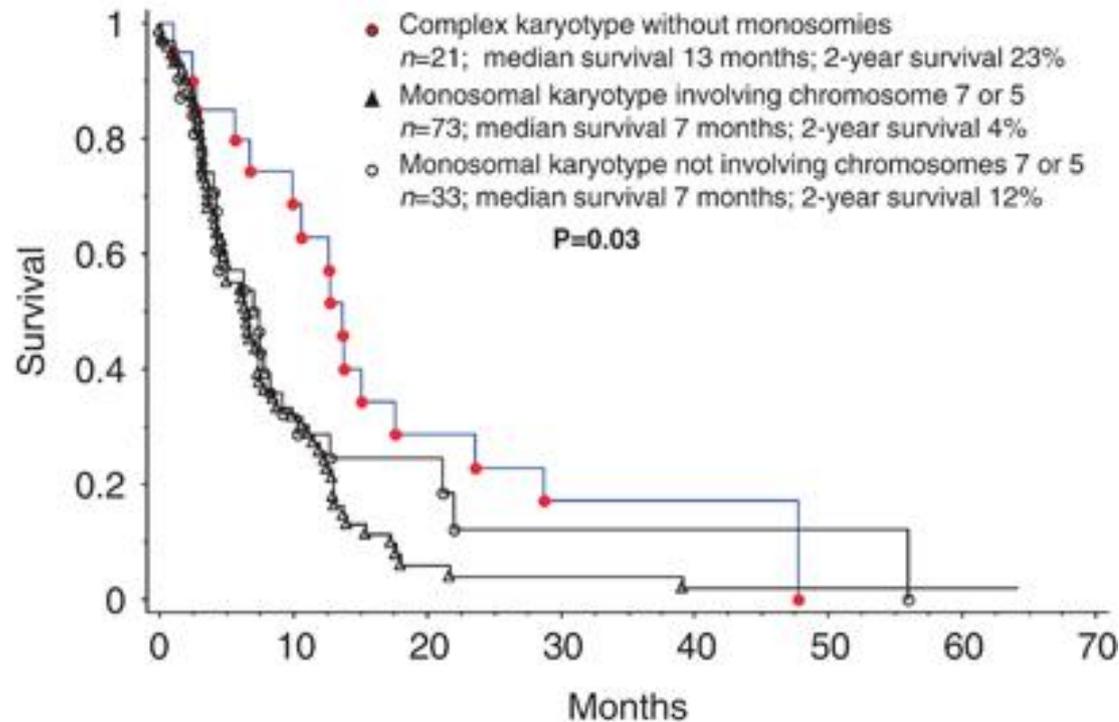
Deux questions restent en suspens

Place du caryotype monosomal par rapport au caryotype complexe

Relation mutation de *TP53* et caryotype complexe

Caryotype Monosomal vs complexe

Controversé dans les MDS du fait de la forte proportion de monosomies 5 et 7 dans les caryotypes défavorables des MDS



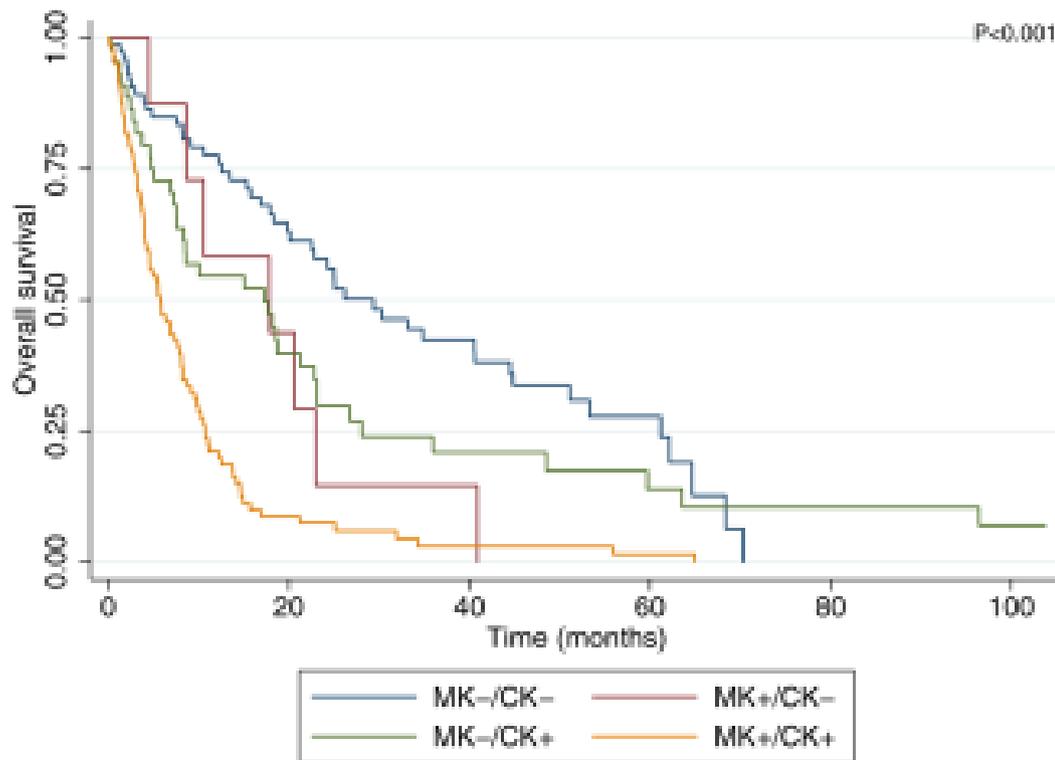
KC non MK os : 13 m
23% survie à 2ans

**MK avec -5/7 os : 7 mois
4% à 2ans**

MK non -5/7 os 7 mois
12% à 2ans

Caryotype Monosomal (MK) et complexité (CK)

registre australien de 1194 patients 35% AnK, 9% CK, 6% MK



CK n = 126

MK (n=82) m 6 mois

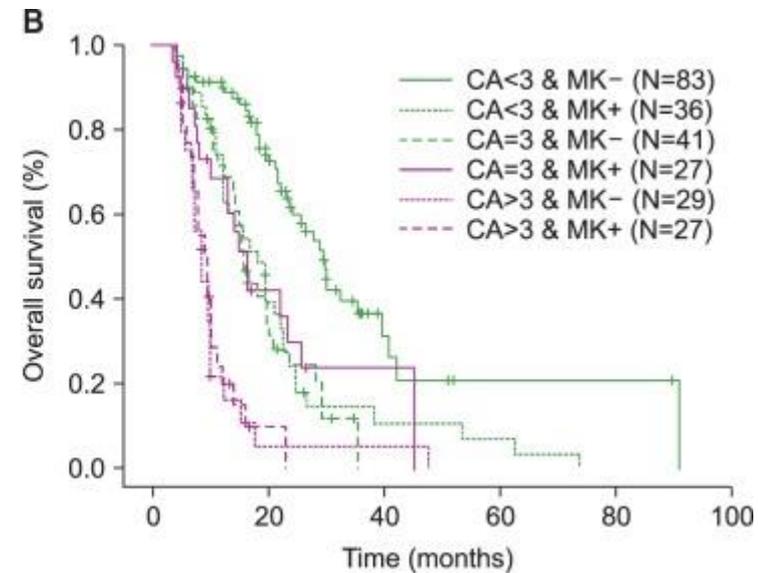
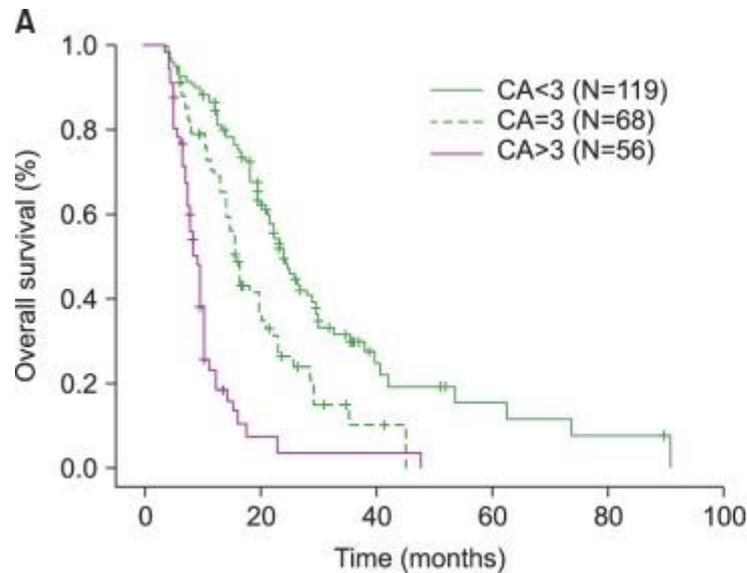
CK non MK (44) m : 23 m

MK non complexes
(n=8) m 18 mois

Le caractère monosomal aggrave le pronostic des CK et réciproquement

Importance respective du KM et KC peut est différente sous traitement

5-azacytidine



La survie diminue avec le nombre d'anomalies

Hwang KL et al Blood R; 2014 ;49(4):234-40.

Mauvaise réponse des LAM/MDS avec KM traités par Azacytidine

Cluzeau *et al* Am J Hematol 2013

Decitabine in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes, Which Combined with Complex Karyotype Respectively.

Gao S et al *Asian Pac Cancer Prev* 2016 ;16(15):6627-32.

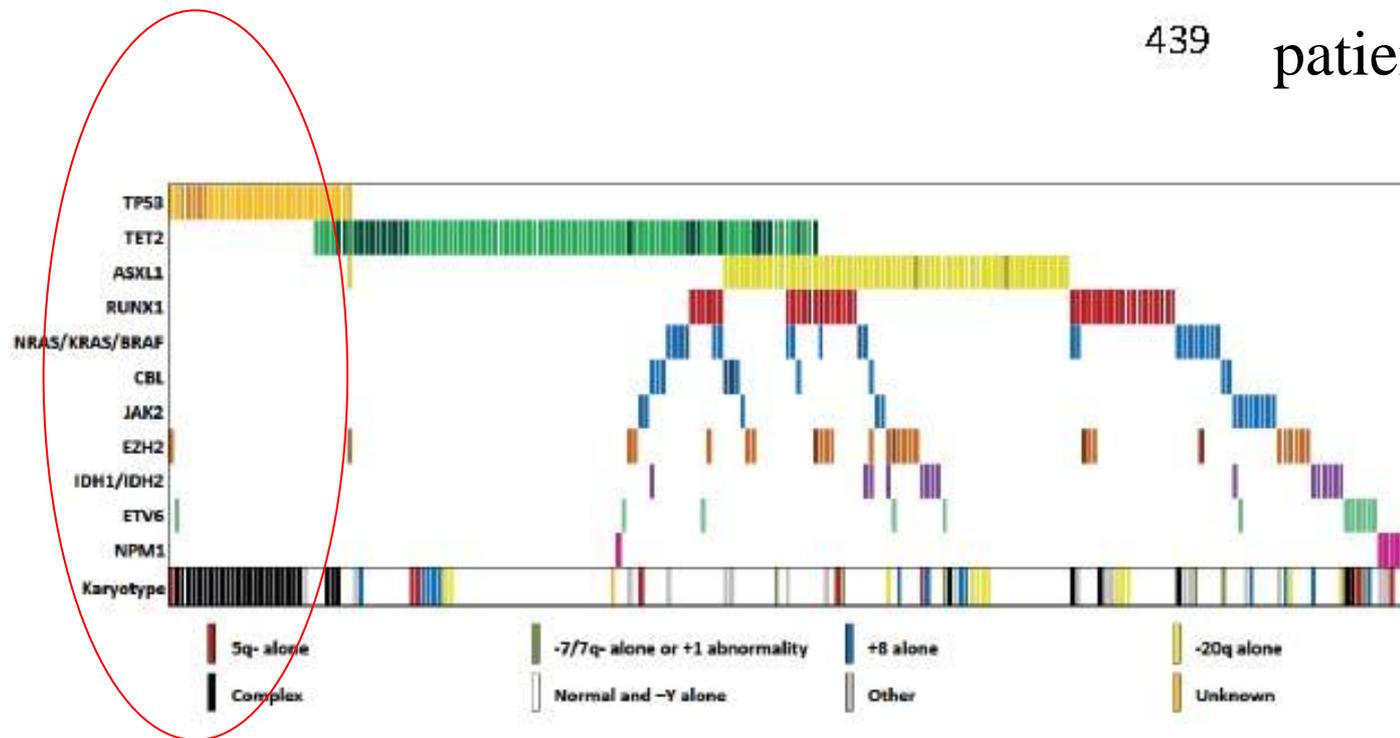
- 35 patients LAM/SMD avec Caryotype Complexe (15 SDM, 20 LAM)
- Traités /5- aza-désoxycytidine (seule n :22) +/- chimiothérapie Arac, G-CSF (n: 13)
- 15/35 réponse complète et 6 partielle (60%)
- Réponse cytogénétique 58% (indépendante de la présence d'un -7 ou de la complexité du caryotype 3-5 An vs > 5)
- Meilleure réponse si 2 cycles de Décitabine ou plus
- Intérêt dans cette population de patients de très haut risque initialement : la Décitabine permet d'obtenir des rémissions et d'envisager une greffe de moelle

Mutation *TP53* et K complexe

- Mutations de TP53 observées dans 5-20% des SMD
- (dépend de la sensibilité de la technique) (Béjar, Blood 2010)
- Associées à SMD de haut risque
- SMD secondaires (therapy-related) (Christiansen DH, JCO 2001)
- Caryotypes complexes avec anomalies des 5; 7 et 17 (Fenaux, Blood 1991)
- Survie globale diminuée
- Résistance à la chimiothérapie à base d'aracytine (Wattel, Blood 1994)
- Réponse initiale au traitements par hypométhylants type 5-azacytidine mais survie globale diminuée (Takahasi K, Oncotarget 2016; Bally C, Leuk Res 2014)
- Tendence à devenir un substitut au caryotype complexe

Bilan des mutations

439 patients



TET2 are the most frequent, and co-occur with every other type of mutations
TP53 mutations associate with complex karyotype
TK mutations are highly exclusive

Bejar, Ebert, NEJM in press

Conclusion Caryotypes complexes /MDS

- Pronostic indépendant du caryotype complexe dans les SMD
- Survie diminue avec le nombre d'anomalies
- Souvent associé au caractère monosomal du fait des anomalies des 5; 7 et 17
- Associé dans 75-90% des cas à une mutation de *TP53*

- Résistance à la chimiothérapie classique
- Réponse meilleure aux agents déméthylants en particulier à la Décitabine
- (Gao S et al *Asian Pac Cancer Prev* 2016; Welch JS et al *NEJM* 2016)
- Mais une survie globale souvent inférieure

Caryotypes complexes

NMP

NMP/SMD (LMMC essentiellement)

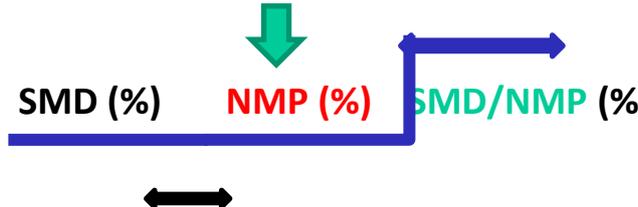
Distribution of cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes, Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms, and the overlap MDS/MPN category

Ulrike Bacher · Susanne Schnittger · Wolfgang Kern ·
Tamara Weiss · Torsten Haferlach · Claudia Haferlach

Ann Hematol (2009) 88:1207–1213

- 1851 patients
- Caryotype anormal: 354 patients (19.1%)
- SMD > SMD/NMP > NMP
 - SMD 35,4% > SMD/NMP 27,9% ($p < 0,001$) > **NPM 15% ($p < 0,01$)**
 - Toutes cohortes confondues: -Y, +8 isolée ou associée, del(5q) isolée ou associée

Répartition des anomalies cytogénétiques en fonction des syndromes



Anomalies cytogénétiques	SMD (%)	NMP (%)	SMD/NMP (%)
-Y	16,6	5,4	0
+1q	1,1	3,2	0
del(5q) isolée	14,4	2,2	5,9
del(5q) associée	13,8	4,3	0
-7/7q-	5	1,1	5,9
-7/7q- associée	8,3	1,1	17,6
+8	11	8,6	23,5
+8 associée	7,2	12,9	11,8
+9	0	10,8	0
+9p	0	6,5	0
del(11q)	2,8	3,2	0
del(12p)	2,2	0	0
del(13q)	0,6	3,2	0
i(17)(q10)	3,3	1,1	11,8
del(20q)	3,9	1,2	5,9
del(20q) associée	9,9	11,8	11,8
+21	1,7	1,7	11,8
caryotype complexe	21,5	7,5	17,6
translocation équilibrée	5,5	16,1	5,9
anomalies			

*Bacher U et al, Ann Hematol
2009,88,1207*

512 SMD /
618 NPM /
61 SMD/NPM

LMMC : trisomie 8 et caryotype complexe et survie globale:

Fig. 2A

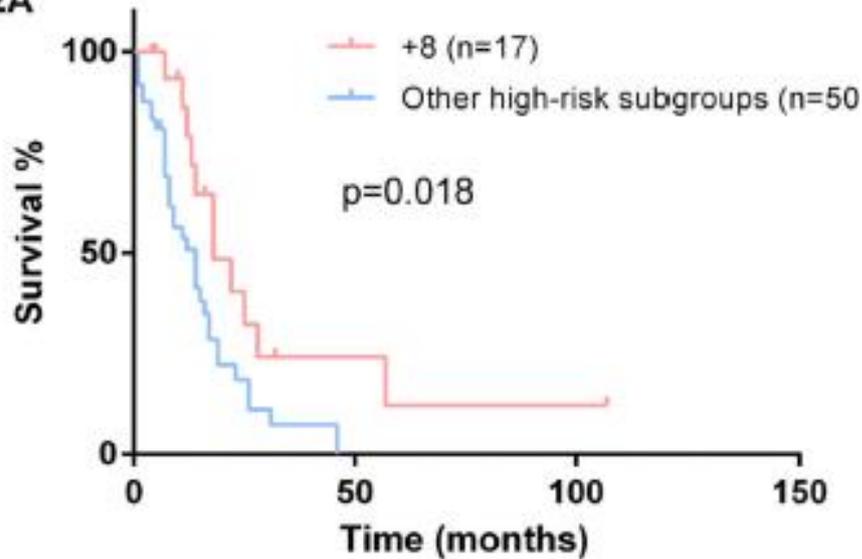
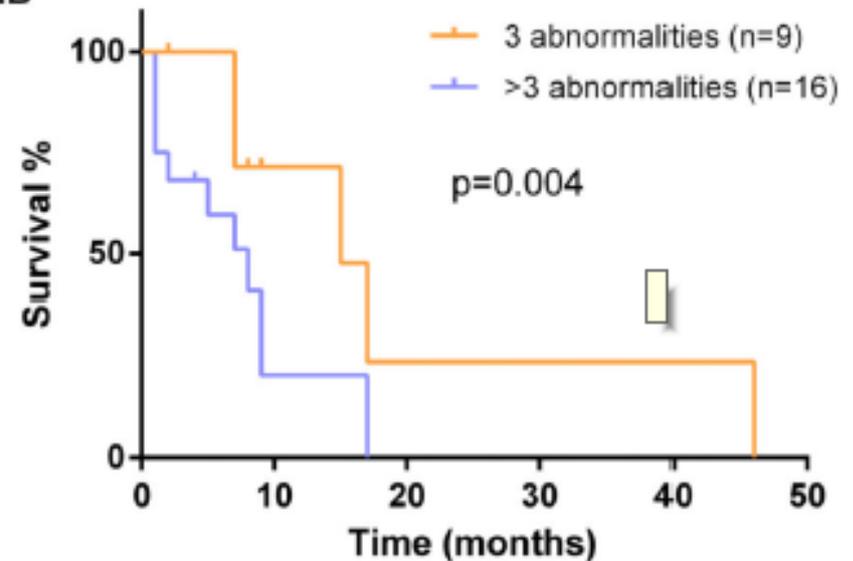


Fig. 2B



Débat:

+8 isolée: risque élevé ou intermédiaire ?

Différencier caryotype complexe à 3 ou >3 anomalies

Figure 2.

A: Comparison of overall survival between patients with isolated trisomy 8 and patients with other high-risk cytogenetic abnormalities based on Spanish cytogenetic risk stratification.

B: Comparison of overall survival between patients with exact 3 abnormalities and patients with >3 abnormalities

Tang G et al, Am J Hematol. 2014 August ; 89(8): 813–81

Caryotype anormal: 30% (série MD Anderson)

Survie globale LMMC

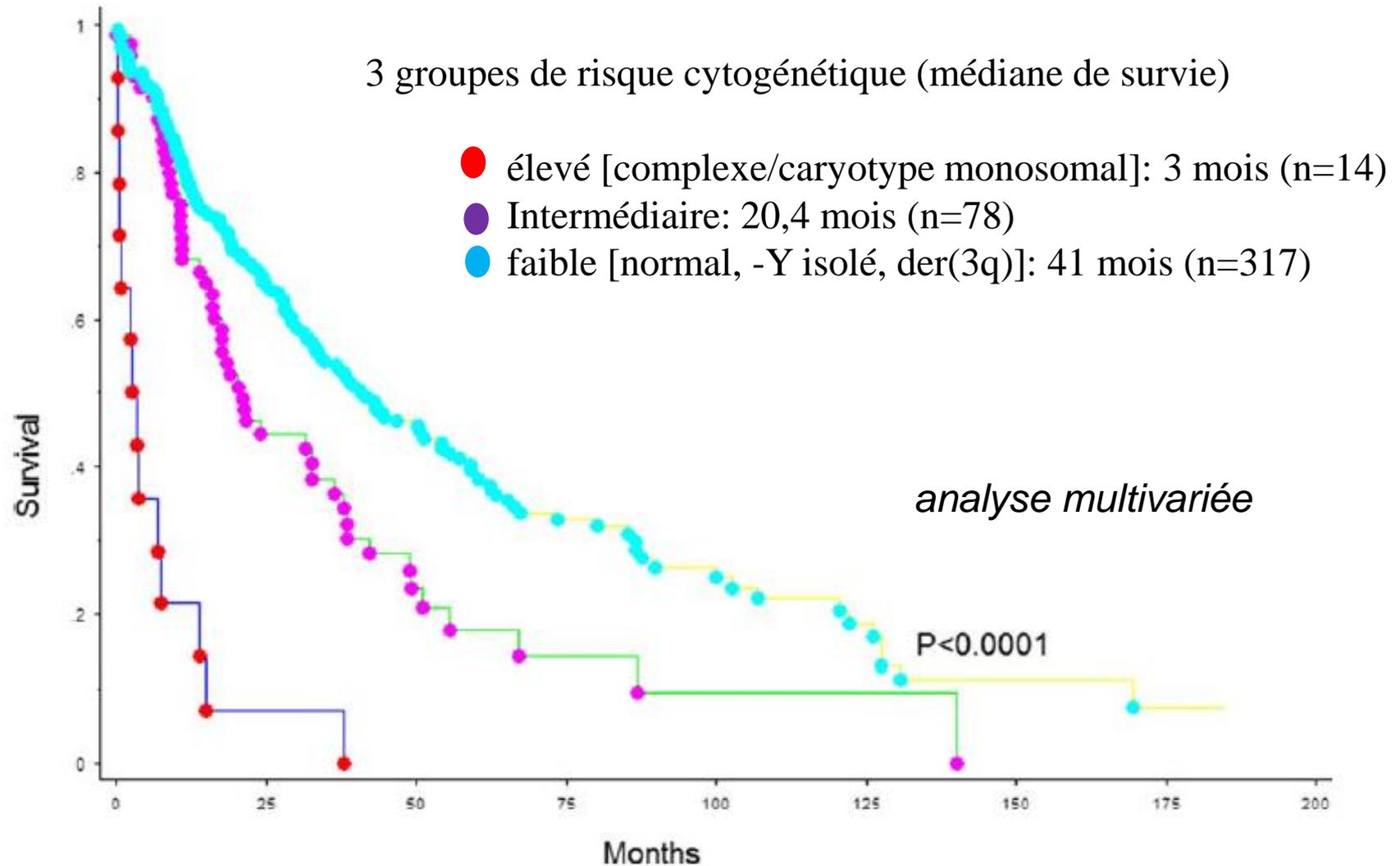


Figure 2. Survival curve on 409 CMML patients stratified by cytogenetic risk categories

Transformation leucémique à 2 ans

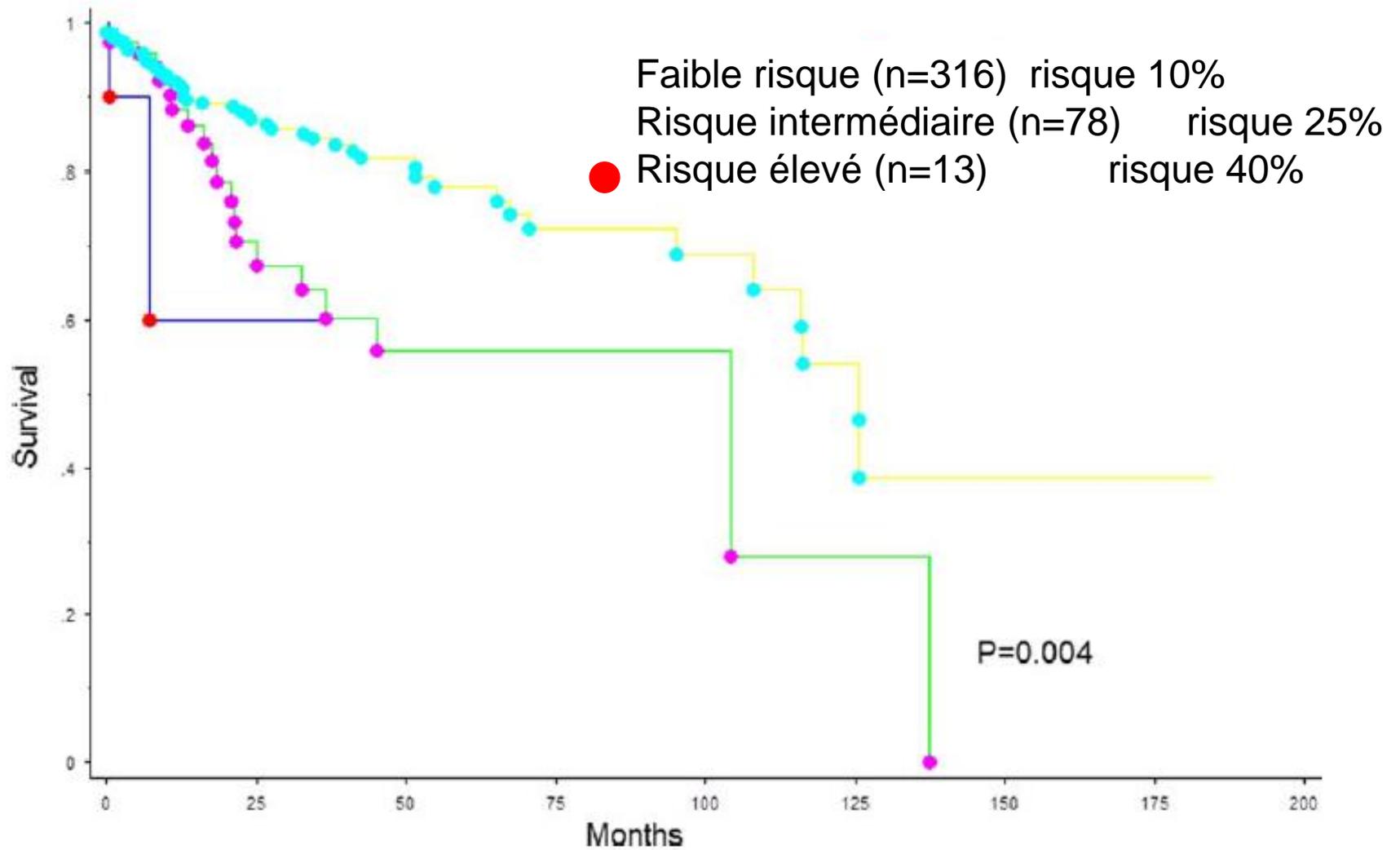


Figure 3. Leukemia-free survival in 407 patients with CMML stratified by cytogenetic risk categories.

Comparaison - LMCa vs SMD/NMP-U

Profil cytogénétique : aucune différence statistique

Cytogénétique	LMCa (n 565)	SMD/NMP-U (n 569)	P value
Normal ou -Y	35/63 (56%)	42/65 (65%)	0.3670
1 ou 2 anomalies -7/7q excepté	20/63 (32%)	19/65 (29%)	NS
+8	11 (17.5%)	12 (18.5%)	NS
i(17)(q10)	5 (7.9%)	1 (1.5%)	0.1120
-7/7q-	5 (7.9%)	4 (6.2%)	NS
complexe	5 (7.9%)	2 (3.1%)	0.2963

Groupes pronostiques: (faible: No,-Y / intermédiaire: autres / élevé: complexe -7

- +8 isolée: non associée à un mauvais pronostic
- Groupe 3: pronostic péjoratif (survie, évolution en LAM)($p=0,001$) analyse un

Complexité du caryotype dans la LMC

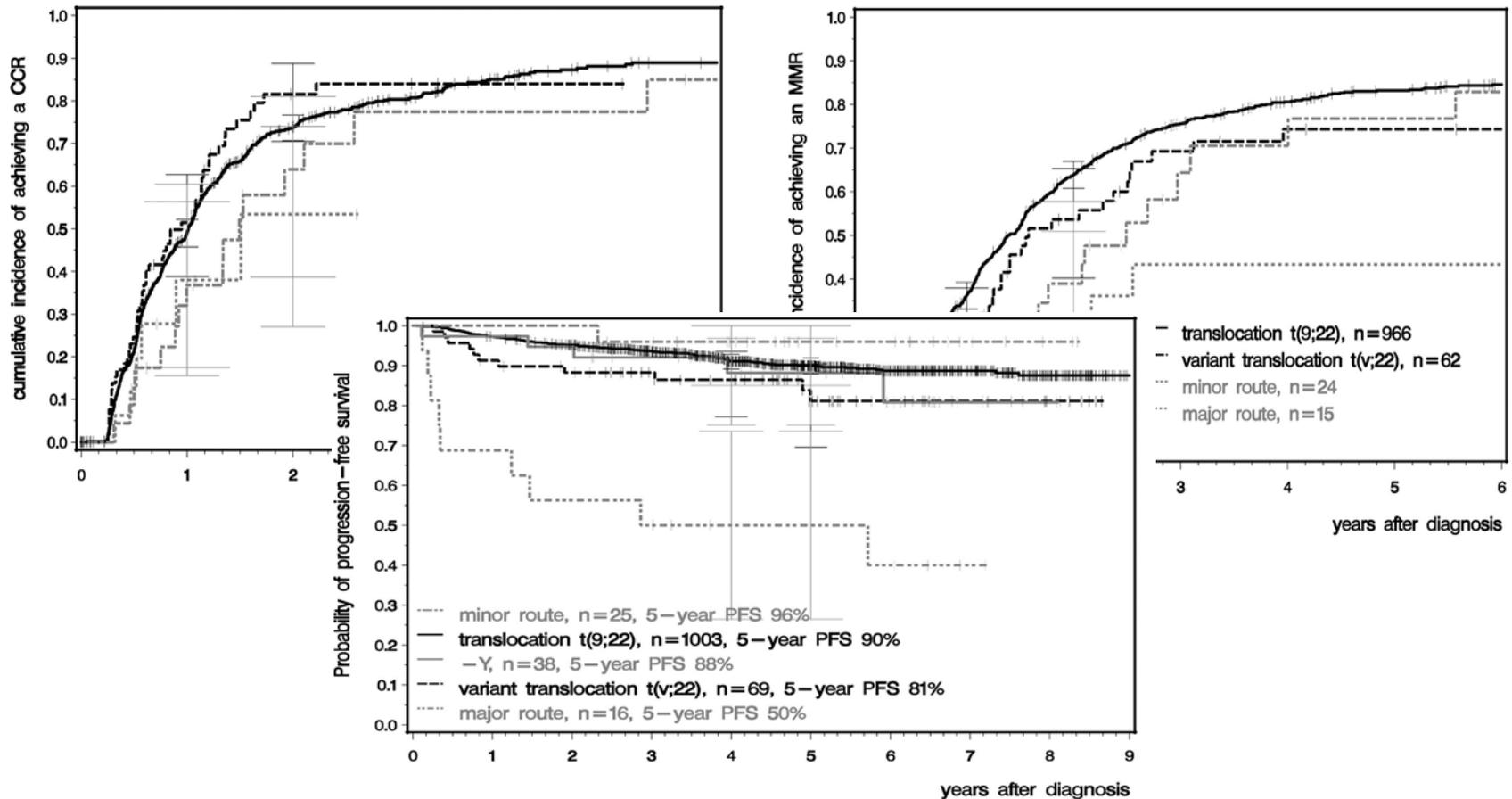
Catherine Roche-Lestienne

ELN 2013: ACA Ph+ « majeures »: +8,+19, +Phi ou ider(22), i(17)(q10)

Fabarius A et al, Blood 2011:

79 pts avec ACA Ph+ (dont 38 avec -Y); traités par IM seul ou en association

ACA Ph+ « majeurs » = 39% des patients; ACA Ph+ « mineurs » représentent des cas sporadiques



Quel est le rôle spécifique de chaque ACA Ph+:

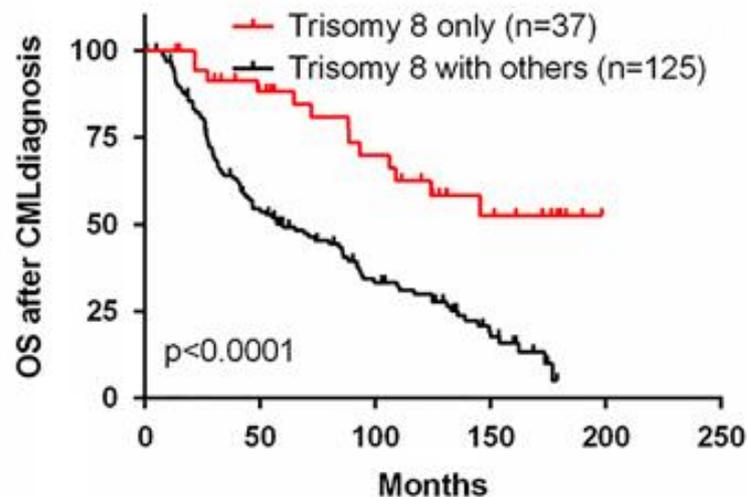
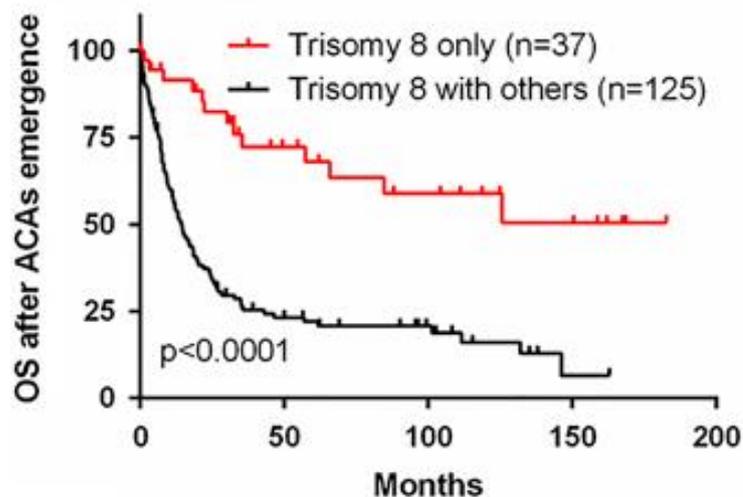
Simple reflet d'une instabilité génétique liée à BCR-ABL?

Source de progression et résistance (fréquemment retrouvés au cours de la progression)

Signification identique si isolée ou associée?

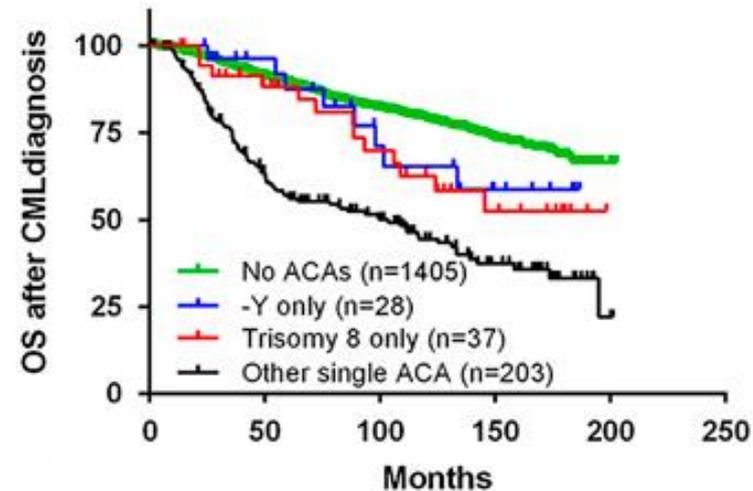
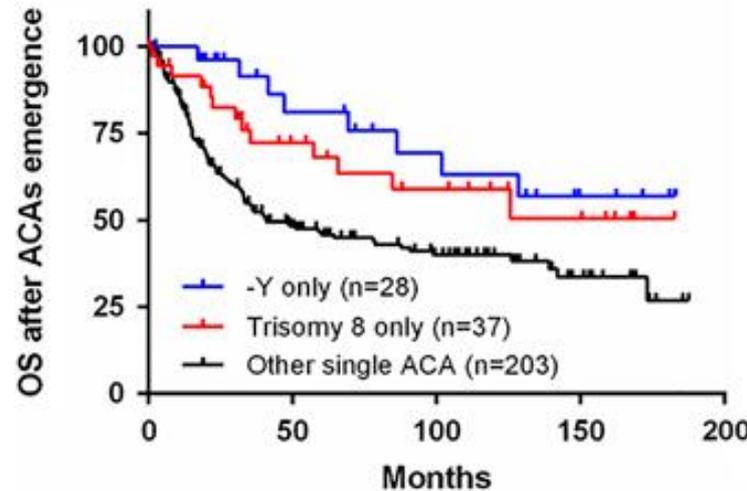
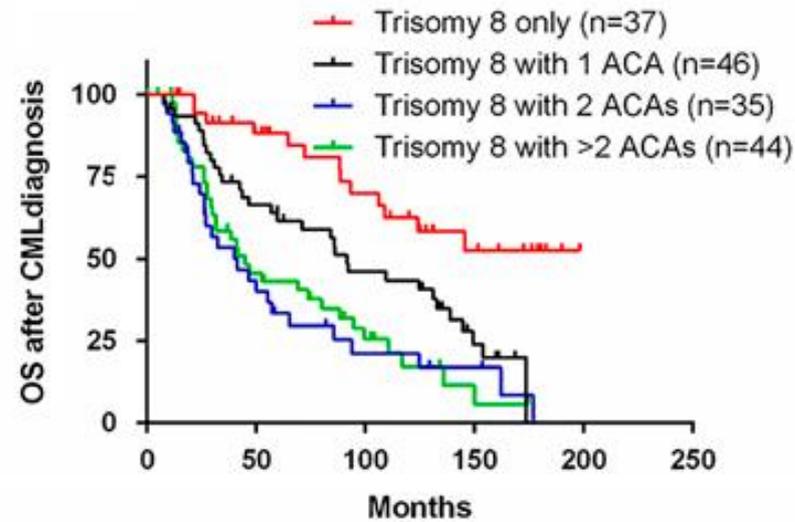
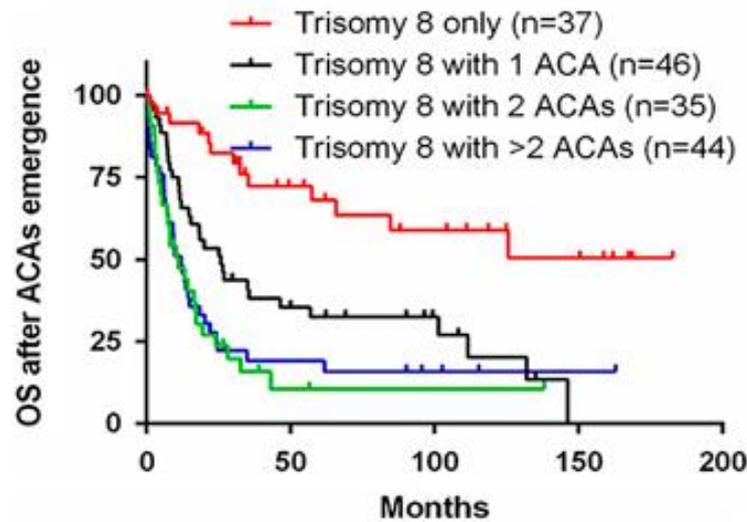
Wang W et al, Leukemia 2015:

Valeur pronostique de la trisomie 8: 162/610 avec ACA Ph+



Groupe A: +8 isolée, au diagnostic (16%) ou au suivi, 89% des pts en PC

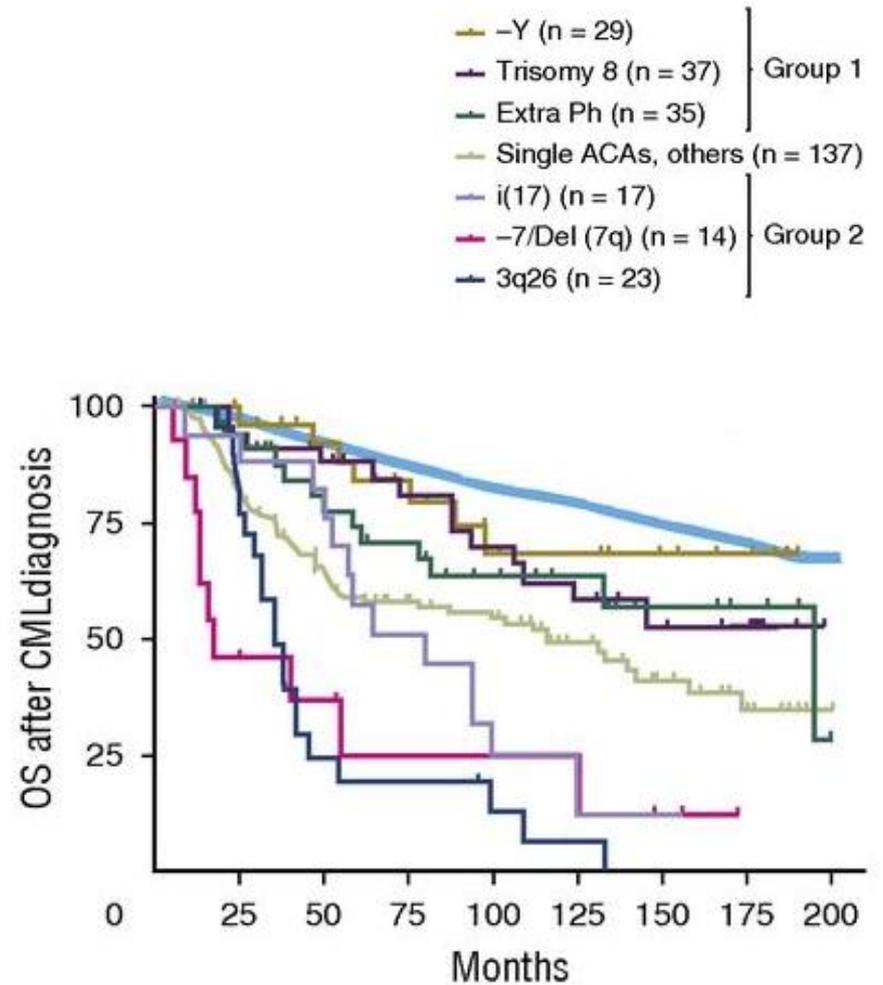
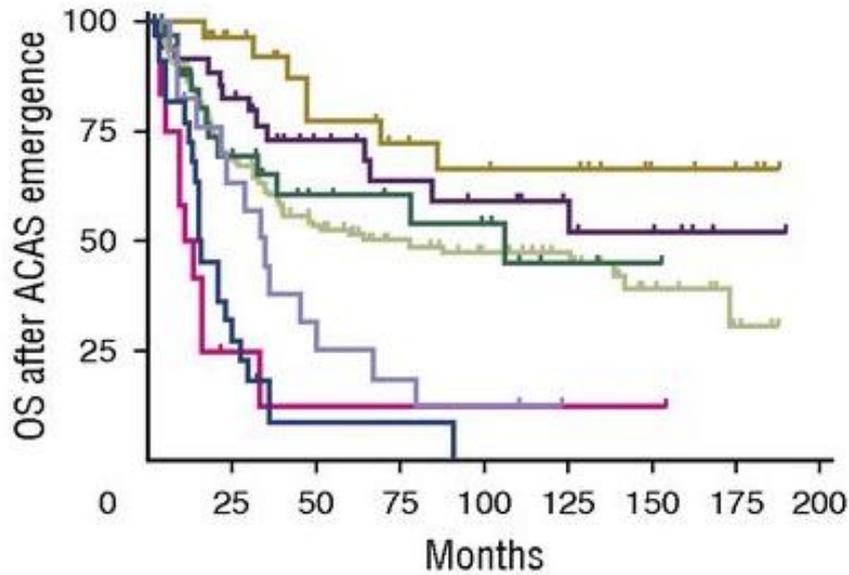
Groupe B: +8 associée, au diagnostic (10%) ou majoritairement au suivi, 43% en PC



Donc notion de « complexité » du caryotype

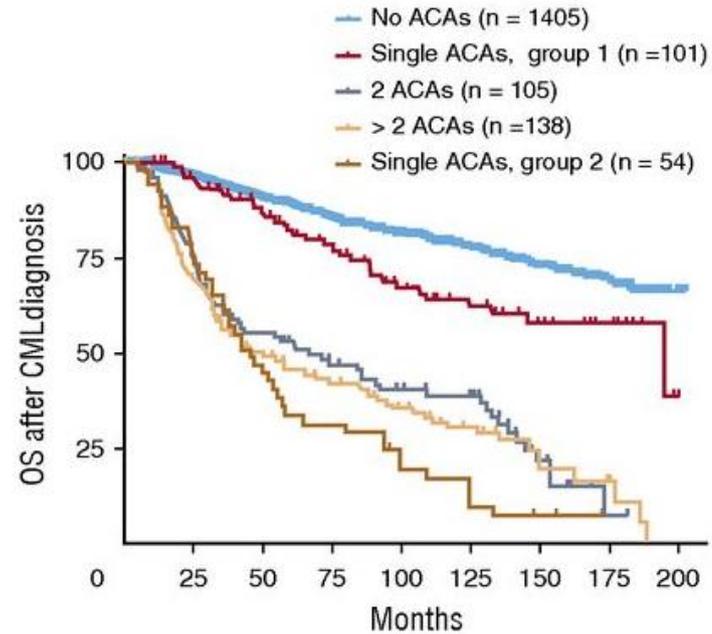
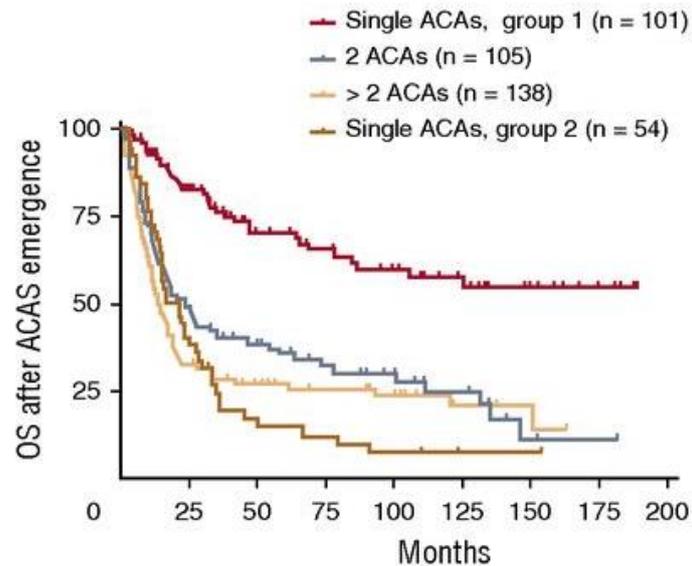
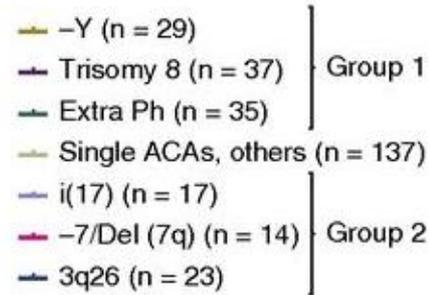
Wang W et al, Blood 2016:

Nouvelle stratification des ACA Ph+: 292/535 pts avec ACA Ph+ isolée, peu de +19 (3/292 pts)



Impact négatif de certaines anomalies isolées

.....et en fonction de la complexité du caryotype (isolée ou non) sur 535 pts avec ACA Ph+:



La « complexité » du caryotype a une valeur prédictive indépendante

**Interprétation et impact
des caryotype complexes
et des caryotypes monosomiques dans les LAM**

Caryotype complexe

- Définition du caryotype complexe:

Nombre d'anomalies variable selon les groupes de travail et évolue au fil du temps:

≥ 3 ano: SWOG 2000, CALGB 2002, ELN 2010 et 2017, GOELAMS et ALFA jusqu'en 2015

≥ 4 ano: MRC révisé (2010), inter-groupe LAM (essai BIG)

≥ 5 ano: MRC 1998

- Définition d'une anomalie

une anomalie = une délétion, une trisomie ... **mais** une
translocation (même complexe) = 1 anomalie une translocation
déséquilibrée (donc écrite en 2 dérivés selon l'ISCN) = 2 ano car translocation + délétion ou
duplication

- Absence d'une des anomalies récurrentes retenues dans la classification OMS
- LAM hyperdiploïde (49-65 chr) sans anomalie de pronostic défavorable (GFCH 2008, Chilton et al, leukemia 2013)

→ **Pronostic défavorable**

Caryotype monosomique

- Définition: analyse statistique +++ (étude 1975 patients de 15 à 60 ans dont 733 avec caryotype anormal)

Perte d'un autosome associé à

– perte d'un autre autosome

ou

– présence d'une anomalie de structure

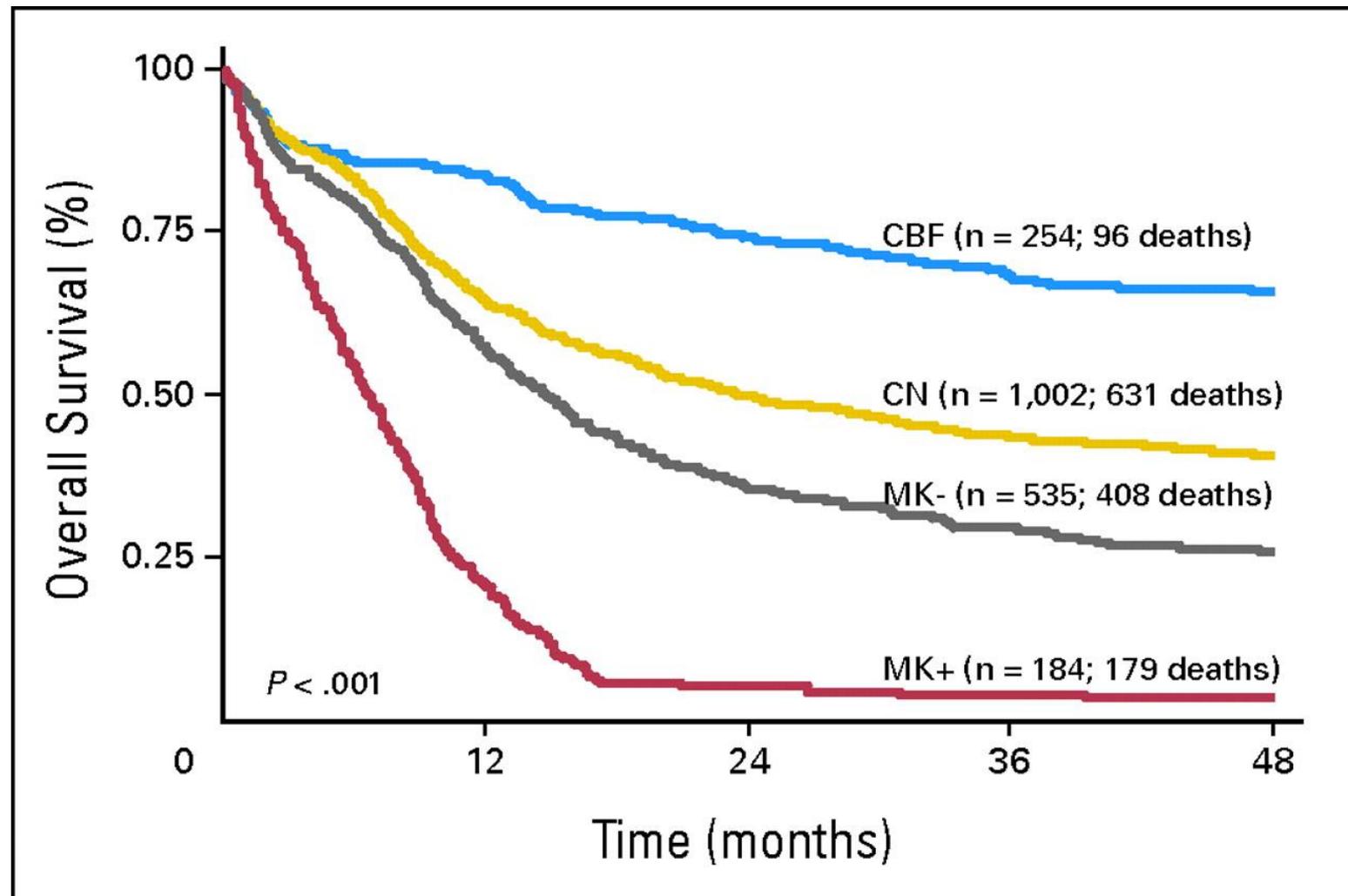
SAUF:

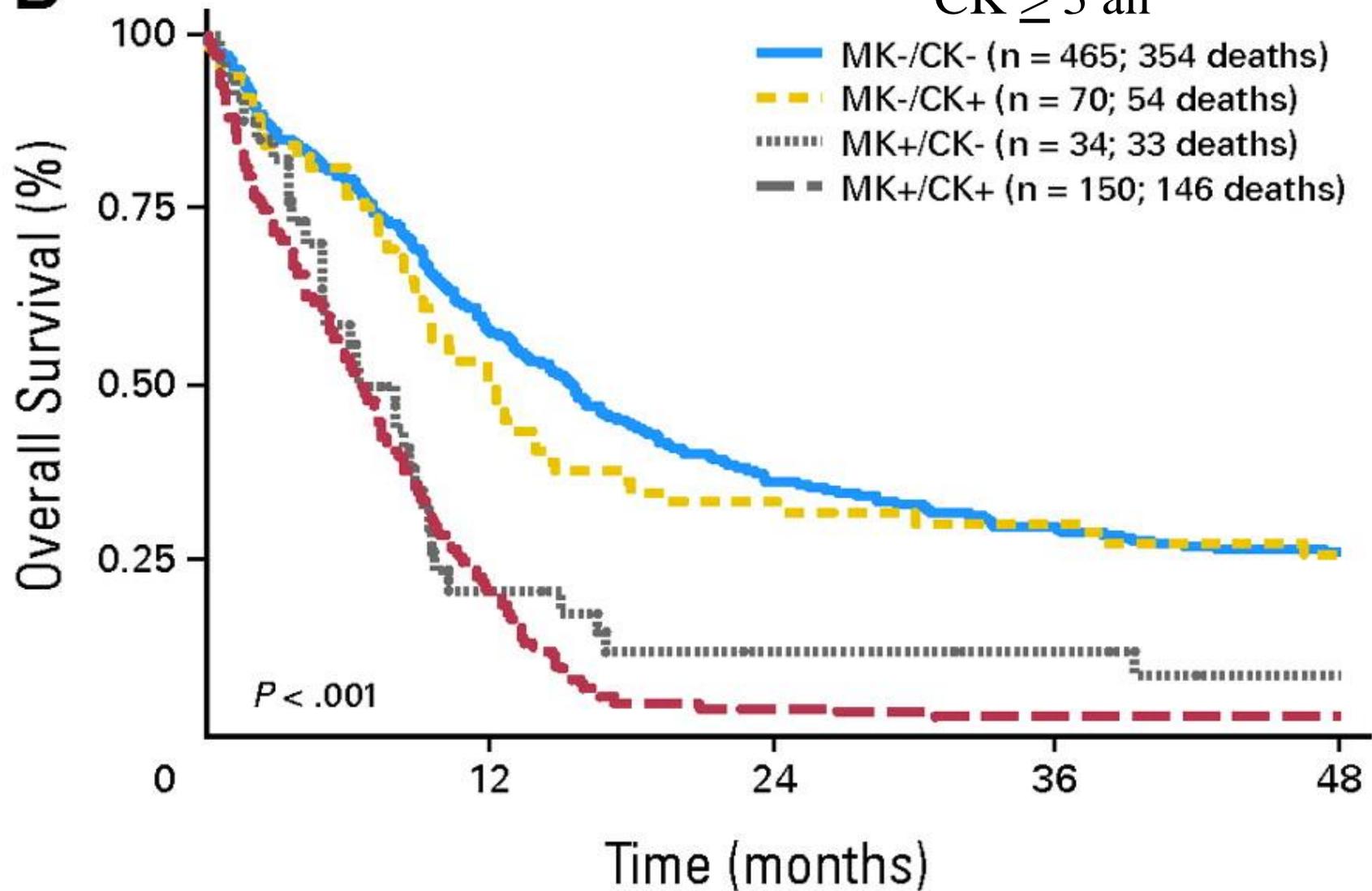
- chromosome marqueur (mar) ou anneau (r): ne pas en tenir compte → si +mar ou +r dans la formule ne pas les considérer comme une anomalie de structure
- anomalie de bon pronostic: t(15;17), t(8;21) ou inv(16)/t(16;16)

→ Pronostic très défavorable

Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype

*Dimitri A. Breems, Wim L.J. Van Putten, Georgine E. De Greef, Shama L. Van Zelderen-Bhola,
Klasien B.J. Gerssen-Schoorl, Clemens H.M. Mellink, Aggie Nieuwint, Martine Jotterand, Anne Hagemeijer,
H. Berna Beverloo, and Bob Löwenberg*



B

Examples

- 45,XY,del(5)(q31q33),-7[10]
- 44,X,-Y,-7[10]
- 46,XY,-7,+r[10]
- 44,XY,-7,-17[10]
- 45,X,-Y,del(5q)[10]
- 46,XY,del(5)(q13q33),-7,+8[10]
- 47,XY,-7,+8,+mar[10]

- 46,XY,del(5q),-7,+mar[10]
- 45,XY,-7,inv(16)(p13q12)[10]

Examples

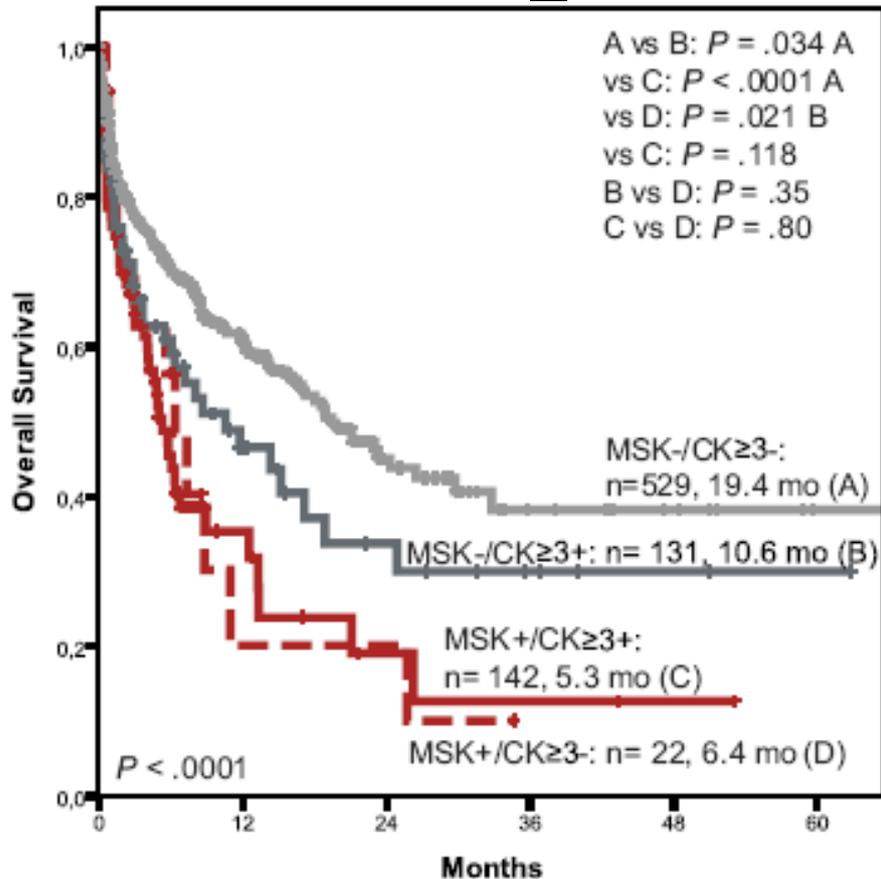
- 45,XY,del(5)(q31q33),-7[10]
- 44,X,-Y,-7[10]
- 46,XY,-7,+r[10]
- 44,XY,-7,-17[10]
- 45,X,-Y,del(5q)[10]
- 46,XY,del(5)(q13q33),-7,+8[10]
- 47,XY,-7,+8,+mar[10]
- 46,XY,del(5)(q13q33),-7,+mar[10]
- 45,XY,-7,inv(16)(p13q12)[10]

Prognostic value of monosomal karyotype in comparison to complex aberrant karyotype in acute myeloid leukemia: a study on 824 cases with aberrant karyotype

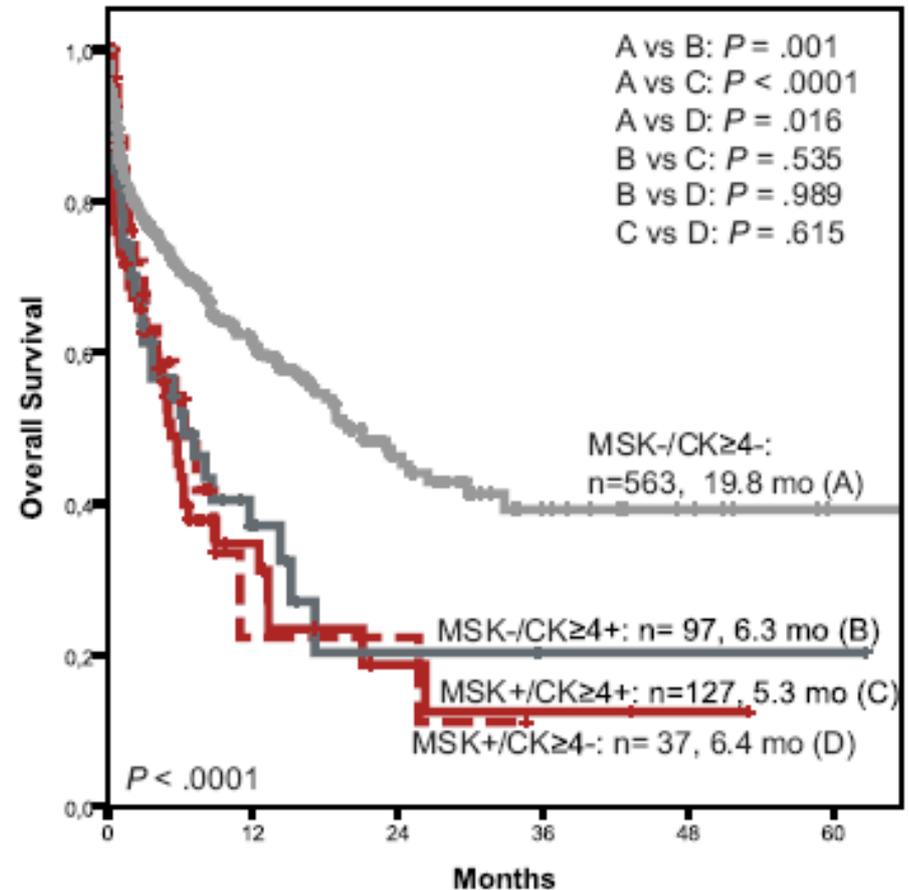
Claudia Haferlach,¹ Tamara Alpermann,¹ Susanne Schnittger,¹ Wolfgang Kern,¹ Jörg Chromik,² Christoph Schmid,³ Hermann Josef Pielken,⁴ Karl-Anton Kreuzer,⁵ Heinz-Gert Höffkes,⁶ and Torsten Haferlach¹

- 824 patients avec caryotype anormal (CBF et t(15;17) exclus)
- MK: 20% vs 25% Breems *et al*
- très mauvais pronostic: MK et/ou CK_≥4

CK _≥ 3 an



G CK _≥ 4 an



Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel

Table 5. 2017 European LeukemiaNet risk stratification by genetics^a

Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low(c)} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high(c)} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low(c)} (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse CK ≥ 3 an	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) <div style="border: 2px solid red; padding: 2px;"> Complex karyotype,^e monosomal karyotype^f </div> Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high(c)} Mutated <i>RUNX1</i> ^g Mutated <i>ASXL1</i> ^g Mutated <i>TP53</i> ^h

LAM de l'enfant

Complexité du caryotype

De l'ELAM02 au protocole MyeChild 01

Wendy CUCCUINI (hôpitaux Saint-Louis & Robert Debré, Paris)
wendy.cuccuini@aphp.fr

Marina LAFAGE (hôpital Timone Enfants, Marseille)
marina.lafage@ap-hm.fr

Réunion GFCH
Paris, 1er février 2017

 **Groupe**
Francophone de
Cytogénétique
Hématologique

Caryotype complexe (CCx : sup ou = à 3 anomalies)

- **ELAM02:**

CCx (n=56/435, 13%)

Mais majorité des caryotypes « complexes » sont associés à des anomalies primaires récurrentes stratifiantes dont *MLL*, inv16, t(8;21), t(1;22), -7, del7q, et

*A noter que 1/3 des *MLL* sont « complexes ».*

- **MRC-UK (Harrison CJ et al, JCO 2010):**

CCx (n=112/729, 15%) , 10y-EFS 42% vs 49% pour l'ensemble des patients
CCx : absence d'anomalies stratifiantes de risque favorable

NB : aucune différence entre :

- *caryotypes complexes typiques (type adulte avec del5q et/ou monosomie 7 et/ou del17p) vs atypiques (autres anomalies)*

- *Caryotypes avec au moins 3 vs au moins 5 anomalies*

- **BFM-98 (Von Neuhoff C et al, JCO 2010):**

CCx (n=35/454), 8%, EFS 33%

CCx : au moins 1 anomalie de structure et absence d'anomalie de type favorable ou de type *MLL*

ELAM02 stratification cytogénétique : Groupe 3 « Risque élevé » indication greffe en RC1

Recommandations initiales ELAM02	Nouvelles recommandations
<p><i>Anomalie cytogénétique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - monosomie 7 - abn5q - t(9;22) - t(6;9) 	<p>Anomalie cytogénétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - monosomie 7 - abn5q - t(6;9)(p23;q34) - t(10;11)(p11-14;q23) - t(6;11)(q27;q23) - inv(3)(q21q26) ou t(3;3)(q21;q26) - Caryotype complexe* ←
	<p>Anomalie en biologie moléculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence de FLT3-ITD <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> - rapport allèle muté / allèle sauvage > 0,4

*: ≥3 anomalies, au moins une anomalie de structure, en excluant les LAM CBF et les anomalies *MLL*.

Table 5. Cytogenetic Risk Groups According to Results* of Study AML-BFM 98

Risk Group According to Cytogenetics	Cytogenetics
Standard-risk group	Favorable cytogenetics (8;21)(q22;q22) or AML1-ETO t(15;17)(q22;q21) or PML-RAR α Inversion (16)(p13;q22) or CBF β /MYH11
Intermediate-risk group	Intermediate cytogenetics Aberration of 7q Trisomy 8 without favorable genetics Aberrations of chromosome 5 without favorable genetics MLL rearrangement t(9;11) without additional aberrations MLL rearrangement t(11;19) Other cytogenetic aberrations† Normal karyotype*
High-risk group	Unfavorable cytogenetics MLL rearrangement in t(9;11) with additional aberrations MLL rearrangements other than t(9;11) and t(11;19) Monosomy 7 Aberrations involving 12p without favorable genetics Complex karyotypes‡
Rare unfavorable cytogenetics	t(9;22)(q34;q11), t(8;16)(p11;p13); t(6;9)(p23;q34), t(7;11)(p15;p15), t(7;12)(q36;p13)§

Prognostic Impact of Specific Chromosomal Aberrations in a Large Group of Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated Uniformly According to Trial AML-BFM 98

Christine von Neuhoff, Dirk Reinhardt, Annette Sander, Martin Zimmermann, Jutta Bradtke, David R. Betts, Zuzana Zemanova, Jan Stary, Jean-Pierre Bourquin, Oskar A. Haas, Michael N. Dworzak, and Ursula Creutzig

VOLUME 28 · NUMBER 16 · JUNE 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Abbreviation: AML-BFM, Acute Myeloid Leukemia Berlin-Frankfurt-Münster.

*Based on 5-year overall survival.

†Heterogeneous group that will be discriminated by type I mutation analyses in the future.

‡Three or more aberrations, at least one structural aberration, without favorable cytogenetics, without MLL rearrangement.

§In our study, one patient of each aberration of supposed poor prognosis.³¹⁻³⁴

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel

*Ursula Creutzig,¹ *Marry M. van den Heuvel-Eibrink,² Brenda Gibson,³ Michael N. Dworzak,⁴ Souichi Adachi,⁵ Eveline de Bont,⁶ Jochen Harbott,⁷ Henrik Hasle,⁸ Donna Johnston,⁹ Akitoshi Kinoshita,¹⁰ Thomas Lehrnbecher,¹¹ Guy Leverger,¹² Ester Mejstrikova,¹³ Soheil Meshinchi,¹⁴ Andrea Pession,¹⁵ Susana C. Raimondi,¹⁶ Lillian Sung,¹⁷ Jan Stary,¹⁸ Christian M. Zwaan,² †Gertjan J. L. Kaspers,¹⁹ and †Dirk Reinhardt,¹ on behalf of the AML Committee of the International BFM Study Group

Table 4. Genetically defined prognostic groups in pediatric AML

Prognosis ^{14,15,22,27}	Genetics
Favorable	t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB-MYH11</i> t(15;17)(q22;q21)/ <i>PML-RARA</i> * Molecular (in CN-AML) <i>NPM1</i> -mutated AML <i>CEBPA</i> double mutation
	t(1;11)(q21;q23)/ <i>MLL-MLLT1(AF1Q)</i> <i>GATA1s</i> †
Intermediate‡	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse§
Adverse	-7, -5 or del(5q) inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2)/ <i>RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP)</i> t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i> t(7;12)(q36;p13)/ <i>ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)</i> t(4;11)(q21;q23)/ <i>MLL-MLLT2(AF4)</i> t(6;11)(q27;q23)/ <i>MLL-MLLT4(AF6)</i> t(5;11)(q35;p15.5)/ <i>NUP98-NSD1</i> t(10;11)(p12;q23)/ <i>MLL-MLLT10(AF10)</i> ¶ complex karyotype# <i>WT1</i> mut/ <i>FLT3-ITD</i> ** t(9;22)(q34;q11.2)††

Frequencies, response rates, and outcome measures should be reported by genetic group, and, if sufficient numbers are available, by specific subsets indicated.

*t(15;17)/*PML-RARA* is treated separately from other AMLs.

†In particular in DS patients and infants with acute megakaryoblastic leukemia, analysis of *GATA1s* mutations should be included. Identification of *GATA1s*-associated leukemia in trisomy 21 mosaicism can prevent overtreatment.

‡Includes all AMLs with normal karyotype, except for those included in the favorable subgroup; most of these cases are associated with poor prognosis, but they should be reported separately as they may respond differently to treatment.

§For most abnormalities, adequate numbers have not been studied to draw firm conclusions on their prognostic significance.

¶Excluding recurrent genetic aberrations, as defined in the WHO 2008 classification.

¶¶Results in t(10;11)(p12;q23) are heterogeneous; therefore, intermediate prognosis may also be adequate.

#Three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO-designated recurring translocations or inversions.

**There are differences in the risk allocation of *FLT3-ITD* considering the allelic ratio.

††t(9;22) is rare, but it is included because its poor prognostic impact is known.

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel

*Ursula Creutzig,¹ *Marry M. van den Heuvel-Eibrink,² Brenda Gibson,³ Michael N. Dworzak,⁴ Souichi Adachi,⁵ Eveline de Bont,⁶ Jochen Harbott,⁷ Henrik Hasle,⁸ Donna Johnston,⁹ Akitoshi Kinoshita,¹⁰ Thomas Lehrnbecher,¹¹ Guy Leverger,¹² Ester Mejstrikova,¹³ Soheil Meshinchi,¹⁴ Andrea Pession,¹⁵ Susana C. Raimondi,¹⁶ Lillian Sung,¹⁷ Jan Stary,¹⁸ Christian M. Zwaan,² †Gertjan J. L. Kaspers,¹⁹ and †Dirk Reinhardt,¹ on behalf of the AML Committee of the International BFM Study Group

BLOOD, 18 OCTOBER 2012 • VOLUME 120, NUMBER 16

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel

Table 4. Genetically defined prognostic groups in pediatric AML

Prognosis ^{14,15,22,27}	Genetics
Favorable	t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB-MYH11</i>
	t(15;17)(q22;q21)/ <i>PML-RARA</i> *
	Molecular (in CN-AML)
	<i>NPM1</i> -mutated AML
Intermediate‡	<i>CEBPA</i> double mutation
	t(1;11)(q21;q23)/ <i>MLL-MLLT11(AF1Q)</i>
	<i>GATA1s</i> †
Adverse	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse§
	-7, -5 or del(5q)
	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2)/ <i>RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP)</i>
	t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i>
	t(7;12)(q36;p13)/ <i>ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)</i>
	t(4;11)(q21;q23)/ <i>MLL-MLLT2(AF4)</i>
	t(6;11)(q27;q23)/ <i>MLL-MLLT4(AF6)</i>
	t(5;11)(q35;p15.5)/ <i>NUP98-NSD1</i>
	t(10;11)(p12;q23)/ <i>MLL-MLLT10(AF10)</i> ¶
	complex karyotype#
	<i>WT1</i> mut/ <i>FLT3</i> -ITD**
	t(9;22)(q34;q11.2)††

Frequencies, response rates, and outcome measures should be reported by genetic group, and, if sufficient numbers are available, by specific subsets indicated.

*t(15;17)/*PML-RARA* is treated separately from other AMLs.

†In particular in DS patients and infants with acute megakaryoblastic leukemia, analysis of *GATA1s* mutations should be included. Identification of *GATA1s*-associated leukemia in trisomy 21 mosaicism can prevent overtreatment.

‡Includes all AMLs with normal karyotype, except for those included in the favorable subgroup; most of these cases are associated with poor prognosis, but they should be reported separately as they may respond differently to treatment.

§For most abnormalities, adequate numbers have not been studied to draw firm conclusions on their prognostic significance.

¶Excluding recurrent genetic aberrations, as defined in the WHO 2008 classification.

¶¶Results in t(10;11)(p12;q23) are heterogeneous; therefore, intermediate prognosis may also be adequate.

#Three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO-designated recurring translocations or inversions.

**There are differences in the risk allocation of *FLT3*-ITD considering the allelic ratio.

††t(9;22) is rare, but it is included because its poor prognostic impact is known.

MyeChild 01 Trial

Risk stratification at diagnosis and diagnostic tools

- **Good risk**
 - CBF leukemias:
 - t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNXT1*
 - inv(16)(p13q22),t(16;16)(p13;q22)/*CBFB-MYH11*
 - Normal Karyotype with *NPM1* mutation w/o *FLT3-ITD*
 - Normal Karyotype with double *CEBPA* mutant w/o *FLT3-ITD*
- **Standard risk**

All other abnormalities which are neither good or poor risk , including *MLL* rearrangements not classified as high risk :
t(1;11)(q21;q23), t(9;11)(p22;23),t(11;19)(q23;p13)
- **Poor risk**
 - monosomy 5 and del(5q)
 - monosomy 7*
 - t(6;9)(p23;q34)/*DEK-NUP214*
 - t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL*
 - t(6;11)(q27;q23)/*MLL-MLLT4*
 - t(10;11)(p11.2;q23)/*MLL-MLLT10*
 - t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AFF1*
 - inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), abn 3q26 *EVI1+*(FISH)
 - t(5;11)(q35;p15)/*NUP98-NSD1*,
 - inv(16)(p13q24)/*CBFA2T3-GLIS2* **
 - 12p abnormalities (including t(7;12)(q36;p13)/*MNX1-ETV6*
 - *FLT3-ITD* w/o *NPM1* or *CBF*

*2/3 cases associated with constitutional *GATA2*

** AMKL

Remerciements :

ELAM02

Guy LEVERGER
André BARUCHEL
Arnaud PETIT

Hélène LAPILLONNE
Claude PREUDHOMME

Christine RAGU
Emmanuelle DELABESSE

ELAM02 et GFCH

Nicole DASTUGUE et
tous les cytogénéticiens du GFCH
impliqués dans ELAM02

MYECHILD 01

Brenda Gibson
Christine Harrison
David Grimwade

Et tous les pédiatres, biologistes, ARC impliqués dans l'ELAM02 et le Myechild 01