

Caractérisation cytologique, phénotypique et moléculaire des leucémies aigües myéloblastiques avec translocation t(X;10)(p11;p12) *DDX3X::MLLT10*

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Les fusions impliquant le gène *MLLT10* sont décrites dans les leucémies aigües aussi bien lymphoblastiques que myéloïdes. *KMT2A* est le partenaire le plus fréquent mais au moins 9 autres partenaires ont été décrits dont *DDX3X* (Ries RE et al., Blood 2019). Ce remaniement *DDX3X::MLLT10* est principalement décrit par une seule équipe dans des cas de LAL-T adultes et pédiatriques (Brandimarte L, Blood, 2013 ; Brandimarte L, Haematologica, 2014). De manière intéressante, aucun de ces cas ne présentait de profil type « Early-T » au niveau phénotypique.

Seulement 3 cas de LAM avec *DDX3X::MLLT10* confirmé sont rapportés individuellement dans la littérature (Kim B et al., J Mol Diagn., 2019 ; Ries RE et al., Blood 2019 ; Nilius-Eliliwi V et al., Frontiers in Oncology, 2022).

Au CHU de Lille, 2 cas de LAM avec ce remaniement ont été diagnostiqués, une LAM néonatale et une LAM de l'adulte. Après confirmation du remaniement par le CHU de Lille, la publication de l'ensemble des cas de LAM avec t(X;10)(p11;p12) au sein du groupe du GFCH serait la 1^{ère} à s'intéresser spécifiquement à cette entité de LAM.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Objectif primaire :

Nous souhaitons décrire aux niveaux cytologique, phénotypique et moléculaire l'ensemble des cas de LAM avec t(X;10)(p11;p12) *DDX3X::MLLT10*.

Objectifs secondaires :

En fonction du matériel disponible, nous pourrions séquencer le point de cassure, quantifier le transcrit de fusion, évaluer par SNP-CGH array les variations de nombre de copies et perte d'hétérozygotie.

Si possible, nous étudierons en parallèle des cas de LAM *KMT2A::MLLT10* afin évaluer l'impact pronostic du remaniement *DDX3X::MLLT10* par rapport à l'entité la plus fréquente.

CRITERES D'INCLUSION

Toutes les LAM adulte et enfant avec translocation t(Xp;10p) ou remaniement non identifié en Xp ou 10p pour lesquelles :

- Les données clinico-biologiques sont connues au diagnostic
- Les données clinico-biologiques sont connues 1 an après le diagnostic
- Le consentement est accordé (modèle page 14)

MATERIELS

- En priorité : culot cytogénétique ou lames
- Dans la mesure du possible, mais non obligatoire, ADN.
- Dans la mesure du possible, mais non obligatoire, matériel congelé disponible (dont ARN et cellules en DMSO)

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

Réalisation

- Tous les cas retenus seront screenés en FISH avec une sonde à façon couvrant le gène *DDX3X* et la sonde *MLLT10* break apart probe (empire genomics) : envoi des culots ou lames à l'Institut de Génétique Médicale, hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille au 2, Av. Oscar Lambret, 59037, LILLE Cedex.

- En fonction des données disponibles au diagnostic et du matériel disponible, nous pourrions établir le profil mutationnel des cas à l'aide d'un panel NGS.

L'étude est rétrospective et prospective sur une durée de 1 an, de septembre 2022 à septembre 2023 au moins. Les fiches remplies sont à retourner à Hélène Guermouche-Flament. Pour l'envoi d'échantillons fragiles (ARN ou DMSO), merci de nous prévenir au préalable par mail afin que nous puissions suivre leur réception. Un consentement signé du patient est nécessaire à cette étude (utilisation du matériel génétique à visée exploration génétique).

Bibliographie

Borahm Kim et al., "Clinical Evaluation of Massively Parallel RNA Sequencing for Detecting Recurrent Gene Fusions in Hematologic Malignancies," *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD* 21, no. 1 (January 2019): 163–70, doi:10.1016/j.jmoldx.2018.09.002.

Verena Nilius-Eliliwi et al., "Broad Genomic Workup Including Optical Genome Mapping Uncovers a *DDX3X*: *MLLT10* Gene Fusion in Acute Myeloid Leukemia," *Frontiers in Oncology* 12 (2022), <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.959243>.

Rhonda E. Ries et al., "Structural Variants Involving *MLLT10*/*AF10* Are Associated with Adverse Outcome in AML Regardless of the Partner Gene - a COG/Tpaml Study," *Blood* 134, no. Supplement_1 (November 13, 2019): 461, doi:10.1182/blood-2019-125943.

RESPONSABLES DE L'ETUDE

Hélène Guermouche-Flament
helene.guermouche@chu-lille.fr
Tel : 06 85 39 46 25/03 20 44 40 18
Fax : 03 20 44 68 04

Institut de Génétique Médicale
Hôpital Jeanne de Flandres,
CHU de Lille
2, Av. Oscar Lambret
59037, LILLE Cedex

Dominique Penther
dominique.penther@chb.unicancer.fr
Tel : 02 32 08 25 80
Fax : 02 32 08 25 78

Laboratoire de Génétique Oncologique
Centre de lutte contre le cancer Henri Becquerel –
Rue d'Amiens
76038, ROUEN

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

CYTOGENETICIEN RESPONSABLE DU DOSSIER

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

Tel : Fax:

Mail :

CYTOLOGISTE RESPONSABLE DU DOSSIER

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

Tel : Fax:

Mail :

CLINICIEN RESPONSABLE DU DOSSIER

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

Tel : Fax:

Mail :

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

PROJET LAM t(X;10) LILLE

FICHE D'INCLUSION A ENVOYER PAR EMAIL OU FAX

FAX : 03 20 44 68 04

MAIL : helene.guermouche@chu-lille.fr

INCLUSION

Date d'inclusion |_|_| |_|_| |_|_|

Identification du patient (par le centre associé) _____

date de naissance : jour/mois/année : ____ / ____ / _____

CRITRES D'INCLUSION	OUI	NON
Patient majeur		
Patient diagnostiqué avec une LAM avec t(X;10)		
Les données clinico-biologiques sont connues au diagnostic		
Les données clinico-biologiques sont connues 1 an après le diagnostic		
Consentement relatif à la collection d'échantillons à des fins de recherche signé		
Patient ayant formulé sa non-opposition ou accordé son consentement		
Date de la non-opposition _ _ _ _ _ _		

Si une ou plusieurs cases « NON » sont cochées ci-dessus, le patient n'est pas inclus

CRITRES DE NON INCLUSION	OUI	NON
- Patients sous protection judiciaire (tutelle, ...)		
- Patient refusant de participer.		

Si une ou plusieurs cases « OUI » sont cochées le patient n'est pas inclus

Date : |_|_| |_|_| |_|_|

Nom de l'investigateur :

Signature

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

IDENTIFICATION DU PATIENT

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du **prénom** : _____ / _____

Date de Naissance (JJ/MM/AAAA) : ____/_____/_____

Sexe : Masculin Féminin

Date de naissance (JJ/MM/AA) : ____/____/_____

Existence d'un consentement à la recherche : Oui Non
Si non, prévoir d'obtenir le consentement (modèle joint page 14)

RENSEIGNEMENTS CLINICO-BIOLOGIQUES

Date du diagnostic (JJ/MM/AAAA) : ____/____/_____

ANTECEDENTS

Néoplasie associée : Oui Non Inconnu

Si oui, Nature : Date (JJ/MM/AA) : ____/____/_____

Traitement antérieur (radiothérapie, chimiothérapie, à préciser) :
.....

Exposition professionnelle ou traitement antérieur : Oui Non Inconnu

Si oui, préciser :

- Si oui, Nature et date :
- Autres :

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

EVOLUTION DE LA MALADIE

Date des dernières nouvelles.....

Traitements.....

- **Evolution:** Oui / Non / Inconnu / Non applicable

Si oui, date :

Joindre une copie du/des comptes-rendus de cytologie, CMF ou BM de maladie résiduelle

Caryotype: fait / non fait (si fait rajouter une fiche cytogénétique) et mentionner en particulier s'il ya des modifications par rapport au caryotype initial

Traitements.....

.....

- **Allogreffe de CSH :** Oui / Non / Inconnu

Si oui, date :

Type de greffon (géno-, haplo-, compatibilité HLA) :

- **Décès :** Oui / Non / Inconnu

Si oui : date : cause (si connue) :

Analyses moléculaires déjà réalisées : Oui Non

Si oui, joindre une copie du compte-rendu

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

MATERIEL CONGELE

Culot de cytogénétique : Oui / Non Date :

Culot de cytogénétique : Oui / Non Date :

Cellules DMSO : Oui / Non Date : Nbre cell. (millions) / tube : Nbre tubes :

Culot sec : Oui / Non Date : Nbre cell. (millions) / tube : Nbre tubes :

ADN génomique : Oui / Non Date : Nbre μ g :

ARN : Oui / Non Date : Nbre μ g :

ADN complémentaire : Oui / Non Date : Nbre μ g :

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

DOSSIER CYTOGENETIQUE

Date du prélèvement (JJ/MM/AA) : _____ / _____ / _____

Type de prélèvement : Sang Moelle Autre :.....

Temps de culture : Additifs : Synchronisation : Oui / Non

Caryotype :

Bandes : RHG GTG QFQ

Nombre de mitoses étudiées : Nombre de mitoses avec anomalie clonale :

Nombre modal : Nombre de clones anormaux :

Formule chromosomique :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Caryotype de l'évolution: fait / non fait

Mentionner en particulier s'il y a des modifications par rapport au caryotype initial

Date du prélèvement :

Type de prélèvement : Sang Moelle Autre :.....

Formule chromosomique :

.....
.....
.....
.....

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____

Modifications du caryotype après FISH :

.....

.....

.....

.....

COMMENTAIRES DU SOUS-GROUPE : lieu, date

COMMENTAIRES DU GROUPE : date

FORMULE REVISEE

MERCI !

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du _____ / _____