

EEQ Hématologie 2018

45 inscriptions
45 participants (*43 en 2017*)
sur 49 labos francophones (92%)

Notation sur 20

Marie-Agnès Collonge-Rame

Sandra Fert-Ferrer

Antoine Ittel

Isabelle Radford

Cas clinique

Homme de 46 ans. Suspicion de leucémie aiguë suite à la mise en évidence d'une pancytopenie sur une NFS réalisée pour asthénie.

NFS : GB=1,05 G/L, Hb = 9,7g/dL, VGM = 96 fL, Plq = 53 G/L

Myélogramme:

Densité cellulaire grade 2, lignée mégacaryocytaire inférieure à la densité cellulaire, lignée érythroblastique = 29%.

Présence de 53% de blastes de grande taille, à rapport nucléo-cytoplasmique moyen, à chromatine fine et nucléolée. Leur cytoplasme est basophile et souvent très granuleux.

Aspect morphologique compatible avec une leucémie aiguë myéloïde (LAM1 selon la classification FAB).

Immunophénotypage :

CD19: 3%, CD10: 0, CD4 : 1%, CD7: 62%, CD13: 100%, CD33 : 100%, CD117 : 79%,
CD34+/CD13+ : 82%, CD34+/CD117+ : 79%, CD34+ : 87%, HLA-DR : 99%, CD56 : 98%

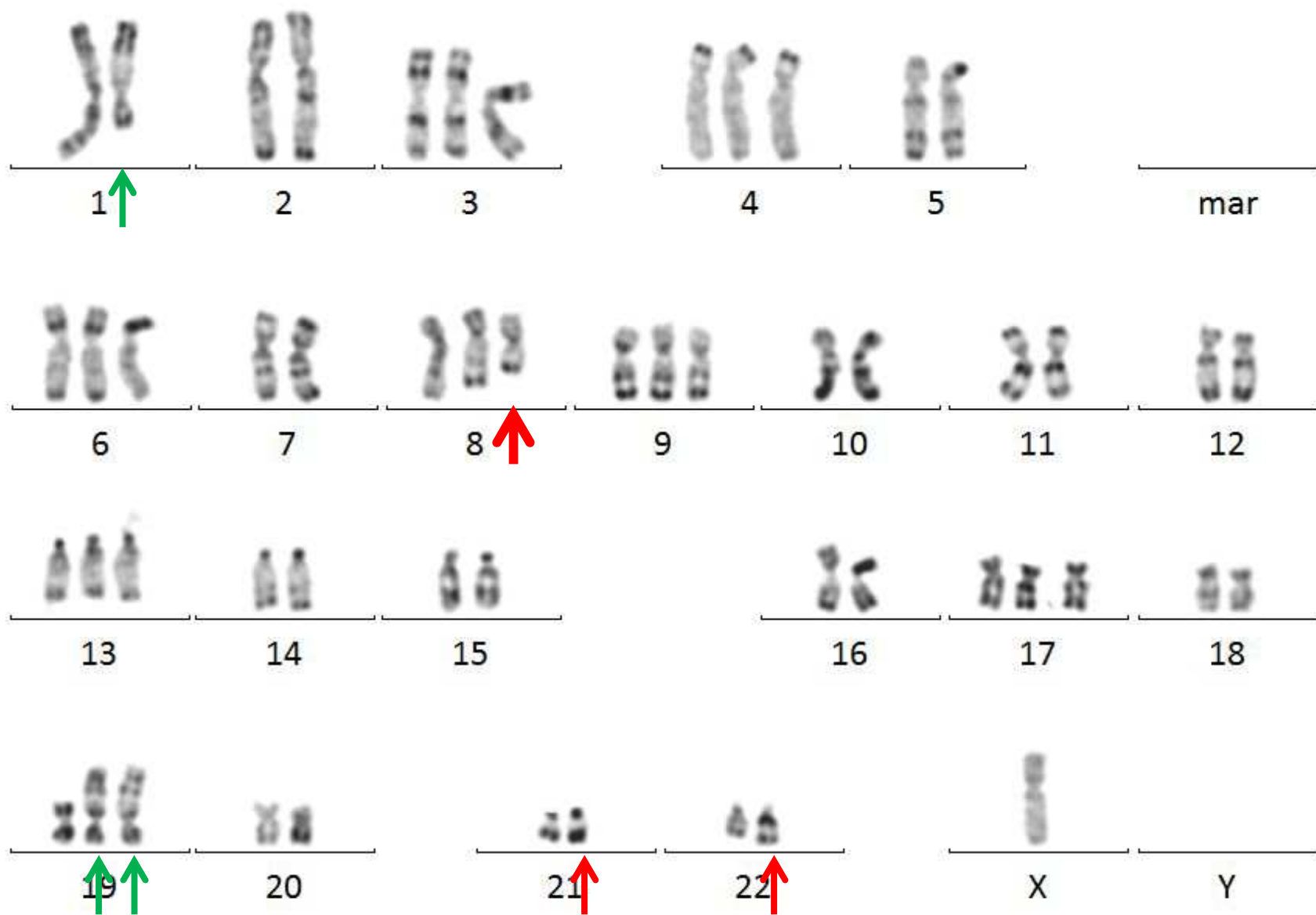
Conclusion : L'analyse est réalisée sur une zone « blastes » hypo-CD45 représentant 46% du contingent cellulaire acquis. Présence de cellules blastiques dont le phénotype est compatible avec le diagnostic de prolifération de type myéloïde.

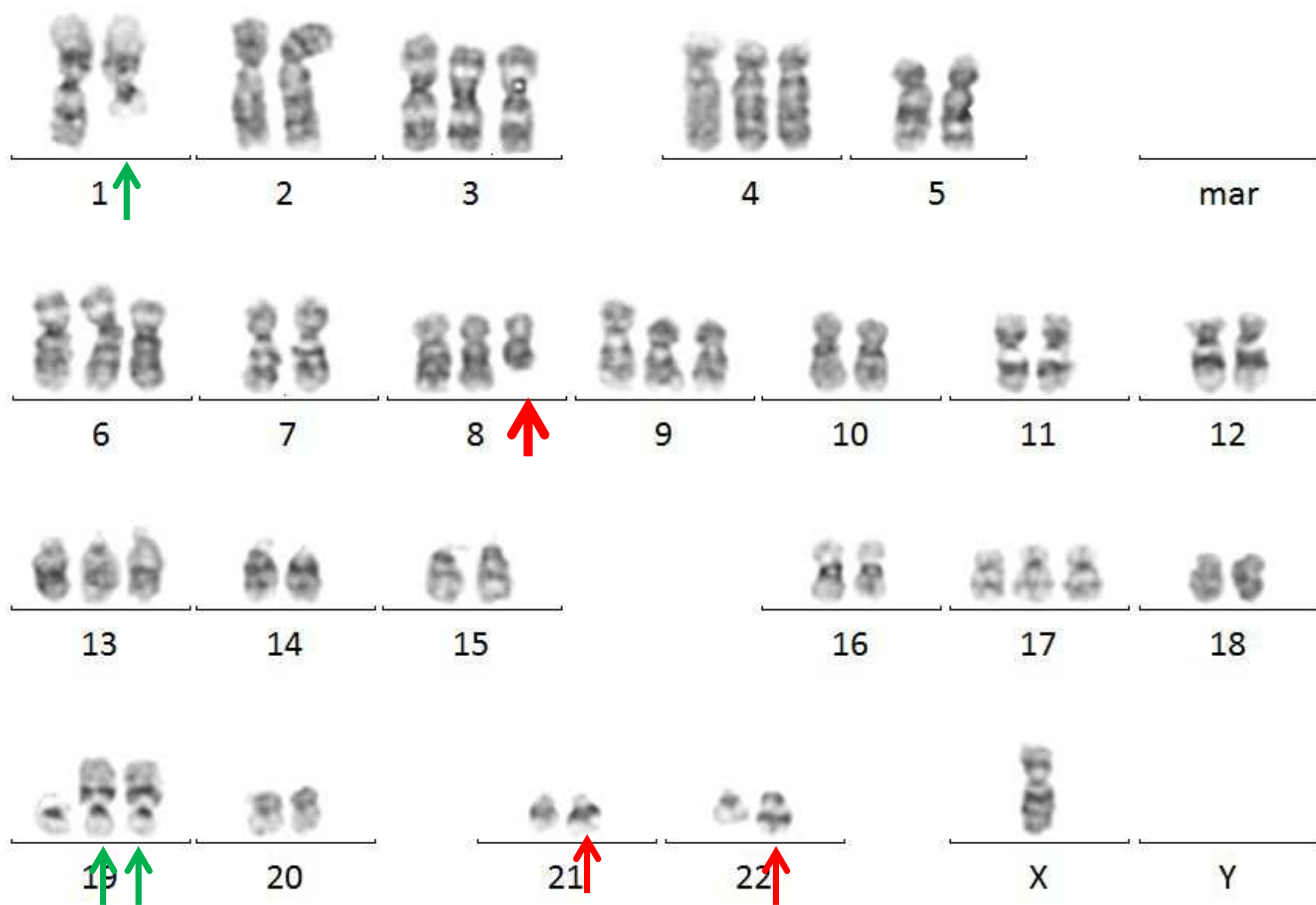
Caryotype :

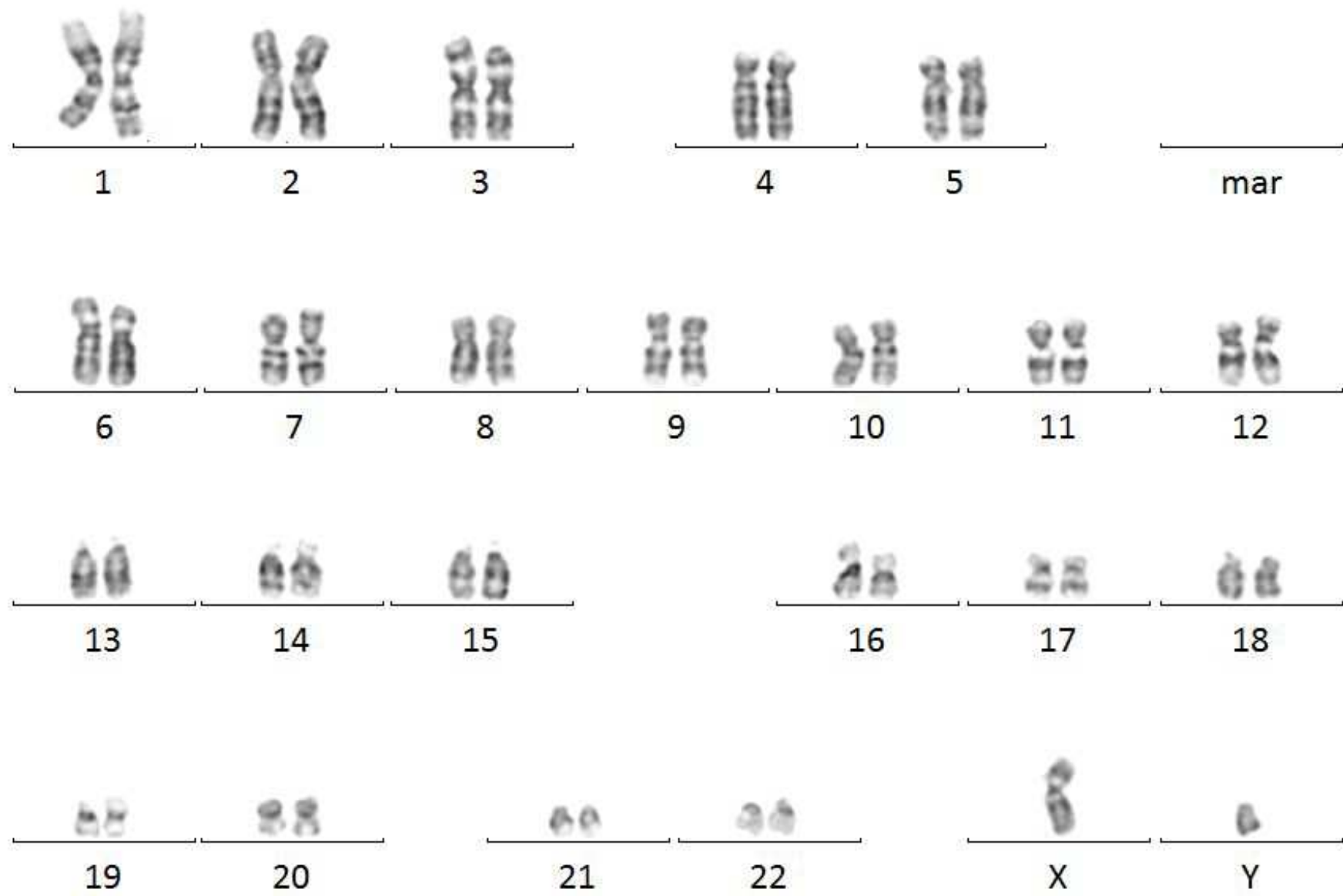
Tissu : Moelle osseuse

Culture : 24H avec synchronisation

Dénaturation : RHG et GTL







Grille de notation

- Partie FISH (**2 points**)
malus si choix sonde inapproprié
- Partie descriptive (**6,25 points**)
formule juste et bien écrite (ISCN 2016) 4pts
description (conclusion) 2,25 pts
- Partie analytique (**5 points**)
détection des anomalies
- Interprétation (**3,75 points**)
possibilité de malus sur le pronostic
- Classement (**3 points**)
malus si non respect des consignes
- Notation sur 20

Questionnaire :

Informations générales (non notées)

- Difficulté à importer les images:
3/45 labos, 1/45 sans réponse
- Difficultés à exporter les images :
1/45 labos (sans difficulté à l'importation)
- Nombre mitoses analysées :
10 pour 44/45 centres, 5 pour 1 centre (uniquement les R)
- Nombre de caryotypes établis :
10 pour 44/45 labos, 5 pour 1 centre (uniquement les R)

A partir de l'EEQ 2019 analyse de 10 mitoses:
non respect malus de -0,5

Partie FISH (2 points)

- **FISH nécessaire (non noté)**

Oui 45 /45 labos

Non 0/45 labos

- **Choix de la sonde** (1 point) (*malus possible , -0,5*)

- ***RUNX1-RUNX1T1: 42 labos***

- *TCF3: 20 labos*

- *BCR-ABL: 9 labos*

- *MLL: 8 labos*

- *5q (EGR1 ou CSF1R): 2 labos*

- *MYC: 2 labos*

- *CBFB, MALT1 ou centromère 13/21: 1 labo*

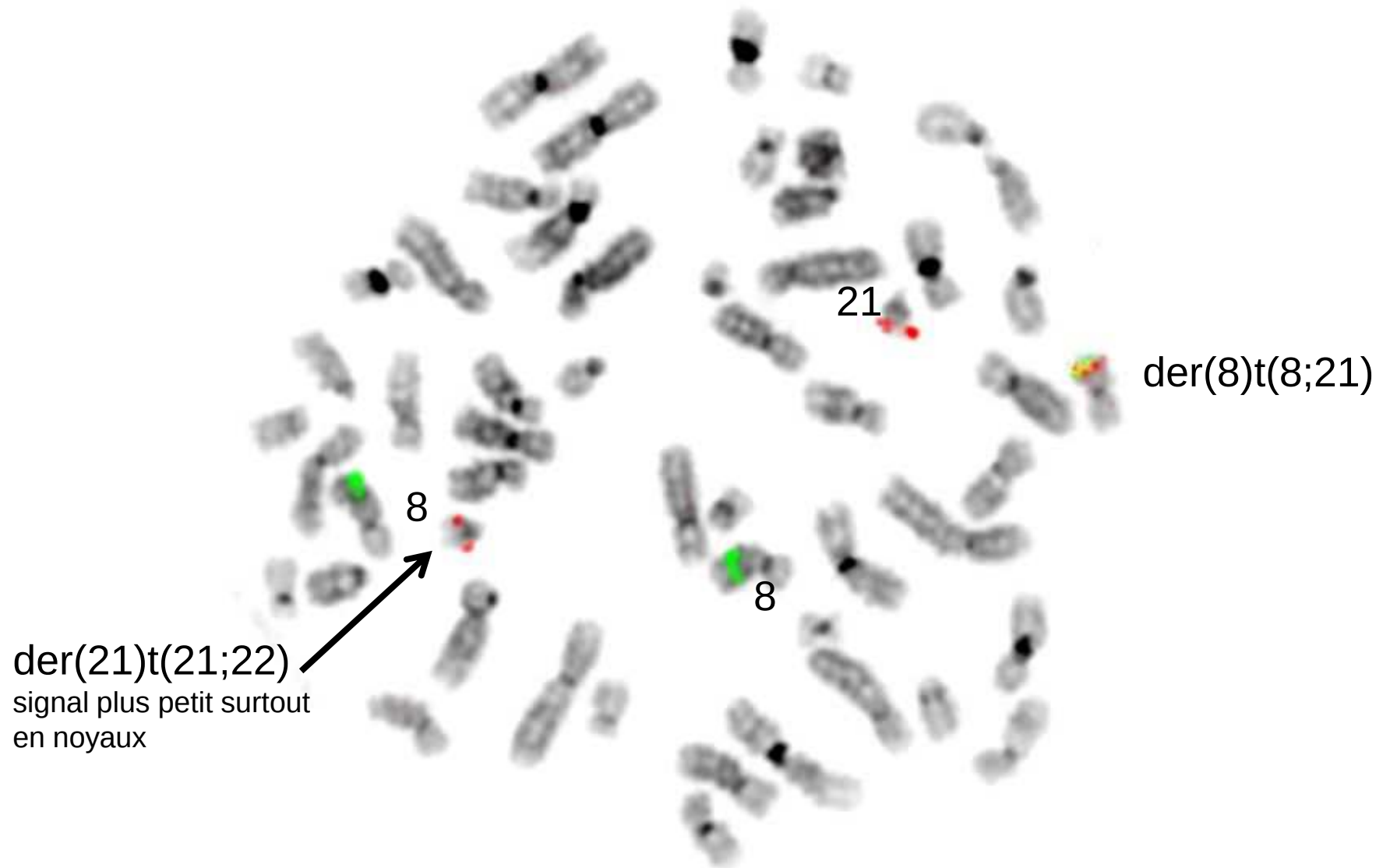
- *peinture 8 et/ou 21 et/ou 22: 5 labos*

- ***RUNX1-RUNX1T1 non demandé: 3 labos → 3 malus***

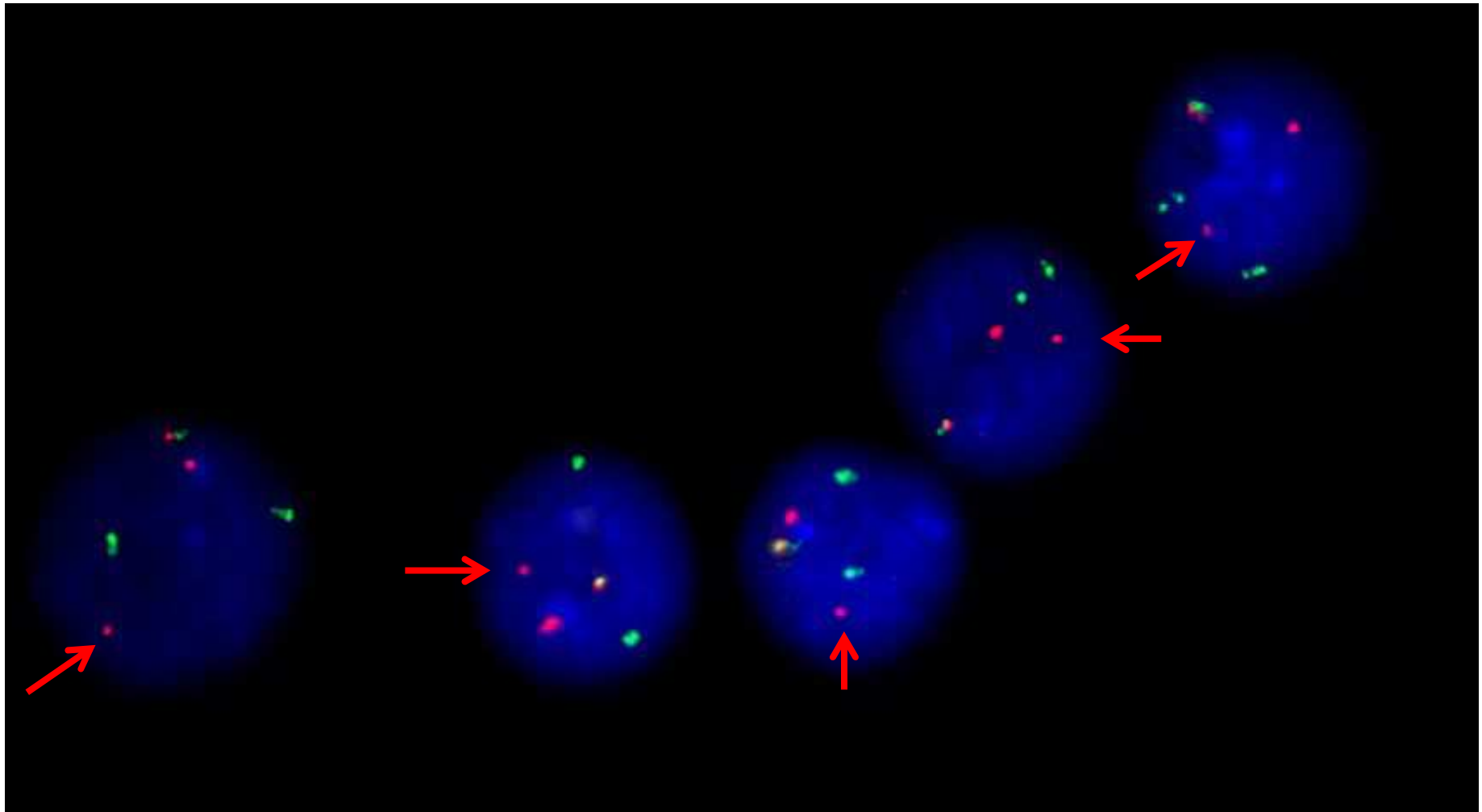
- *TCF3 + MLL: 2 labos (dont 1 résultat FISH TCF3-PBX1 inventé alors qu'il n'y avait pas d'image)*

- *TCF3: 1 labo*

FISH RUNX1(R)-RUNX1T1(V)



FISH RUNX1(R)-RUNX1T1(V)



- **Justification FISH cohérente** (1point)

Cohérence pour 45 /45

OUI (45 labos)

- Préciser l'anomalie: 23
- Valeur pronostique : 4
- Préciser l'anomalie + valeur pronostique: 16
- Préciser l'anomalie + discordance clinico-biologique: 1
- Préciser l'anomalie + qualité insuffisante : 1

NON (2 labos)

- anomalie spécifique : 1
- Autre: 1

Rmq: 2 centres ont répondu à la question « pourquoi » pour le oui et pour le non -> ne pas répondre aux 2 options

Partie analytique (5 points)

Anomalie critique détectée (3 points) : 42 /45
→ 3 malus (-1)

Autres anomalies détectées (2 points) :

- complètement : 36/45
- partiellement: 5/45

Anomalies	Points attribués
t(8;22;21) der(8)t(8;21)(q22;q22) et der(21)t(21;22) et der(22)t(8;22)	3
der(8)t(8;21),add(21),add(22) ou der(22)t(8;22) ou der(21) non vu	2,5
der(8)t(8;21) [der(21) et der(22) non vus]	2
t(1;19)(q23;p13),+der(19)t(1;19)	1
add(1q) et +19,der(19)t(1;19)x2 ou +der(19)t(1;19)	0,75
add(1q) et +19,add(19)(p)x2 ou +add(19)	0,5
un seul der(1)/add(1) ou der(19)/add(19)	0,25
-Y,+3,+4,+6,+8,+9,+13,+17	1 avec -0,25 à chaque erreur
ins(2;?)(q12-13;?)	bonus +0,25

Formule attendue

53,X,-Y,t(1;19)(q23;p13),+3,+4,+6,+8,
t(8;22;21)(q22;q11;q22),+9,+13,+17,+der(19)
t(1;19)[8]/46,XY[2].ish der(8)t(8;21)(RUNX1T1+,
RUNX1+),der(21)t(21;22)(RUNX1+,RUNX1T1-),
der(22)t(8;22)del(8)(q22q22)(RUNX1T1-,
RUNX1-)[2].nuc ish(RUNX1T1,RUNX1)x3
(RUNX1T1 con RUNX1x1)[20/22]

Rq: il est possible de faire figurer la trisomie 8: +8(RUNX1T1+)

Partie descriptive (6,25 points)

Anomalies détectées: **Caryotype** + FISH

juste (3 points)

bien écrite (1point), selon les règles de l'ISCN 2016

Conclusion: partie descriptive (2,25 points)

Partie descriptive ISCN 2016 (4/6 points)

Avec formule FISH

Formule juste (3 points) : **10/45**

Erreurs principales :

der(8)t(8;21) en mar (3 cas)

der(19)t(1;19) en mar, t(1q;19q)

der(22) en mar

der(21) non vu

Présence d'un Y et -20 (2 cas, un homogène et un en composite)

der(18) décrit par 3 centres : non pénalisé

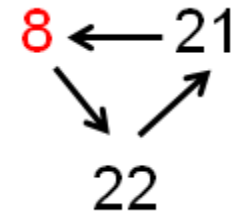
utilisation du dim pour un signal splité

Formule bien écrite (1 point) : 9/45

Erreurs principales :

Caryotype :

- ordre des anomalies (cf. ISCN 2016 p50)
- écriture d'un translocation équilibrée à 3 chromosomes
- écriture d'un der (pour le 18)



FISH métaphasique :

- une translocation déséquilibrée à 3 chromosomes s'écrit sous forme de 3 dérivés d'une translocation 2 à 2 (ISCNp104)
- Ordre des sondes pter → qter

FISH interphasique :

- (RUNX1T1x3,RUNX1x3) au lieu de (RUNX1T1,RUNX1)x3
ISCN 2016 p109

Conclusion

Partie descriptive selon les principes notation CQE (2,25 points)

La conclusion devait comporter

Pour le caryotype :

Nombre de mitoses analysées (0,25)	: 42/45
Nombre de mitoses anormales par clone (0,25)	: 42/45
Nombre modal de chaque clone (0,25)	: 43/45
Description en toutes lettres des anomalies avec points de cassure et bras courts ou longs (0,5)	: 31/45

Pour la FISH :

Type de sonde utilisée (0,5)	: 39/45
Nombre de métaphases analysées (0,25)	: 40/45
Nombre de noyaux analysés (0,25)	: 40/45

Partie interprétation (3,75 points)

✓ **Conclusion claire** (1 point) : 38/45

faire passer les informations importantes, pas d'incohérence, pas de dissertation

Rmq: Ne pas utiliser le terme de caryotype complexe en présence d'une t(8;21) mais présence d'anomalies additionnelles ou secondaires (cf ELN) → risque d'ambiguïté

✓ **Gènes impliqués** (1 point) : 42/45

RUNX1T au lieu de RUNX1T1 (1 dossier)

✓ **Diagnostic et compatibilité** (1 point) : 38/45

LAM avec translocation récurrente t(8;21)

✓ **Pronostic correct** (0,75 point) : 41/45

Pronostic défavorable 3 cas, anomalie critique non détectée
→ caryotype complexe (malus de -2)

Pronostic ambigu parfois quand discussion des anomalies secondaires

Exemple de conclusion

Présence d'un clone hyperdiploïde à 53 chromosomes avec dans 8/10 mitoses:

- une translocation t(8;22;21), variante de la translocation t(8;21)(q22;q22), impliquant le chromosome 8 en 8q22, le chromosome 21 en 21q22 et le chromosome 22 en 22q11 ;
- une translocation t(1;19) entre les bras longs d'un chromosome 1 en 1q23 et les bras courts d'un chromosome 19 en 19p13 avec duplication du dérivé 19 de la translocation ;
- des anomalies de nombre : perte du chromosome Y, gain des chromosomes 3, 4, 6, 8, 9, 13 et 17 ;

La FISH avec une sonde RUNX1 et RUNX1T1 double couleur, double fusion retrouve 3 signaux de chaque sonde avec 1 fusion sur le dérivé 8 de la translocation t(8;21), 2 signaux RUNX1T1 sur les deux chromosomes 8 normaux, 2 signaux RUNX1 sur le chromosome 21 normal et sur le dérivé 21 de la translocation, dans les 2 métaphases et dans 20 des 22 noyaux étudiés (91%). A noter, la perte du signal RUNX1T1 sur le dérivé 22 mettant en évidence le caractère déséquilibré de l'anomalie. La translocation t(8;21) variante avec implication des gènes RUNX1 et RUNX1T1 et la trisomie 8 sont donc confirmées par la FISH.

Ces résultats sont compatibles avec les données clinico-biologiques. Au total, ces anomalies sont en faveur du diagnostic de LAM avec anomalie cytogénétique récurrente. La présence du remaniement t(8;22;21) responsable de la fusion RUNX1-RUNX1T1 est une anomalie cytogénétique de bon pronostic selon les classifications OMS et ELN 2017, sans impact des anomalies cytogénétiques additionnelles.

Classement de caryotypes (3 points)

Consignes :

- ✓ 2 caryotypes de chaque clone anormal
- ✓ 1 caryotype sans anomalie (s' il y en a)

Ici : clone anormal dans 8/10 → 3 caryotypes (2 an et 1 n)

soit 1 point/caryotype

Classement de caryotypes (3 points)

Non respect consignes : **10/45** (malus -0,5)

- nb de caryotypes envoyés $\neq$ 3

Si >3 , seuls 3 premiers regardés (risque de non respect des consignes)

4 caryotypes (7 cas),

2 caryotypes (2 cas)

- non anonymisation: 1 cas

Classements justes (1 point / caryo) 3 caryos **27/45**

Erreur d'interprétation: der(8), der(19), der(22) en marqueurs

Erreurs de classement: der(19) à l'envers, inversion der(8) et 16, inversion 14 et 15, inversion 9 et 11

Notes

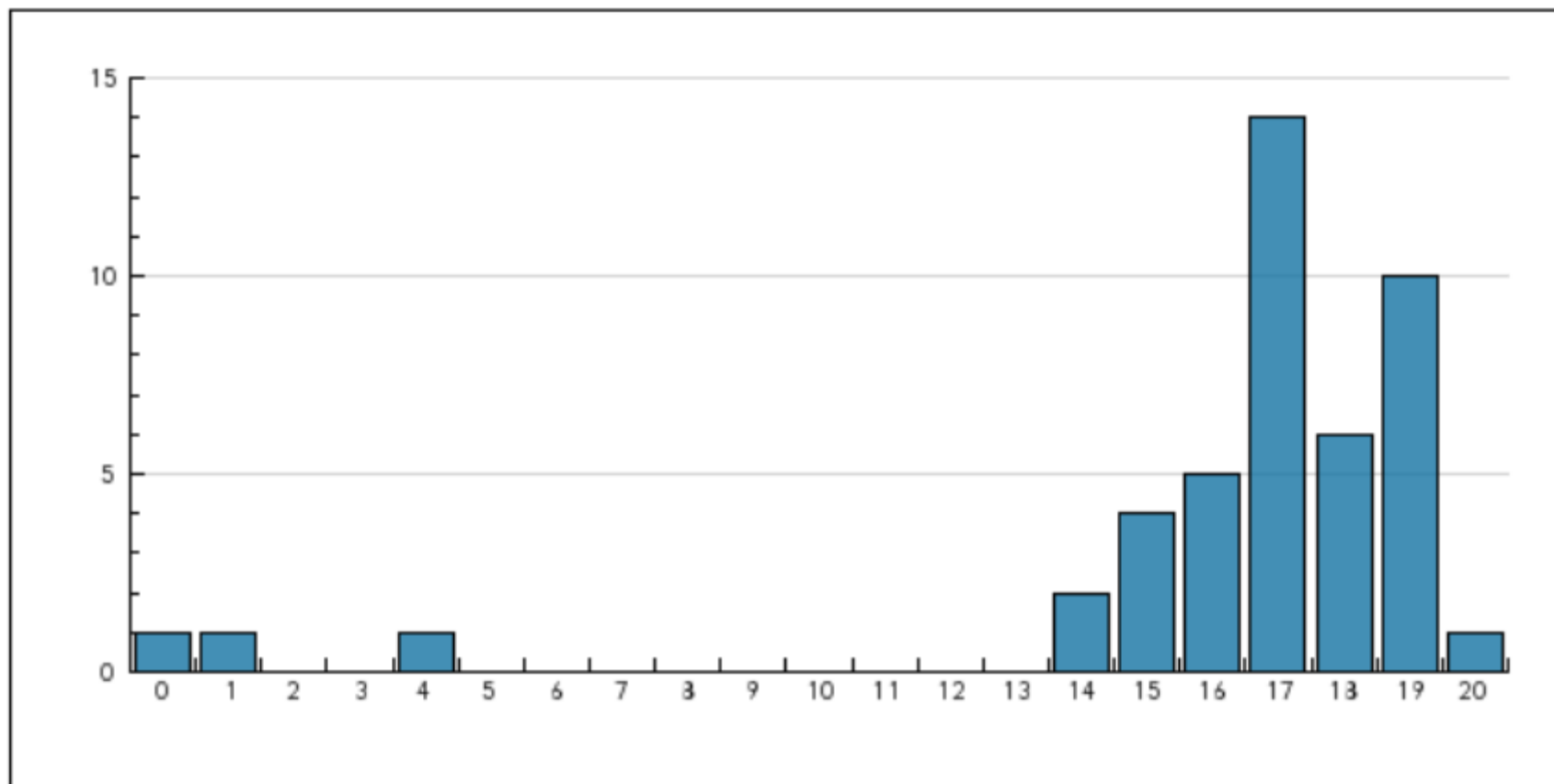
✓ Moyenne globale : 16,62 /20

Groupe 1 : 16,29 Groupe 2 : 16,97

✓ Médiane : 17,62 /20

✓ Min : 0,75 /20

Max : 20 /20



Synthèse Globale

Appréciation : intervalle des notes variable selon le cas (décidé par les experts) :

Très bon	$\geq 18-20$ (17)
Bon	$17 \leq n < 18$ (14)
Moyen	$14,5 \leq n < 17$ (11)
Insuffisant	$10 \leq n < 14,5$ (0)
Très insuffisant	< 10 (3)

Justification de l'interprétation des notes

Dossiers très bon: $\geq 18-20$ en raison de la difficulté

Pas de dossiers jugés insuffisants, car seulement 2 centres avec 14,5 et 14,75 $\rightarrow$ décalage de l'intervalle des notes du groupe moyen (14,5 au lieu de 15 à 17) pour les regrouper.

3 dossiers avec note très insuffisante : anomalie critique non identifiée.

Rappel : Critères de mauvaise performance

Alertes de performance

- inscription mais non soumission
- ou dossier noté très insuffisant (critères déterminés pour chaque EEQ)

Mauvaise performance = 2 alertes sur 3 années consécutives => mail du COPIL

Intérêt du cas

- Repérer une anomalie primaire récurrente parmi de multiples anomalies dans un caryotype
- connaître le dérivé d'intérêt porteur du transcrit de fusion
- ISCN:
 - Sens d'écriture d'une translocation à 3 chromosomes
 - Écriture d'une translocation déséquilibrée en FISH
 - dim : à utiliser uniquement pour diminution de signal liée à une délétion et non dans le cas d'un signal coupé en 2

Droits de réponse

- 5 droits de réponse ont été examinés par la commission qualité
- Pas de modification de note

BILAN 2018

- **3 alertes de performance par rapport aux notes (anomalie critique non identifiée).**
 - Bons résultats dans l'ensemble malgré la difficulté du caryotype:
 - 31 bons et très bons dossiers soit les 2/3 des participants
 - 12 dossiers jugés moyens
- **Possible de proposer un caryotype avec anomalie primaire récurrente et des anomalies secondaires.**

Grille de correction bien préparée

Rappels de consignes (1)

- **EEQ Onco-Hématologie = Caryotype + FISH**

→ il doit y avoir une sonde ou des sondes avec des images à analyser

- Répondre sur les 10 mitoses qu'elles soient classées ou analysées (malus à partir de 2019)
- on peut sélectionner plusieurs sondes FISH (cf mode d'emploi)
- Après le choix par OUI ou par NON de la réalisation de la FISH, ne justifier que votre choix par un ou plusieurs items
- Répondre sur toutes les images FISH (mitoses et noyaux)

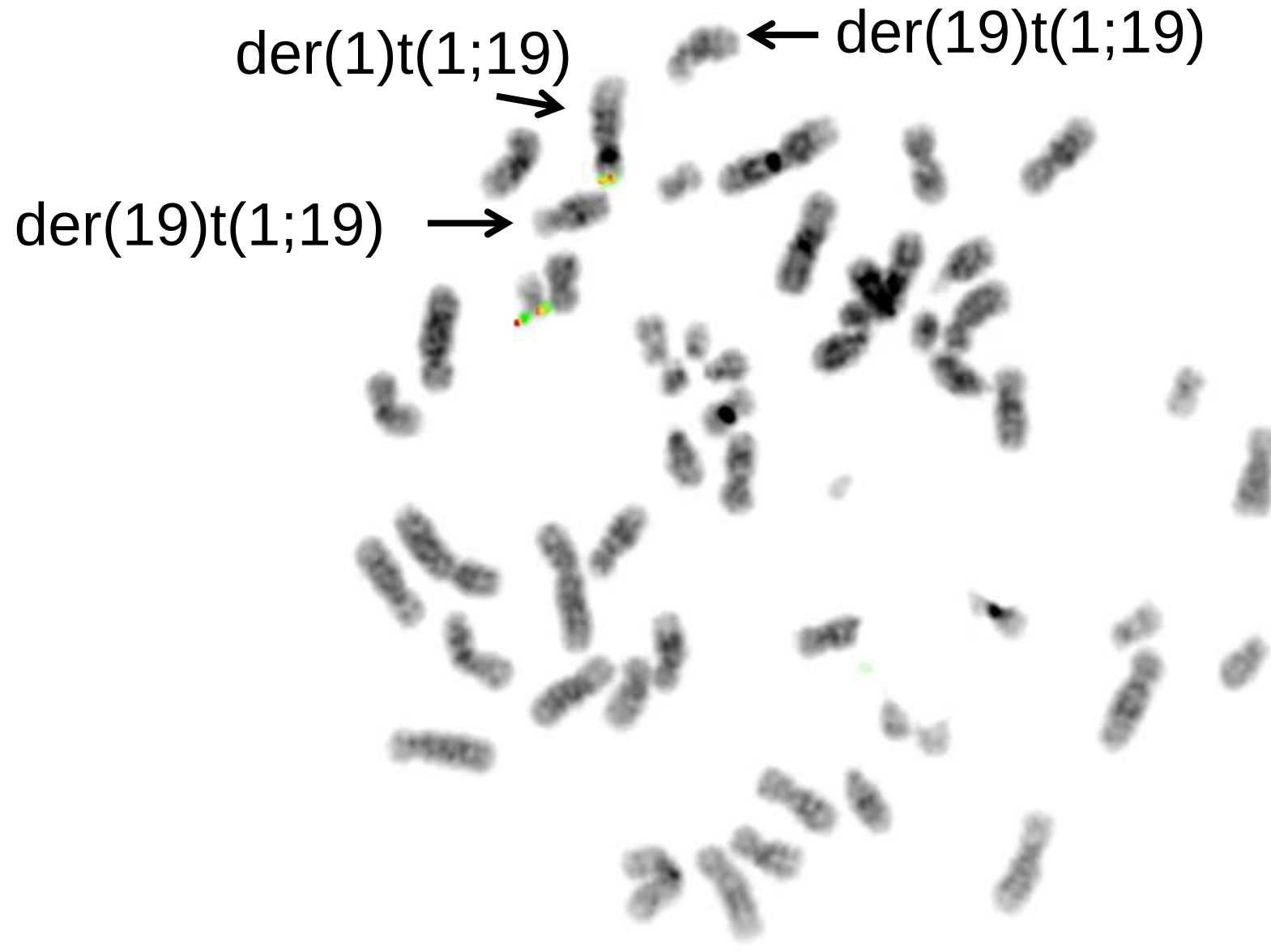
Rappels de consignes (2)

- Ne pas confondre la définition ISCN d'un clone et le nombre de caryotypes à envoyer
- Définition ISCN 2016 (p 84)
 - 3 mitoses pour une monosomie **isolée**
 - 2 mitoses pour les autres anomalies
- Consignes du nombre de caryotypes à envoyer pour l'EEQ : 2 par clone pathologique +/- 1 normal
 - Ex : 45,XY,-7[3]/46,XY[17] = 2 caryotypes -7 + 1 caryotype sans anomalie à envoyer

Analyses FISH complémentaires pour illustration

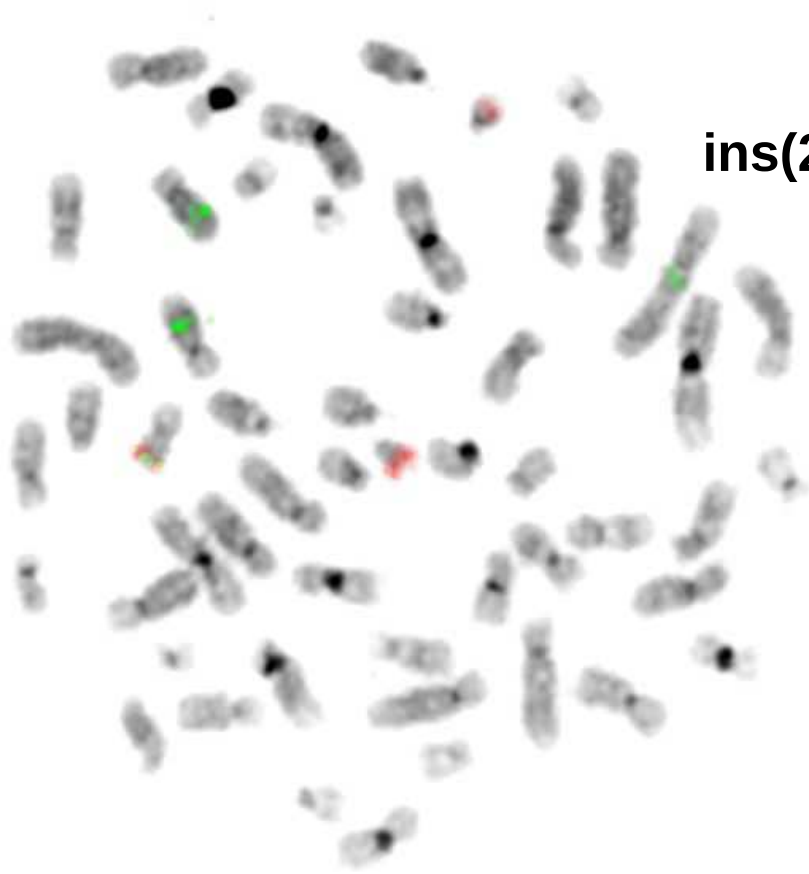
- évaluation de l'EEQ, préparation de la grille de correction et expertise des dossiers ont été réalisées sans ces FISH complémentaires
- Réalisées a posteriori

Sonde TCF3 cytozell

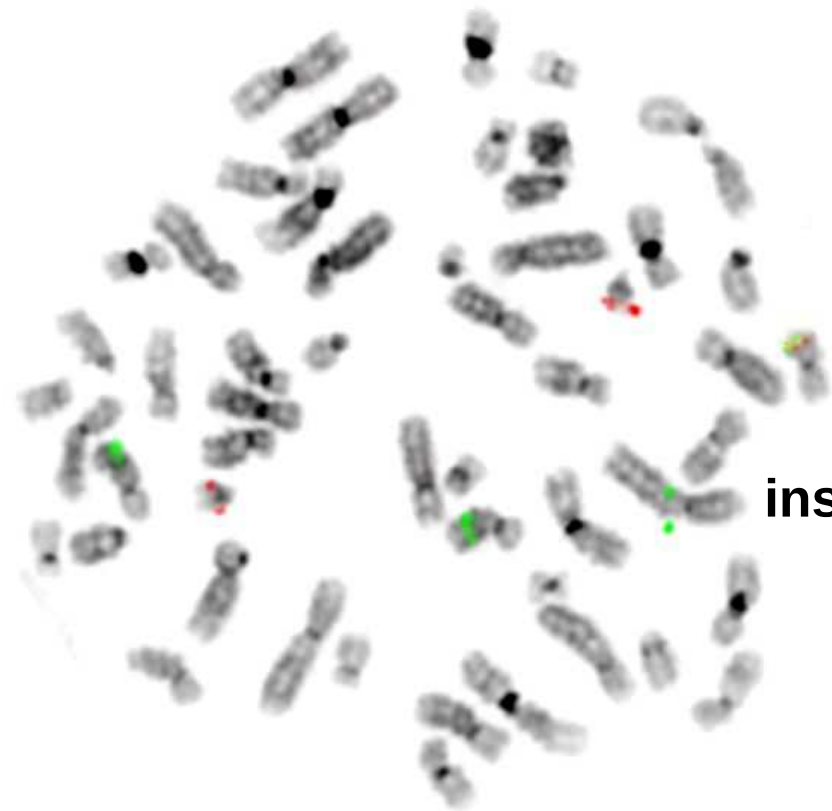


Cas index

FISH initiale RUNX1T1- RUNX1

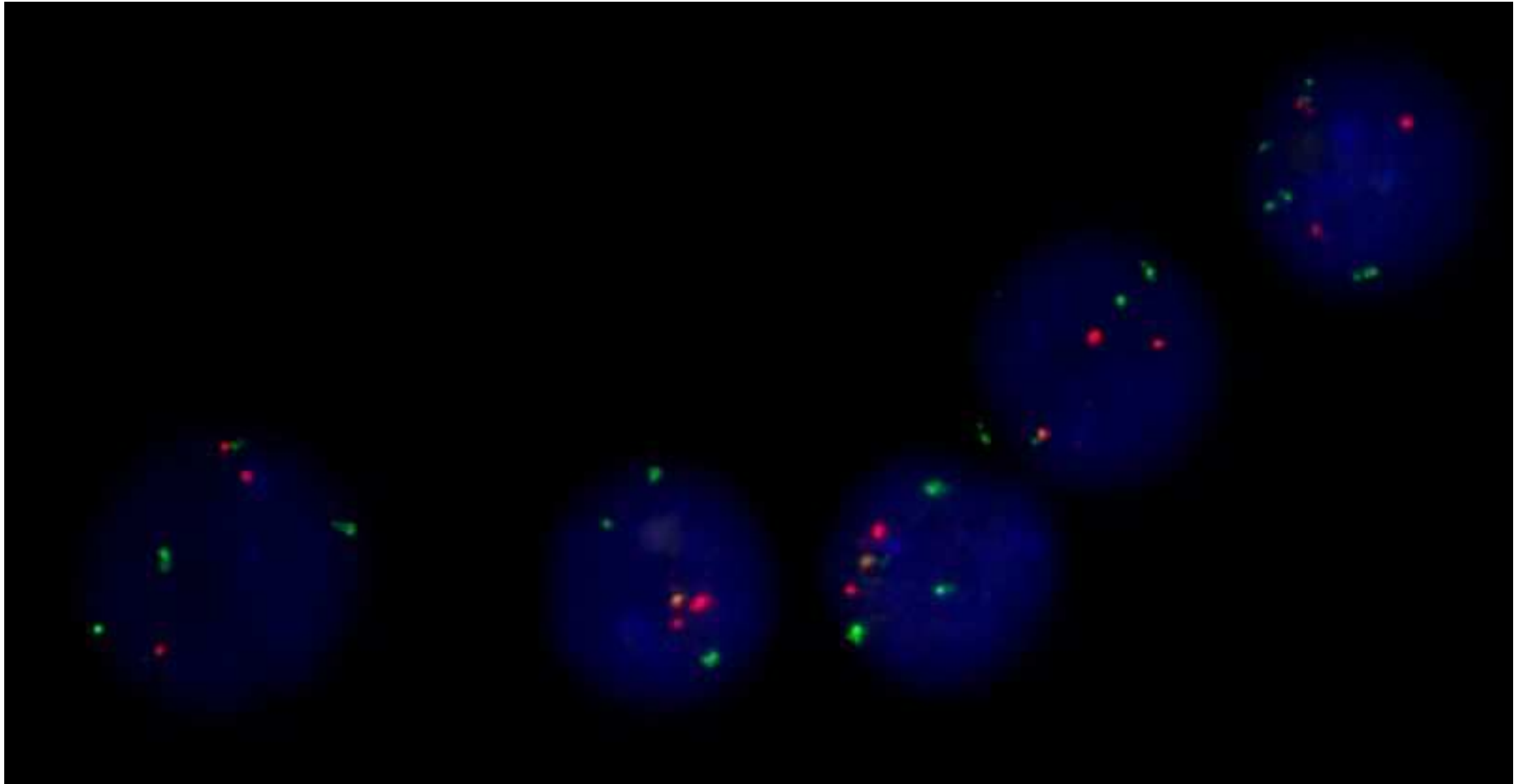


ins(2;8)



ins(2;8)

FISH initiale RUNX1T1- RUNX1



Peinture 8(ver)/22(rouge) Métasystem

