

LAL-T avec del 9q34

Nathalie NADAL

GFCH 2020-11-05

PRÉSENTATION CLINIQUE

Contexte :

Janv. 2020, monsieur G, 23 ans, hospitalisé pour
bilan d'une AEG
sub fébrile 38°C
douleurs thoraciques
Pas d'antécédent significatif

Examen clinique :

sans particularité
pas de syndrome tumoral
pas d'atteinte neuro-méningée.

Rx Tx + scan :

masse médiastinale non compressive

BILAN BIOLOGIQUE

Hémogramme :

Hb : 12,7 g/dl,
Leucocytes : $11.7.10^9/L$, myélémie, **24% de blastes**,
plaquettes : $64. 10^9/L$

Myélogramme :

93% de blastes

CMF :

CD3-, CD4+, CD5+, CD7+
CD34-
pas d'expression de marqueur myéloïde aberrant

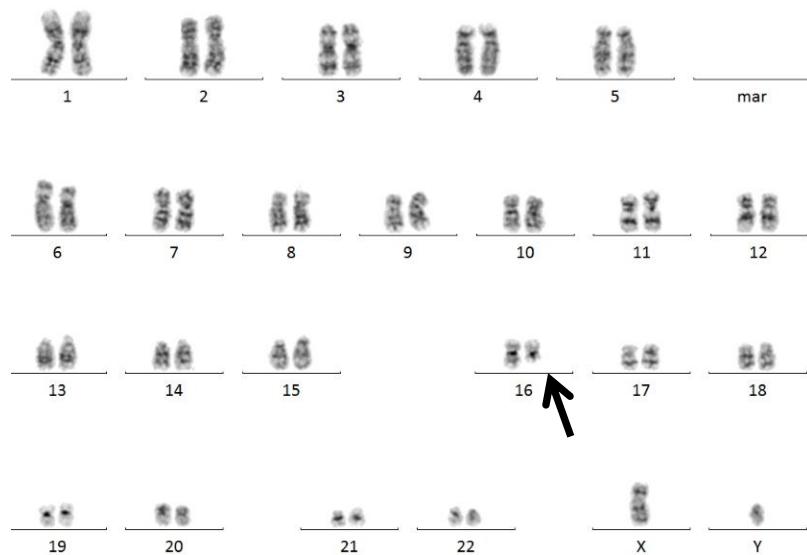
Diagnostic :

LAL-preT (EGIL TII)
inclusion dans protocole GRAALL-T (Essai GRAALL 2014)

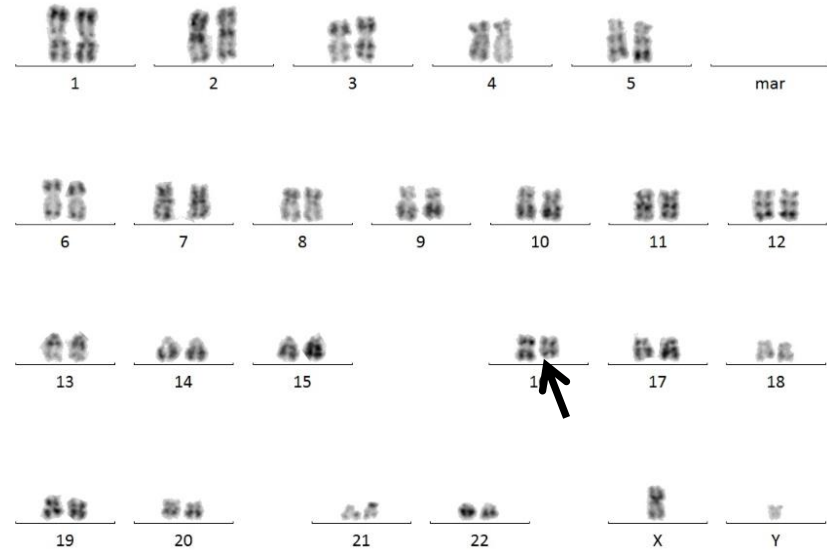
Cytogénétique :

Cultures médullaires : 18h et 72h sans stimulation

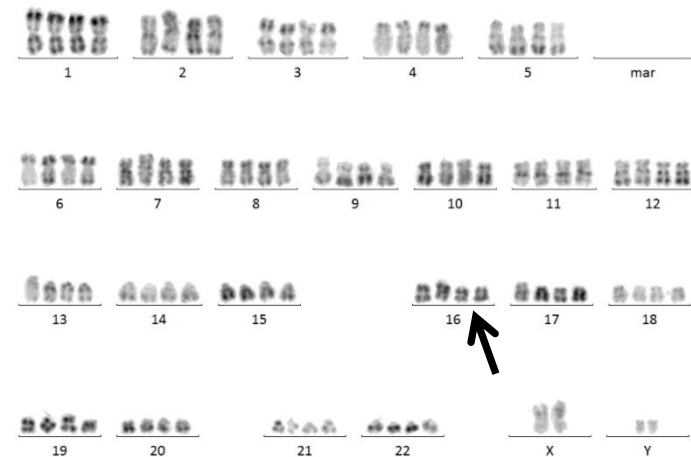
CONVENTIONNEL



Bandes G et R : 46,XY,del(16)(q13q23)



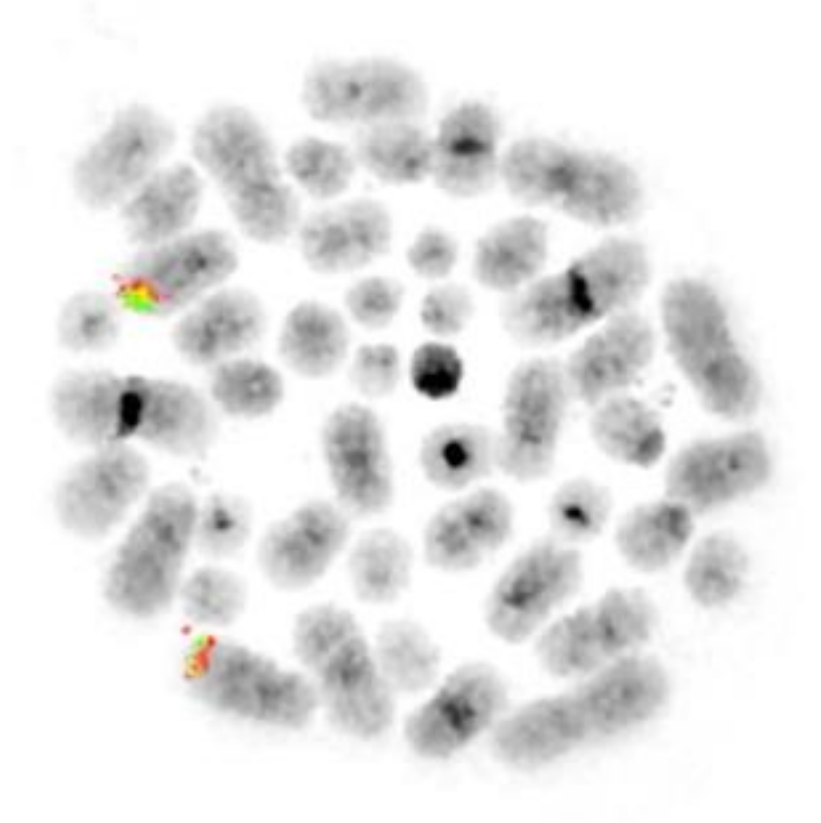
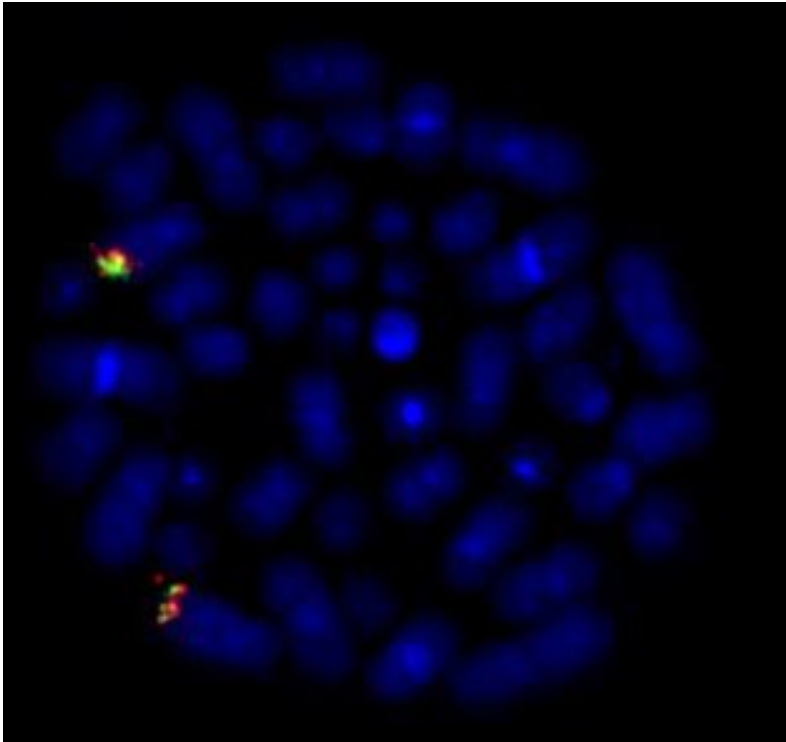
92,XXYY,del(16)(q13q23)x2



FISH

TLX3, BA (Cytocell) en 5q35 : Pas d'anomalie de structure

Confirme clone tétraploïde dans 4/19 métaphases et 44/200 noyaux.



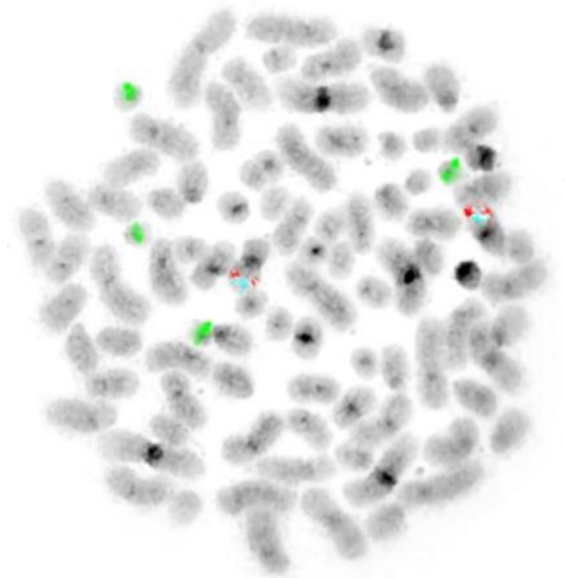
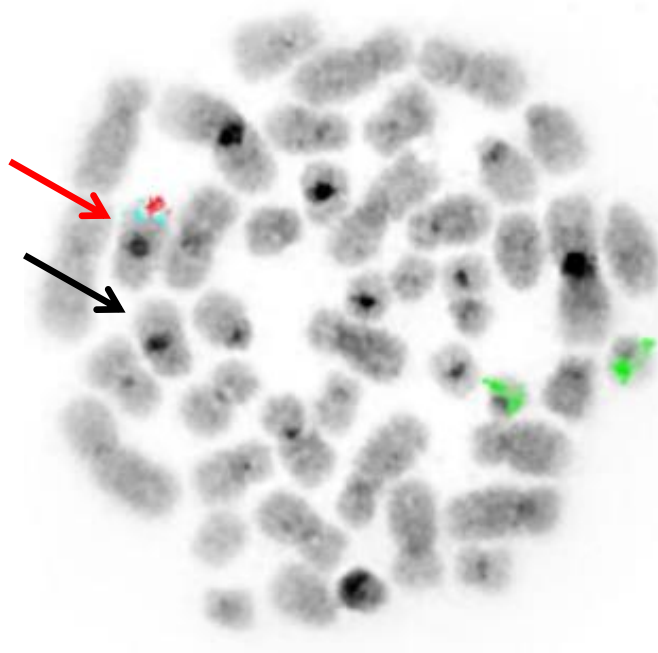
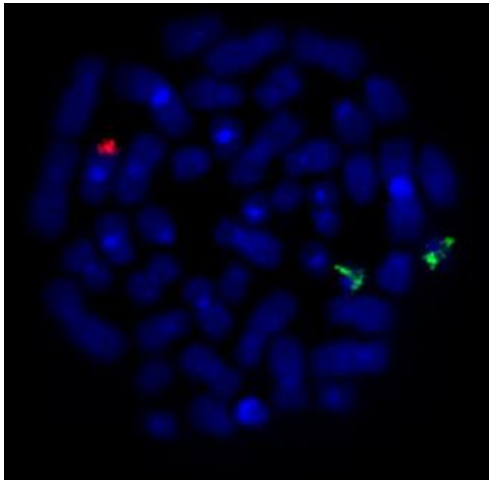
FISH

BCR/ABL plus, DF (Cytocell):

pas de remaniement avec fusion (pas de t(9;22))

pas d'épisode (pas de fusion *NUP214-ABL*)

Mais perte du locus en 9q34 (ASS1-ABL) dans 12 M/14 et 178 N/200



Confirmation d'un clone tétraploïde (2M/14) avec perte du locus en 9q34

FORMULE

46,XY,del(16)(q13q23)[8]/92,idemx2[2]/46,XY[1]

.ish del(9)(q34q34)(ABL-)[10]

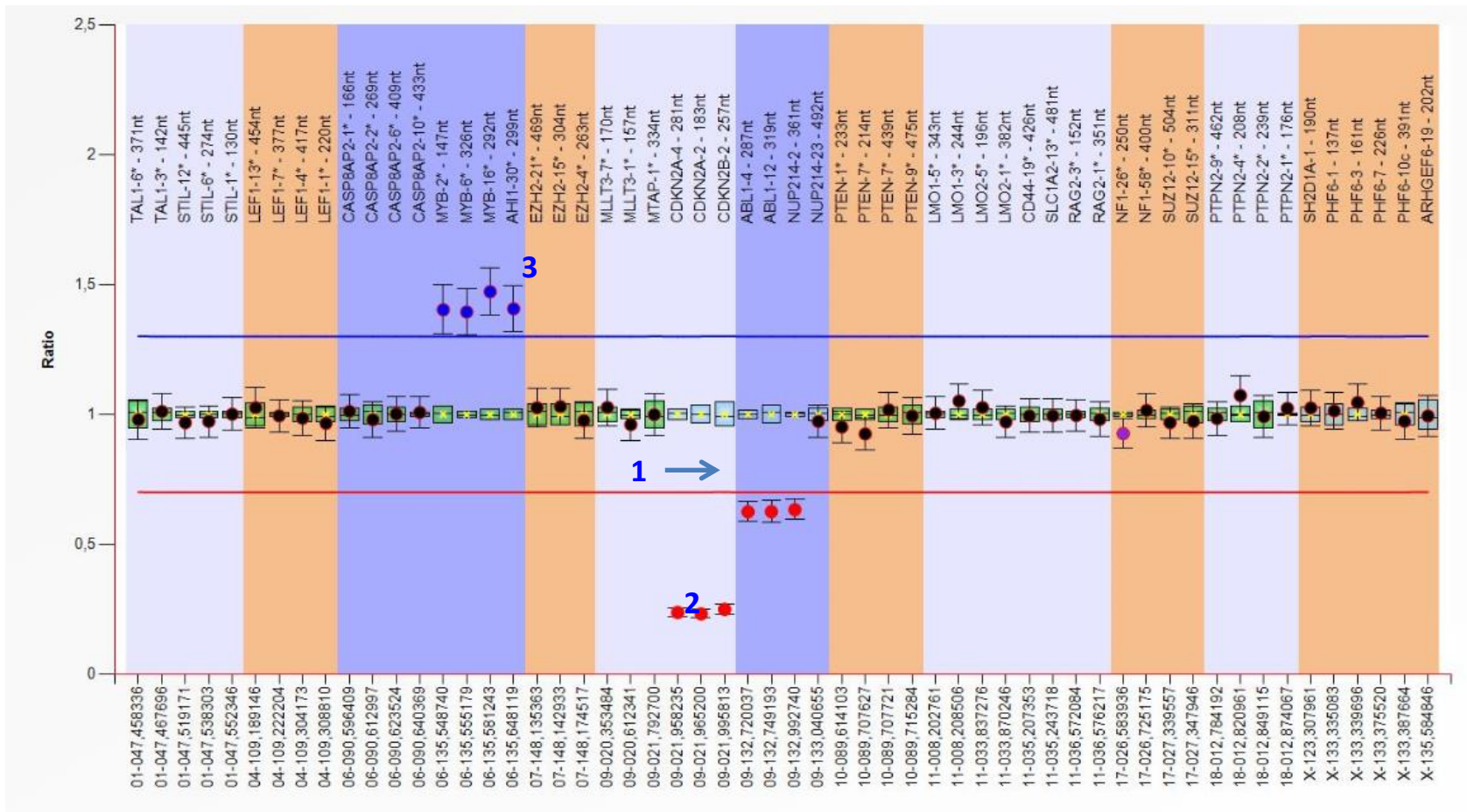
.nuc ish (TLX3x2)[156/200]/(TLX3x4)[44/200],
(ABLx1,BCRx2)[155/200]/(ABLx2,BCRx4)[23/200]

Conclusion

LAL-T avec del16q et délétion cryptique en 9q34

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE : MLPA

Analyse MLPA transmise par Vahid Asnafi



- (1) la perte successive des deux sondes ABL et de la première sonde NUP214, ce qui est caractéristique de la **fusion SET-NUP214** (Chae,2012)
- (2) une double délétion des gènes *CDKN2A/B*
- (3) amplification de *MYB*.
- (4) Par ailleurs une surexpression importante d'*HOXA9* (7350%) est détectée.

V2:

AKT1, ARID1A, ASB2, ASXL1, ATM, BCL11B, BCOR, CARD11, CBL, CBLB, CCR4, CCR7, CD58, CEBPA, CNOT3, CREBBP, CSNK1A1, CSNK2B, CTCF, CTNNB1, CXCR4, DDX3X, DNM2, DNMT3A, EED, EP300, ETV6, EZH2, FAS, FBXW7, FLT3, FOXO3, FYN, GATA3, GPR183, HLA-B, HNRNPA2B1, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, IL7R, IRF2BP2, IRF4, JAK1, JAK3, JAKMIP2, KDM6A, KIT, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KRAS, LCK, LEF1, MGA, NF1, NOTCH1, NOTCH2, NRAS, PHF6, PIAS1, PIK3CA, PIK3R1, PLCG1, POT1, PRKCB, PTEN, PTPN11, PTPN2, PTPN6, PTPRC, PTPRD, RB1, RELN, RHOA, RPL10, RPL5, RUNX1, SETD2, SF3B1, SH2B3, SKP2, SOCS1, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, SUZ12, TAL1, TBL1XR1, TDRD6, TENM2, TET1, TET2, TET3, TP53, TSR1, TYK2, VAV1, WT1, ZEB1, ZFP36L2, ZRSR2

V3:

AKT1, ARID1A, ASB2, ASXL1, ATM, B2M, BCL11B, CARD11, CBL, CBLB, CCR4, CCR7, CD28, CD58, CEBPA, CISH, CNOT3, CREBPP, CSNK1A1, CSNK2B, CTCF, CTNNB1, CXCR4, DDX3X, DNM2, DNMT3A, EED, EP300, ETV6, EZH2, FAS, FBXW7, FLT3, FOXO3, FYN, GATA3, GPR183, HLA-B, HNRNPA1B1, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, IL7R, IRF2BP2, IRF4, JAK1, JAK3, JAKMIP2, KIT, KRAS, LCK, LEF1, MGA, MLL_KMT2A, MLL2_KMT2D, NF1, NOTCH1, NRAS, ODZ2(TENM2), PHF6, PIAS1, PIK3CA, PIK3R1, PLCG1, POT1, PRKCB, PTEN, PTPN11, PTPN2, PTPRC, PTPRD, RB1, RELN, RHOA, RPL10, RPL5, RUNX1, SAMHD1, SETD2, SF3B1, SH2B3, SHP1 (PTPN6), SKP2, SOCS1, SOCS3, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STIL, SUZ12, TAL1, TBL1XR1, TDRD6, TET1, TET2, TP53, TSR1, TYK2, UTX (KDM6A), VAV1, WT1, ZEB1/TCF8, ZFH4, ZFP36L2, ZRSR2

DNM2 p.E556 K558del (VAF 37%)

FBXW7 R689W (VAF 38%)

FBXW7 p.R1476fs (VAF 40%)

KMT2C P3289L (VAF 48%)

NF1 V1757D (VAF 25%)

NOTCH1 I1616T (VAF 37%)

NOTCH1 R1413H (VAF 44%)

Absence de mutation

PTEN wt

Voie RAS non mutée

Gènes testés en pan-exons

CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES LAL-T ADULTE

VOLUME 31 • NUMBER 34 • DECEMBER 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Toward a *NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN*-Based Oncogenetic Risk Classification of Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study, Trinquand A.

Groupe de bon pronostic :

Double Mutation *NOTCH1/ FBWX7*

Absence d'anomalie de *RAS* et *PTEN*

Groupe péjoratif

Absence de mutation *NOTCH1/ FBWX7*

Mutation *RAS* ou *PTEN*

L'étude MRC UKALL 2003 dans les LAL-T pédiatrique (Jenkinson, 2013)

Confirme le bon pronostic des doubles mutations *NOTCH1/FBXW7*

Par contre ils ne retrouvent pas le pronostic péjoratif des mutations *RAS/PTEN*

TRAITEMENT ET MRD MOLÉCULAIRE

Type Essai : GRAALL T

Tt selon Essai **GRAALL 2014** :

stratégie Tt basée

sur les facteurs moléculaires pronostiques initiaux

et évaluation des MRD 1 et 2 (en PCR) à J35 et J80

Diagnostic

Marqueurs moléculaires favorables

Double mutation : *FBXW7* (R689W) et *NOTCH1* (domaine HD)

Absence de mutation *RAS/PTEN*

Suivi

MRD1 et 2 = indétectables

Décision Tt finale

Chimio exclusive type GRAALL (sans allogreffe)

MICRODÉLÉTION 9q34 ET FUSION *SET-NUP214*

Gène *SET* (9q34.11)

code 2 iso-formes : TAF1 α et TAF β
prot nucléaires
se fixent aux histones
rôle dans l'architecture chromatidienne

Gène *NUP214* (9q34.13)

Code nucléoporeine 214 composant du Cx "Pore nucléaire"
Participe au transport N $\leftrightarrow$ C (C term riche en séquences FG)
Gène multipartenaire

Gène de fusion *SET-NUP214*

3 à 10% des LAL-T
composé de
quasi-totalité SET (que isoforme TAF β)
partie C ter NUP214
Perturbe transport N $\leftrightarrow$ C
=> hyper expression de HOXA (pt G $\uparrow$ HOXA9 (7350%))

FUSION *SET-NUP214*

Anomalie récurrente dans

LA

LAL-T peu différenciées +++

Mode d'apparition

del(9)(q34.11q34.13)

=> perte d'ABL en **9q34.12**

cryptique => KT "normal"

Perte d'ABL en FISH = pathognomonique *SET-NUP214*

Chae, 2012

SET-NUP214

LA agressives et sujets jeunes

=> surexpression gènes HOXA

blocage précoce $\neq$ λ T

cortico et chimiorésistance

pronostic péjoratif (Zhu, 2016)

CONCLUSION

Anomalies en 9q34

Impact *SET-NUP214* sur pronostic favorable de la double mutation *NOTCH1/FBXW7*?

Evolution du patient G

MRD4 (13/08/20) : indétectable

Dernière nouvelles (16/10/2020) :

Bon état général

troisième cycle d'entretien

REMERCIEMENTS

Cliniciens hémato

C. Kennel (Chalon)

I. Lafon (Dijon)

Coordinatrice GRAALL

V. Lheritier

Cytogénétique (Dijon)

PJ Francin

Cytologie / CMF (Dijon)

M. Baumelou

F. Bailly

J. Guy

Biologie Moléculaire

V. Asnafi (Necker) :

marqueurs moléculaires initiaux

C. Pastoret (Rennes) :

MRD