

# DEFINITION ET IMPACT DE LA COMPLEXITE DU CARYOTYPE DANS LES HEMOPATHIES LYMPHOIDES

- Leucémie aiguë lymphoblastique (adulte)
- Leucémie aiguë lymphoblastique (enfant)
- Lymphomes et syndromes lymphoprolifératifs
- Leucémie lymphoïde chronique (cf topo SFH 2017)

# **LAL de l'adulte**

## **Complexité du caryotype**

**Marina LAFAGE (hôpital Timone Enfants, Marseille)**  
**Laurence BARANGER ( CHU Angers)**

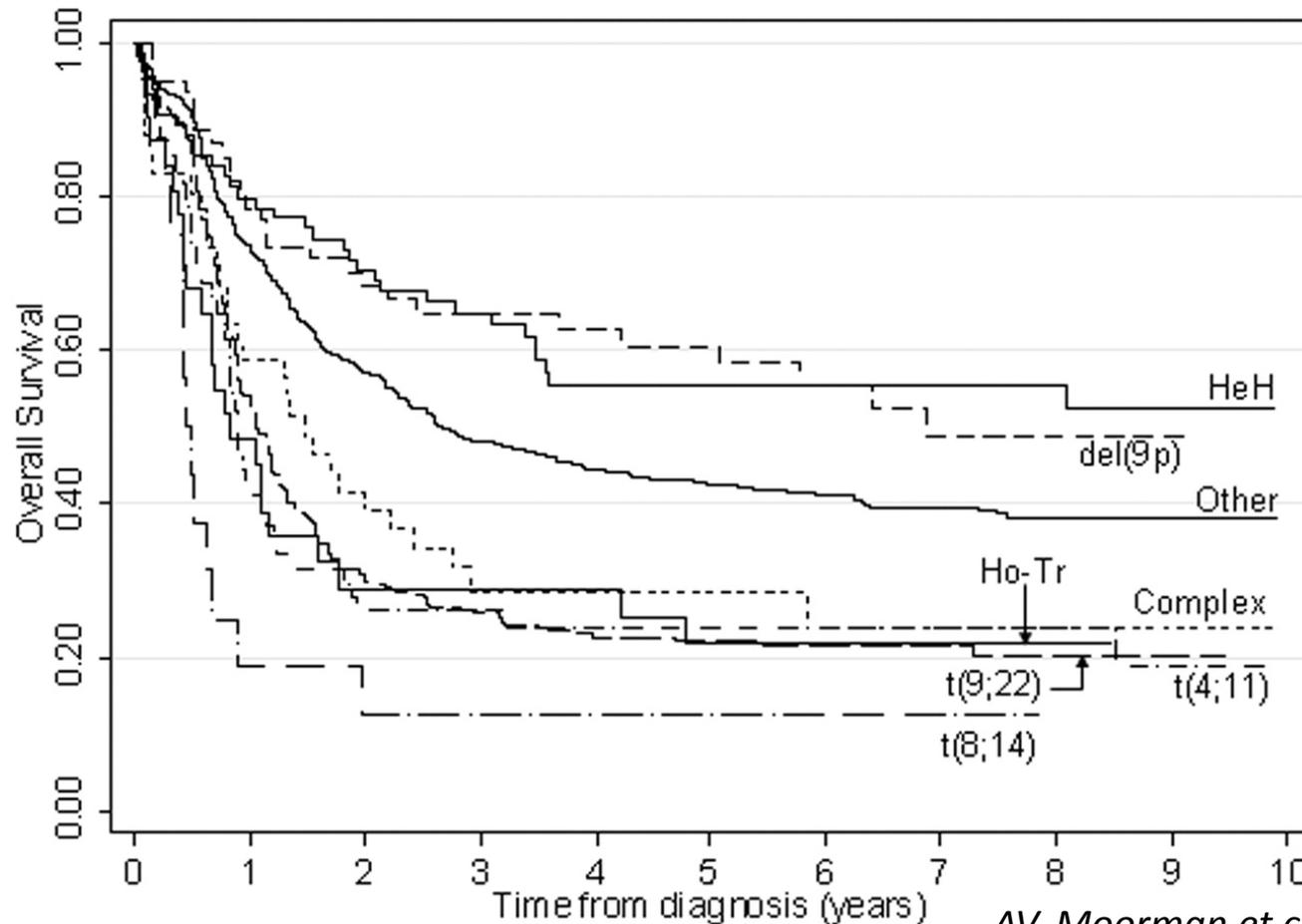
**Réunion GFCH**  
**Paris, 1er février 2017**

 **Groupe**  
**Francophone de**  
**Cytogénétique**  
**Hématologique**

# Protocole MRC UKALL XII /ECOG

## 1003 patients adultes avec un caryotype informatif

- 782 LAL Ph-négatives (610 B, 172 T)
- Critères étudiés : survie sans évènement (EFS) et survie globale (OS)



# GRAALL : Facteurs de risque au diagnostic

- GB  $\geq$  30 G/L dans les LAL-B
- Envahissement du SNC
- Négativité du CD10 dans les LAL-B \*
- t(4;11) et/ou *MLL-AF4* et/ou réarrangement *MLL* dans les LAL-B
- t(1;19) et/ou *TCF3-PBX1*
- Hypodiploïdie sévère /Paratriploïdie
- **Caryotype complexe ( $\geq$  5 anomalies) \***

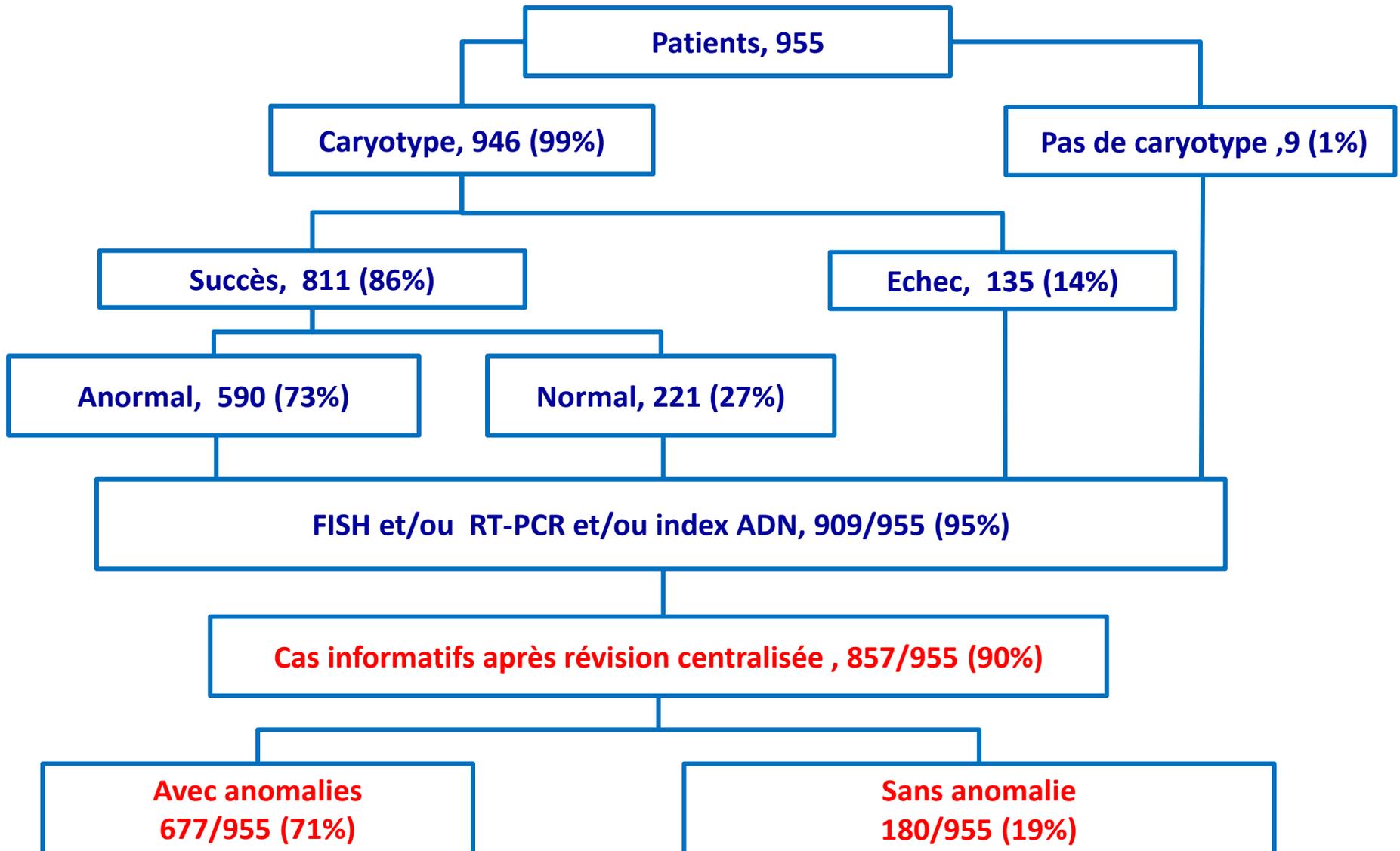
*\*: introduits dans le GRAALL-2005*

- Utilisés pour stratifier l'allogreffe en RC1

# Cohorte d'étude

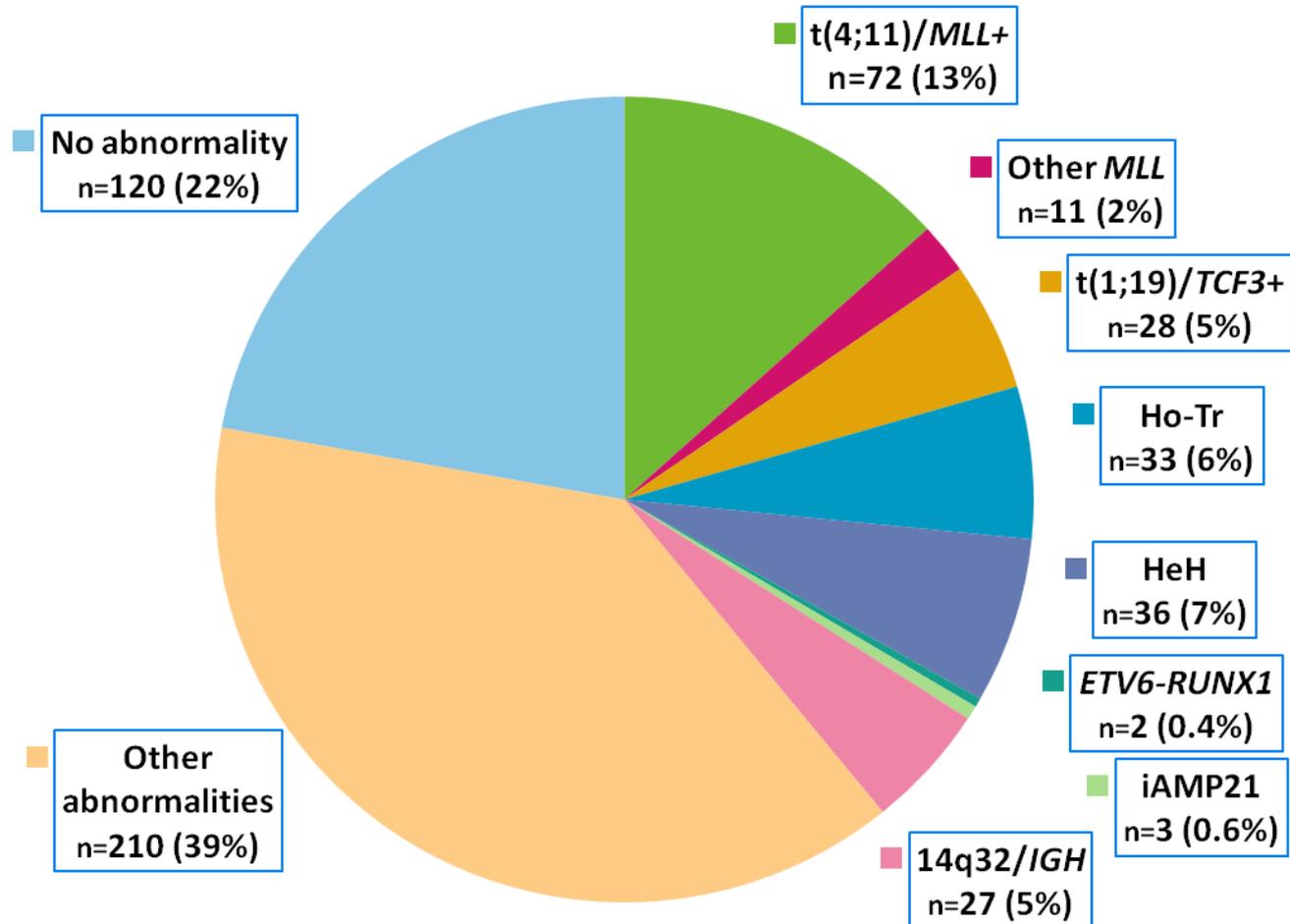
- **955 patients (pts) avec LAL Ph-négative**
  - 15-60 ans (médiane, 35 ans)
  - 225 pts GRAALL-2003 (*JCO 2009, mis à jour*) et 730 pts GRAALL-2005
  - 617 LAL-B (65%; LA type Burkitt exclus) et 338 LAL-T
  - 325 patients allogreffés en RC1 (34%)
    - 215 LAL-B et 110 LAL-T
- **Médiane de suivi, 4 ans**
  - Minimum de suivi, 15 mois
- **Devenir**
  - Taux de RC, 92%
  - EFS à 5 ans , 51%
  - OS à 5 ans , 57%

# GRAALL : étude cytogénétique



# LAL-B, classification cytogénétique « primaire »

542 cas classés dans 10 groupes mutuellement exclusifs



# LAL-B, classification cytogénétique « secondaire »

- **Délétions**
  - del(9p): 67/493 (14%)
  - del(7p): 29/494 (6%)
  - del(12p): 32/494 (6%)
  - del(6q): 23/492 (5%)
  - del(13q): 15/493 (3%)
  - del(17p): 11/493 (2%)
- **Caryotype complexe \***
  - 27/528 (5%), incluant 26 du sous groupe « autres anomalies »
- **Monosomie 7**
  - 53/510 (10%), incluant 31 du groupe « Ho-Tr »
- **Caryotype monosomal \*\***
  - 82/518 (16%), incluant les 33 cas « Ho-Tr »

\* : Au moins 5 anomalies chromosomiques et absence d'anomalie spécifique, selon Moorman et coll. Blood 2007

\*\* : Perte de 2 autosomes ou d'un autosome et présence d'une anomalie de structure, selon Breems et coll. JCO 2008

# LAL-B, impact de la Cytogénétique (CIF, EFS)

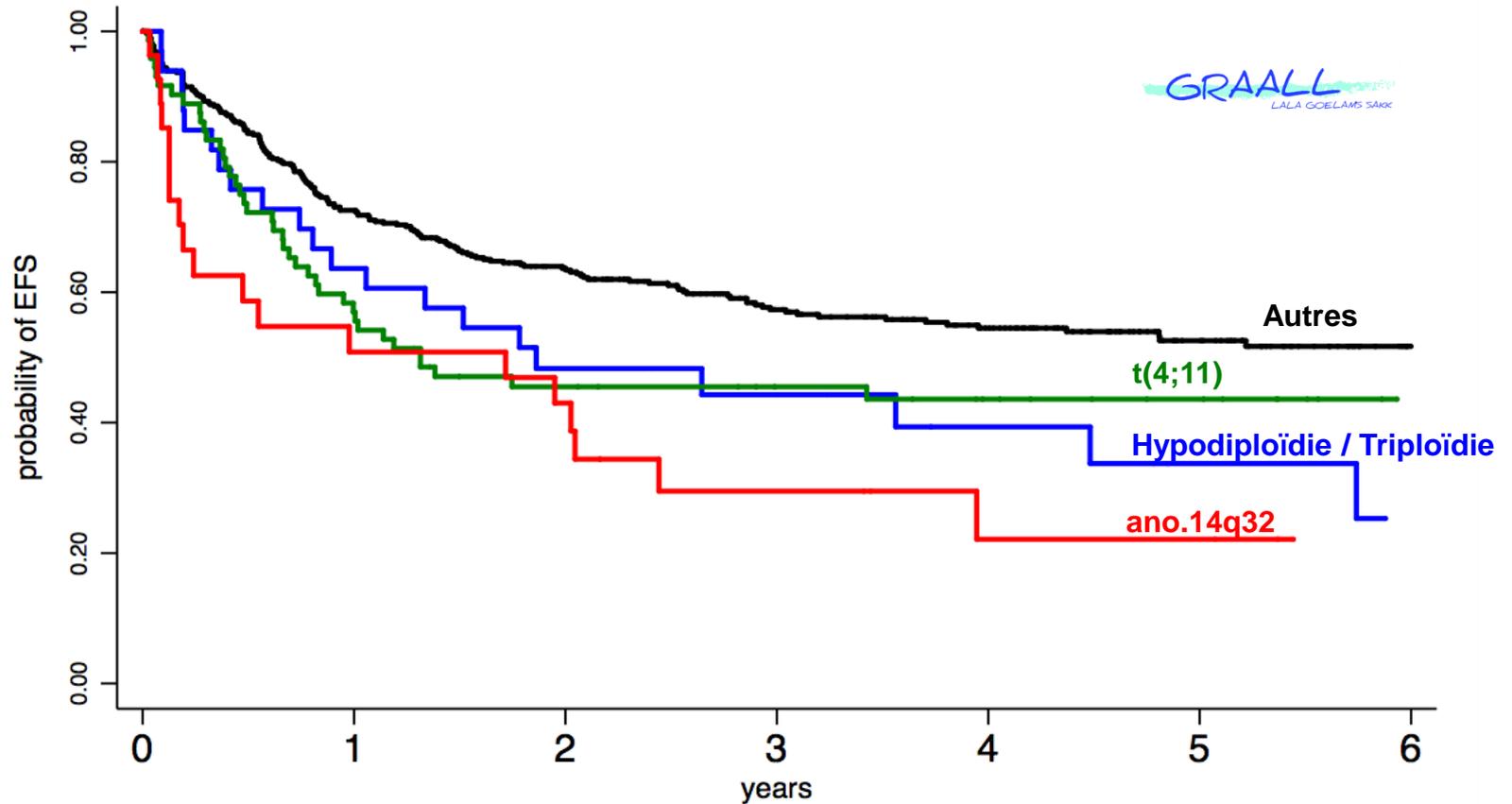
Groupes cytogénétiques	CIF		EFS	
	HR	P value	HR	P value
<b>t(4;11) et/ou MLL-AFF1</b>	<b>1.44 (0.95-2.18)</b>	<b>0.089</b>	<b>1.34 (0.96-1.87)</b>	<b>0.087</b>
Autres MLL+	0.79 (0.39-1.58)	0.50	0.83 (0.51-1.37)	0.47
<b>t(1;19) et/ou TCF3-PBX1</b>	0.97 (0.48-1.98)	0.94	1.01 (0.58-1.76)	0.97
Hypodiploïdie - Triploïdie (Ho-Tr)	1.27 (0.70-2.28)	0.43	<b>1.45 (0.93-2.26)</b>	<b>0.10 **</b>
Hyperdiploïdie 51-65 chr.	0.60 (0.28-1.27)	0.18	0.65 (0.37-1.14)	0.14
<b>Anomalie 14q32/IGH</b>	1.38 (0.73-2.61)	0.33	<b>2.10 (1.32-3.35)</b>	<b>0.002 **</b>
del(9p)	1.03 (0.64-1.66)	0.89	1.05 (0.73-1.51)	0.79
Monosomie 7 *	0.61 (0.23-1.65)	0.33	0.86 (0.44-1.67)	0.65
del(17p)	<b>2.30 (0.94-5.62)</b>	<b>0.067</b>	1.81 (0.85-3.83)	0.12
<b>Caryotype complexe</b>	0.58 (0.24-1.43)	0.24	0.76 (0.42-1.39)	0.38
Caryotype monosomal *	1.06 (0.83-1.85)	0.83	1.35 (0.91-2.03)	0.13

\*: cas Ho-Tr exclus

\*\* : EFS diminuée mais CIF similaire ; âge plus élevé dans ces 2 groupes.

**Résultats similaires après censure à l'allogreffe**

# LAL-B, Survie sans événement

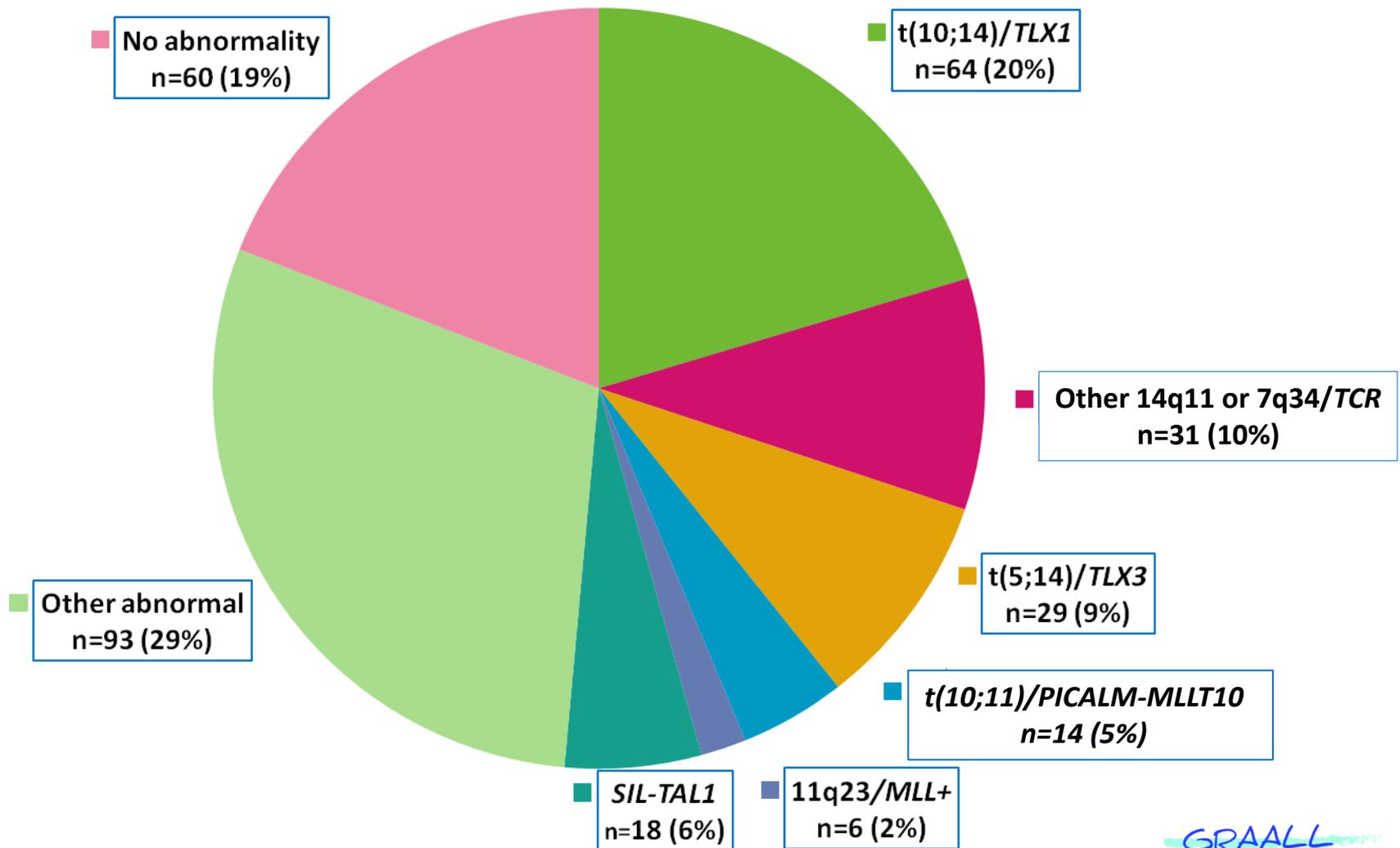


## # at risk

	0	1	2	3	4	5	6
Others	410	293	227	159	118	71	32
Ho-Tr	33	21	14	11	7	4	2
t(4;11)	72	41	29	24	19	15	7
abnormal 14q32	27	13	10	6	3	3	0

# LAL-T, classification cytogénétique « primaire »

315 cas classés en 8 groupes mutuellement exclusifs



# LAL-T, classification cytogénétique « secondaire »

- **Délétions**
  - del(6q): 37/259 (14%)
  - del(9p): 30/260 (12%)
  - del(12p): 18/262 (7%)
  - del(7p): 8/261 (3%)
  - del(13q): 9/260 (3%)
  - del(17p): 7/261 (3%)
- **ABL1 amplification/NUP214-ABL1**
  - 14/262 (5%), dont 7 cas *TLX1* et 4 cas *TLX3*
- **Caryotype complexe\***
  - 21/298 (7%), dont 4 cas *PICALM-MLLT10 (CALM-AF10)* et 16 cas « autres anomalies »
- **Caryotype monosomal\*\***
  - 26/286 (9%)

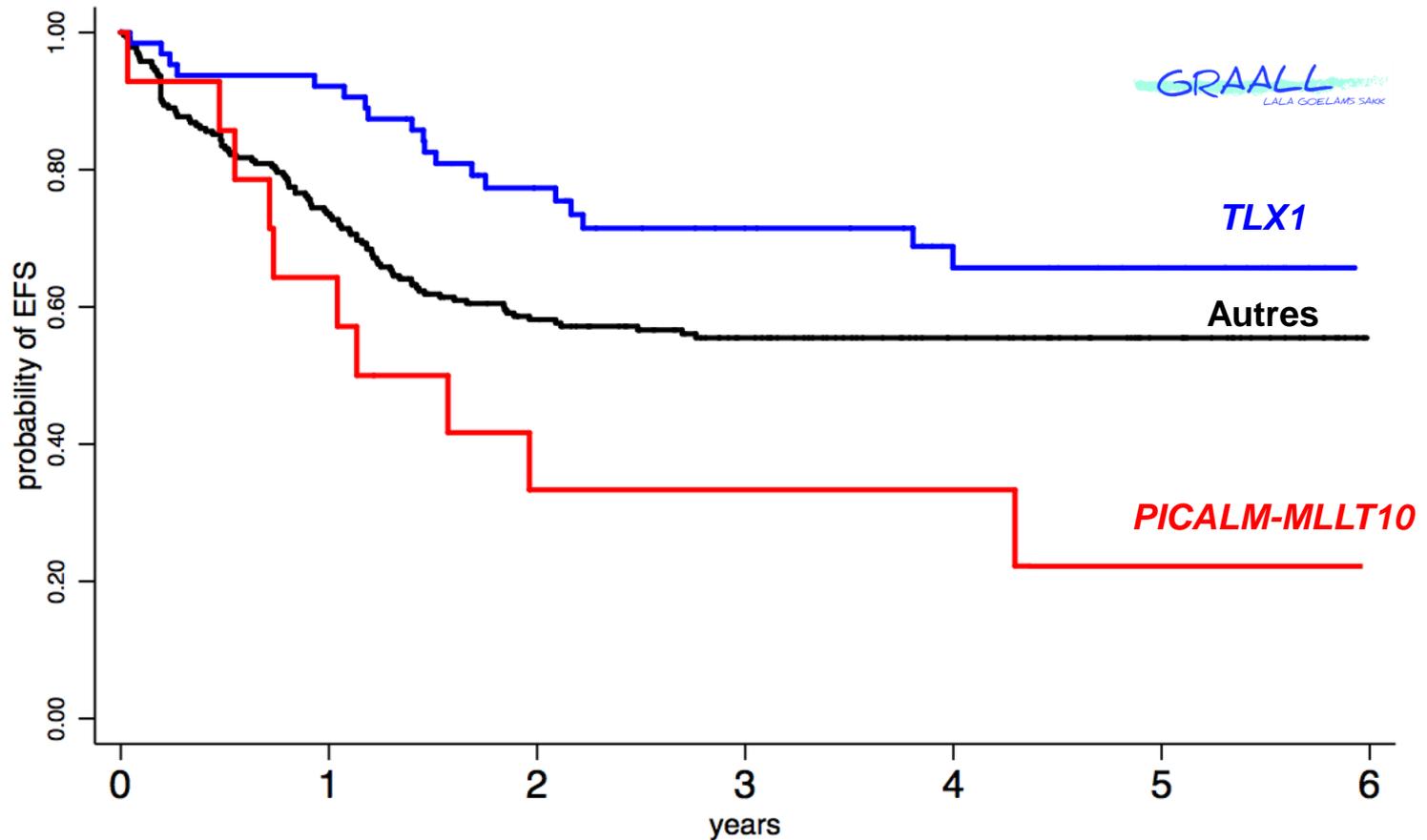
\*: Au moins 5 anomalies chromosomiques et absence d'anomalie spécifique, selon Moorman et coll. Blood 2007

\*\* : Perte de 2 autosomes ou d'un autosome et présence d'une anomalie de structure, selon Breems et coll. JCO 2008

# LAL-T, impact de la Cytogénétique (CIF, EFS)

Groupes cytogénétiques	CIF		EFS	
	HR	P value	HR	P value
t(10;14)/ <i>TLX1</i>	0.59 (0.34-1.04)	0.07	<b>0.55 (0.34-0.89)</b>	<b>0.014</b>
Autres 14q11/TCR	1.28 (0.68-2.40)	0.44	1.31 (0.77-2.25)	0.32
t(5;14)/ <i>TLX3</i>	1.33 (0.71-2.49)	0.38	1.16 (0.67-2.02)	0.60
t(10;11)/ <i>PICALM-MLLT10</i>	<b>2.45 (1.18-5.06)</b>	<b>0.016</b>	<b>2.14 (1.12-4.08)</b>	<b>0.021</b>
11q23/ <i>MLL</i>	1.10 (0.54-2.21)	0.80	1.13 (0.64-2.01)	0.67
<i>SIL-TAL1</i>	1.76 (0.85-3.64)	0.12	1.36 (0.69-2.68)	0.37
Amp <i>ABL1/NUP214-ABL1</i>	1.60 (0.70-3.68)	0.27	0.96 (0.42-2.19)	0.92
del(9p)	1.03 (0.64-1.66)	0.89	1.05 (0.73-1.51)	0.79
del(17p)	<b>3.01 (1.10-8.26)</b>	<b>0.032</b>	<b>3.23 (1.31-7.96)</b>	<b>0.011</b>
<b>Caryotype complexe</b>	1.29 (0.56-3.29)	0.15	<b>2.20 (1.28-3.77)</b>	<b>0.004</b>
Caryotype monosomal	1.70 (0.90-3.19)	0.11	1.51 (0.86-2.63)	0.15

# LAL-T, Survie sans événement (EFS)



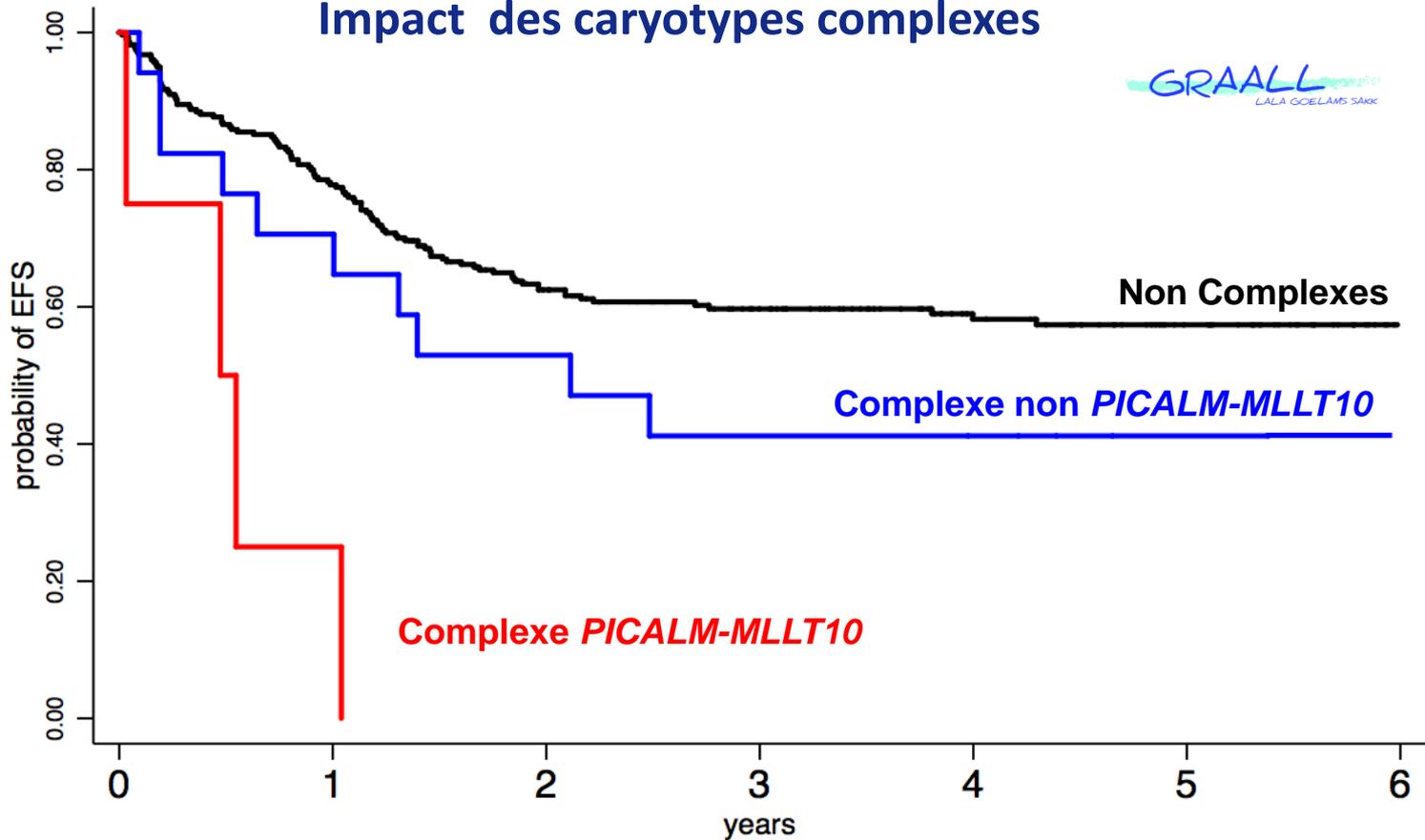
## # at risk

	0	1	2	3	4	5	6
Others	237	171	121	88	62	42	18
TLX1	64	58	41	31	21	16	5
PICALM-MLLT10	14	9	3	3	3	1	1

# LAL-T, Survie sans événement (EFS)

## Impact des caryotypes complexes

GRAALL  
LALA GOELAMS SAÏC



### # at risk

	0	1	2	3	4	5	6
Others	277	211	146	108	74	51	19
Complexe PM-	17	12	9	6	5	2	1
Complexe PM+	4	1	0	0	0	0	0

# Conclusions

- Dans le protocole GRAALL ( protocole intensifié d'inspiration pédiatrique)
- Dans les LAL-B :
  - Pas d'impact pronostique des caryotypes complexes
- Dans les LAL-T :
  - Pronostic défavorable pour les patients avec caryotype complexe .

# Remerciements

## Cytogénétique

**L. Baranger**

W. Cuccuini

A. Bidet

N. Dastugue

C. Lefebvre

I. Tigaud

V. Eclache

C. Henry

C. Gervais

D. Penther

M.J. Mozziconacci

N. Nadal

F. Mugneret

I. Radford

N. Gachard

C. Bilhou-Nabéra

Et autres membres du GFCH



## Biologie moléculaire

V. Asnafi

K. Beldjord

E. Delabesse

## Index ADN

A. Chassevent

## Immunologie

M.C. Béné

V. Asnafi

## Coordination

**H. Dombret**

N. Ifrah

V. Lhéritier

## Cliniciens

N. Boissel

A. Buzyn

JY. Cahn

Y. Chalandon

P. Chevallier

A. Delannoy

N. Dhedin

C. Gardin

C. Graux

F. Huguet

A. Hyunh

M. Hunault

T. Leguay

S. Leprêtre

P. Rousselot

X. Thomas

JP. Vernant



**Merci à tous les investigateurs GRAALL**

# LAL de l'enfant

## Complexité du caryotype

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

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

Réunion GFCH  
Paris, 1er février 2017

 **G**roupe  
**F**rancophone de  
**C**ytogénétique  
**H**ématologique

# CAALL F01

Children and Adolescents Acute Lymphoblastic Leukemia  
French therapeutic protocol

## Facteurs de risque cytogénétiques

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

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

# CAALL F01, BCP-ALL , facteurs de risque initiaux

## Standard-risk :

- NCI Standard Risk with D8 Good Prednisone response
  - **WITHOUT**  
**Ph/BCR-ABL1**  
**iAMP21**  
**MLL rearrangement**  
**hypodiploidy < 44 chr**  
**monosomy 7**  
**t(1;19)/TCF3-PBX1**  
**t(17;19)/TCF3-HLF**
- AND**
- No testis involvement
- AND**
- No CNS-3

## Medium-risk :

- NCI Standard Risk with D8 Poor Prednisone response
  - NCI High Risk with D8 Good Prednisone response
  - No High Risk criteria, but
    - **monosomy 7**
    - **t(1;19)/TCF3-PBX1**
    - **or testis involvement**
- AND**
- No CNS-3

## High-risk :

- NCI High Risk with D8 Poor Prednisone response
- AND/OR**
- **iAMP21**  
**MLL rearrangement**  
**hypodiploidy < 44 chr**  
**t(17;19)/TCF3-HLF**
- AND/OR**
- **CNS-3**

**NCI Standard-Risk BCP-ALL\***  
365 days < age < 10 years  
and WBC < 50 G/L

**NCI High-Risk BCP-ALL\*\***  
age ≥ 10 years  
or WBC ≥ 50 G/L

NB : En cas de préexposition aux corticoïdes, voir tableau 7 p46

**CAALL F01, BCP-ALL , facteurs de risque initiaux**  
**Entités cytogénétiques à diagnostiquer ou éliminer avant J8-J11 :**

- **Ph/BCR-ABL1\***
- **iAMP21**
- **MLL (KMT2A) rearrangement**
- **hypodiploidy <44 chr**
- **monosomy 7**
- **t(1;19)/TCF3-PBX1**
- **t(17;19)/TCF3-HLF**

\* **Ph/BCR-ABL1 positivity : shift towards a specific TKI based protocol**

# CAALL-F01 , **BCP-ALL** : bilan cytogénétique initial au diagnostic (1)

**Prélèvement de moelle  
1 à 2 ml (obligatoire)**

**Prélèvement de sang (optionnel )  
si blastes sup 1G/L**

**Culture 14 à 24h ( avec et sans synchronisation)**

**Caryotype (obligatoire)**

**FISH (obligatoire)**  
***BCR-ABL1***  
***TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)***  
***MLL (KMT2A)***

**Si hypercalcémie ou CIVD :**  
**rajouter FISH ou PCR *TCF3-HLF***  
**( ou *FISH TCF3* et PCR *TCF3-HLF*)**

# CAALL-F01 , BCP-ALL : bilan cytogénétique au diagnostic

## Caryotype : très informatif (60% cas)

- Ph
- der(21) pour iAMP21
- hypodiploidie <44 chr
- monosomie 7
- t(v;11q23)
- t(1;19)(q23;p13)
- t(17;19)(q22;p13)
- hyperdiploidies ( profil, nombre modal,...)

## FISH

**BCR-ABL1**

**TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) \***

**MLL (KMT2A)**

### \*FISH TEL-AML1 détecte :

- TEL-AML1 (ETV6-RUNX1), anomalie exclusive , 25% des BCP-ALL
- iAMP21
- Aneuploidies ( tri ou tetrasomie 21)
- del12p
- perte d'un 12

## CAALL-F01 , BCP-ALL : bilan cytogénétique au diagnostic (3)

Caryotype ( avant J8):  
non ou peu informatif

- Echec \*
- Caryotype normal
- Anomalies non spécifiques : t(1;19), del9p,...

FISH initiales ( avant J8) :  
*BCR-ABL1, TEL-AML1, MLL*  
non ou peu informatives

FISH secondaires obligatoires ( avant J11):

- FISH TCF3
- Recherche monosomie 7 et hypodiploidie <44 chr , si caryotype échec ou normal ou suspicion (de duplication) d'hypodiploidie

FISH secondaires non obligatoires ( recommandées ):

- FISH IGH et si positif IGH-MYC et P2RY8-CRLF2
- FISH PDGFRB si anomalie 5q ou suspicion Ph-like

\*nouveau prélèvement de moelle si possible

## CAALL F01, T-ALL

Entité cytogénétique à diagnostiquer ou éliminer avant J8 :

- *Ph/BCR-ABL1* \*

\* *Ph/BCR-ABL1* positivity : shift towards a specific TKI based protocol

# CAALL-F01 **LAL T** : bilan cytogénétique au diagnostic

**Prélèvement de moelle  
1 à 2 ml (obligatoire)**

Prélèvement de sang (optionnel )  
si blastes sup 1G/L

Culture 14 à 24h ( avec et sans synchronisation)

**Caryotype (obligatoire)**

**FISH (obligatoire)  
BCR-ABL1**

Remerciements :

Pr André Baruchel

Pr Yves Bertrand

Pr Hélène Cavé

Cliniciens,

Biologistes,

ARC,

Cytogénéticiens

Equipes soignantes et patients

du **protocole CAALL-F01**



**G**roupe  
Francophone de  
**C**ytogénétique  
**H**ématologique

# Place de la cytogénétique dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant et de l'adulte: actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH)

Laurence Baranger<sup>1</sup>

Wendy Cucchini<sup>2</sup>

Christine Lefebvre<sup>3</sup>

Isabelle Luquet<sup>4</sup>

Christine Perot<sup>5</sup>

Isabelle Radford<sup>6</sup>

Marina Lafage-Pochitaloff<sup>7</sup>



**G**roupe  
**F**rancophone de  
**C**ytogénétique  
**H**ématologique

# CARYOTYPES COMPLEXES ET LYMPHOMES

Type	Fréquence des caryotypes complexes	Impact de la complexité	Remarques
Lymphome du manteau : t(11;14) et $\geq 3$ anomalies	60% (si caryotype informatif)	pronostic	Manteau classique (vs manteau indolent : caryotype simple)
Maladie de Waldenström : $\geq 3$ anomalies	30% (si caryotype anormal)	aucun	Réactualisé avec DSP30 / IL2 ?
Lymphome de la zone marginale : $\geq 3$ anomalies	50% (si caryotype anormal)	aucun	
Lymphome folliculaire	> 90%	aucun	5% des FL avec t(14;18) isolée

# CARYOTYPES COMPLEXES ET LYMPHOMES

Type	Fréquence des caryotypes complexes	Impact de la complexité	Remarques
Lymphome de Burkitt : t(8;14) et ≥ 3 anomalies	Très rare	diagnostic à rediscuter !	« signature » Burkitt
Lymphome B à grandes cellules	> 80 %	aucun	t(3;14)(q27;q32) <i>IGH/BCL6</i> parfois isolée
Lymphome de haut grade « double hit » MYC+/BCL2+ (ou MYC+/BCL6+) ou TH/QH	> 90 % des cas	aucun	Caryotype « ultra-complexes »
Lymphomes prolymphocytaires T	80%	aucun	