

Discordance Caryotype, FISH et RT-MLPA : Caryotype complexe et monosomique avec sous clone CBFB-MYH11

Patiente ALFA 0702

Etude RT-MLPA Rétrospective

**RT-MLPA en 2018
sur cohorte LAM ALFA-0702
(mars 2009 à septembre 2013)**

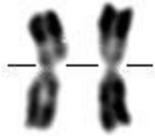
Etude Randomisée de Phase II Testant
Clofarabine/Aracytine dose intermédiaire /
Aracytine forte dose en Consolidation

LAM sujet jeune 18-60 ans, non favorable, sans donneur

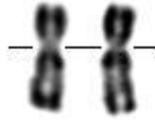
- Cohorte ALFA 07-02 (713 patients)
- RT-MLPA possible pour 566
- Etude multiplex, 240 oligonucléotides localisés sur 68 gènes
- 20 transcrits non vus en cytogénétique :
5 CBFb-MYH11, 2 DEK-CAN, 1 MOZ-CBP, 3 t11q/MLL,
9 NUP98-NSD1
- 1 transcrit MLL-ELN non détecté en BM alors que t(11;19) au caryo (sondes du transcrit pas dans le mix)

CORMAR/LANMA 25-08-56

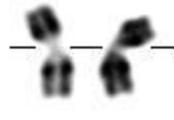
- LAM4 Dg le 29-02-12 au CHV à 56 ans
- Caryotype complexe, monosomique :
44,XX,-5,add(16)(p13),-17,add(22)(p13)[12]
/46,XX[2]
- Pronostic défavorable dans toutes les classifications
- Induction 02-03-12, protocole CLARA
 - RC , Conso 1 et 3 bras ARAC HD
 - Rechute début août 2012 (bilan préallo)
 - Rattrapage Mylotarg (3/3/3) ARAC
 - DC par choc septique en aplasie le 19-08-12



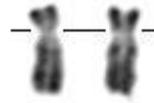
1



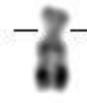
2



3

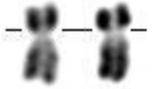


4



-5

5



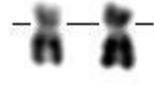
6



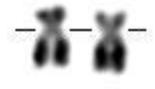
7



8



9



10



11



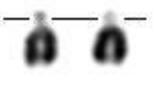
12



13



14



15



add16p



17

-17



18



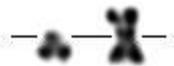
19



20

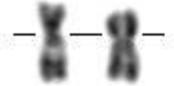


21



add22p

22



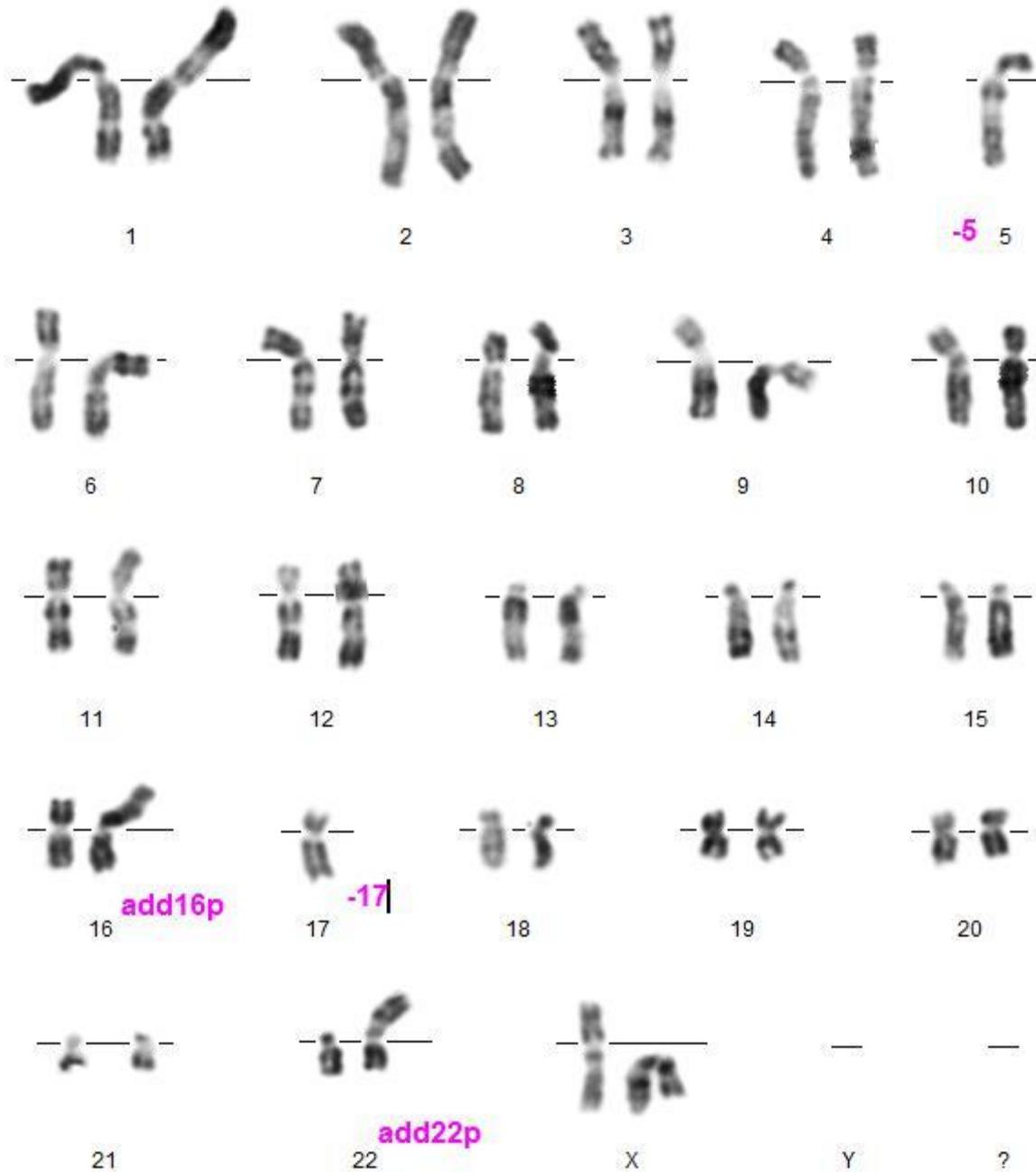
X



Y



?



RT-MLPA Lille 2018

- Transcrit rare (9%) type E : CBFbe5-MYH11e7

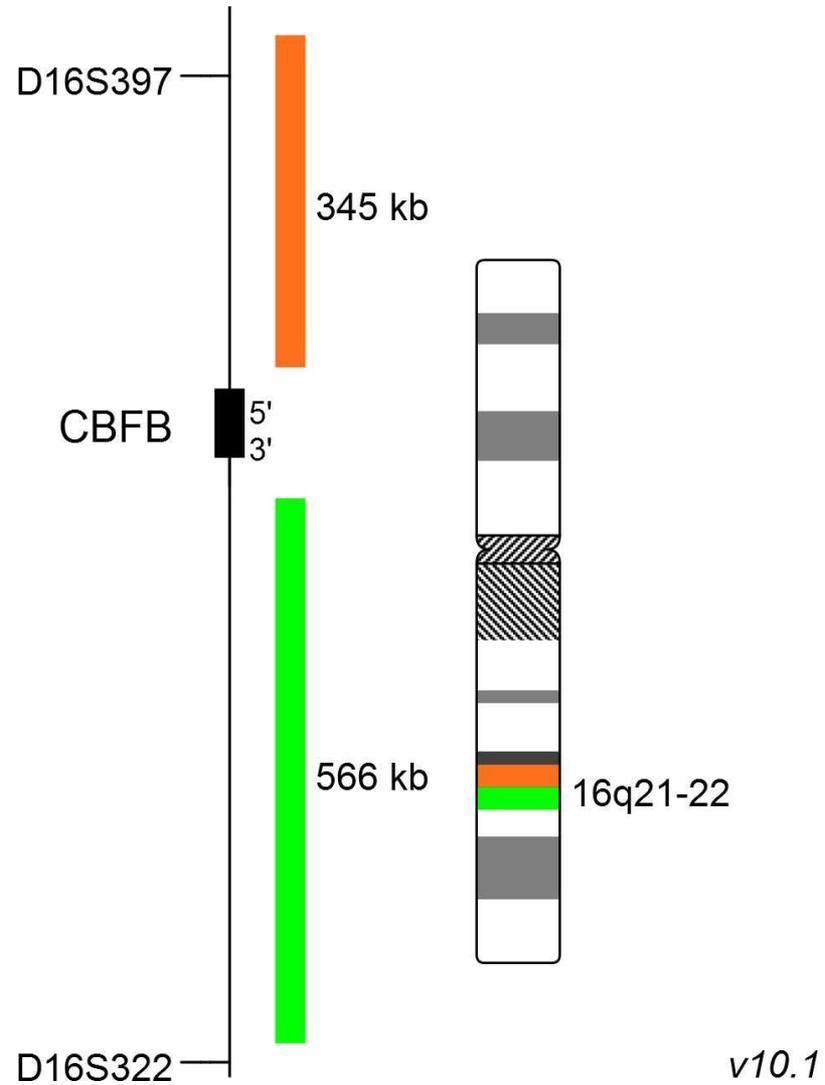
- 10 variants (A-J) :

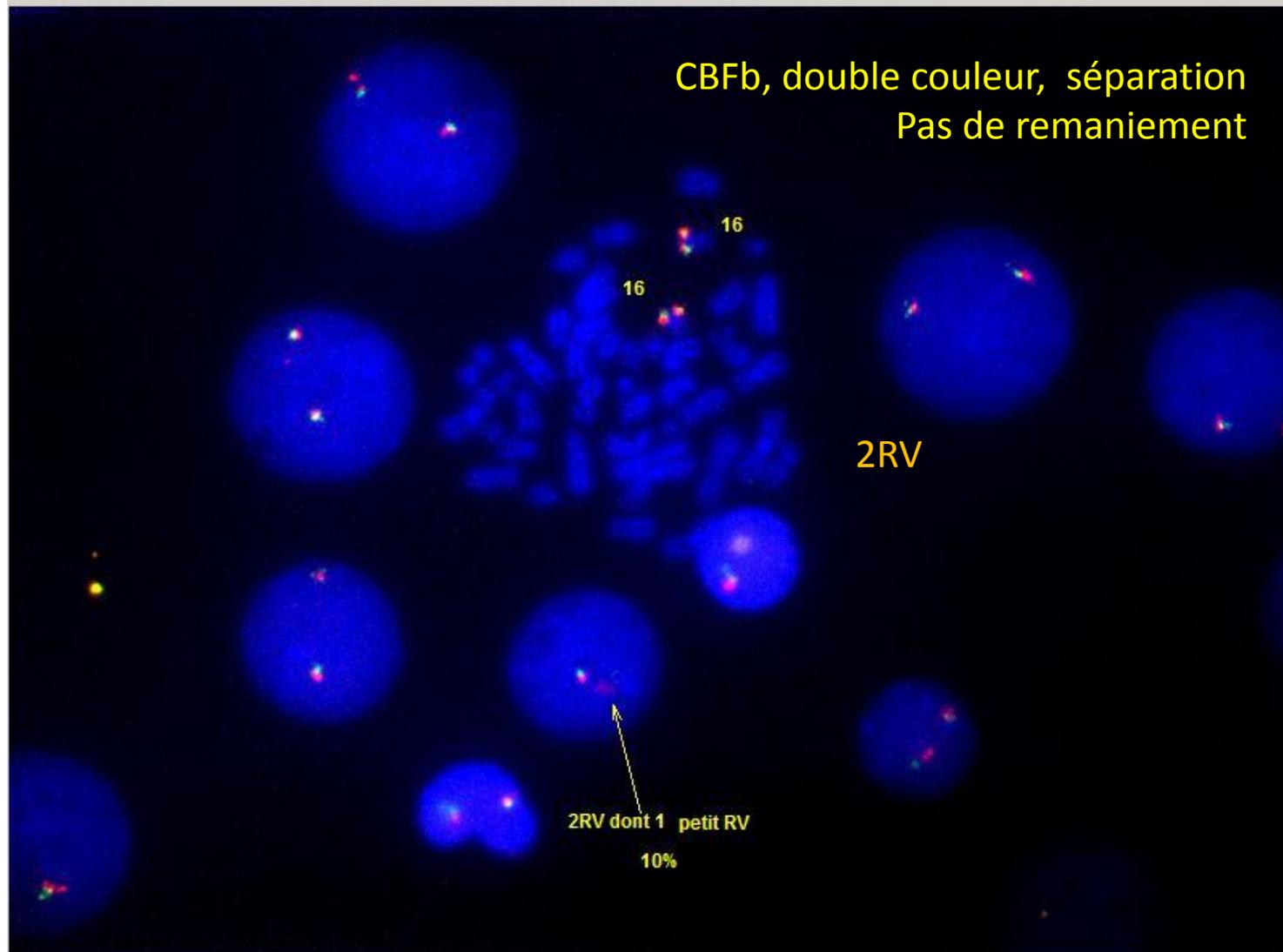
Transcrit le + fqt (87%) type A : CBFbe5-MYH11e12

- Pas de valeur pronostique différente

FISH CFBF rétrospectivement

Sonde de Séparation Métasystem





Nom : LANGLES

Prénom : Maria

Dossier : 21168F

Date Prev. : 29-02-12

Tissu : moelle

Sonde : CBFb

Lame : 1

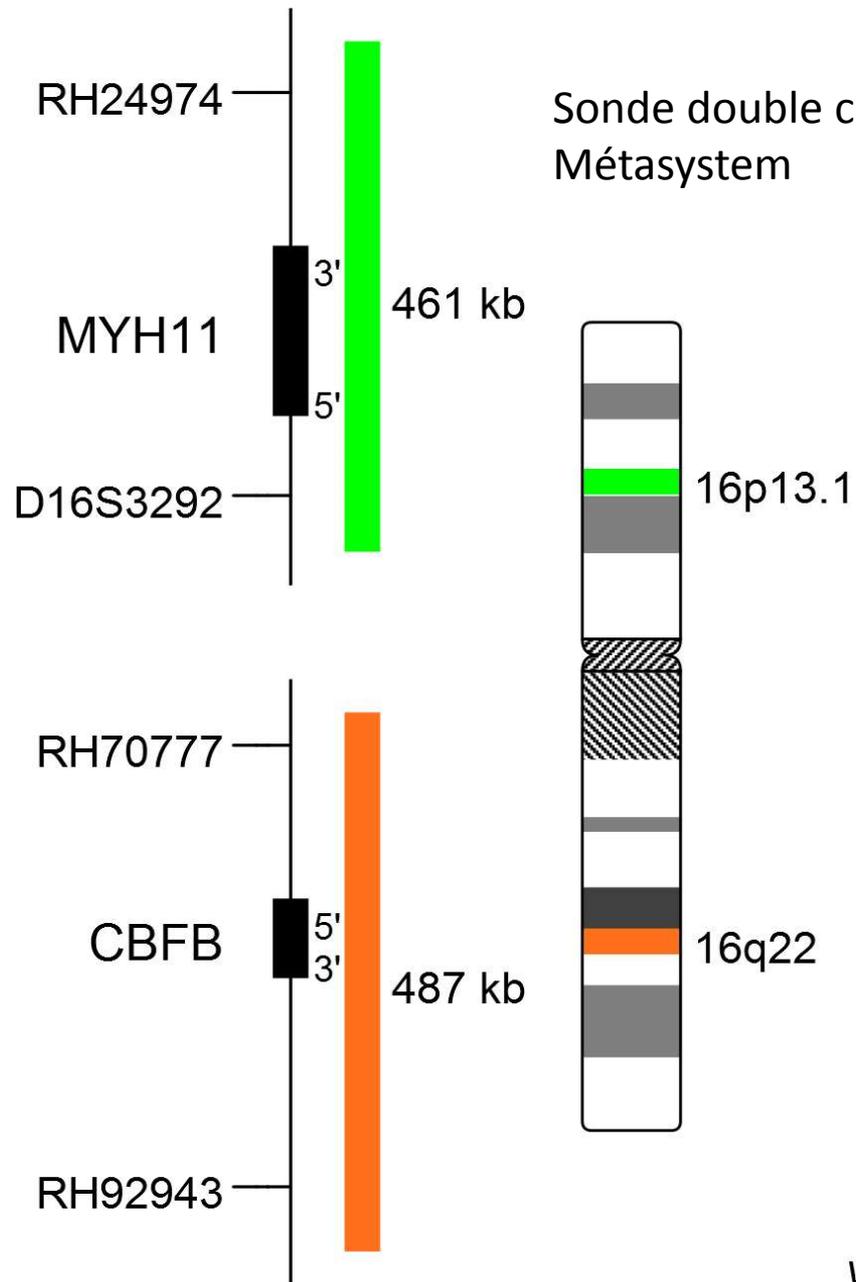
Métaphase : 1

X: Y:

Résultat :

Discordance

- F+ Bio Mol ou F- FISH CBFb séparation.....
- En bio mol, RT-PCR confirmant le transcrit type E
- FISH sondes double couleur double fusion CFBF et MYH11

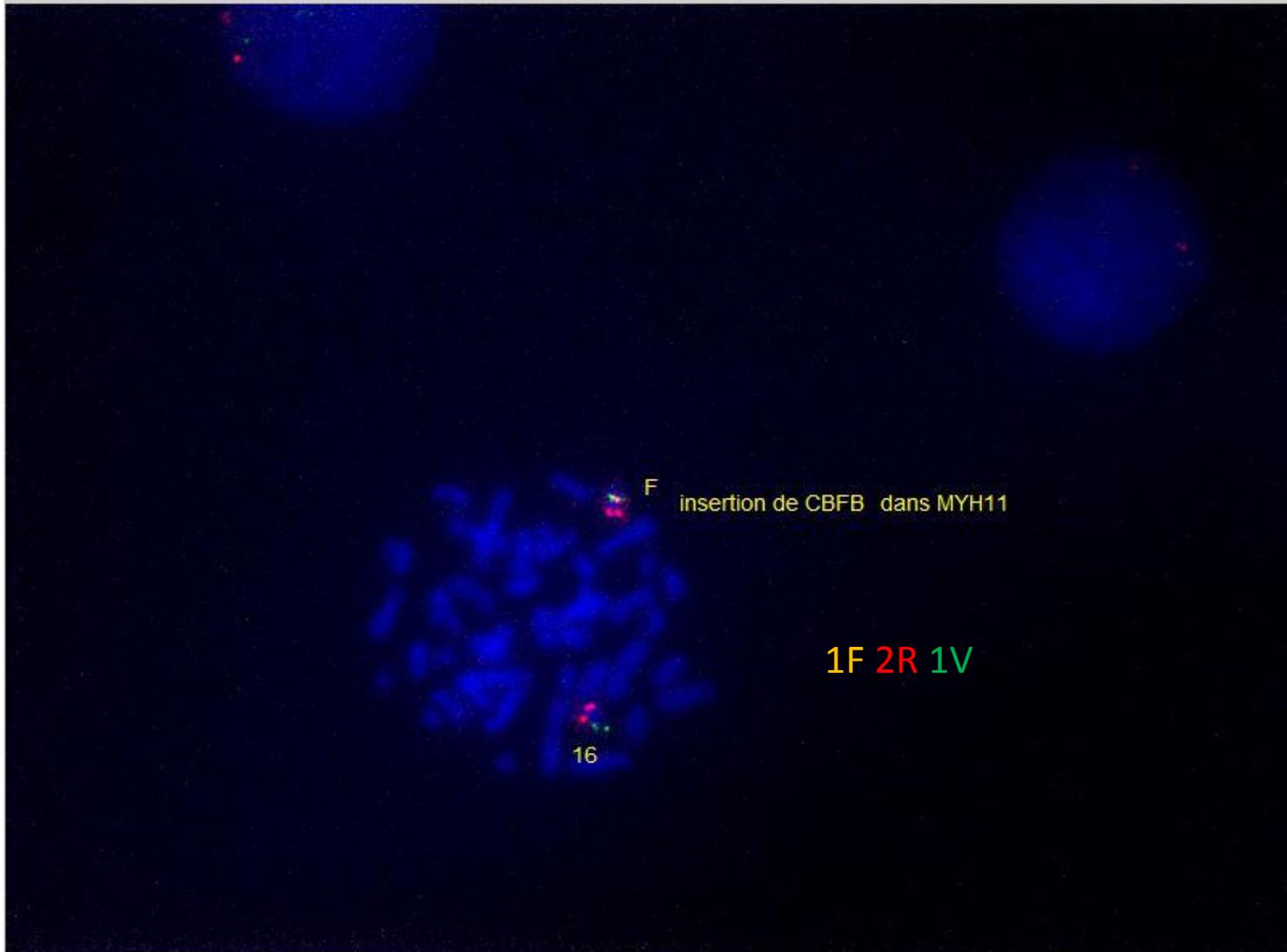


Sonde double couleur double fusion XL plus Métasystem

16p13.1

16q22

v10.1



Nom : 21168

Prénom : 21168

Dossier : 21168F

Date Prev. : 21168

Tissu : Moelle

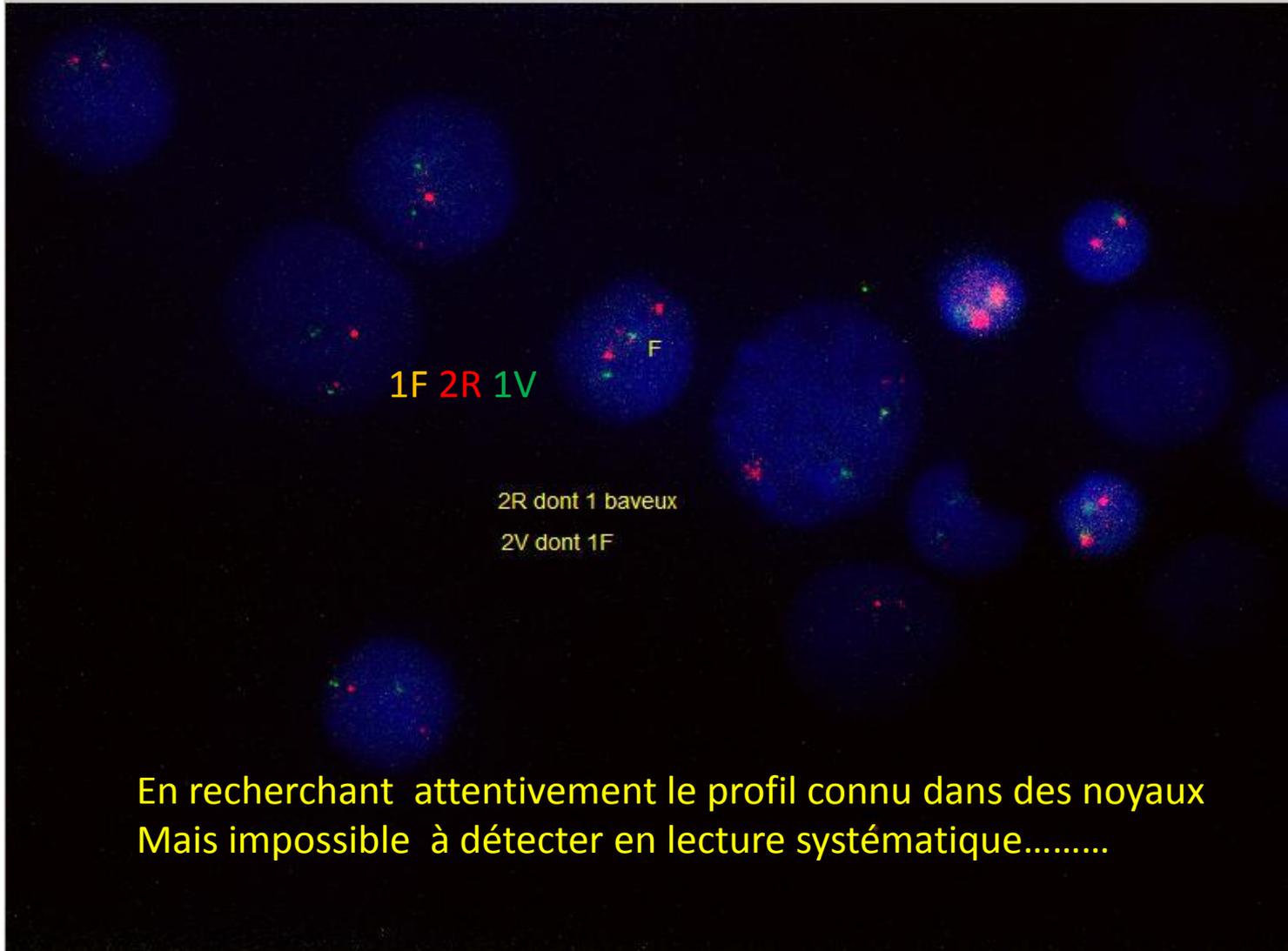
Sonde : CFBF-MYH11

Lame : 1

Métaphase : 18

X: Y:

Résultat :



Nom : 21168

Prénom : 21168

Dossier : 21168F

Date Prev. : 21168

Tissu : Moelle

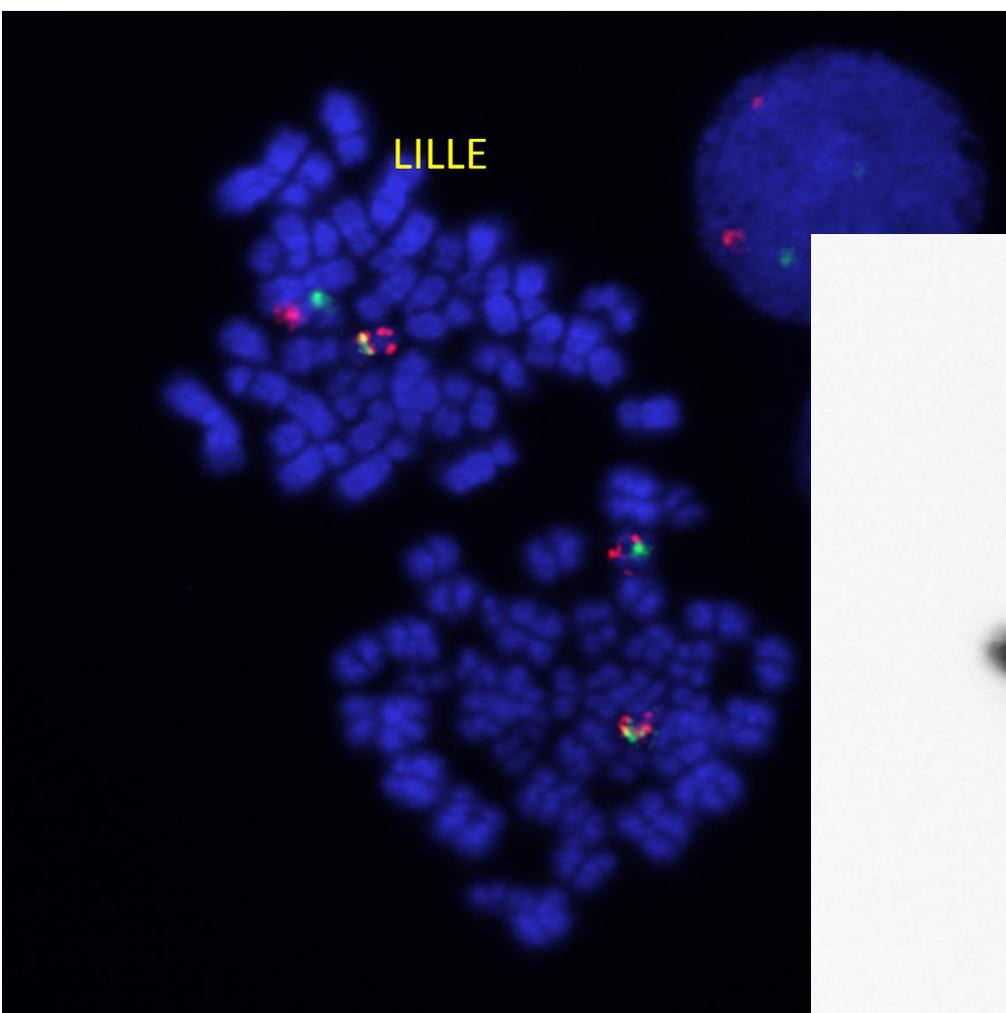
Sonde : CBF1-MYH11

Lame : 1

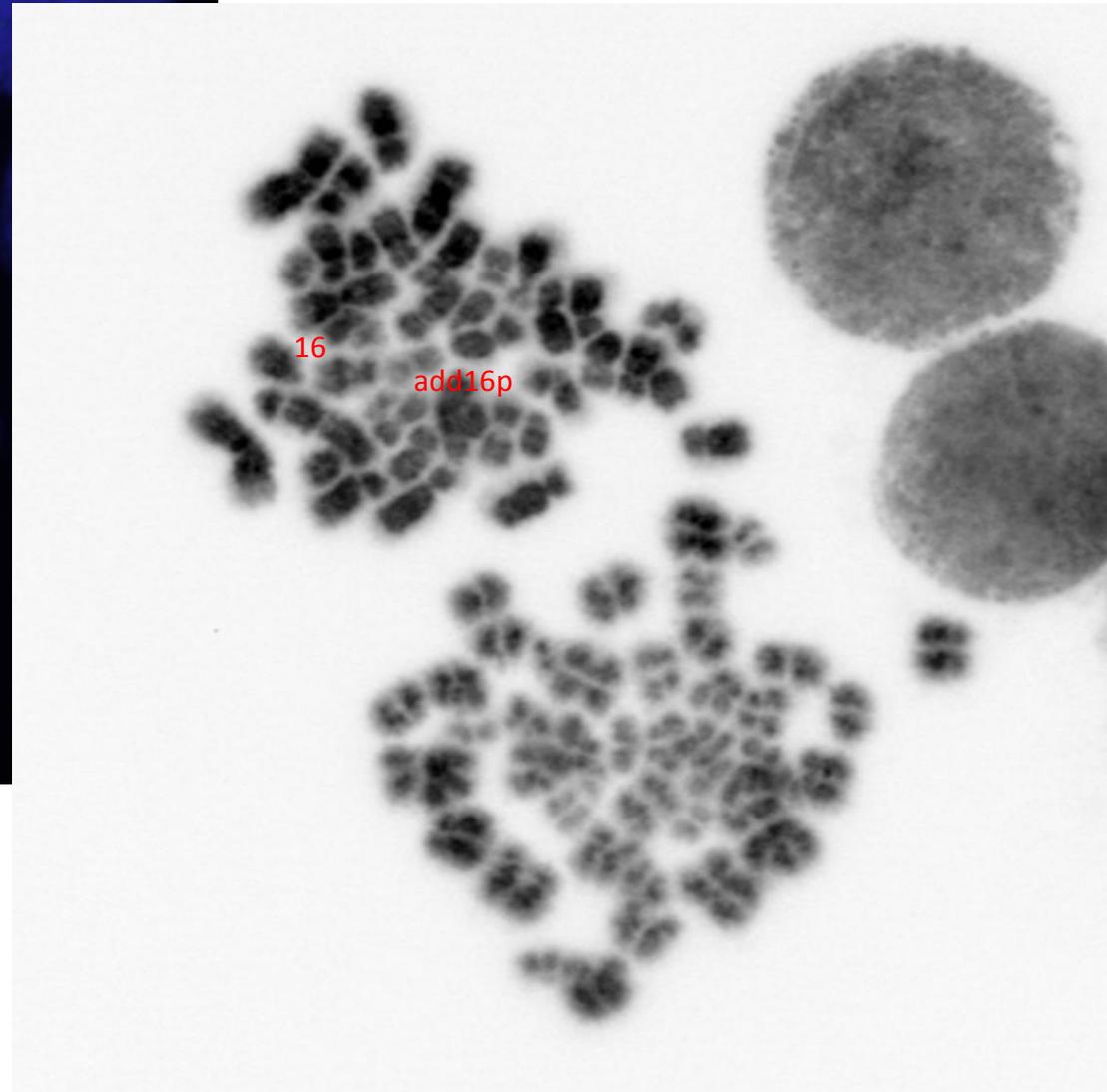
Métaphase : 15

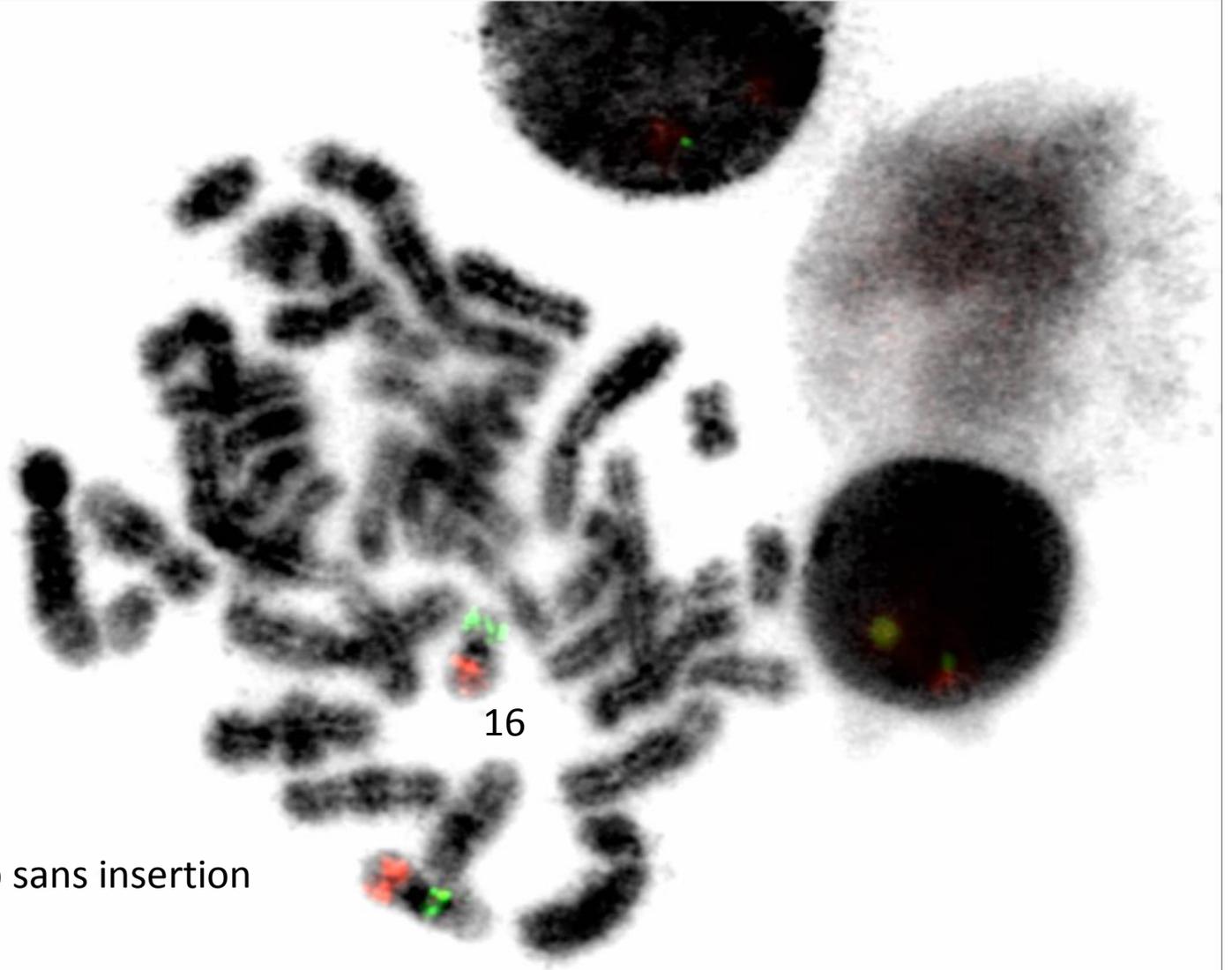
X: Y:

Résultat :



Insertion de CBFb dans MYH11
Sur add16
14% (au min)

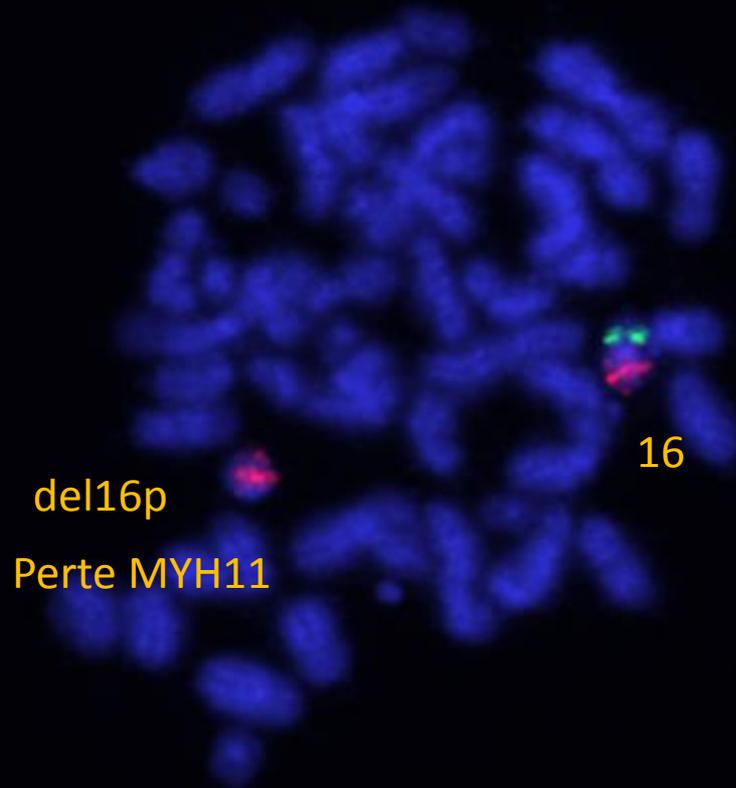




16

add16p

Mais mitose add16p sans insertion
67%



del16p

Perte MYH11

16

Autre sous clone mis en évidence en FISH

del16p

9% mitoses

14% noyaux

EGR1/hTERT et CBFb-MYH11

hTERT

del16p

16

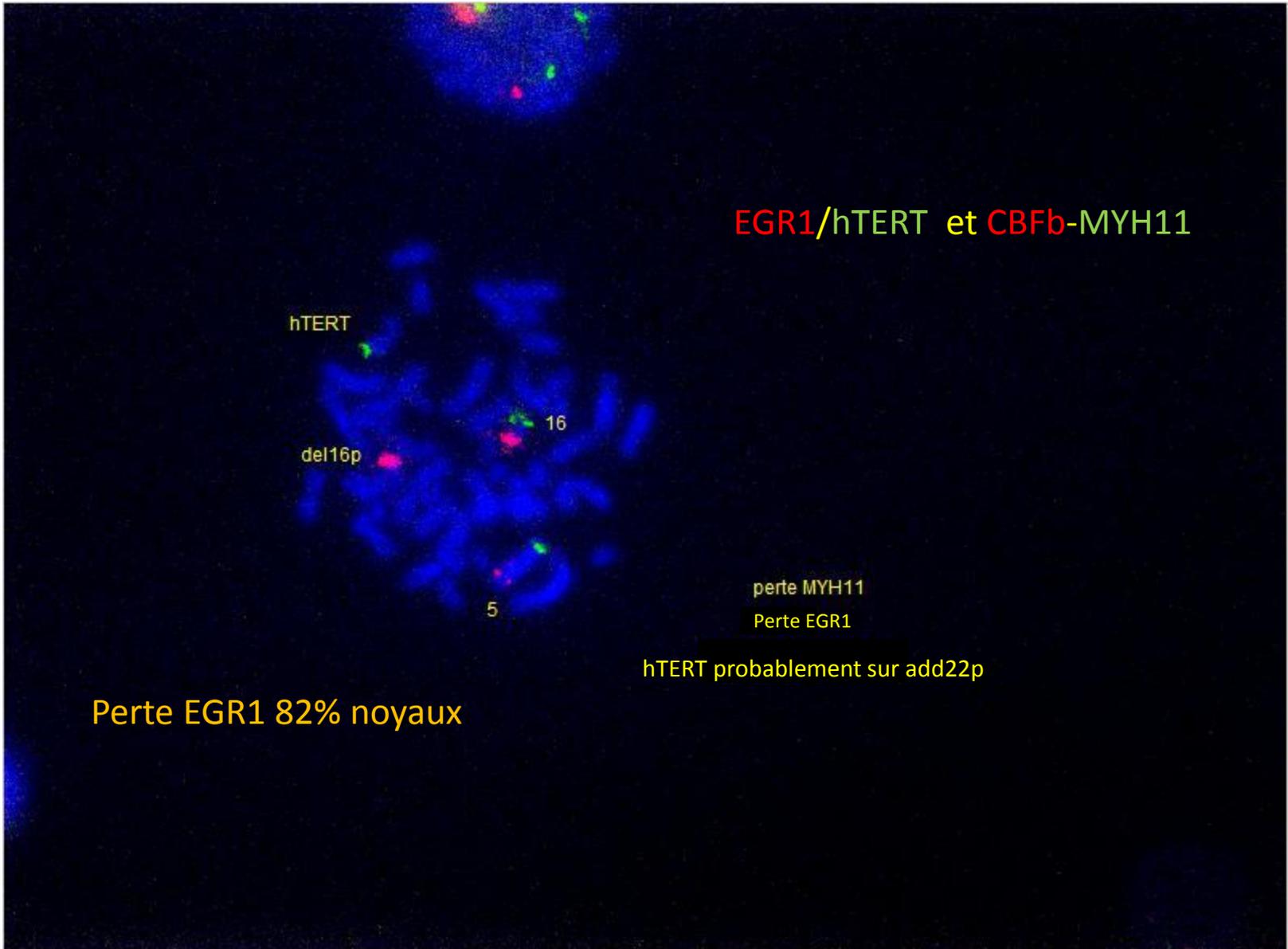
5

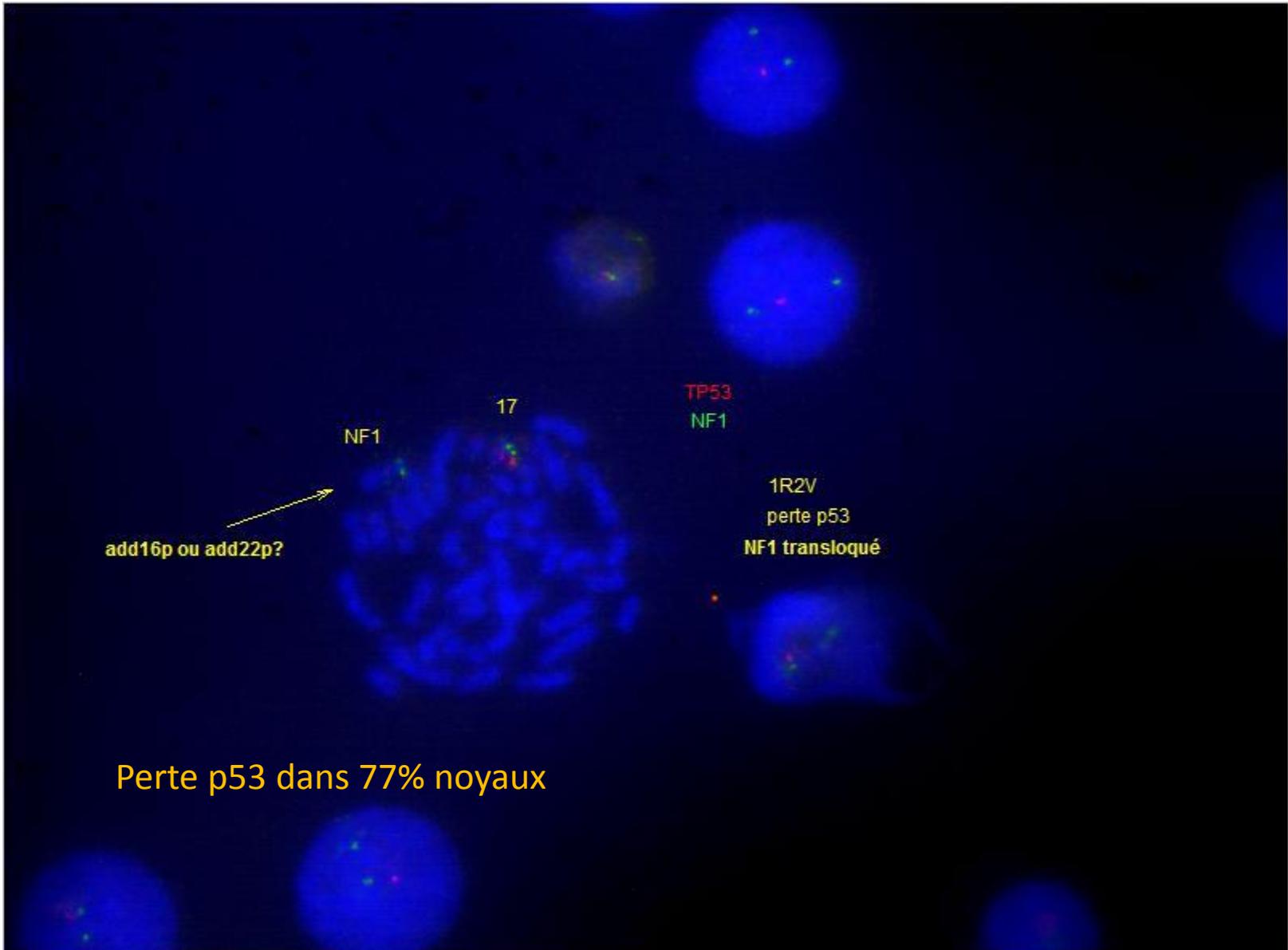
perte MYH11

Perte EGR1

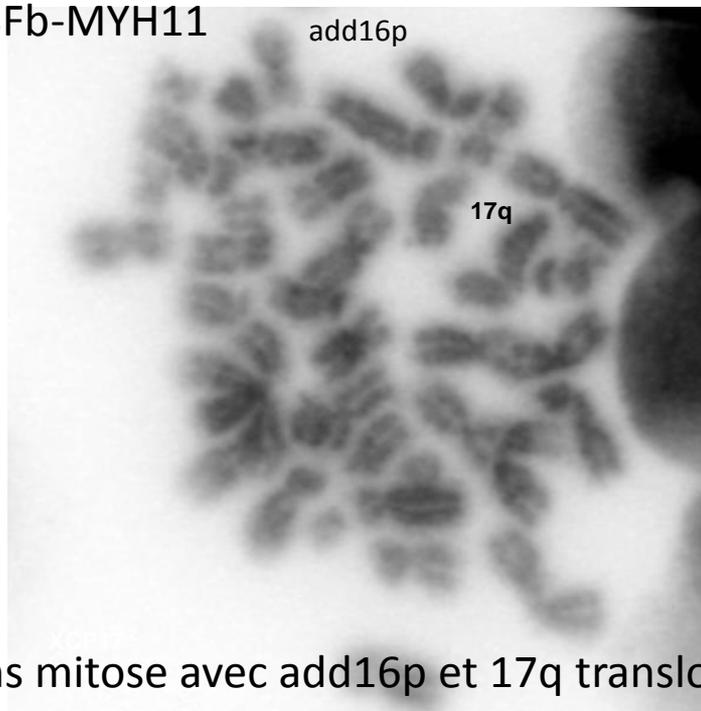
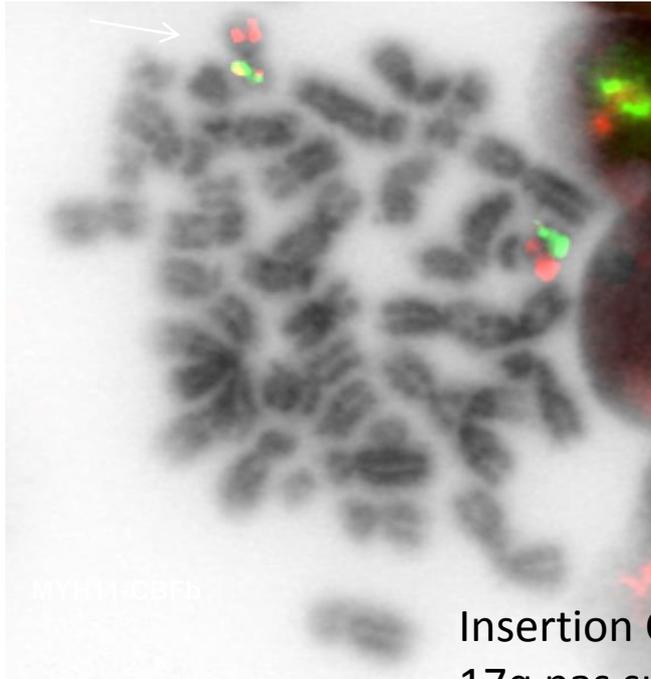
hTERT probablement sur add22p

Perte EGR1 82% noyaux

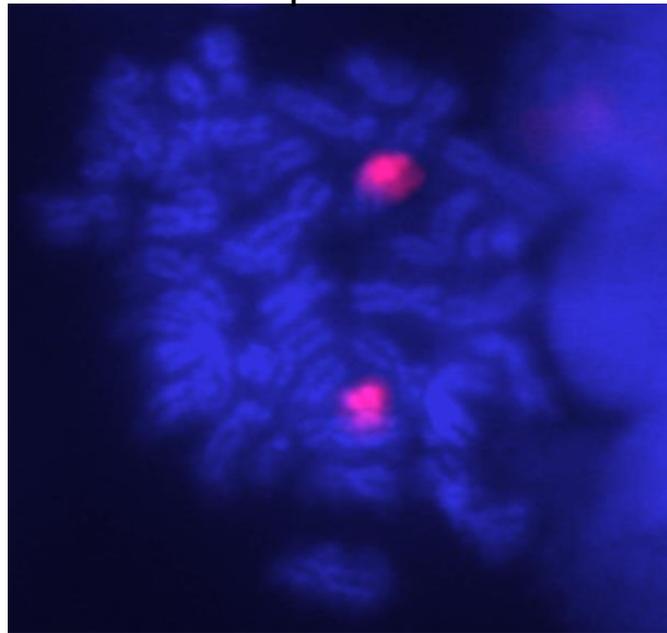
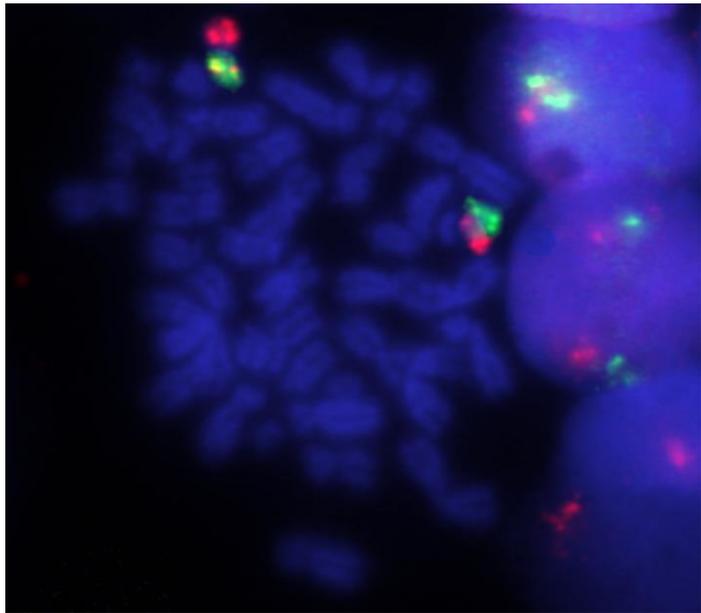




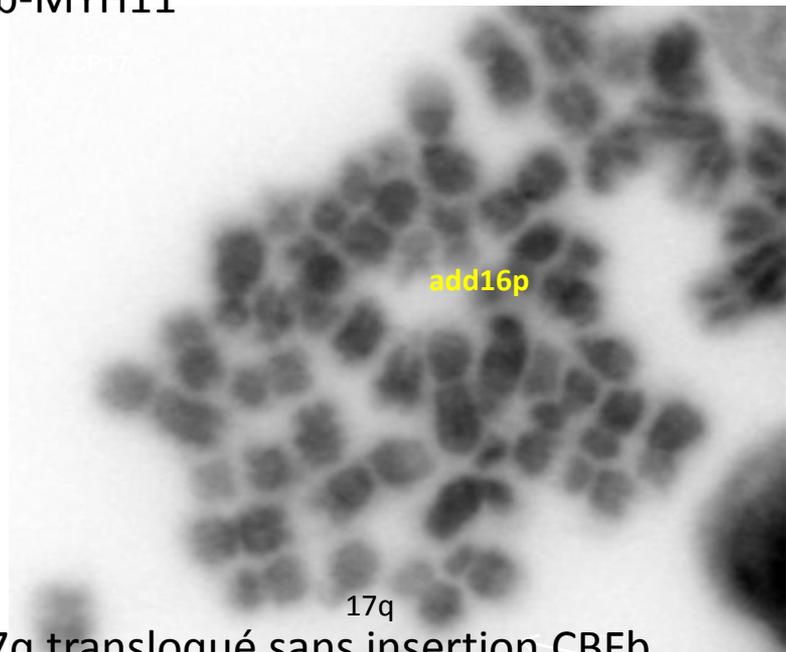
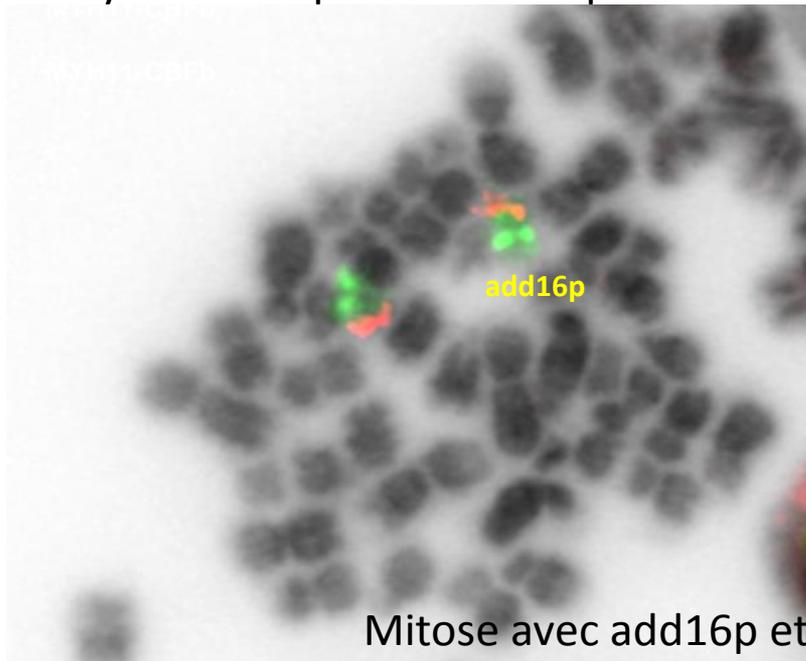
Réhybridation peinture 17 après FISH CBFb-MYH11



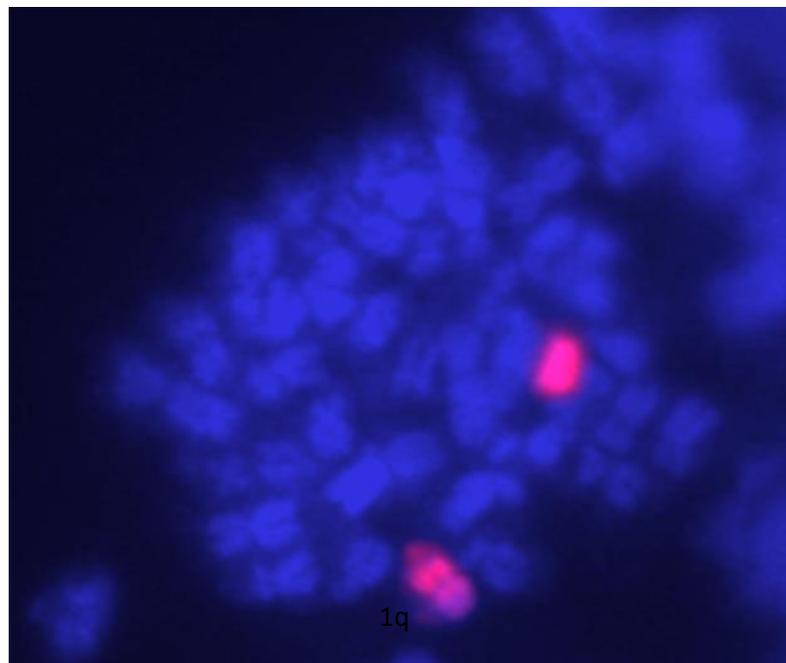
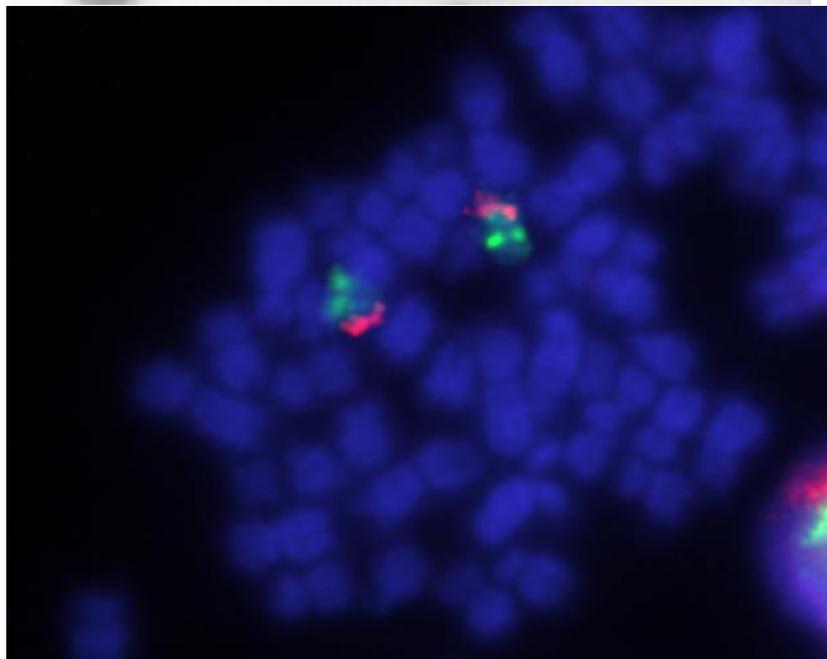
Insertion CBFb dans mitose avec add16p et 17q transloqué
17q pas sur add16p donc sur add22p



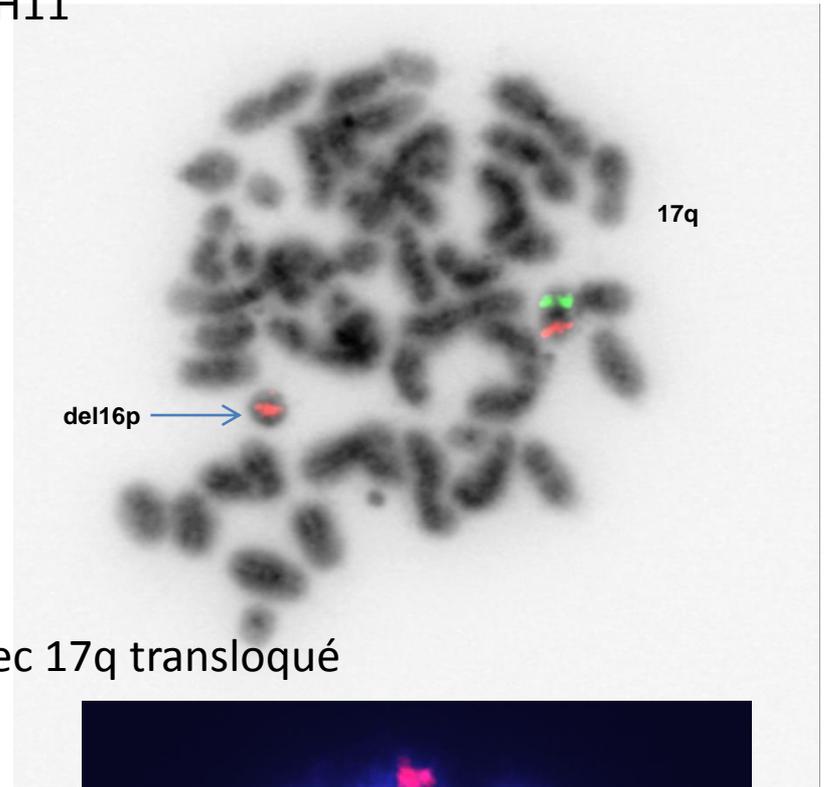
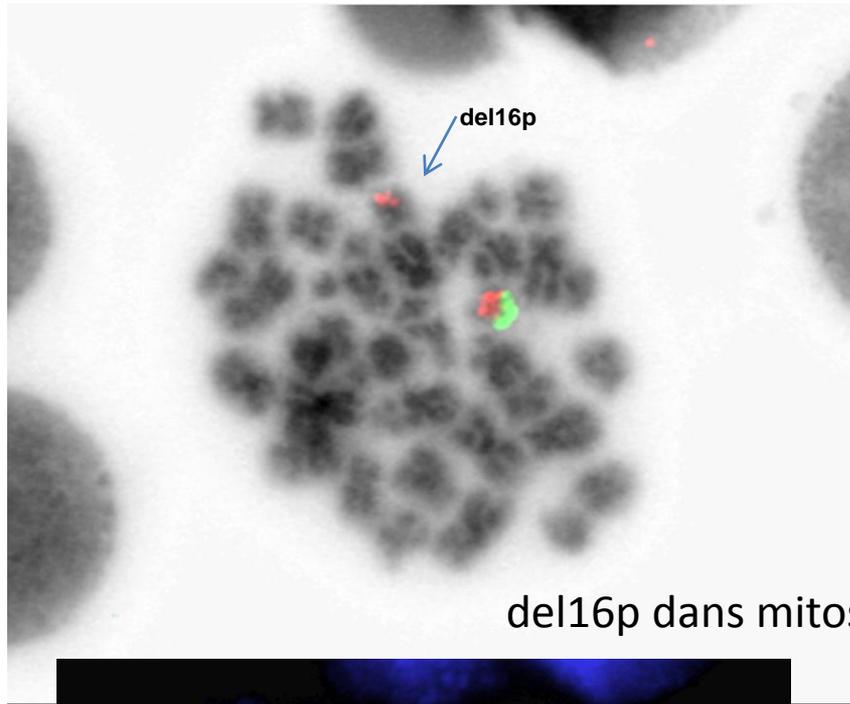
Réhybridation peinture 17 après FISH CBFb-MYH11



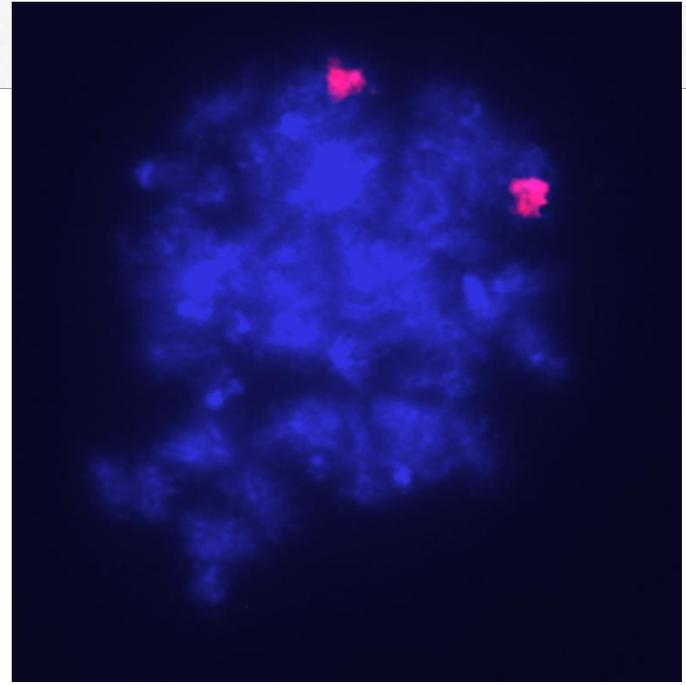
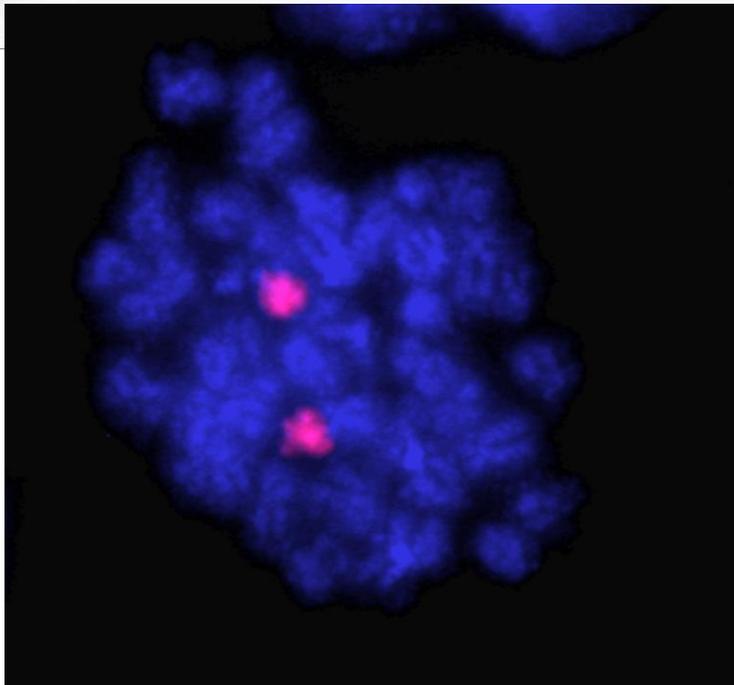
Mitose avec add16p et 17q transloqué sans insertion CBFb



Réhybridation peinture 17 après FISH CBFb-MYH11

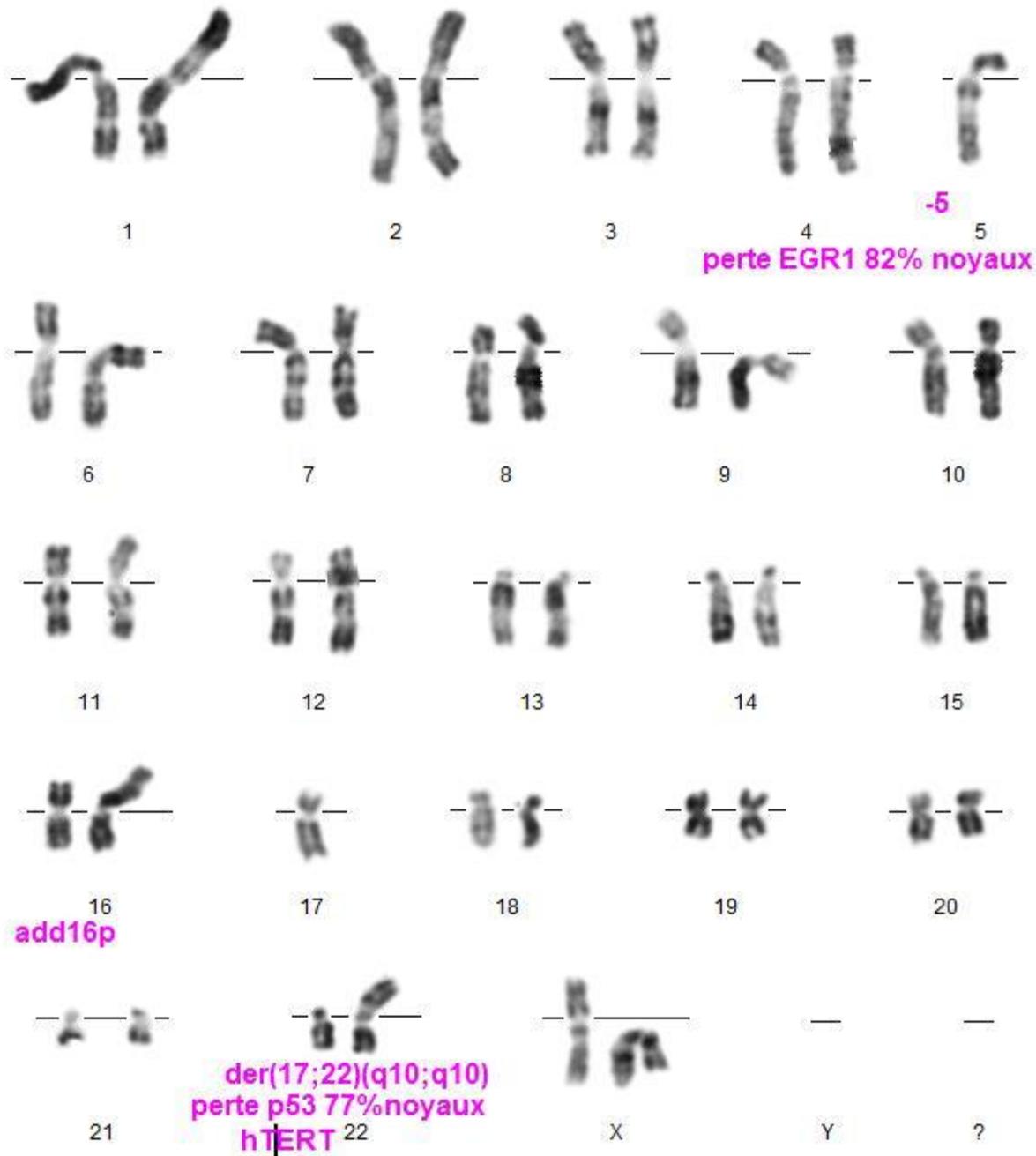


del16p dans mitoses avec 17q transloqué



FISH

- CBFb-MYH11
 - 14% mitoses avec insertion CBFb dans MYH11
 - 67% mitoses avec add16p sans anomalie CBFb-MYH11
 - 9% mitoses avec del16p et perte MYH11 (14% noyaux)
 - 10% mitoses sans anomalie
- Perte EGR1 82% noyaux
- Perte p53 77% noyaux



- **Nouvelle écriture du caryotype :**

44,XX,-5,add(16)(p13),der(17;22)(q10;q10)[12]/46,XX[2]

- **Un sous clone (14%) avec insertion CBFb dans MYH11**

Visible qu'avec sonde Double Fusion

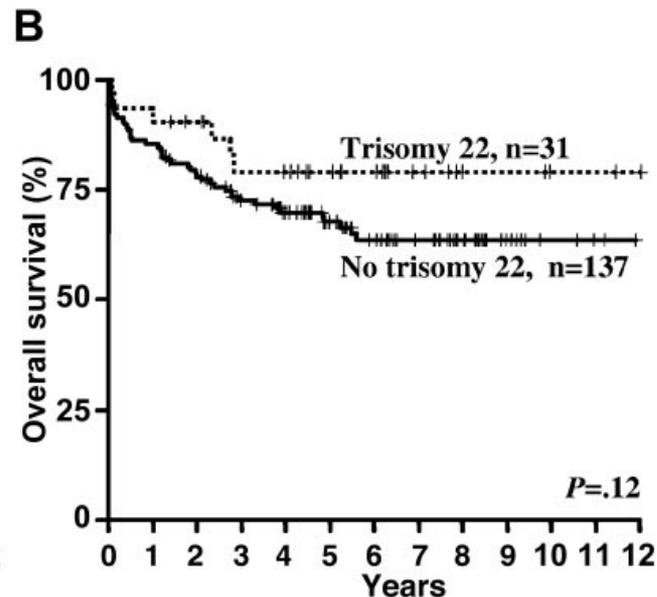
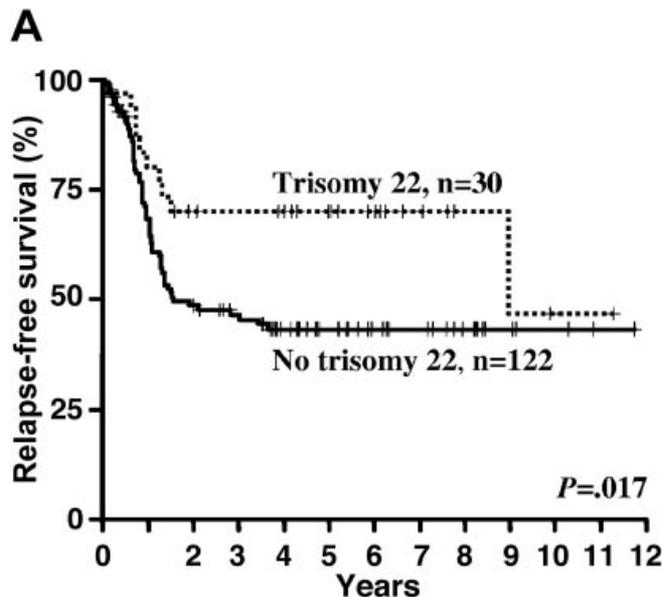
Seulement dans les métaphases

Difficile à détecter en FISH de routine

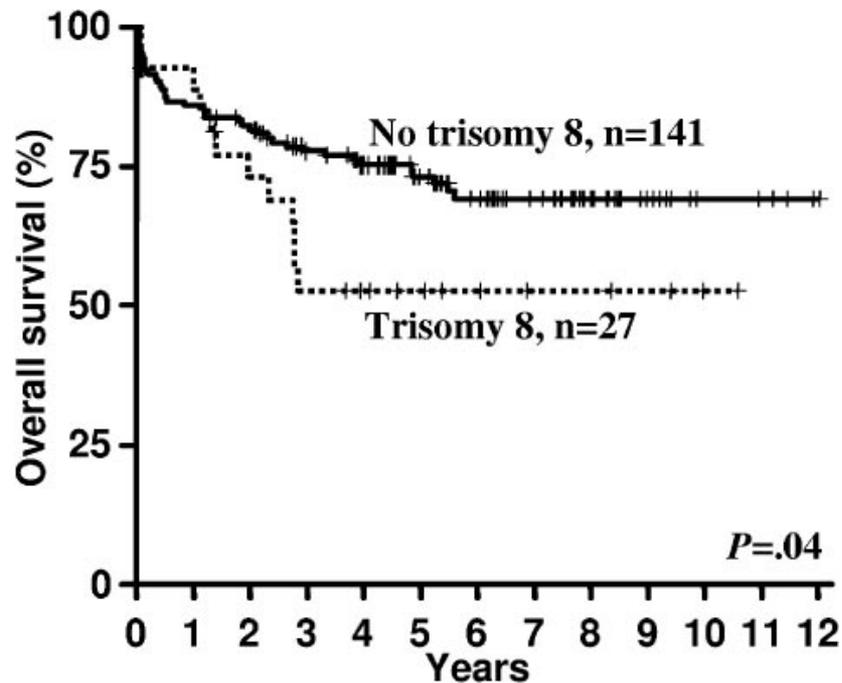
- **6 insertions rapportés dans la littérature**
 - 4 du bras court dans le bras long (2 visibles qu'en FISH)
5'CBFB-3'MYH11 en 16q
 - 2 du bras long dans le bras court (Audrey en 2014 ,
l'équipe de Brest en 2017)(visibles qu'en FISH)
5'CBFB-3'MYH11 en 16p

Anomalies 2ndaires Inv(16)/t(16;16)

- Rapportée comme favorable quelle que soient les a. additionnelles
- Paschka *AML-SG Blood, 2013;121:170-7*
 - 168 LAM avec inv(16) ou t(16;16)
 - 65 avec anomalie 2ndaire (39%)
 - +22 (31) RFS et OS augmentées



- +8 (27) OS diminuée
- 7q- (9) pas d'impact (CR, RFS, OS)
- Autres (10)



- **Inv(16)/t(16;16) et caryotype monosomique**
- Rien retrouvé dans la littérature
- Ici caryotype complexe 5q-, 17p- et monosomique avec rechute à 5 mois
- Caryo monosomique avec inv(16) très rares
 - 1 autre cas en 13 ans : 5q-, 7q-, 17p-, der(16)t(13;16)
- A étudier au niveau national ?

- **CBFb-MYH11 comme anomalie 2ndaire?**
- Mutation fondatrice dans la Cs hématopoïétique
- > Cs préleucémiques avec blocage de la différenciation.
- Mutations coopératrices +++R TK (KIT, FLT3 ou NRAS)
- > Emergence des cellules leucémiques
- Dans la littérature, coexistence de BCR-ABL et Inv(16) :
MD Anderson : 10 cas dont 9 avec chronologie des a. génétiques (Am J Hematol 201792:520–8)
 - 7 LMC en Phase Blastique BCR-ABL (p210) puis Inv (16)
 - 1 LAM avec BCR-ABL (p190) et Inv(16) simultanées
 - 1 LAM avec Inv(16) puis BCR-ABL (p190)

Pronostic défavorable