

LAL Ph-like

GFCH 8 juin 2017

Dominique Penher

WHO classification 2008

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged

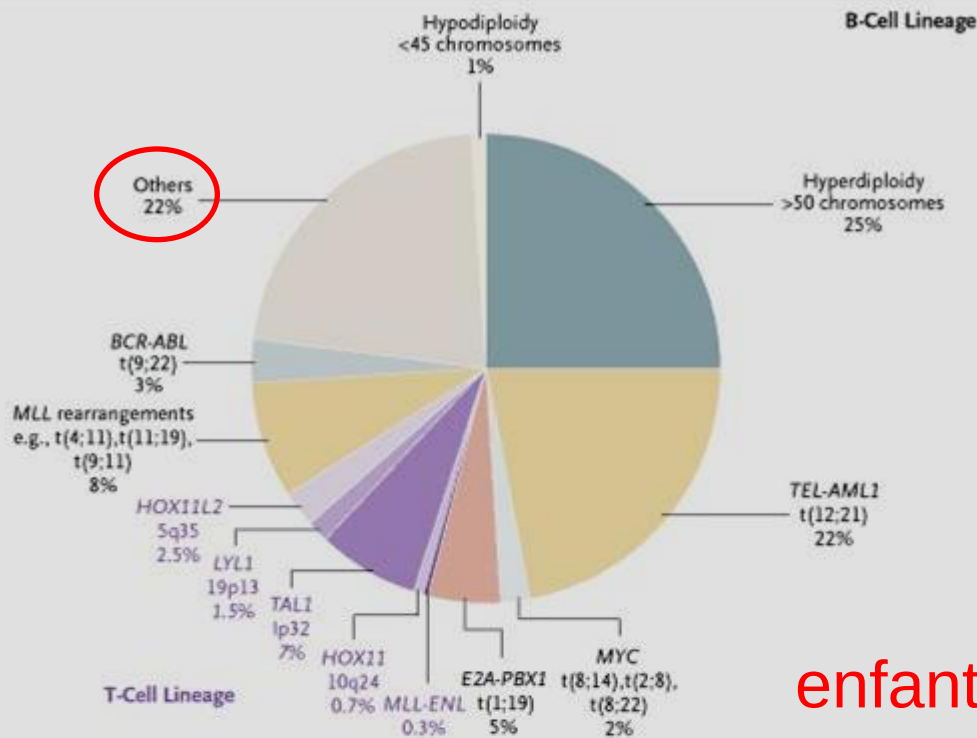
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

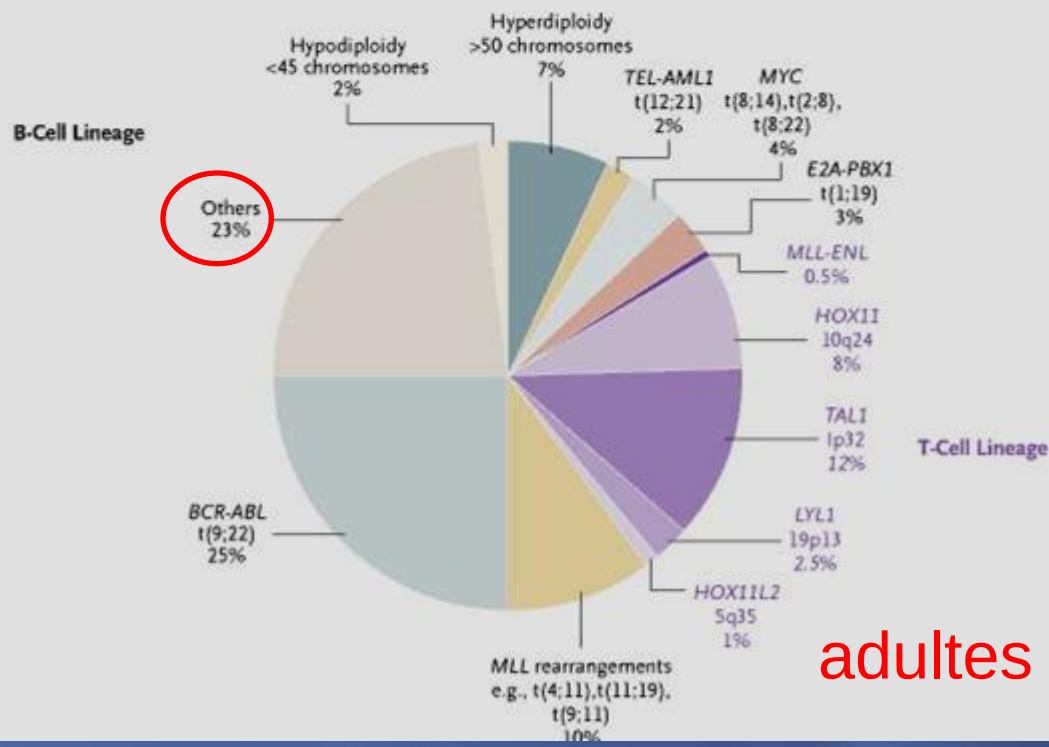
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*



enfants

Répartition des anomalies des LAL B + T



adultes

WHO classification 2016

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

Rationnel

25% des LAL B de l'enfant sont B other, non classées sur le plan génétique et sont de pronostic intermédiaire ou évoluent de manière défavorable

2009 : Den Boer, Lancet Oncology

190 enfants LAL (All. + Holl.)

GEP 110 gènes « classifient » de LAL

30 patients co-cluster avec profil bcr/abl+

Sans fusion bcr/abl

Distincts des profils de ETV6/RUNX1, E2A, MLL et hyperdiploïdie

Rechutes fréquentes > autres LAL non Ph

15 à 19% des LAL B

Gènes impliqués dans développement B

Kinase activatrice

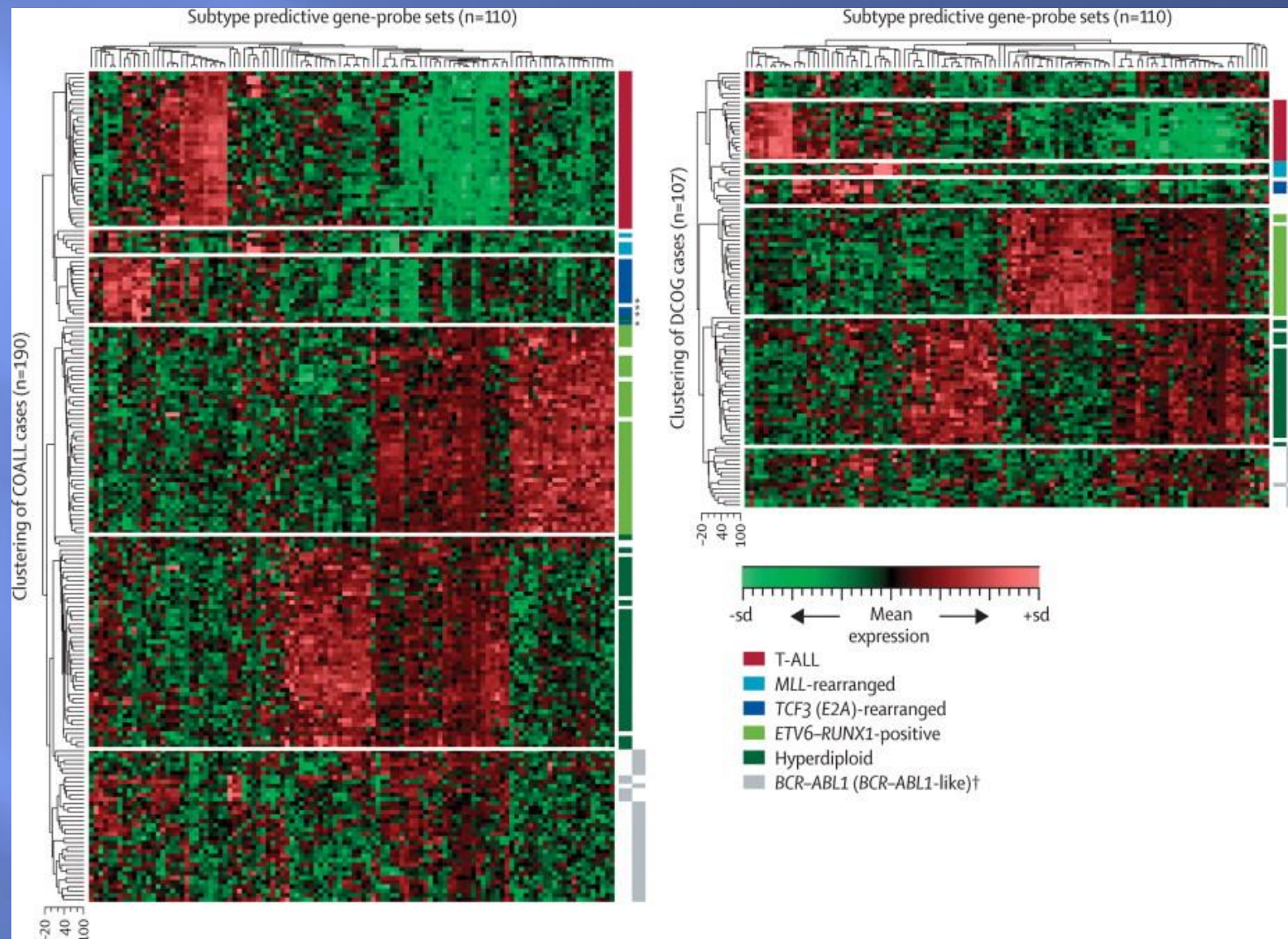


Figure 2. Clustering of ALL subtypes by gene-expression profiles. Hierarchical clustering of patients from the COALL (left) and DCOG (right) studies with 110 gene-probe sets selected to classify paediatric ALL. Heat map shows which gene-probe sets are overexpressed...

Monique L Den Boer, Marjon van Slegtenhorst, Renée X De Menezes, Meyling H Cheok, Jessica GCAM Buijs-Gladdines, Susan TCJM Peters, Laura JCM Van Zutven, H Berna Beverloo, Peter J Van der Spek, Gaby Escherich, Martin A Horstmann...

A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study

BCR/ABL like LAL

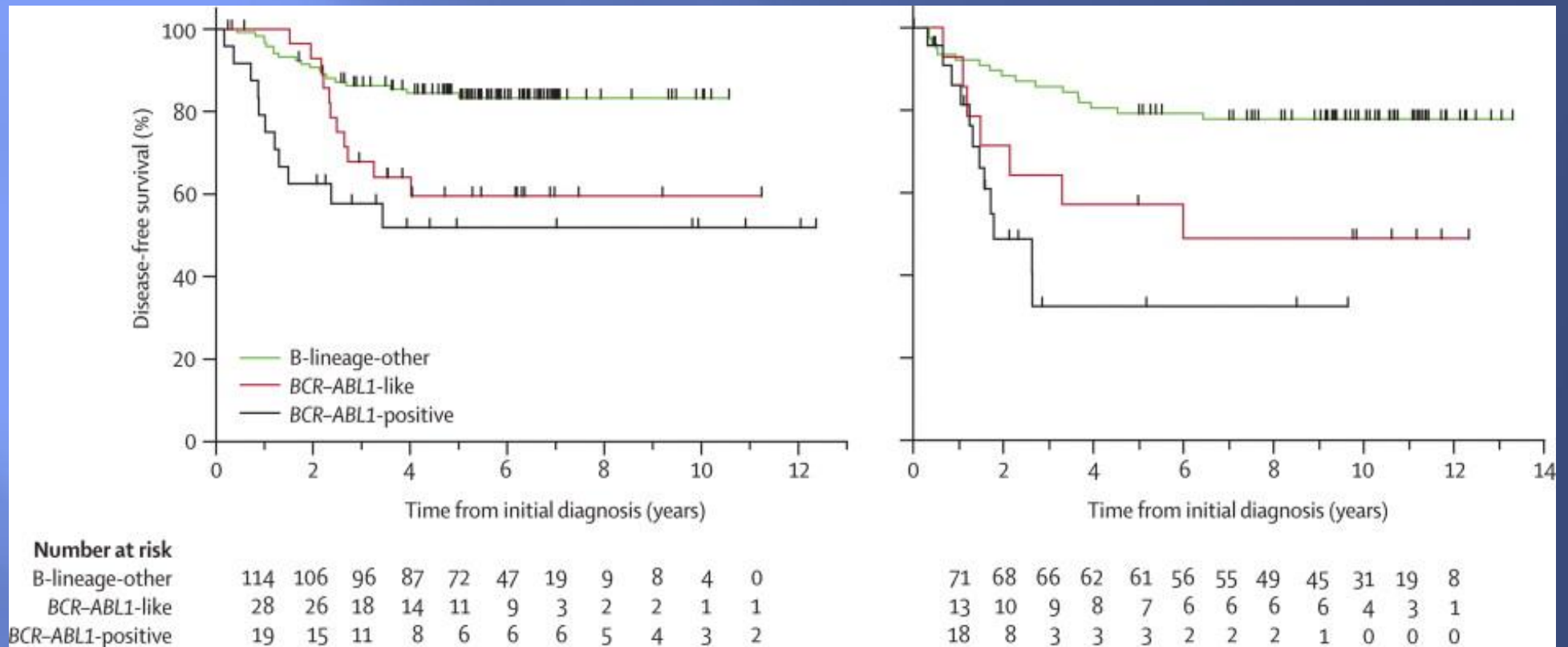
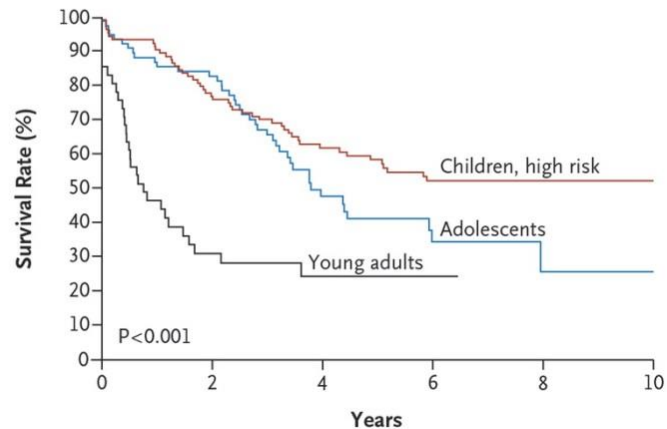


Figure 3. Kaplan-Meier estimates for the probability of disease-free survival (pDFS) in children with precursor B-ALL. The COALL precursor B-ALL cohort (left) comprised 145 patients from COALL-92/97 and nine from DCOG ALL-9 treated at Sophia Children's Hospital....

Kaplan–Meier Estimates of Event-free and Overall Survival among Patients with Philadelphia Chromosome–like Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph-like ALL).

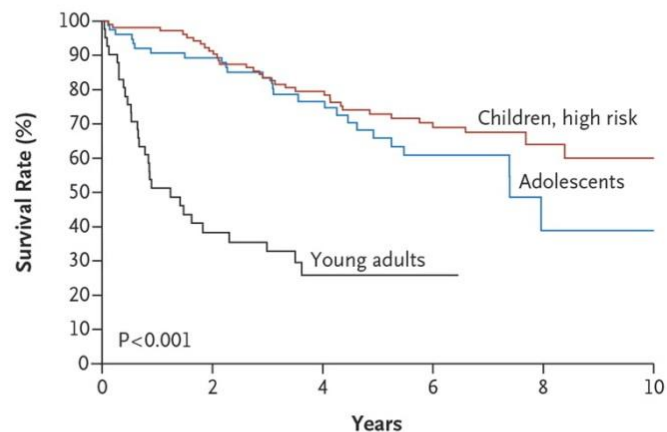
A Event-free Survival



No. at Risk

Children, high risk	105	93	71	49	27	9
Adolescents	76	63	42	17	6	3
Young adults	41	18	10	3		

B Overall Survival

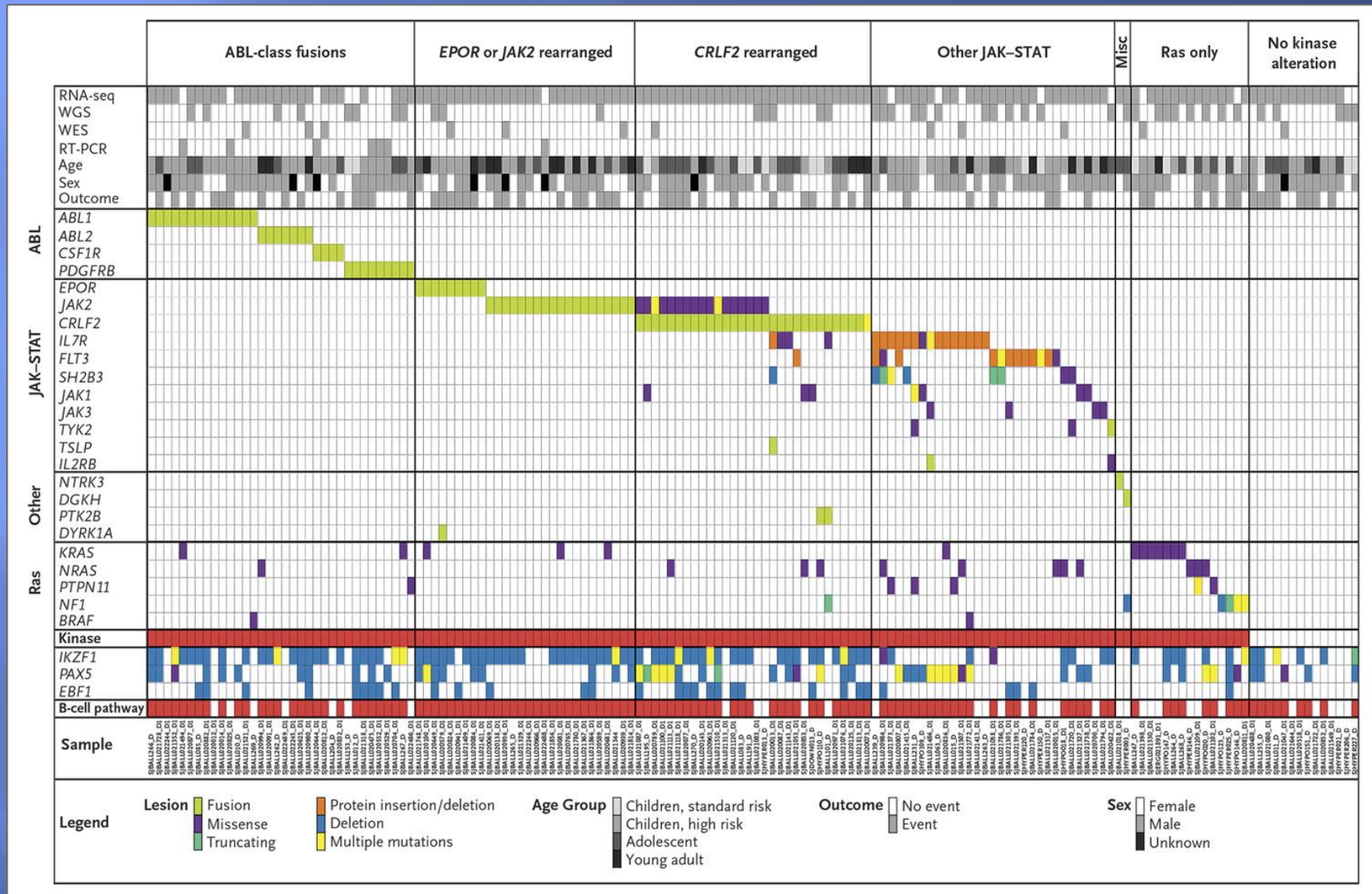


No. at Risk

Children, high risk	105	101	85	61	37	13
Adolescents	76	63	53	28	11	4
Young adults	41	20	12	4		

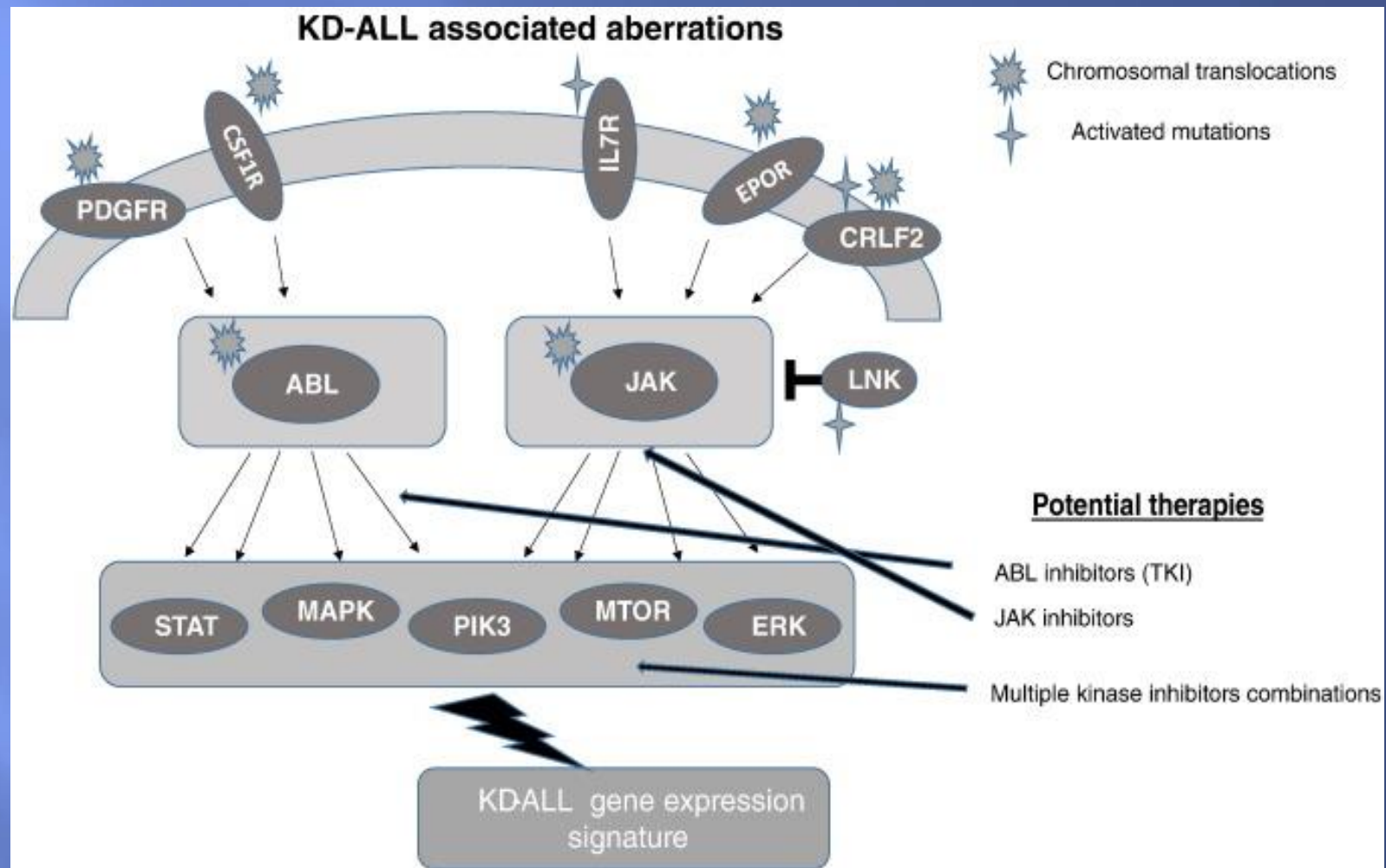
Enfants : 10%
Adolescents : 21%
Jeunes adultes : 27%

Recurring Kinase Alterations in Ph-like ALL.



GÈNES ET « PATHWAYS »

Activation tyrosine kinase: proteines de fusion tyrosine kinase (drivers)
Surexpression de Récepteurs de cytokines,
Mutations ponctuelles de kinase
Signalisation



LAL Ph – like : groupe hétérogène => Kinase – driven ALL ou KD - ALL

Réarrangements de gènes kinases dans « ABL pathway »

Gènes partenaires		caryotype	activité ITK prouvée
ETV6	ABL1	t(12;9)(p13;q34)	Xenograft model [5]
NUP214	ABL1	Del(9;9)(q34)	In vitro and xenograft model [80] Case reports [81] ; [82] ; [83]
RCSD1	ABL1, ABL2	t(1;9)(q24;q34)	Case reports [67] ; [68]
SNX2	ABL1	t(5;9)(q23;q34)	Probably resistant to imatinib and dasatinib [73] ; [74]
EBF1	PDGFB	Del 5(q33q33)	In vitro [75] Case reports [69] ; [72]
SSBP2	CSF1R	Fusion of the SSBP2 at 5q14 to CSF1R at 5q33,	Xenograft model [5]
ATF7IP	PDGFRB	t(5;12)(q33;p13)	In vivo [76] Case report [70]

Translocations de kinases dans « jak/stat pathway »

Gene partners		Karyotype	Level of evidence for ruxolitinib/rapamycin activity
P2RY8	CRLF2	P2RY8 (Xp22.33)/CRLF2 (Xp22.33)	In vitro [84] Xenograft [87]
IGH	CRLF2	T(14;X)(q32;p22) or t(14;y)(q32;p11)	In vitro [86] Xenograft [87]
IGH	EPOR	t(14;19)(q32;p13.1)	In vitro [85] Xenograft [50] ; [88]
PAX5	JAK2	Short deletion in chromosome 9p13.2	In vitro [25] ; [86] ; [92]

Protein type	Mechanism	JAK-pathway ALL	ABL pathway ALL
Receptors	Genomic rearrangements causing aberrant expression	P2RY8-CRLF2	
		IgH-CRLF2	
		IgH-EPOR	
	Activating mutations	CRLF2 F232C	
		IL7R 242 Ins PPCL	
	Activation by gene fusion		EBF1-PDGFRB SSBP2-CSF1R
Signaling molecules	Activating point mutations	JAK2 R683G	
	Inactivating mutations	Deletion of SH2B3	
	Activation by gene fusion	PAX5-JAK2	NUP214-ABL1
		BCR-JAK2	RCSD1-ABL1
ALL, acute lymphoblastic leukemia. *Only representative examples are given out of many different genomic aberrations.			

Lésions génétiques et Ph-like LAL

Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias - diagnostic challenges and therapeutic promises. Izraeli, Shai , Current Opinion in Hematology. 21(4):289-296, July 2014.

Kinase Fusions Identified in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia.

Table 1. Kinase Fusions Identified in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia.

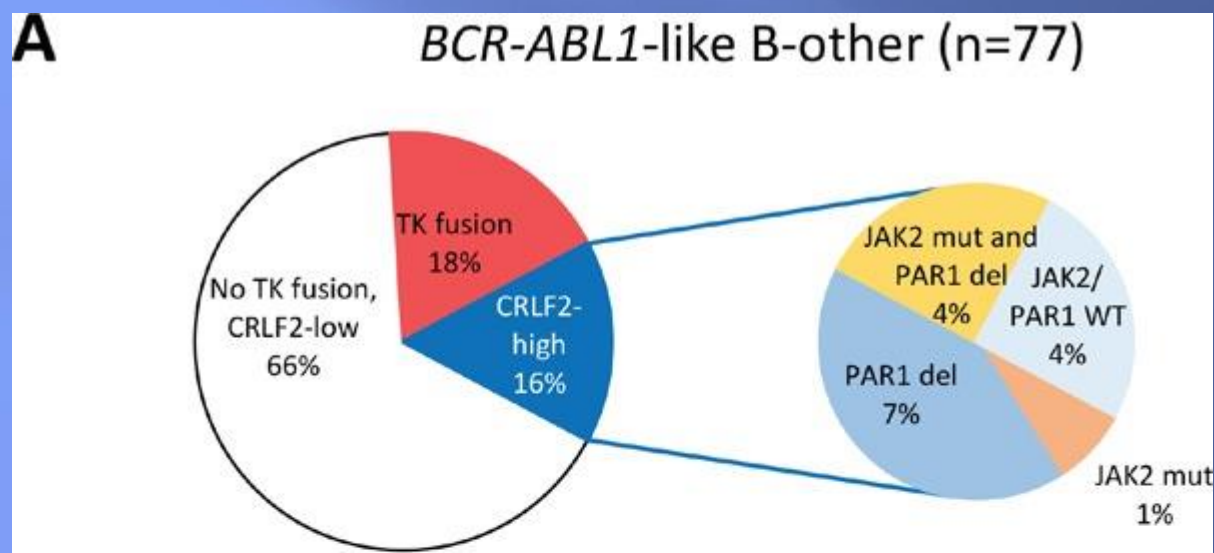
Kinase Gene	Tyrosine Kinase Inhibitor	Fusion Partners <i>number</i>	Patients	5' Genes
<i>ABL1</i>	Dasatinib	6	14	<i>ETV6</i> , ¹¹ <i>NUP214</i> , ¹¹ <i>RCSD1</i> , ¹¹ <i>RANBP2</i> , ¹¹ <i>SNX2</i> , ¹⁹ <i>ZMIZ1</i> ²⁰
<i>ABL2</i>	Dasatinib	3	7	<i>PAG1</i> ,* <i>RCSD1</i> ,* <i>ZC3HAV1</i> *
<i>CSF1R</i>	Dasatinib	1	4	<i>SSBP2</i> *
<i>PDGFRB</i>	Dasatinib	4	11	<i>EBF1</i> , ¹¹⁻¹³ <i>SSBP2</i> ,* <i>TNIP1</i> ,* <i>ZEB2</i> *
<i>CRLF2</i>	JAK2 inhibitor	2	30	<i>IGH</i> , ²¹ <i>P2RY8</i> ²²
<i>JAK2</i>	JAK2 inhibitor	10	19	<i>ATF7IP</i> ,* <i>BCR</i> , ¹¹ <i>EBF1</i> ,* <i>ETV6</i> , ²³ <i>PAX5</i> , ¹¹ <i>PPFIBP1</i> ,* <i>SSBP2</i> , ²⁴ <i>STRN3</i> , ¹¹ <i>TERF2</i> ,* <i>TPR</i> *
<i>EPOR</i>	JAK2 inhibitor	2	9	<i>IGH</i> , ¹¹ <i>IGK</i> *
<i>DGKH</i>	Unknown	1	1	<i>ZFAND3</i> *
<i>IL2RB</i>	JAK1 inhibitor, JAK3 inhibitor, or both	1	1	<i>MYH9</i> *
<i>NTRK3</i>	Crizotinib	1	1	<i>ETV6</i> ²⁵⁻²⁷ †
<i>PTK2B</i>	FAK inhibitor	2	1	<i>KDM6A</i> ,* <i>STAG2</i> *
<i>TSLP</i>	JAK2 inhibitor	1	1	<i>IQGAP2</i> *
<i>TYK2</i>	TYK2 inhibitor	1	1	<i>MYB</i> *

* The gene is a previously unreported fusion partner.

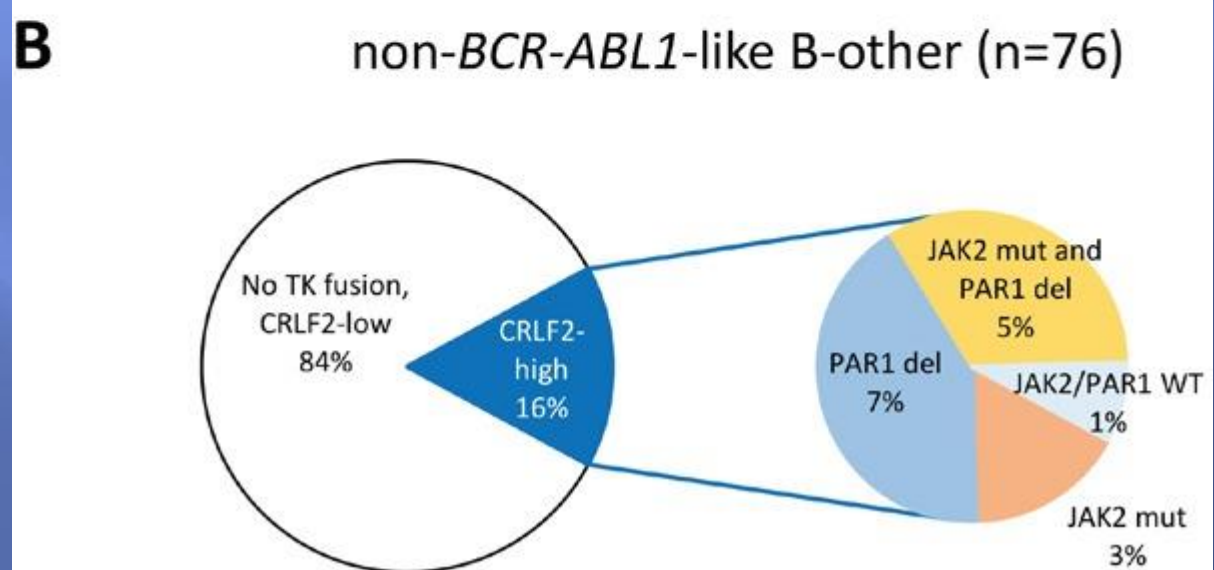
† *ETV6-NTRK3* has been reported in multiple cancers, including congenital fibrosarcoma^{25,26} and secretory breast carcinoma,²⁷ but it has not previously been described in acute lymphoblastic leukemia.^{28,29}

Gènes de fusion TK, fréquence

Marker	<i>BCR-ABL1</i> -like (n=77)	Remaining B-other (n=76)
<i>ABL1/ABL2</i> fusion	3.9%	0%
<i>ZMIZ1-ABL1</i>	1	
<i>FOXP1-ABL1</i>	1	
<i>RCSD1-ABL2</i>	1	
<i>PDGFRB</i> fusion	5.2%	0%
<i>EBF1-PDGFRB</i>	4	
<i>CSF1R</i> fusion	2.6%	0%
<i>SSBP2-CSF1R</i>	2	
<i>JAK2</i> fusion	6.5%	0%
<i>PAX5-JAK2</i>	3	
<i>BCR-JAK2</i>	1	
<i>TERF2-JAK2</i>	1	
<i>CRLF2</i> high expression[*]	15.6%	15.8%
<i>PAR1</i> deletion^{**}	10.5%	10.7%

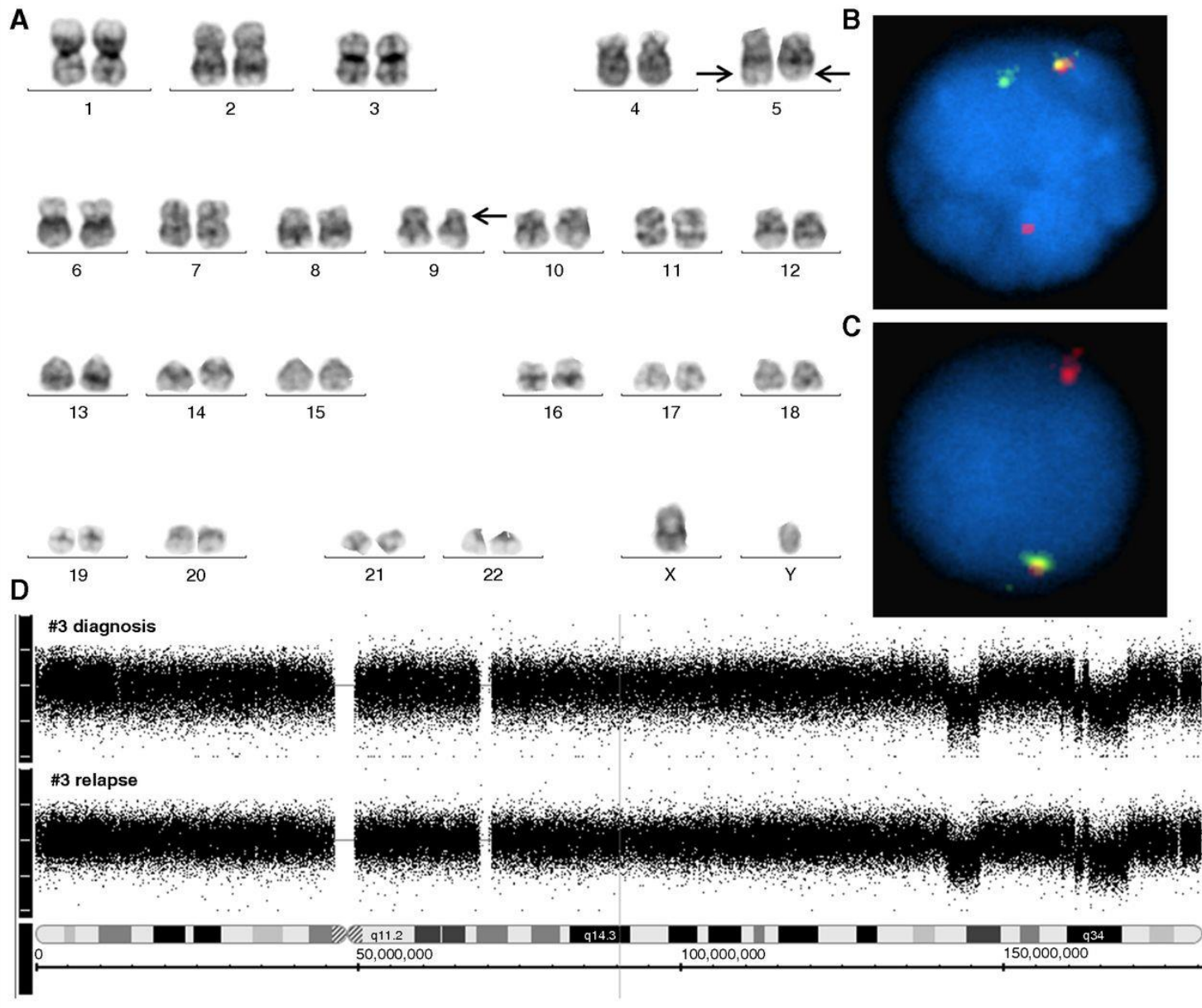


CRLF2 : 16% des Ph like et B other
Non Ph
Et 50% des CRLF2 ont mut jak2
id Ph like et B other non Ph
CRLF2 : pas valeur pronostic



Distribution of tyrosine kinase fusions and *CRLF2* high expression cases

EBF1/PDGFRB



T(5;5) ?
del9p

Fish EBF1

2 profils :
- t équilibrée
- Non équilibrée

SNP:
chromthripsis 5q

Ebf1/pdgfrb

Caryotype :

- normal (Lengline, haematologica 2013)
- anormal, complexe

Tri 21 et Ph - like

Tri 21 augmente le risque de LA

Formes génétiques récurrentes (hyperdiploïde, t(12;21), bcr/abl, MLL TCF3)

- 2/3 des non tri 21
- 20% des tri 21

60% ont anomalies de CRLF2

- P2RY8 /CRLF2 (plus fréquent)
- t(X;14)

De plus

- 20% ont des mutations de JAK2
- 50% ont au moins 1 délétion dans gènes du dvpt et différenciation
B, IKZF1 35%, VPREB 18%, PAX5 12%

Tri 21 et Ph - like

Buitenkamp, Leukemia, 2012, Rôles de IKZF1 et CRLF2

41 cas CRLF2

21 cas IKZF1

=> 13 ont les 2

CRLF2 + JAK2 + IKZF1 possible mais rare

Facteur négatif : IKZF1 => EFS à 6 ans 45 +/- 16% si muté
95 +/- 4% si WT

Pour CRLF2 => pas de différence sur l'EFS

IKZF1 facteur indépendant le plus fort pour EFS et OS

Tri 21 et Ph - like

Tri 21 : PAX5, VPREB1, TCF3, EBF1, IKZF1 = 50%

38% des tri 21 ont un profil Ph – like dont 40% ont IKZF1

Pour non DS IKZF1 + JAK2 : 87% des hauts risques

Pour DS ; bcp plus rare

Au total:

CRLF2 pas facteur de risque

LAL Ph-like

15% des LAL B pediatriques sont Ph-like avec

50% des B other cases sans 9;22, 12;21, MLL, 1;19, hyperdiplo

Anomalies gènes du dvpt B et anomalies activatrices tyrosine kinase

91% des Ph – like ont 1 anomalie kinase activatrice

- voie ABL
- JAK/STAT (jamais JAK2 V617F) => CRLF2
- RAS

Evolution défavorable

LAL Ph-like

Adultes : hyper expression de CRLF2 => mauvais pronostic

Délétion IKZF1 :

- 83% des LAL Ph+
- mauvais pronostic
- forte association IKZF1 / KD - LAL

Dic 9;20 et iamp21 exclusives / fusions

KD - LAL : caryo variables, CGH variable simple diploide ou peu remaniée centrée sur chromosomes d'intérêt

Stratégie diagnostique

Caryotype

RT – MLPA pour transcrits

Fish IGH + autres partenaires pour les translocations sans fusion
IKZF1

CGH

SNP

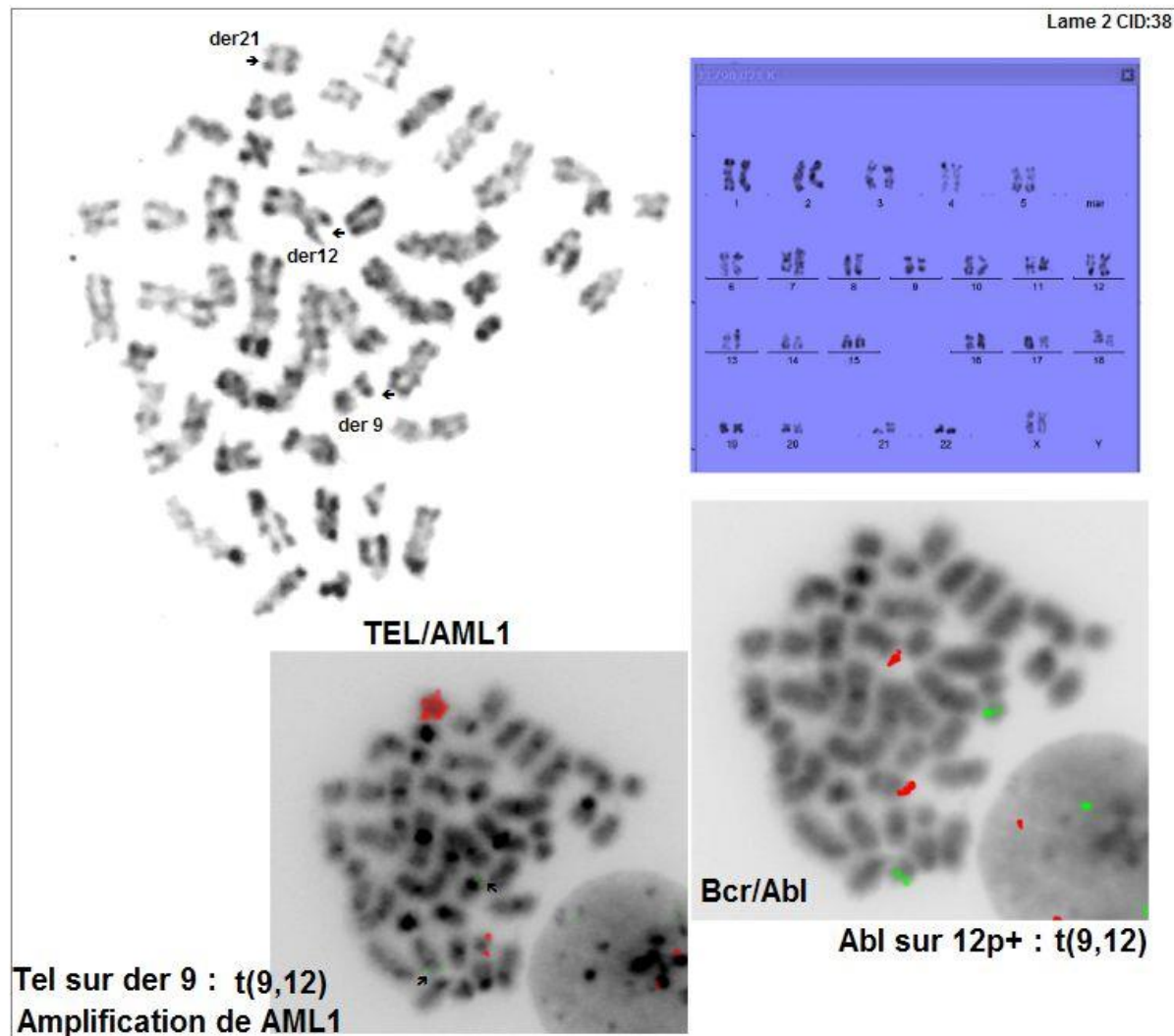
NGS...

Prise en charge

Importance de la mrd

Utilisation d'ITK, anti JAK2

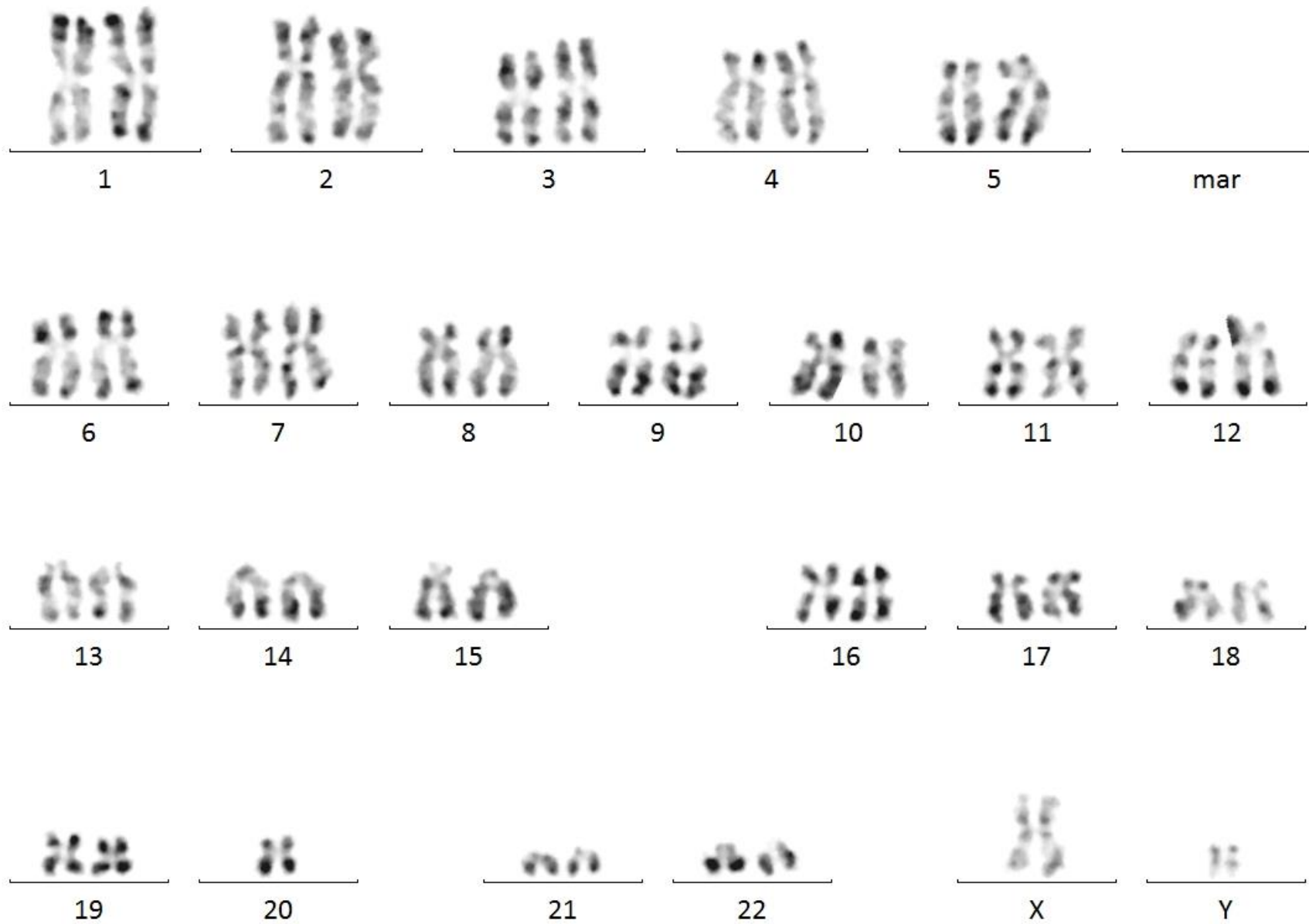
Fille, 9 ans

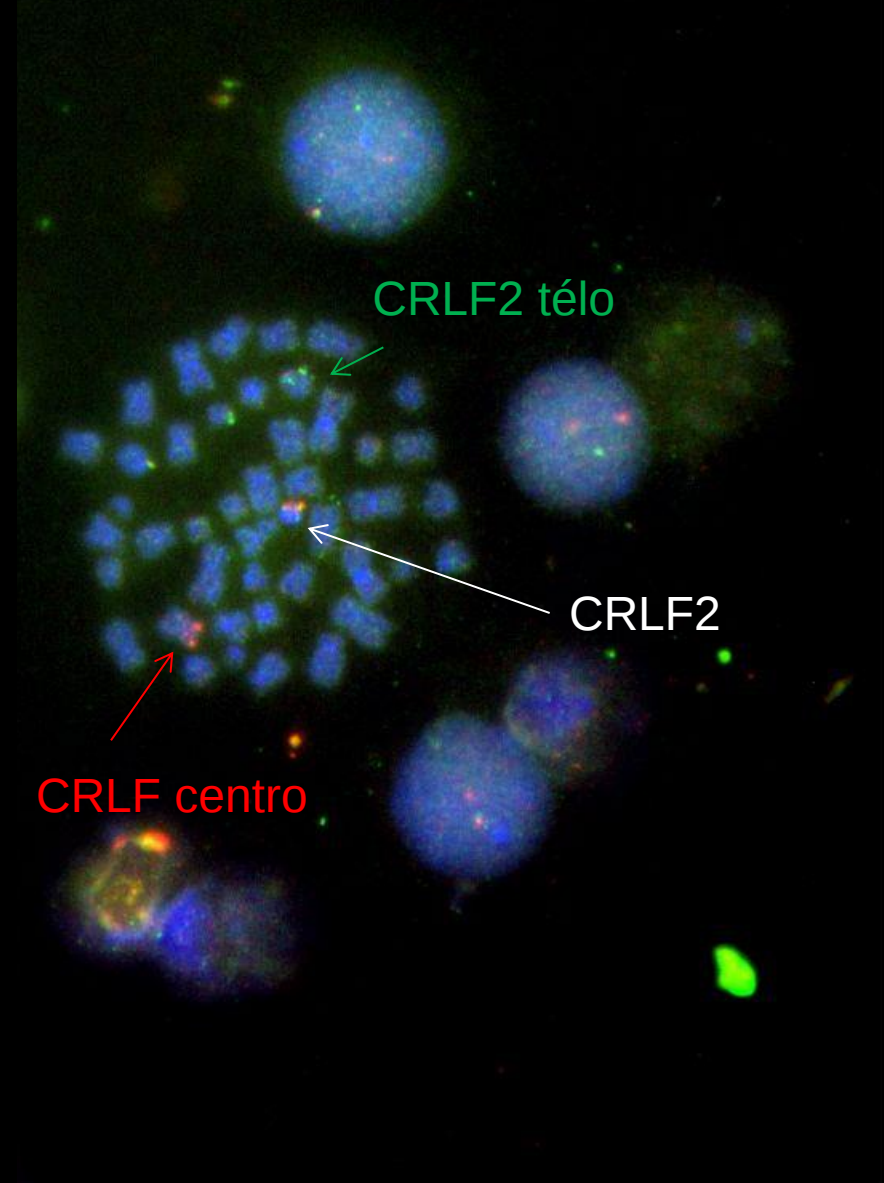
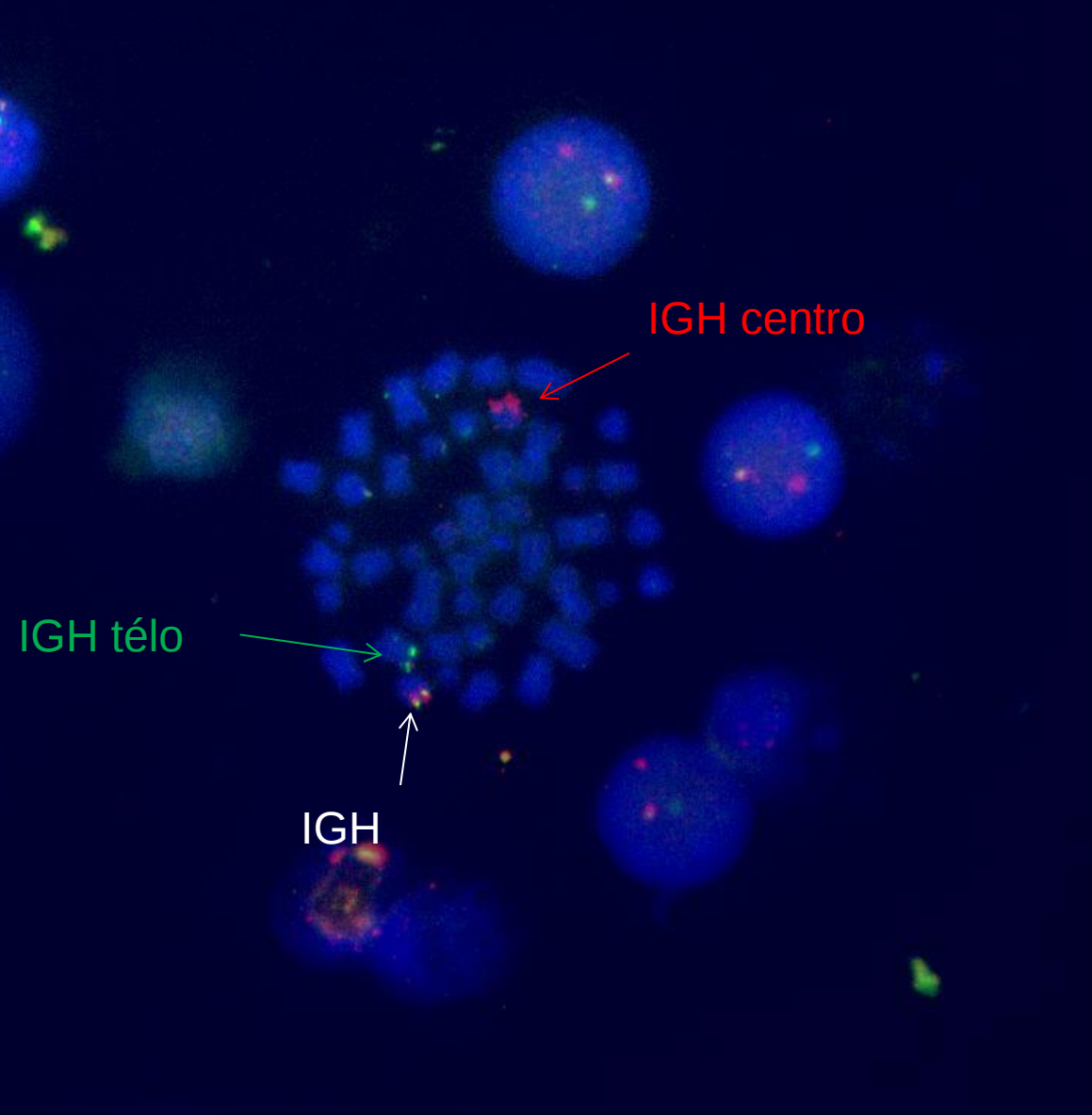


t(9;12)(q34;p13) TEL/ABL + iamp21

Évolution: rechute, allogreffe, décès

H, 64 ans





t(X;14)(p22;q32) IGH/CRLF2

Évolution : rechute rapide, décès

CONCLUSION

- Diagnostic à faire chez les patients sans anomalies récurrentes
- KD – ALL sous catégorie à haut risque de rechute
- Groupe hétérogène
- Nombreuses altérations géniques
- A traiter comme des hauts risques
- Mrd +++
- Association avec ITK