

EEQ Hématologie 2019

44 inscriptions
44 participants (*45 en 2018*)
sur ~50 labos francophones (88%)

Marie-Agnès Collonge-Rame
Matthieu Decamp
Sandra Fert-Ferrer
Isabelle Tigaud

Paris, GFCH 6 février 2020

Cas clinique

Femme de 78 ans, mise en évidence d'une bicytopénie + hyperlymphocytose dans le cadre de l'exploration d'une splénomégalie avec altération de l'état général.

NFS :

GB: 33 G/L, Hb : 9.2 g/dL, VGM: 87 fL, Plq: 80 G/L, PNN: 3 G/L, lymphocytes: 29.4 G/L (89%), monocytes: 0.6G/L

Myélogramme:

Densité cellulaire grade 3, lignée mégacaryocytaire très diminuée, lignée granuleuse : 38%, lignée érythroblastique = 7%.

Présence de 53% de lymphocytes dystrophiques à rapport nucléo-cytoplasmique élevé, noyau contourné, parfois nucléolé, présence d'expansions cytoplasmiques, nombreuses ombres nucléaires.

Myélogramme en faveur d'un LNH.

Immunophénotypage :

CD3: 9%, CD3/CD4 : 5%, CD3/CD8: 4%, CD3-/CD56+ (NK): 3%, CD19 : 87%, CD19/CD5 : 87%, CD19/CD10 : 1%, CD19/CD20 : 87%, CD19/CD23 : 18%, CD19/CD43 : 1%, CD19/CD79 : 79%, CD19/FMC7: 87%, CD19/kappa: 1%, CD19/lambda: 86%

Score= 1/5

Conclusion : Prolifération B d'allure monoclonale dont le phénotype est plutôt en faveur d'un lymphome. L'expression du CD5 et l'absence d'expression du CD10 sur le clone lymphomateux peut faire suspecter en premier lieu un lymphome B de la zone marginale CD5+. Malgré l'absence d'expression du CD43 , un lymphome du manteau ne peut être formellement exclu.

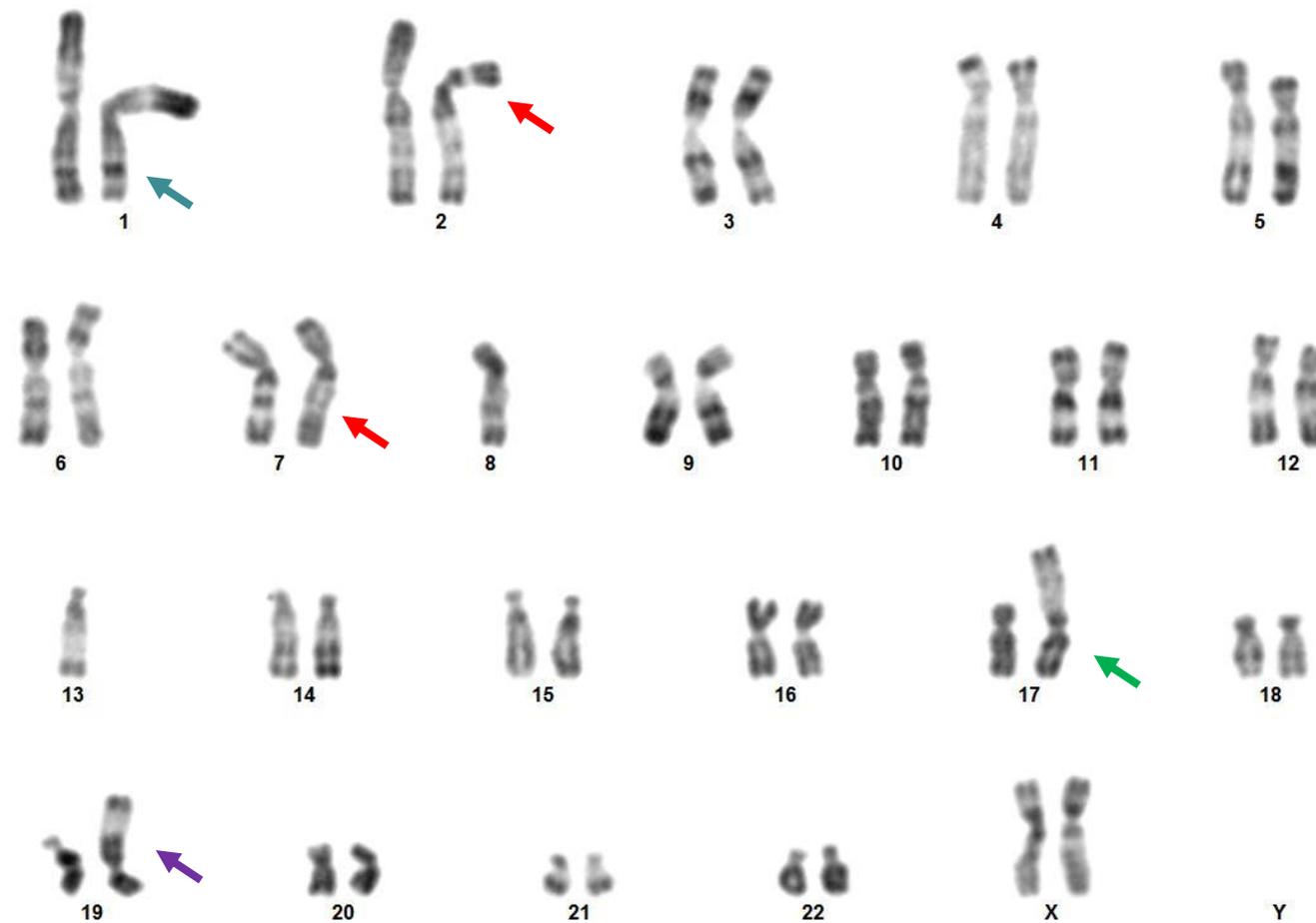
A confronter aux résultats de la cytologie, de la cytogénétique et de l'anatomopathologie.

Caryotype :

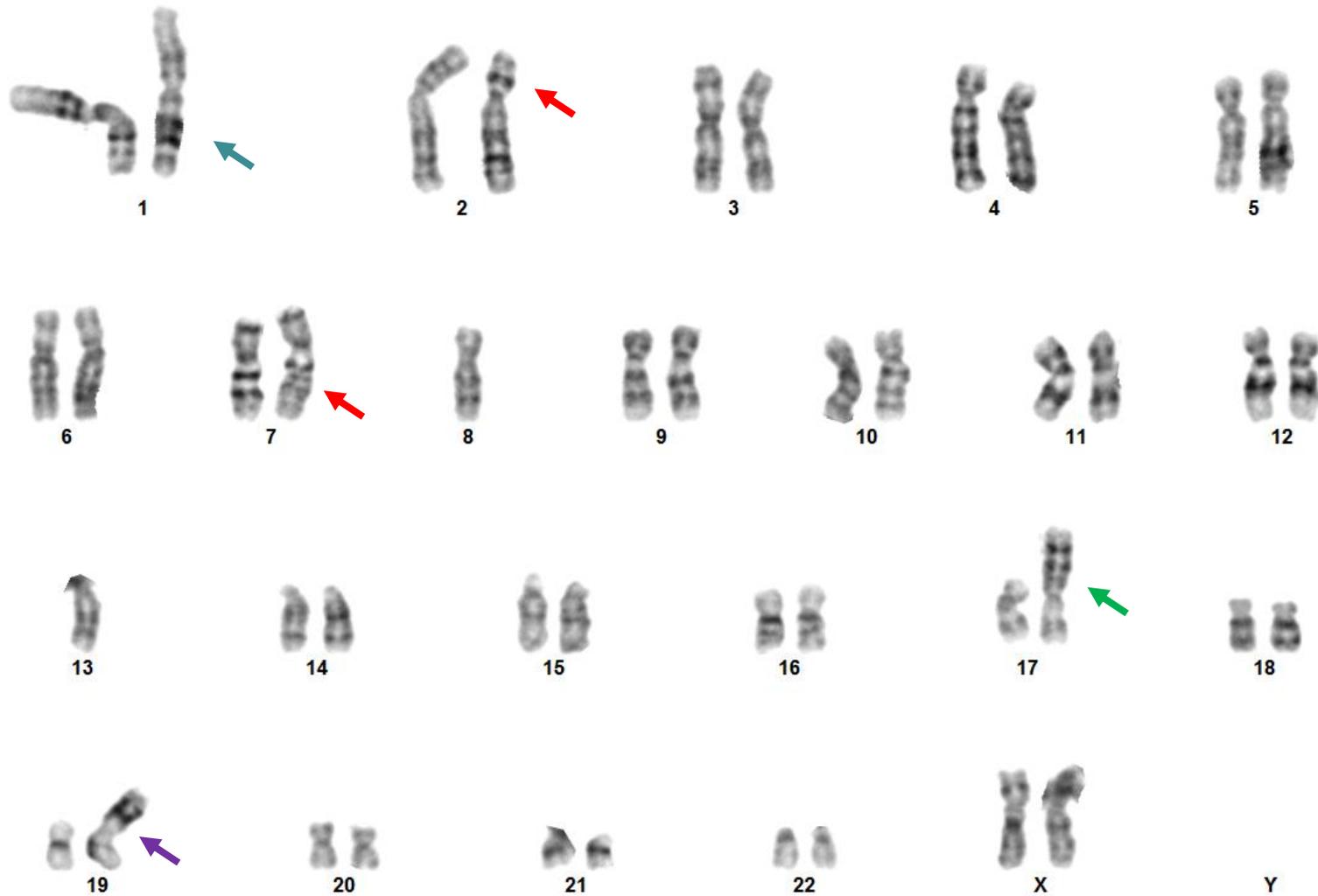
Tissu : Moelle osseuse

Culture : 24H avec synchronisation

Dénaturation : RHG et GTL



44,XX,add(1)(q31),t(2;7)(p11;q21),-8,-13,der(17)t(8;17)(q11;p12),der(19)t(13;19)(q14;p13)



44,XX,add(1)(q31),t(2;7)(p11;q21),-8,-13,der(17)t(8;17)(q11;p12),der(19)t(13;19)(q14;p13)

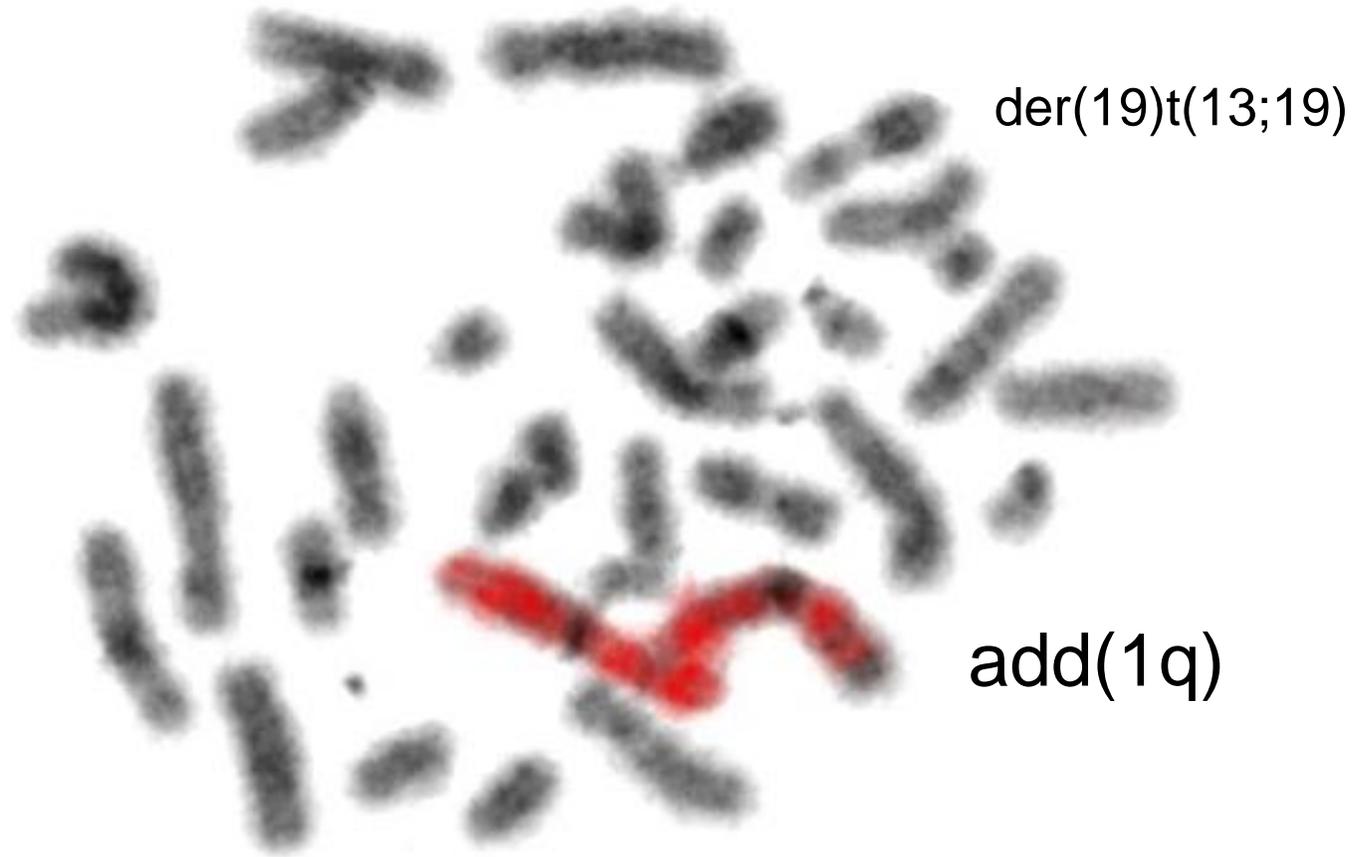


46,XX

Anomalie 1q



Peinture du 1*



* Réalisée lors de l'expertise des dossiers pour s'assurer de la justesse de la formule

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:

1/44 labos (sans difficulté à l'exportation)

Difficultés à exporter les images :

1/44 labos (sans difficulté à l'importation)

Nombre mitoses analysées :

10 pour 44/44 centres

Nombre de caryotypes établis :

10 pour 44/44 labos

Rappel: création d'un malus de -0,5 si les 10 mitoses ne sont pas analysées
(pas forcément caryotypées)

Partie FISH (2 points)

FISH nécessaire (non noté)

- Oui 34 /44 labos
- Non 9/44 labos

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

- CDK6 (+/- IGK): 44/44
- TP53: 23/44
- 7q: 3/44
- IGH-CCND1: 4/44
- TCF3-PBX1: 2/44
- Centromère du 2: 1/44
- *BCL6, peinture du 3: 1/44 (décrit une anomalie du 6?)*
- *MYC: 1/44 (1ère sonde, discussion sur grandes cellules)*

FISH CDK6

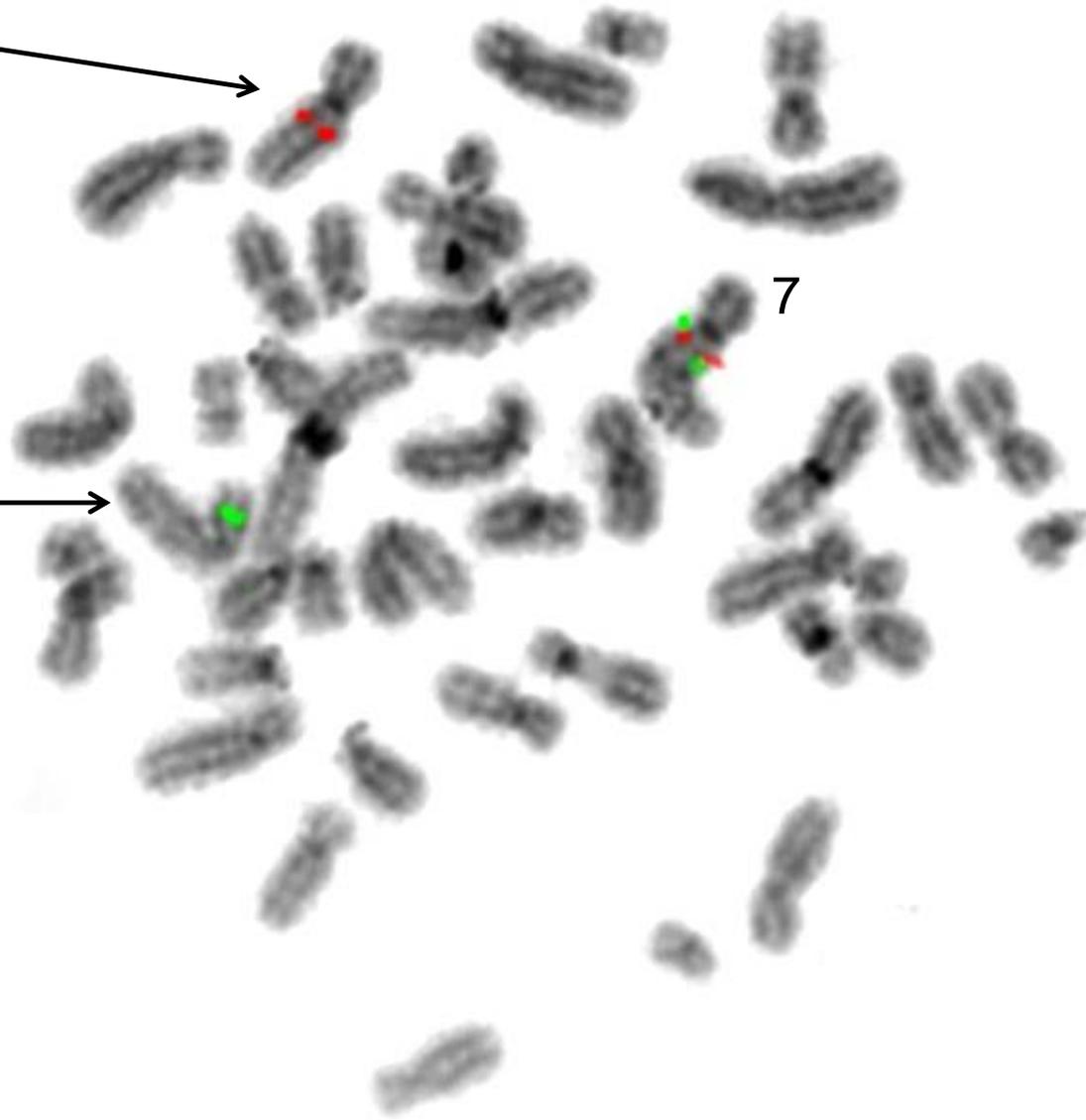
der(7)t(2;7)



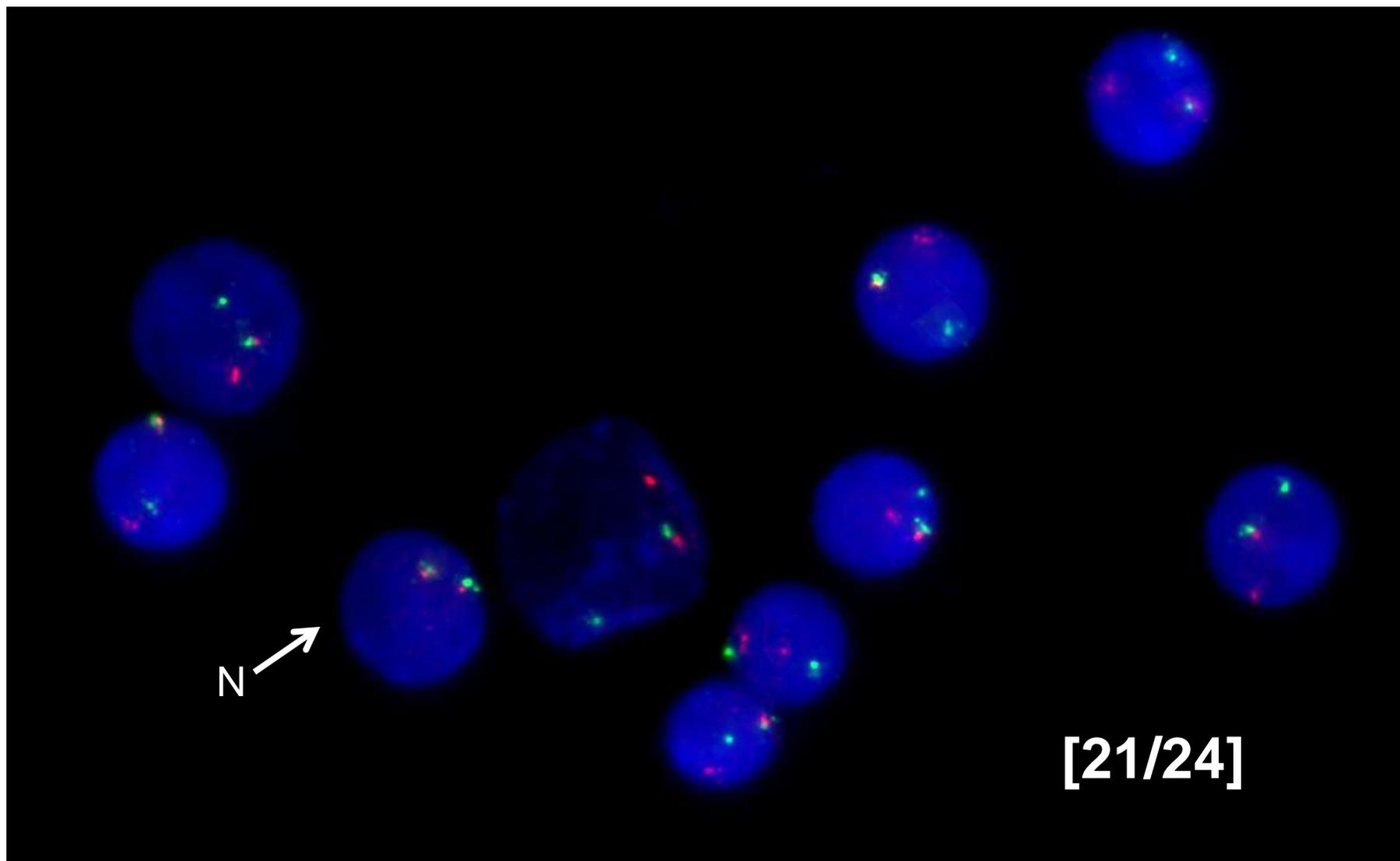
der(2)t(2;7)



7



FISH CDK6



Justification FISH cohérente (1point)

Cohérence pour 43 /44

OUI (34 labos)

- Préciser l'anomalie: 33
- Préciser l'anomalie + qualité insuffisante : 1

NON (9 labos)

- anomalie spécifique : 4
- anomalie spécifique et qualité suffisante: 2
- qualité suffisante: 3

1 centre a répondu à la question « pourquoi » pour le oui et pour le non → oui: qualité insuffisante, non: qualité suffisante (justification dans le droit de réponse, Medifirst contacté)

Rappel ne pas répondre aux 2 options

Formule attendue

44,XX,add(1)(q31),t(2;7)(p11;q21),-8,-13,der(17)t(8;17)(q11;p12),
der(19)t(13;19)(q14;p13)[7]/46,XX[3].ish t(2;7)(5'CDK6+;3'CDK6+)
[2].nuc ish(CDK6x2)(3'CDK6 sep 5'CDK6x1)[21/24]

Partie descriptive (6,25 points)

Justesse de la formule (3 points)

Caryotype (1 point)

FISH métaphasique (1 point)

FISH interphasique (1 point)

Ecriture de la formule (1 point)

Règles ISCN 2016

Conclusion: partie descriptive (2,25 points)

Justesse (/3 points)

Caryotype (0,25 point x4) :

Anomalies du 2 et 7

t(2;7)(p11;q21)

t(2;7)(p11;q22)

t(2;7)(p.. ;q..) avec autres pts de cassure

add(7)(q...) et add(2)(p...)

Anomalie 1q

Anomalies du 8 et 17

-8,der(17)t(8;17)(q11;p12) pts de cassure 8q10 à 8q12,
17p13 à 17p11,

-8,add(17)(p) ou der(17),

-17, der(8)(8;17)(p11~12;p12),

add(8)(p11~12), der(8;17)(q10;q10)

Anomalies du 13 et 19

-13,der(19)t(13;19)(q14;p13) pts de cassures
13q12,13q11,13q21,13q22,

-13 et add(19)(p...),

-19 et add(13),

der(13)t(13;19), der(13;19)(p10;q10)

Justesse (/3 points)

Caryotype (0,25 point x4) :

Anomalies du 2 et 7

t(2;7)(p11;q21)

t(2;7)(p11;q22)

t(2;7)(p.. ;q..) avec autres pts de cassure

add(7)(q...) et add(2)(p...)

Anomalie 1q

Anomalie non vue : 19/44 (43%)

Anomalies du 8 et 17

-8,der(17)t(8;17)(q11;p12) pts de cassure 8q10 à 8q12,
17p13 à 17p11,

-8,add(17)(p) ou der(17),

-17, der(8)(8;17)(p11~12;p12),

add(8)(p11~12), der(8;17)(q10;q10)

Anomalies du 13 et 19

-13,der(19)t(13;19)(q14;p13) pts de cassures
13q12,13q11,13q21,13q22,

-13 et add(19)(p...),

-19 et add(13),

der(13)t(13;19), der(13;19)(p10;q10)

Justesse (/3 points)

Caryotype (0,25 point x4) :

Anomalies du 2 et 7

t(2;7)(p11;q21)
t(2;7)(p11;q22)
t(2;7)(p.. ;q..) avec autres pts de cassure
add(7)(q...) et add(2)(p...)

Anomalie 1q

FISH métagasique (1 point) :

Absence/erreur 5'/3' = 0 (2/44)

FISH interphasique (1 point) :

absence 5'/3' = 0 (1/44)

erreur sens 5'/3' = 0,5 (14/44) **(32%)**

Anomalies du 8 et 17

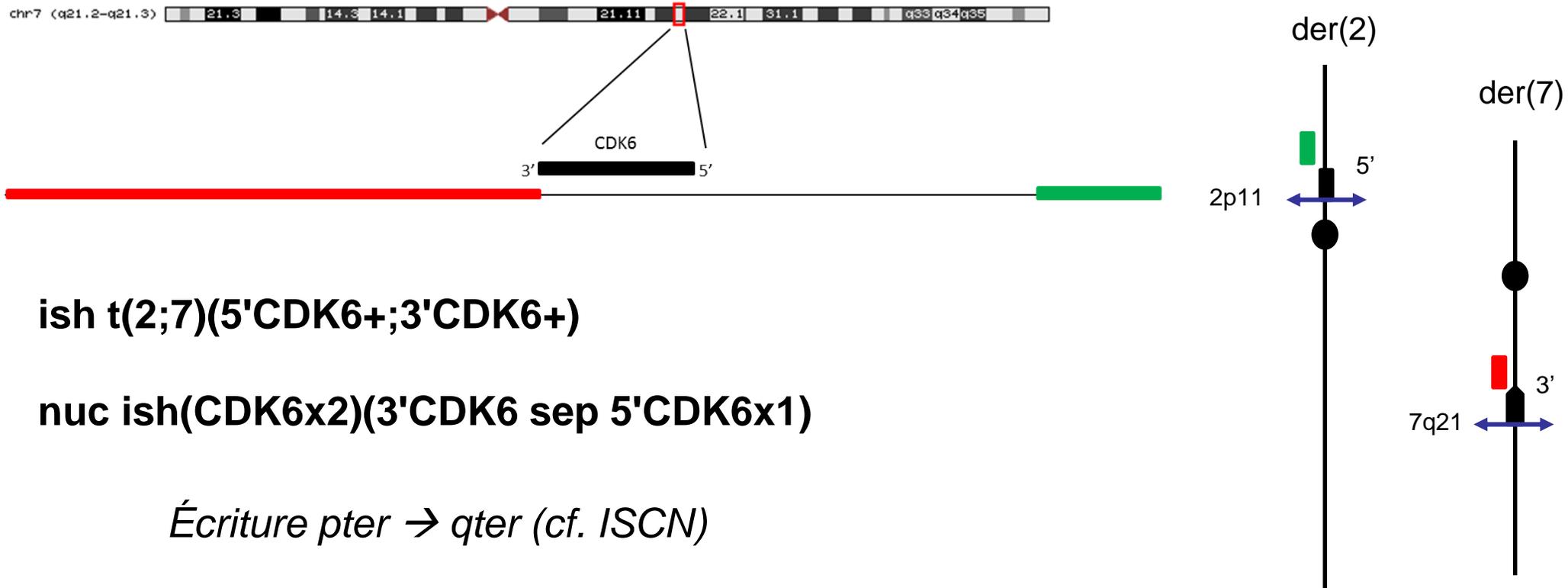
-8,der(17)t(8;17)(q11;p12) pts de cassure 8q10 à 8q12,
17p13 à 17p11,
-8,add(17)(p) ou der(17),
-17, der(8)(8;17)(p11~12;p12),
add(8)(p11~12), der(8;17)(q10;q10)

Anomalies du 13 et 19

-13,der(19)t(13;19)(q14;p13) pts de cassures
13q12,13q11,13q21,13q22,
-13 et add(19)(p...),
-19 et add(13),
der(13)t(13;19), der(13;19)(p10;q10)

Justesse (/3 points)

Sonde CDK6 BA : attention au sens de la sonde



ish t(2;7)(5'CDK6+;3'CDK6+)

nuc ish(CDK6x2)(3'CDK6 sep 5'CDK6x1)

Écriture pter → qter (cf. ISCN)

Écriture (/1 point)

Erreurs principales

Caryotype :

- ordre des anomalies (cf. ISCN 2016 p50) : ex : -8,der(17),-13,der(19)
- Erreurs d'espace multiples
- Erreur des dérivés : der(1)(?)
- écriture 0~1dmin nécessite d'écrire [cp7]
- ", " au lieu de "; "
- -17,+der17

FISH métaphasique :

- der(2)t(2;7)(5'CDK6+),der(7)t(2;7)(3'CDK6+,5'CDK6-)[2] (ISCN → Formule courte)

FISH interphasique :

- erreur du nombre de noyaux anormaux
- nuc ish t(2;7)(p11;q21)(IGK,CDK6)x2(IGK con CDK6x1)[8]

Partie analytique (5 points)

Anomalie critique détectée (3 points) : **44 /44**

→ 1/44 erreur point de cassure (2p12 au lieu 2p11)(-1)

Autres anomalies détectées (2 points) :

- **complètement : 14/44**

- **partiellement: 30/44**

Détails des autres anomalies détectées

add(1)(q31)

0,5 point

	n	point
add(1)(q32)	11	0,5
add(1)(q3?2)	1	0,5
?add(1)(q32)	1	0,5
add(1)(q31)	4	0,5
add(1)(q41)	2	0,5
der(1)t(1;?)(q32;?)	1	0,5
der(1)t(?)	1	
del(1)(q42q43)	1	
inv(1)(q32q42)	2	
inv(1)(q32q44)	1	
0	19	0

20/44

?0~1dmin
?add(9)(p2?1)
der(6)t(?)

-8,der(17)t(8;17)(q11;p12)

0,75 point

	n	point
-8,der(17)t(8;17)(q11;p12)	12	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q12;p12)	6	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q11;p11)	4	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q12;p11)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q11~12;p12~13)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q11,p12)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q12;p?12)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q1?1;p1?1)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q11;p1?3)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q11;p13)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q12;p13)	1	0,75
-8,der(17)t(8;17)(q12;p12)	1	0,75
-8,-17,+der(17)t(8;17)(q12;p13)	1	0,75
der(8;17)(q10;q10)	6	0,25
dic(8;17)(p11;p12)	1	
der(8)t(8;17)(p11;q12),-17	1	0,25
der(8)t(8;17)(p11;q11)	1	0,25
der(8)?t(8;17)(p21;q21),-17	1	0,25
?add(8)(p?21),der(8)t(8;17)(p11;q11),-17	1	0,25
add(8)(p12),-17	1	0,25

32/44

-13,der(19)t(13;19)(q14;p13)

0,75 point

	n	points
-13,der(19)t(13;19)(q14;p13)	18	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q13;p13)	5	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q1?4;p13)	3	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q14;p13.3)	3	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q21;p13)	2	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q12;?p13)	1	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q21;p13 or q13)	1	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q1?2;p13)	1	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q12;p13.3)	1	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q1?4;p1?3)	1	0,75
-13,der(19)t(13;19)(p12;p13.2)	1	0,75
-13,der(19)?t(13;19)(q14~21;p13.3)	1	0,75
-13,der(19)t(13;19)(q13~14;p13)	1	0,75
-13,-19,+der(19)t(13;19)(q12;p13)	1	
add(13)(p11),-19	2	0,25
der(13;19)(q10;q10)	1	0,25
dic(13;19)(p11;p13)	1	

39/44

Conclusion

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

La conclusion devait comporter :

Pour le caryotype :

Nombre de mitoses analysées (0,25) : 44/44

Nombre de mitoses anormales par clone (0,25) : 44/44^a

Nombre modal de chaque clone (0,25) : 43/44

Description en toutes lettres des anomalies avec points de cassure et bras courts ou longs (0,5) : 43/44^b

Pour la FISH :

Type de sonde utilisée (0,5) : 41/44

Nombre de métaphases analysées (0,25) : 41/44

Nombre de noyaux analysés (0,25) : 41/44^c

^a discordance entre nb de mitoses anormales entre formule et texte (1 centre), ^b 4 description partielle, ^c 5 noyaux (1centre)

Partie interprétation (3,75 points)

- ✓ **Conclusion claire** (1 point) : 43/44
(discussion sur lymphomes à grandes cellules)
- ✓ **Gènes impliqués** (1 point) : 42/44
CDK6 cité mais pas toujours IGK
- ✓ **Diagnostic et compatibilité** (1 point) : 44/44
LZM ou lymphome splénique de la zone marginale
- ✓ **Pronostic correct** (0,75 point) : cf. diapo

Grille pronostique (/0,75)

Anomalie principale (/0,5) :

- ✓ Pas d'impact pronostique
- ✓ Valeur pronostique non déterminée

Anomalies secondaires (/0,25) :

Valeur pronostique délétion TP53 et caryotype complexe ne fait pas consensus

Références biblio citées (10/44) :

- Salido et al., Blood, 2010 : 4
- Rinaldi et al, Blood (2011) 117 (5): 1595-1604 : 2
- Douet-Guilbert, Cancer genetics 2014 : 2
- Parry et al, Clin Cancer Res 2015 : 1
- OMS 2016 : 1
- Gaillard B et al., SFH 2017 : 1
- cancer du sein (Drug Des Devel Ther. 2018 Feb 16;12:321-330) ou leucémies aigues lymphoïdes B (Biochem Pharmacol. 2018 Jul;153:230-241) ou T (Int J Mol Sci. 2019 Jun 20;20(12) : 1

- ✓ Point accordé si pondération de la réponse avec réf biblio

Ex Conclusion

Présence dans 7 mitoses sur 10 analysées d'un clone anormal hypodiploïde complexe à 44 chromosomes incluant :

- une translocation t(2;7) impliquant le bras court d'un chromosome 2 en 2p11 impliquant habituellement IGK et le bras long d'un chromosome 7 en 7q21 impliquant habituellement CDK6
- un dérivé 17 d'une translocation déséquilibrée entre le bras court d'un chromosome 17 en 17p12 et le bras long d'un chromosome 8 en 8q11 entraînant une délétion 8p et une délétion 17p partielle
- un dérivé 19 d'une translocation déséquilibrée entre le bras long d'un chromosome 13 avec point de cassure en 13q14 et l'extrémité du bras court d'un chromosome 19 en 19p13 entraînant une délétion 13q partielle
- la présence de matériel additionnel non identifié sur le bras long d'un chromosome 1 en 1q31.

L'hybridation in situ avec la sonde de séparation CDK6 confirme l'implication de CDK6 par la translocation t(2;7) dans les 2 métaphases analysées et dans 21 noyaux sur 24 analysés.

La t(2;7) est une anomalie rare mais récurrente des syndromes lymphoprolifératifs B observée essentiellement dans le lymphome splénique de la zone marginale.

La délétion 13q, la délétion 8p et la délétion 17p sont des anomalies additionnelles fréquemment associées à la t(2;7).

En l'état actuel des connaissances, la t(2;7), la délétion 17p et la complexité du caryotype n'ont pas d'impact pronostique.

Analyse cytogénétique compatible avec les données clinico-biologiques, très en faveur d'un lymphome splénique de la zone marginale de la classification OMS 2016.

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 7/10 → 3 caryotypes (2 an et 1 n)

soit 1 point/caryotype

(erreurs de classement des dérivés 17 et 19 pénalisées sur 1 seul des 2 caryotypes anormaux)

Classement de caryotypes (3 points)

Non respect consignes : **1/44** (malus -0,5)

nb de caryotypes envoyés \neq 3

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

Le cas: 4 caryotypes dont 2 normaux parmi les 3 premiers

Classements justes (1 point / caryo) **27/44**

Erreur d'interprétation: der(8)t(8;17) au lieu de der(17)t(8;17), der(13)t(13;19) au lieu de der(19)t(13;19), erreurs de classement des dérivés 17 et 19 pénalisées sur 1 seul des 2 caryotypes anormaux

Erreurs de classement: der(8;17) classé en 17, der(17) inversé avec un X

Notes

✓ Moyenne globale : **17,98**

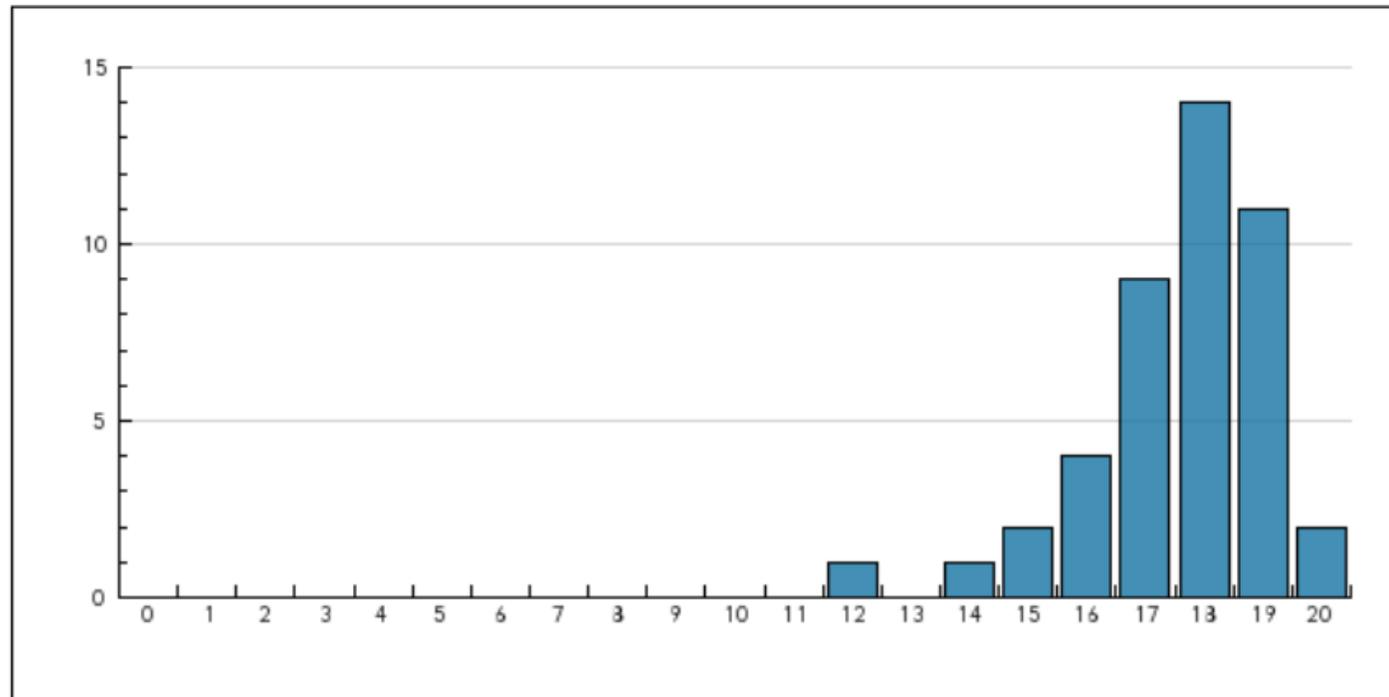
Groupe 1 : 18,14 Groupe 2 : 17,83

✓ Médiane : **18/20**

✓ Min : **12,5/20**

Max : **20/20**

Répartition des notes



Synthèse Globale

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

Très bon	$\geq 18,5 - 20$ (22)
Bon	$17 \leq n < 18,5$ (14)
Moyen	$14,5 \leq n < 17$ (7)
Insuffisant	$10 \leq n < 14,5$ (1)
Très insuffisant	< 10 (0)

Justification de l'interprétation des notes

Dossiers très bon: $\geq 18,5-20$

critères :

- toutes les anomalies détectées (sauf éventuellement le 1q)
- absence d'erreur dans les dérivés 8/17 et 13/19

Anomalie critique détectée : 44/44

1 dossier jugé insuffisant

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
- ISCN: Sens d'écriture de la FISH interphasique (pter→qter)
- Identification correcte et positionnement des dérivés
- Valeur pronostique doit être précisée même si non déterminée ou avec références biblio si non consensuelle

Droits de réponse

- 3 droits de réponse ont été examinés par la commission qualité
- 1 modification de note (cf. justification FISH)

BILAN 2019

0 alerte de performance par rapport aux notes (anomalie critique non identifiée).

Bons résultats dans l'ensemble malgré la difficulté du caryotype:

- 36 bons et très bons dossiers (soit 82% des participants)
- 8 dossiers jugés moyens ou insuffisants

Grille de correction bien préparée

Possible de proposer un caryotype avec anomalie primaire récurrente et des anomalies secondaires.

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

Possibilité de 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)

Consignes du nombre de caryotypes à envoyer pour l'EEQ :

→ 2 par clone pathologique

→ 1 normal s'il y en a

Ex : 45,XY,-7[3]/46,XY[17] = 2 caryotypes -7 + 1 caryotype sans anomalie à envoyer

Possibilité d'envoyer des caryotypes en bandes R et/ou G