

Challenge diagnostic d'une LA de lignée ambiguë

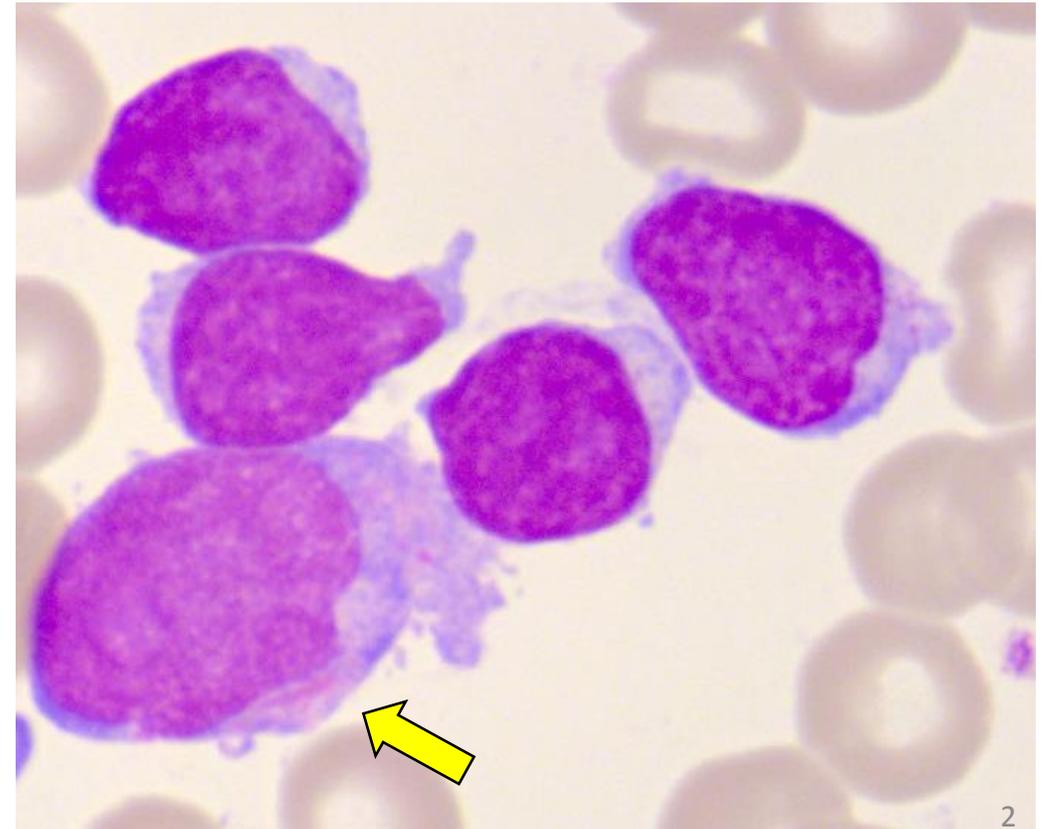
Julie QUESSADA

Laboratoire de cytogénétique oncohématologique

CHU Timone – Marseille - APHM

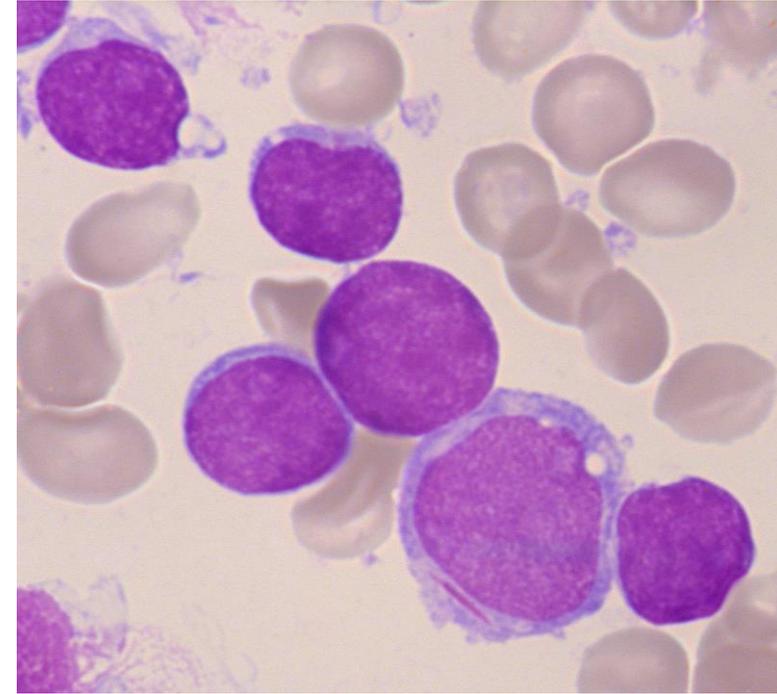
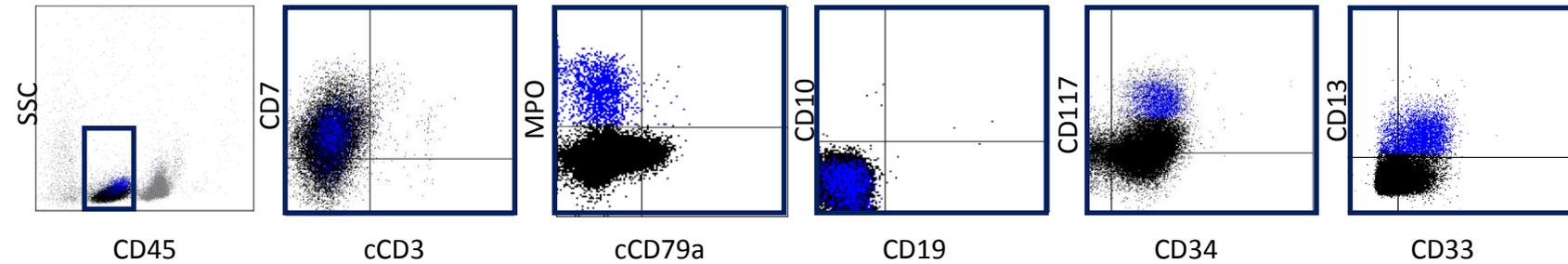
Cas Clinique

- 17ans
- Réalisation d'un bilan en ville pour asthénie
- Bilan sanguin :
 - Hb = 61 g/L
 - VGM = 100 fL
 - Plq = 15 G/L
 - GB = 11 G/L → PNN = 0,11 G/L
PNE = 0 G/L
PNB = 0 G/L
Ly = 3 G/L
Mo = 0 G/L
Blastes = 71%



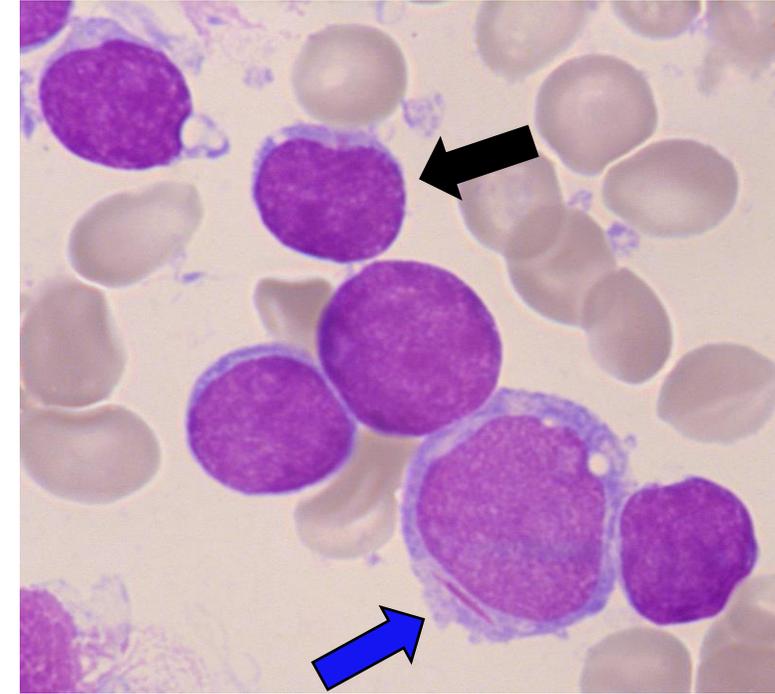
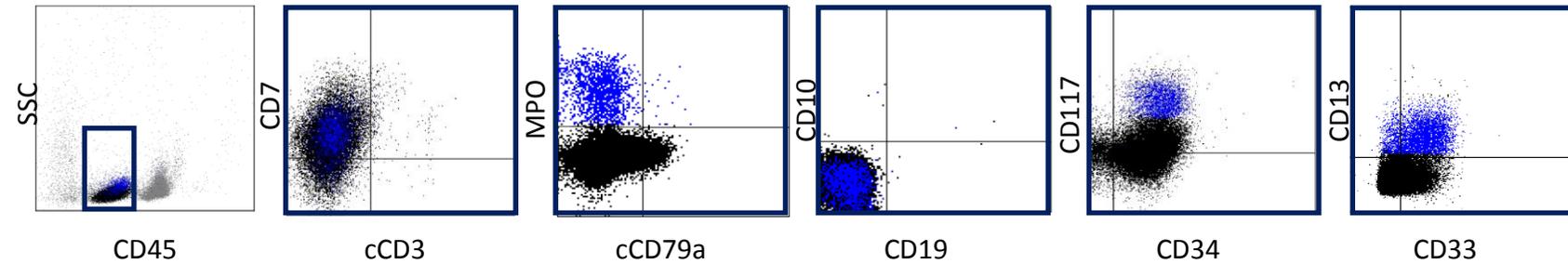
Moelle

- Infiltration majeure (95%) par des cellules blastiques de taille intermédiaire à grande, avec rares corps d'Auer



Moelle

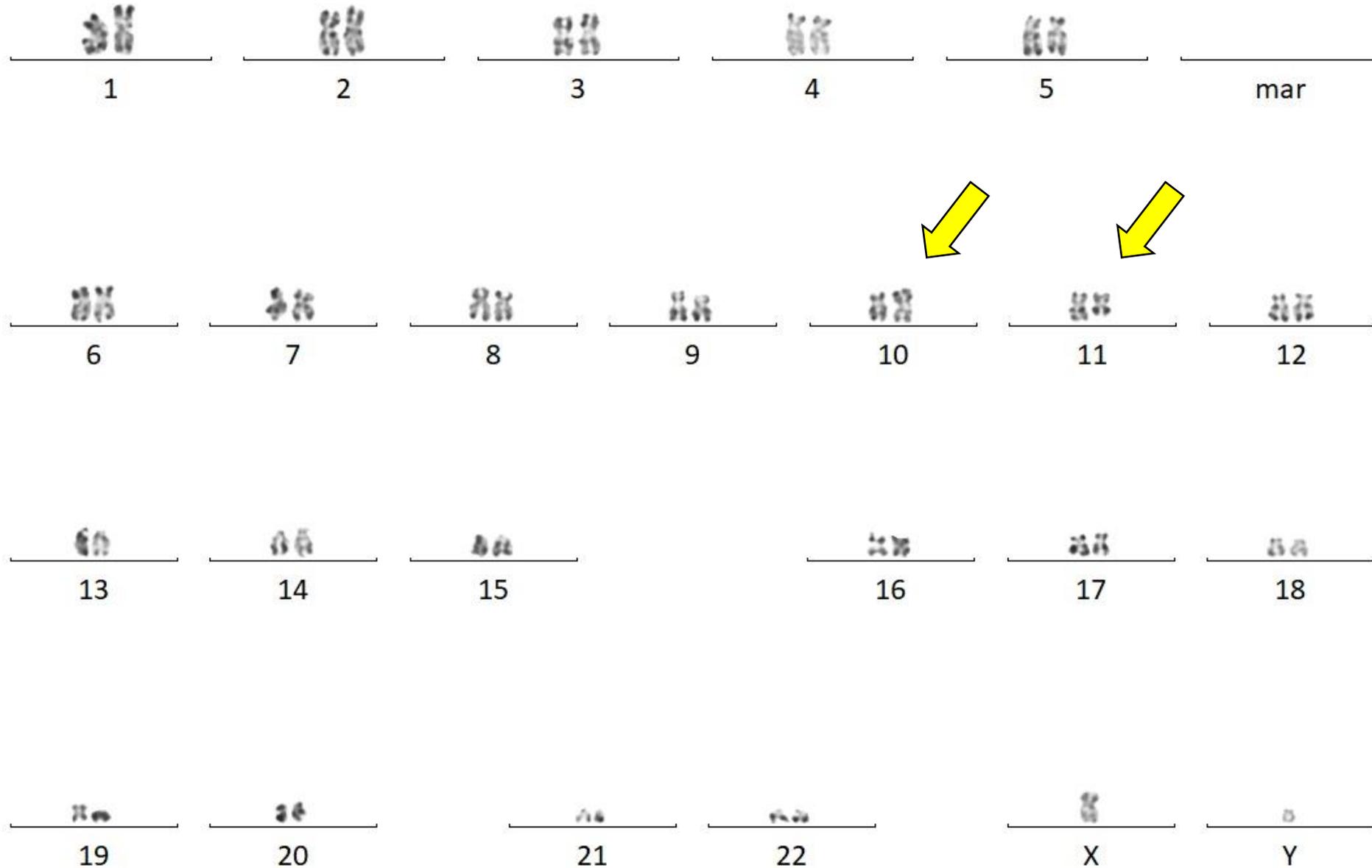
- Infiltration majeure (95%) par des cellules blastiques de taille intermédiaire à grande, avec rares corps d'Auer



- 2 populations :
 - MPO, CD34, CD117, CD13, CD33 et CD7
 - CD7, CD34, CD33^{low}
- Cytologie et immunophénotypage de LAM

Cas Clinique

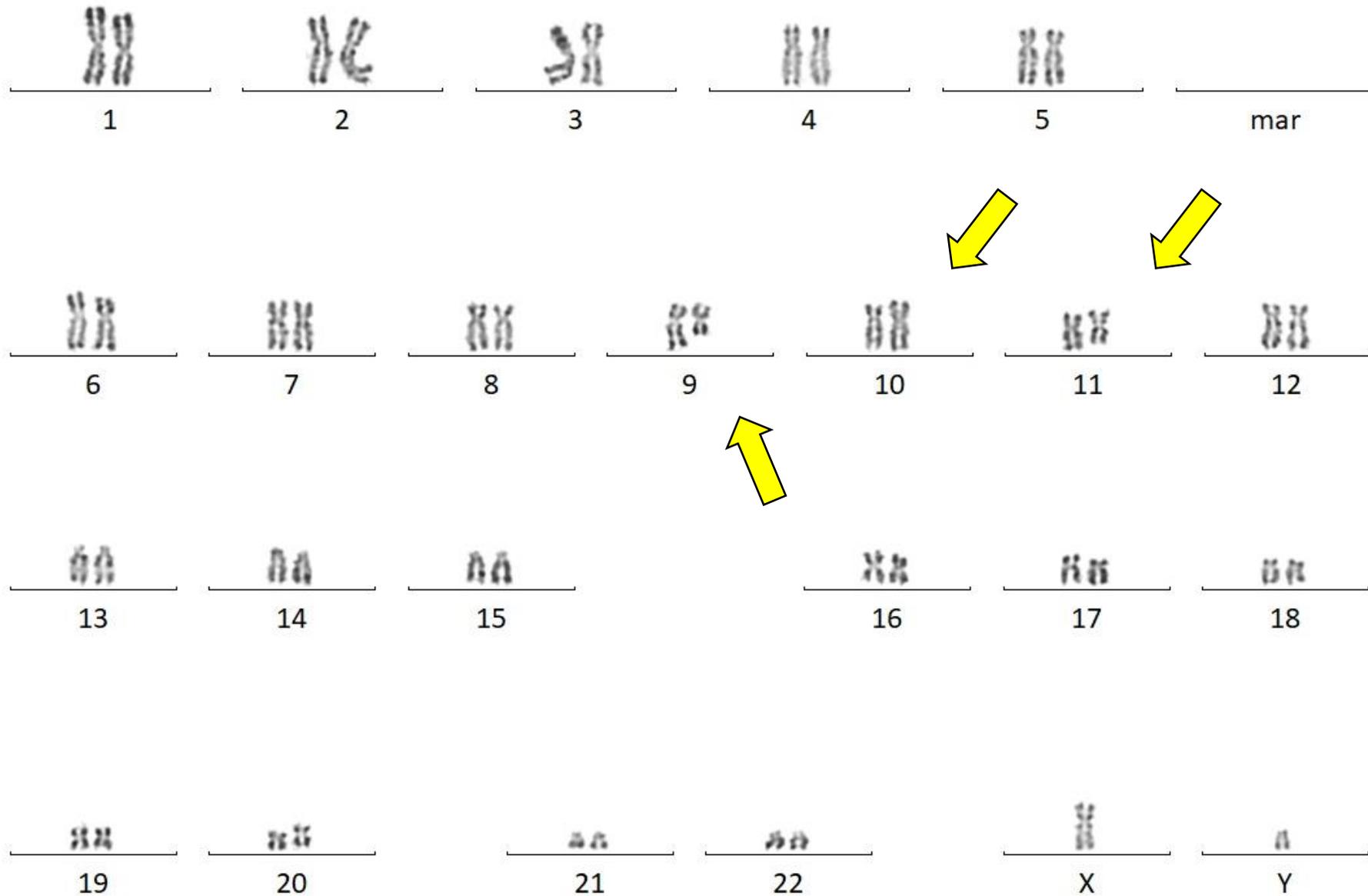
Caryotype sur moelle : 24h+GCSF+FUT



4 mitoses sur 20

Cas Clinique

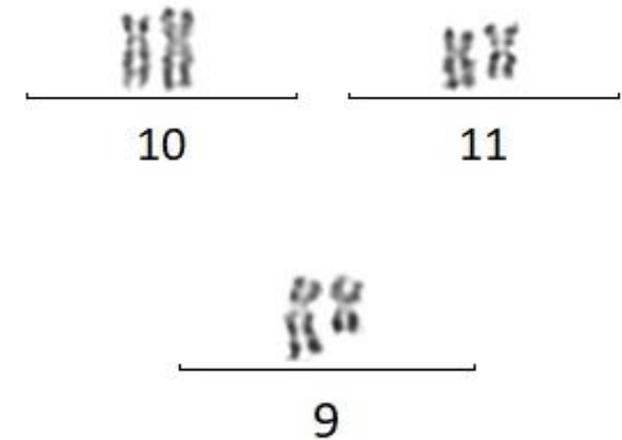
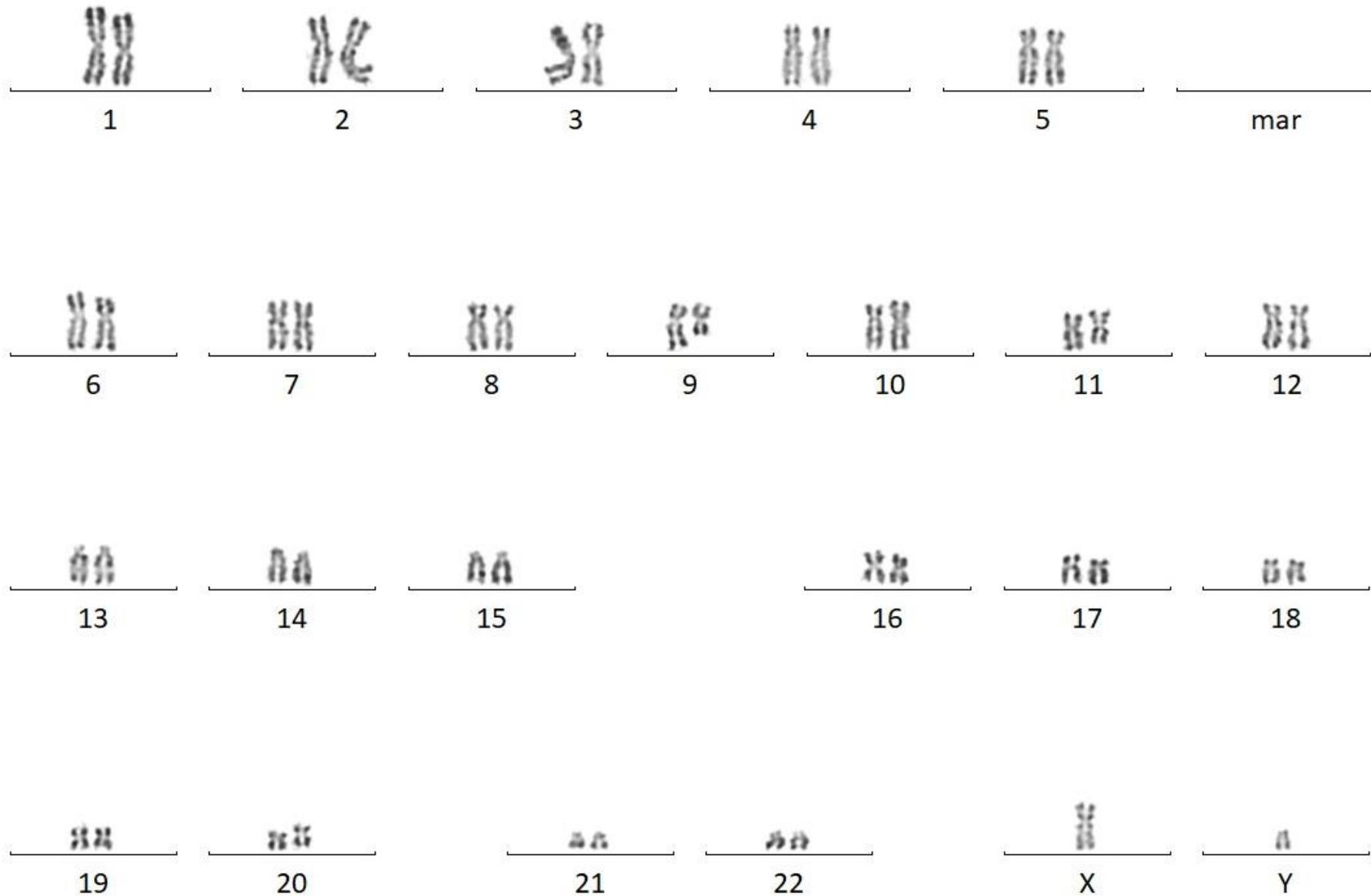
Caryotype sur moelle : 24h+GCSF+FUT



13 mitoses sur 20

Cas Clinique

Caryotype sur moelle : 24h+GCSF+FUT

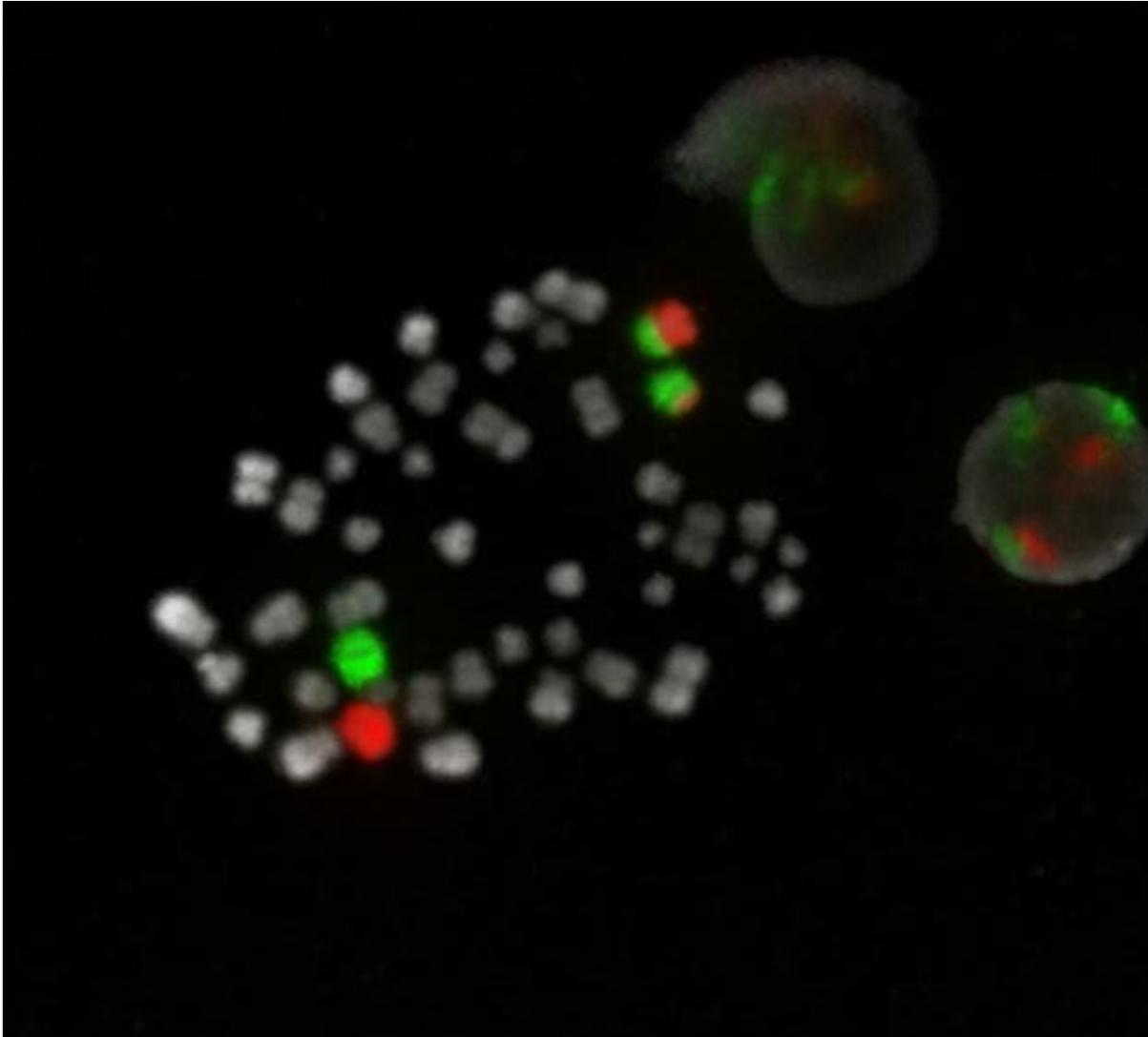


46,XY,t(10;11)(p12;q14)[4]/
46,idem,del(9)(q21q34)[13]
/46,XY[3]

13 mitoses sur 20

Cas Clinique

FISH : XCP10 (O) + XCP11 (V) - Metasystems

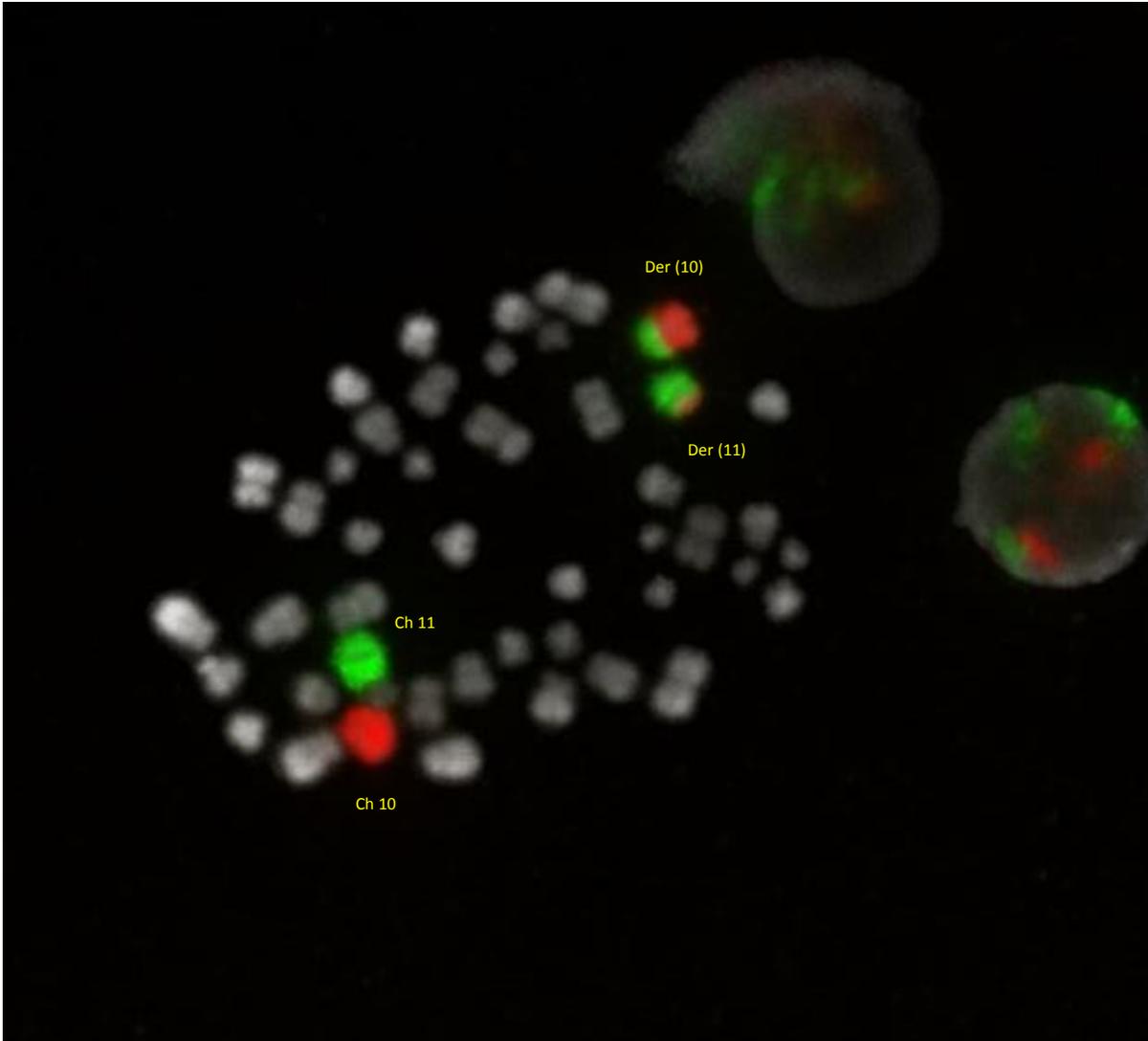


→ Chromosome **10** peint en **rouge**

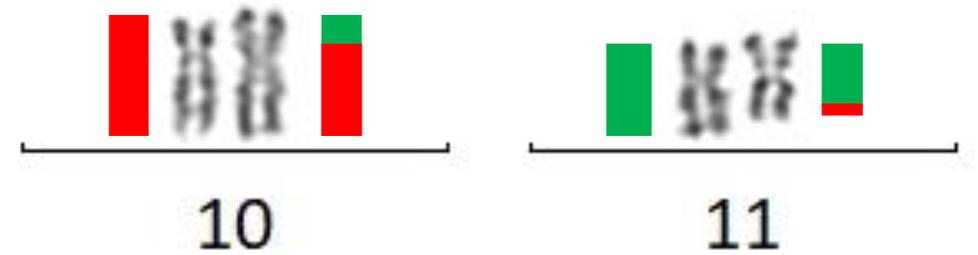
→ Chromosome **11** peint en **vert**

Cas Clinique

FISH : XCP10 (O) + XCP11 (V) - Metasystems

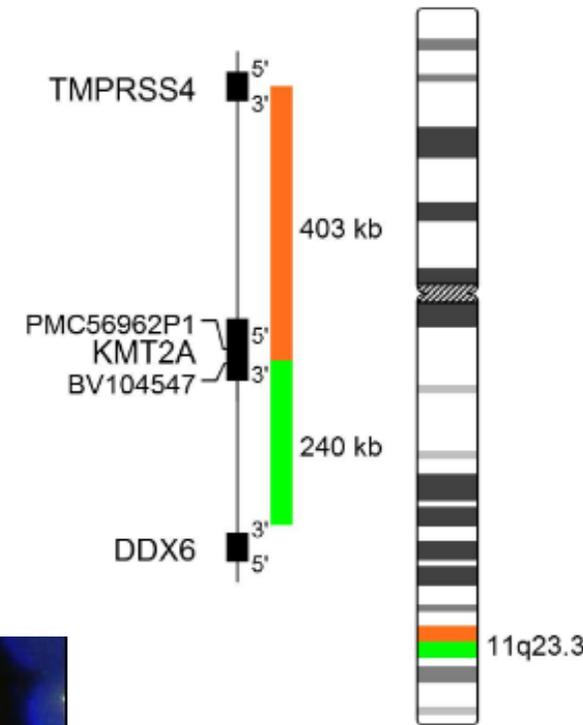
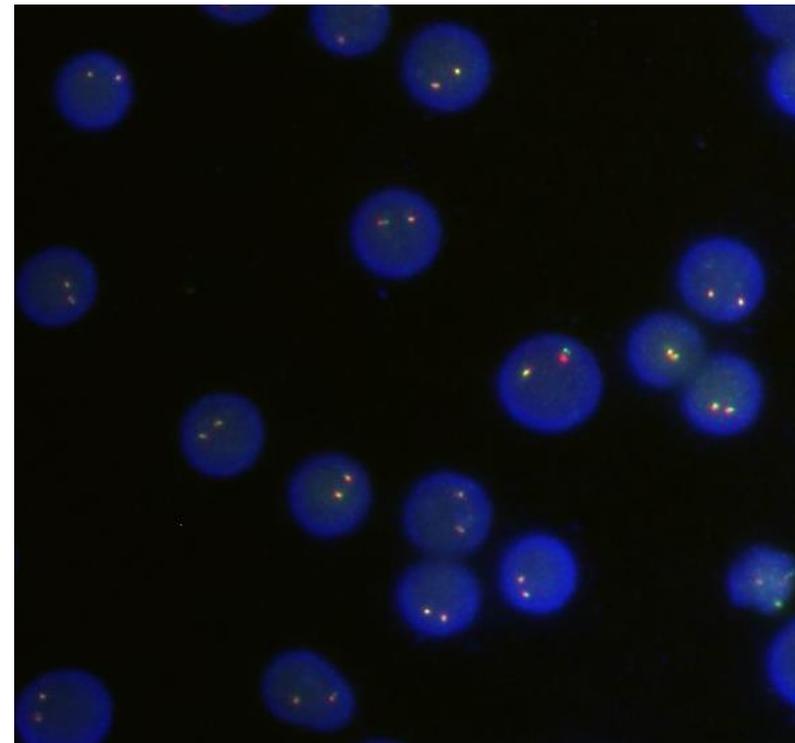
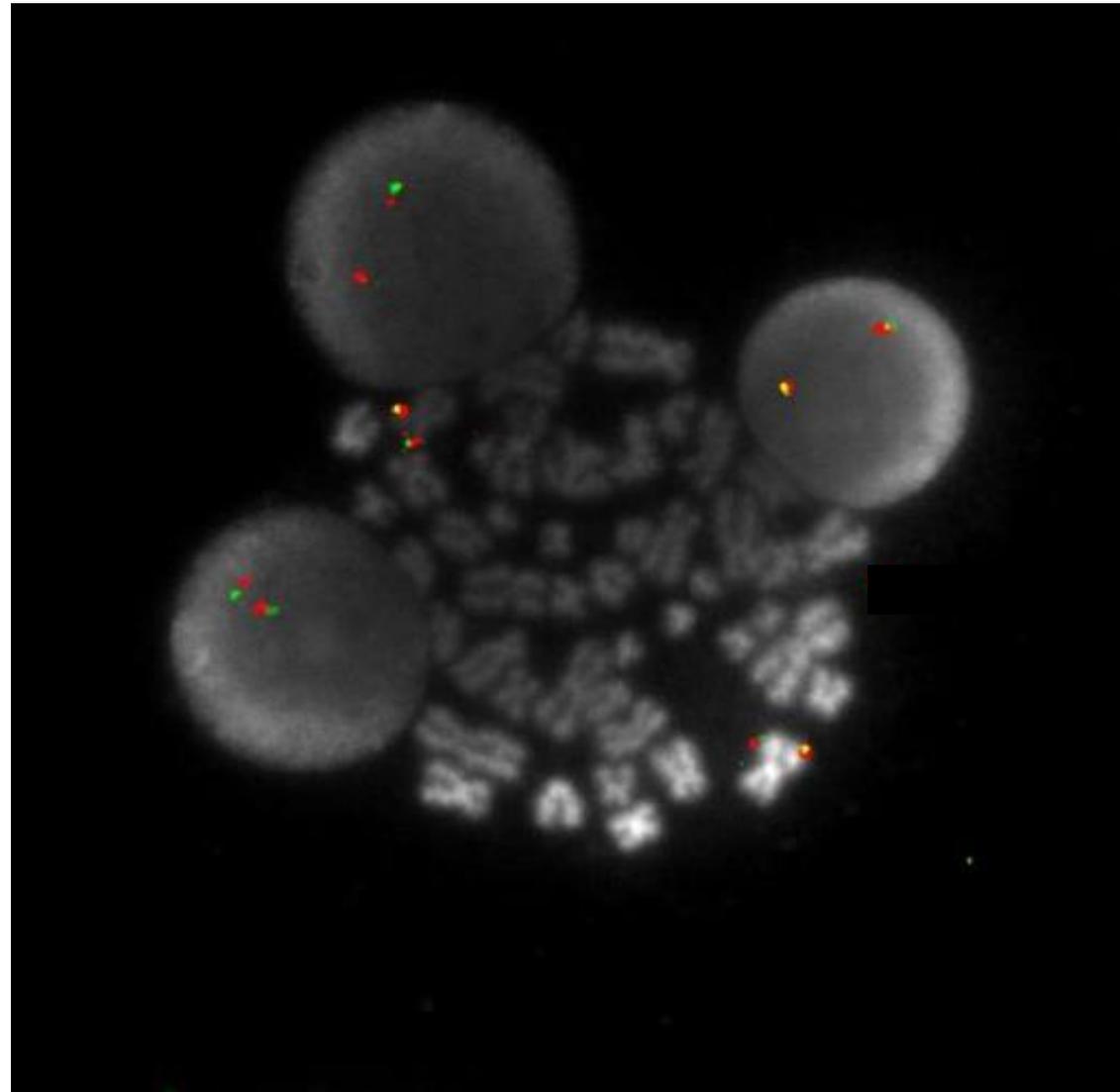


19 mitoses sur 20 présentent une translocation (10;11)



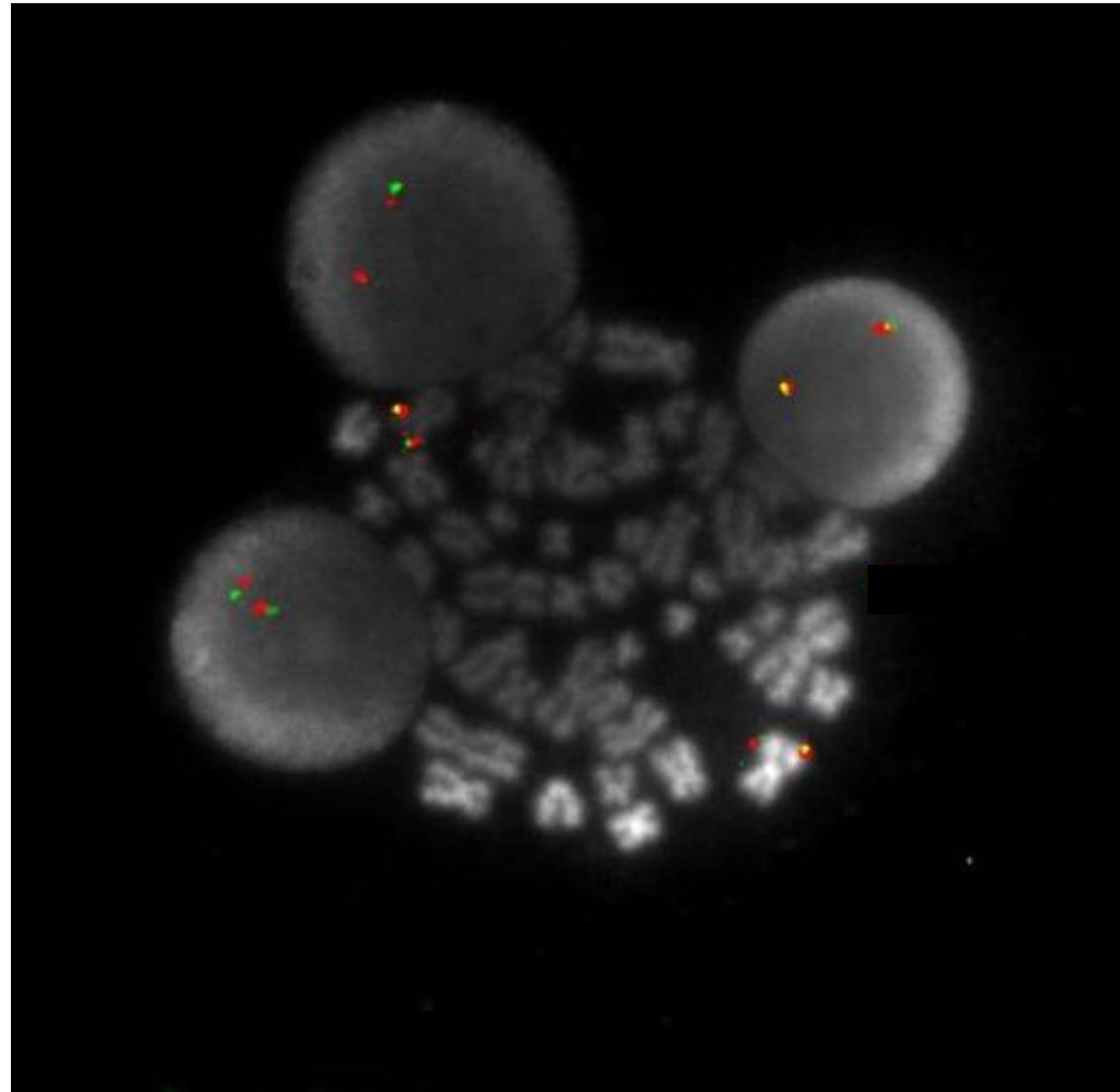
Cas Clinique

FISH : BA KMT2A (11q23) - Metasystems

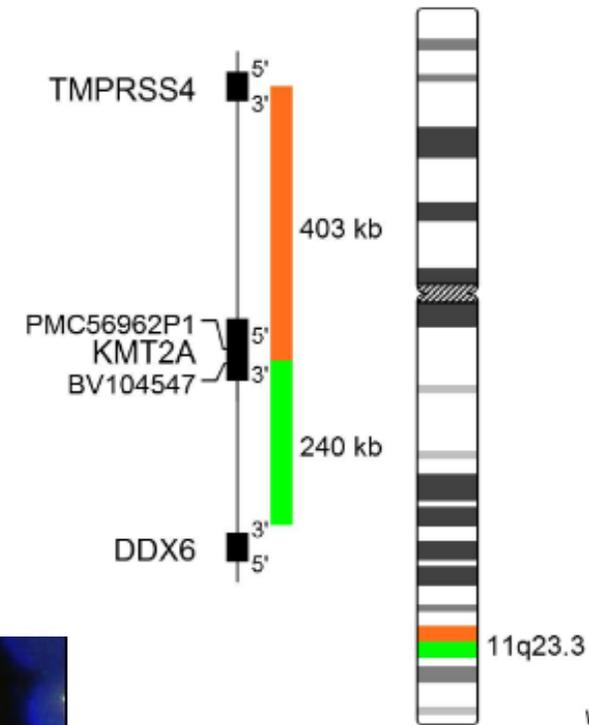
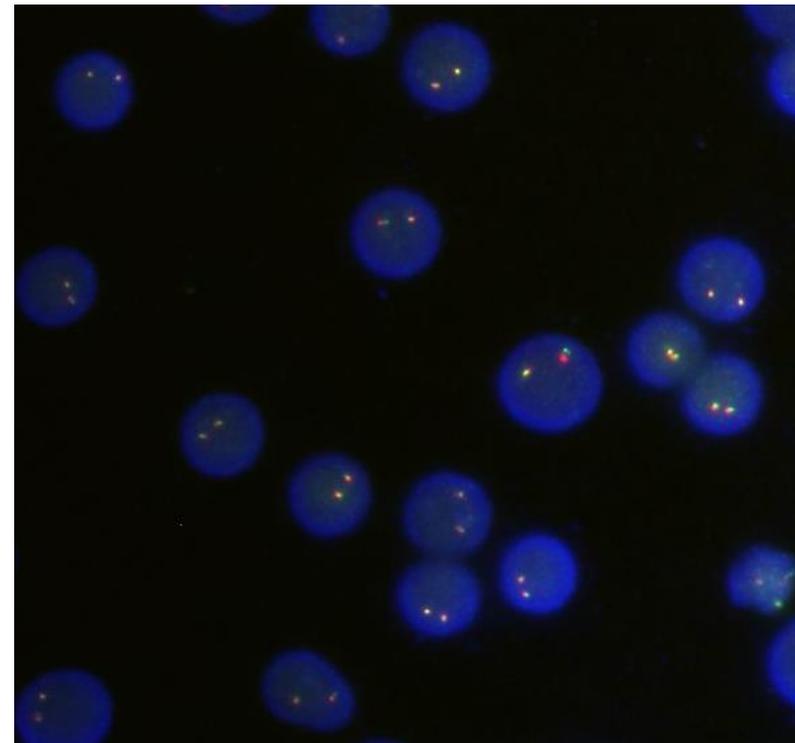


Cas Clinique

FISH : BA KMT2A (11q23) - Metasystems

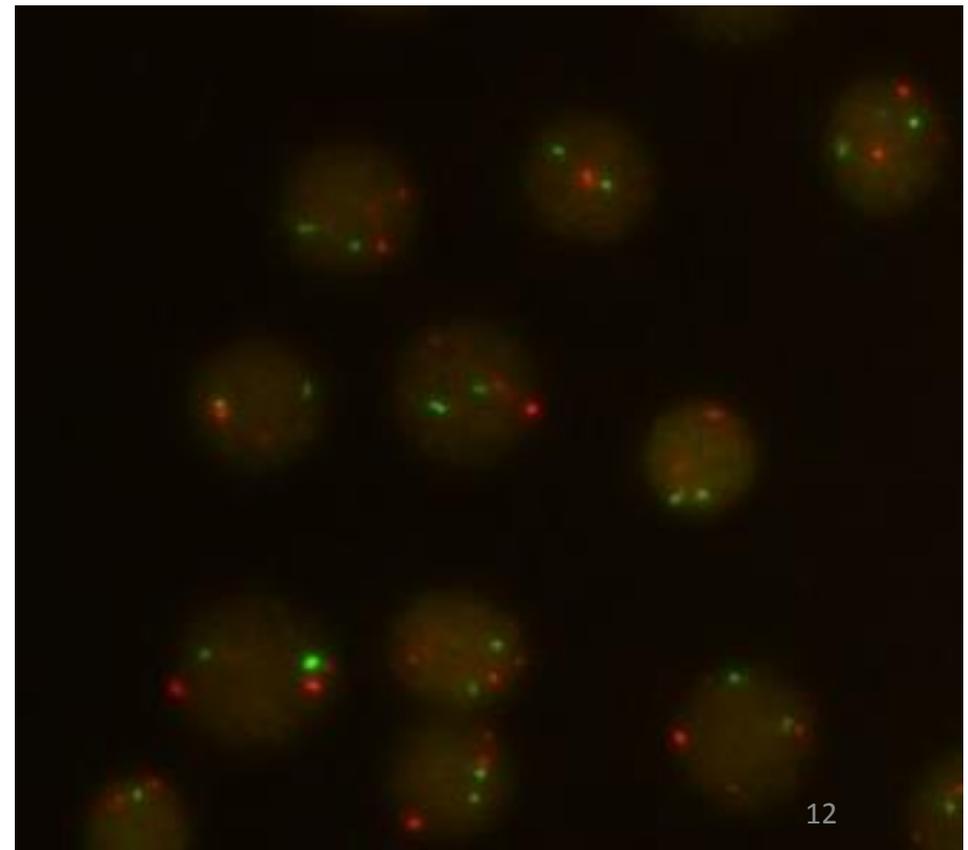
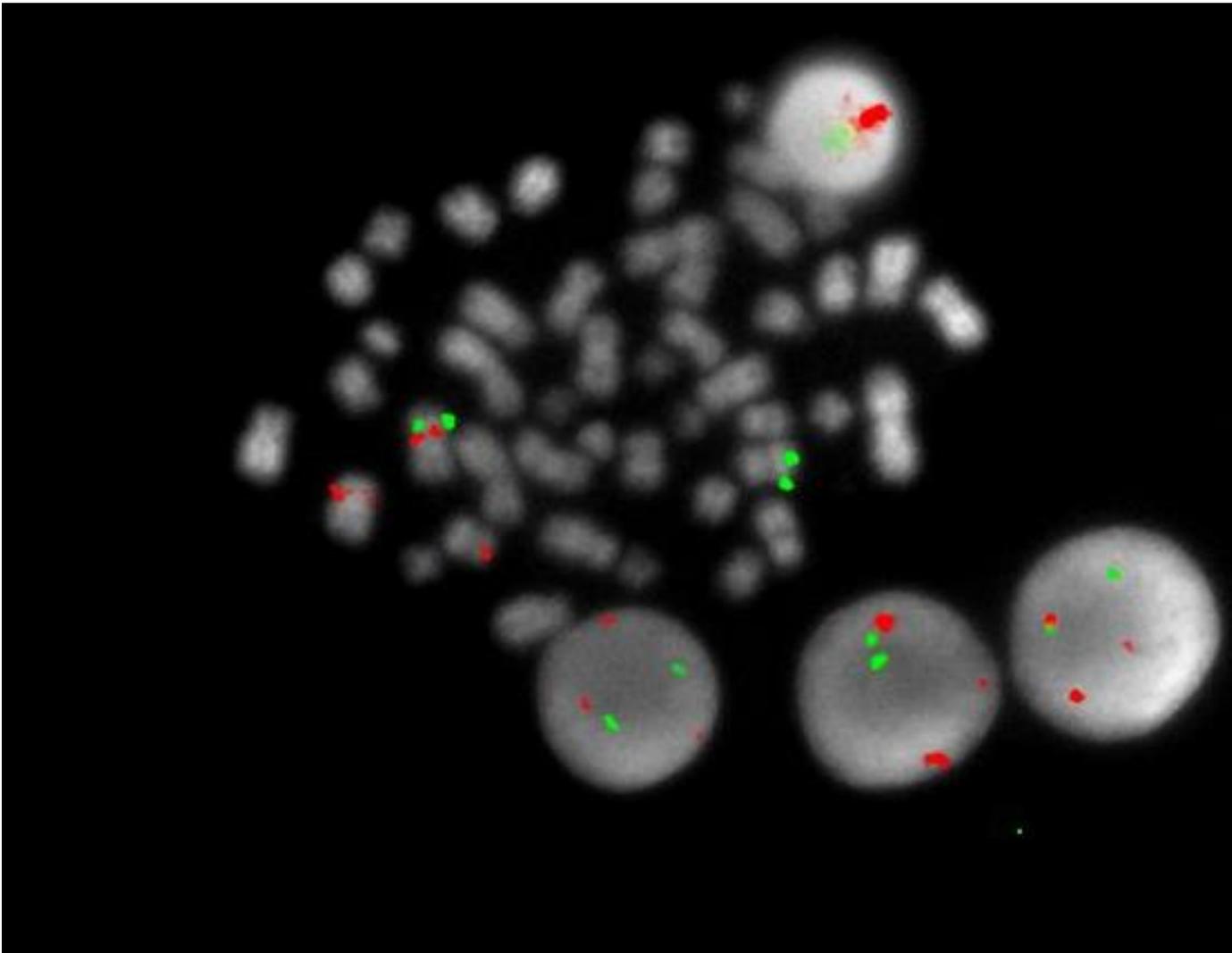
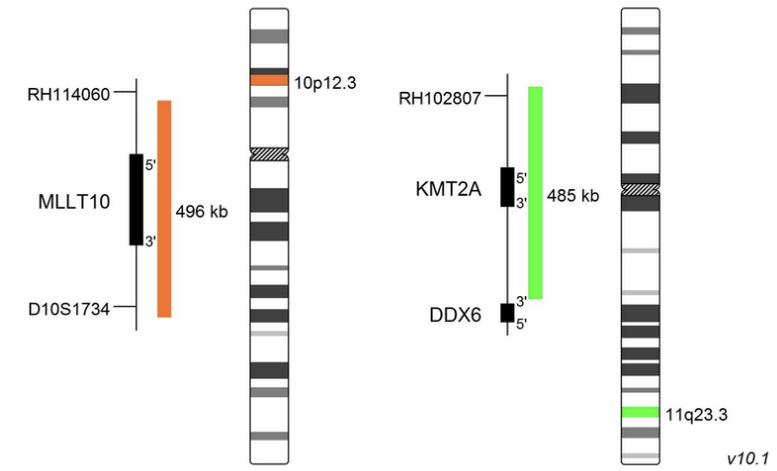


100% des mitoses et noyaux
sans réaR KMT2A



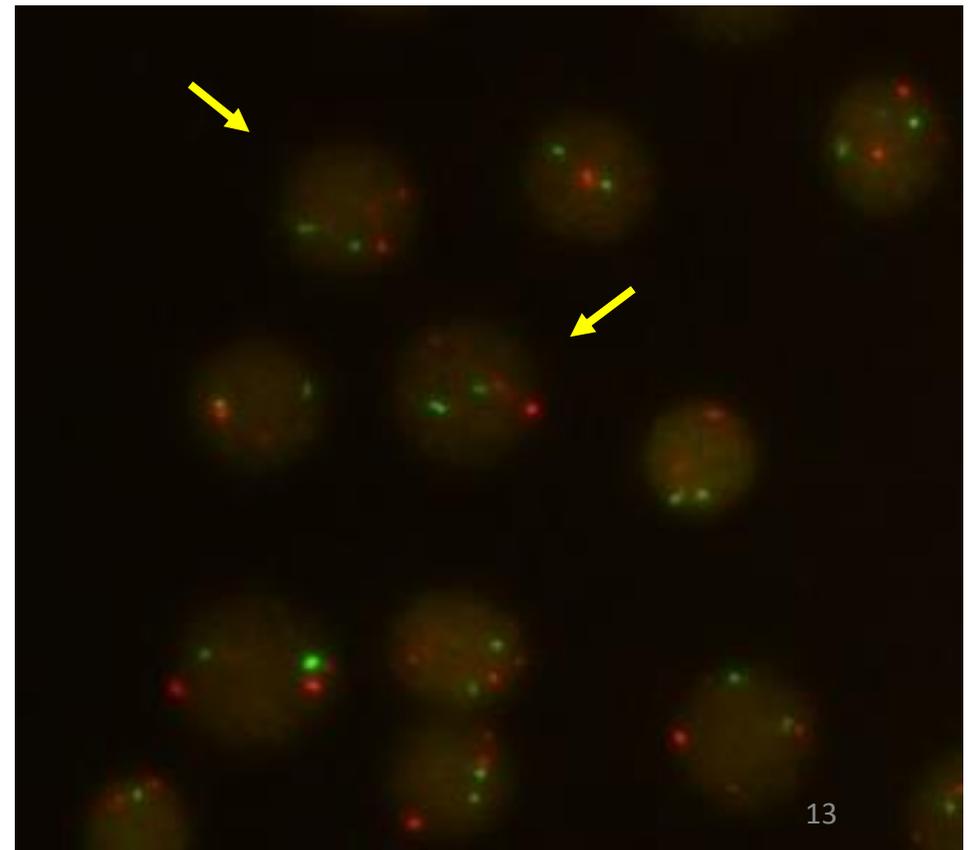
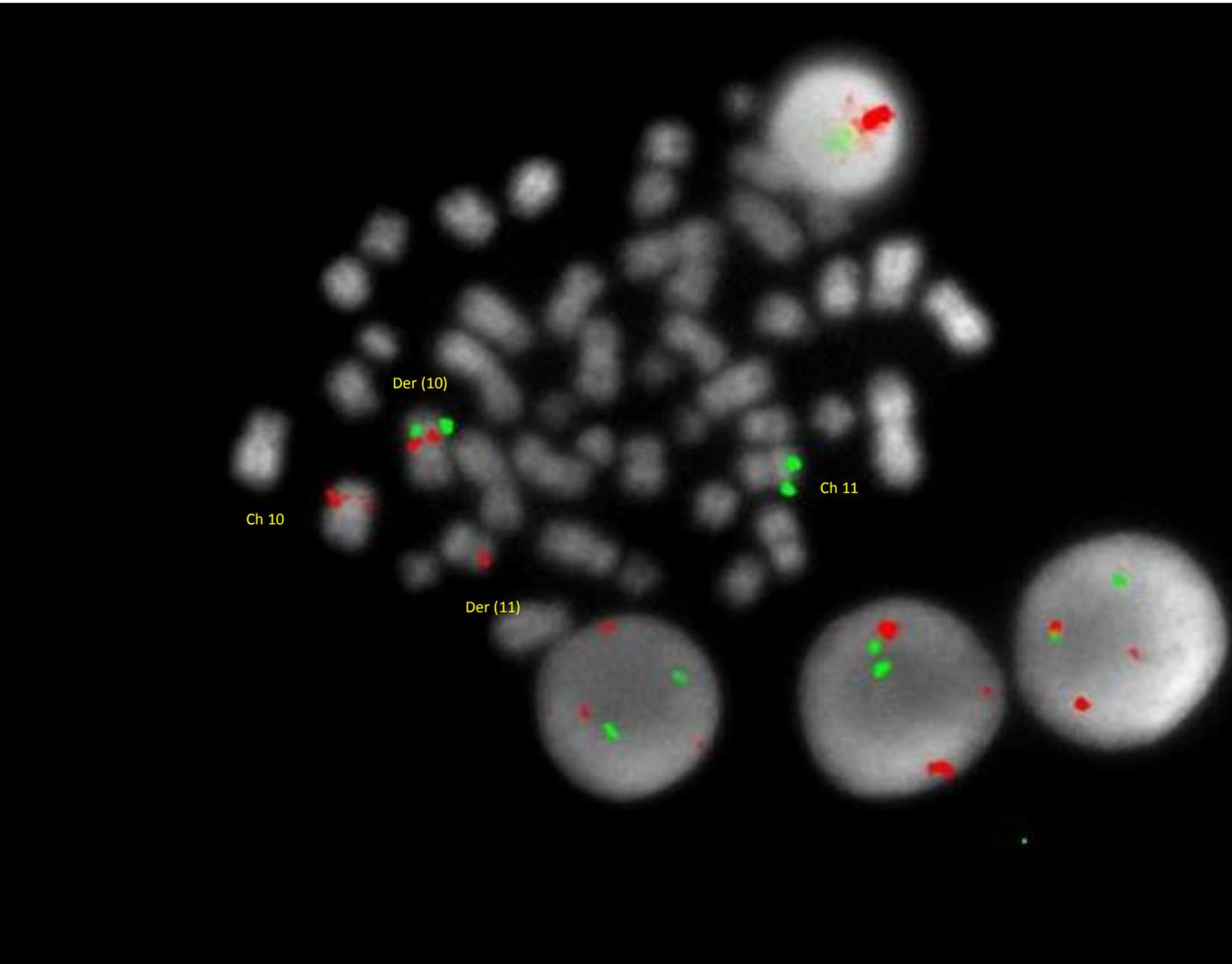
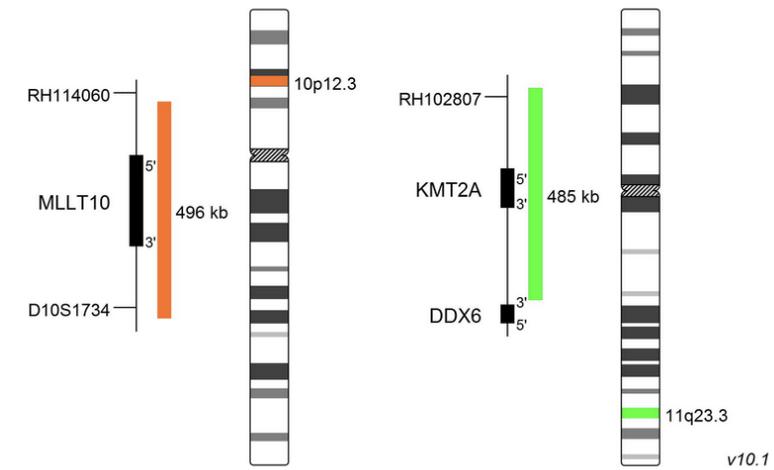
Cas Clinique

FISH : KMT2A::MLLT10 (11q23/10p12) –
Metasystems



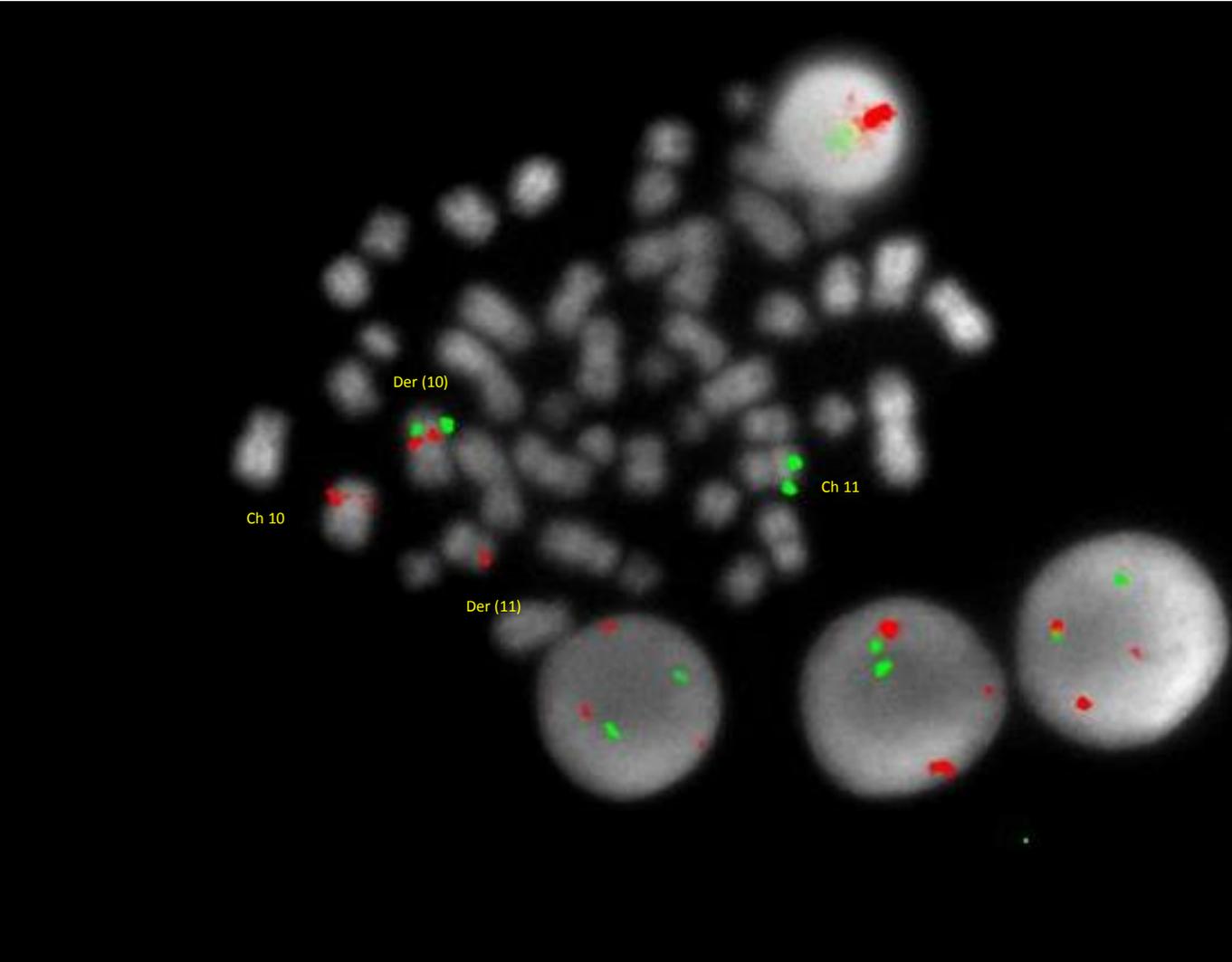
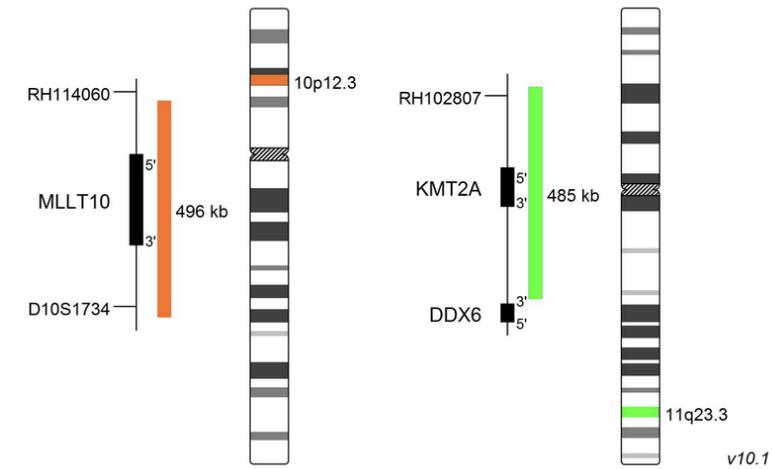
Cas Clinique

FISH : KMT2A::MLLT10 (11q23/10p12) –
Metasystems



Cas Clinique

FISH : KMT2A::MLLT10 (11q23/10p12) –
Metasystems



- Recherche de réarrangement
KMT2A::MLLT10 négative mais présence
de 3 signaux MLLT10 (AF10)
- 20/22 mitoses et 90% des noyaux
- Réarrangement MLLT10 avec autre gène
que KMT2A

Cas Clinique

- **46,XY,t(10;11)(p12;q14)[4]/46,idem,del(9)(q21q34)[13]/46,XY[3]**
- Présence d'une translocation t(10;11)(p12;q14) dans 17 mitoses sur 20 analysées. 13 mitoses présentent une del (9q) additionnelle.
- L'analyse FISH ne montre pas de réarrangement *KMT2A* (*MLL*).
Confirmation de la translocation t(10;11)(p12;q14) dans 19/20 mitoses. Un des allèles *MLL* est transloqué dans sa totalité sur le dérivé 10 de la t(10;11).

Cas Clinique

- **46,XY,t(10;11)(p12;q14)[4]/46,idem,del(9)(q21q34)[13]/46,XY[3]**
- Présence d'une translocation t(10;11)(p12;q14) dans 17 mitoses sur 20 analysées. 13 mitoses présentent une del (9q) additionnelle.
- L'analyse FISH ne montre pas de réarrangement *KMT2A* (*MLL*).
Confirmation de la translocation t(10;11)(p12;q14) dans 19/20 mitoses. Un des allèles *MLL* est transloqué dans sa totalité sur le dérivé 10 de la t(10;11).
- Réarrangement ***PICALM::MLLT10*** identifié en RT-MLPA

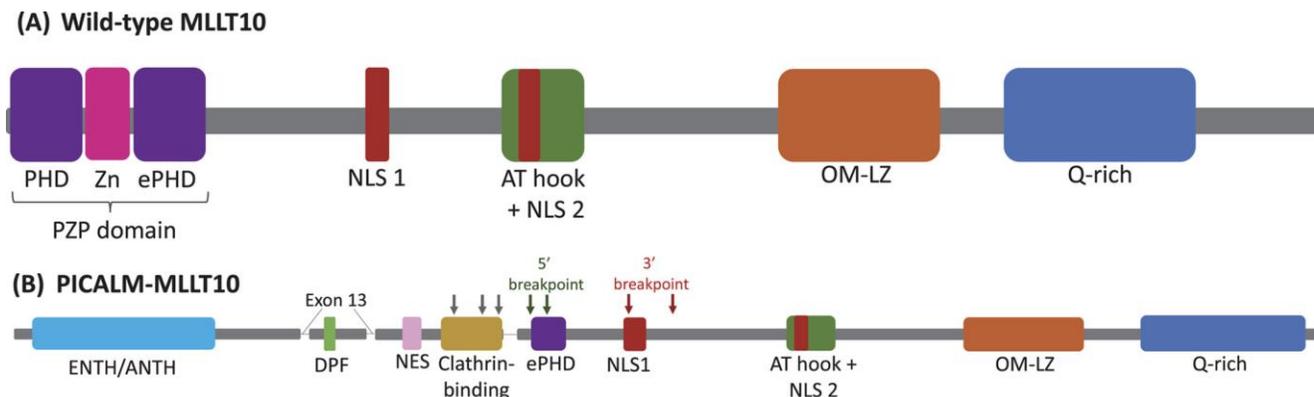
Cas Clinique

- **46,XY,t(10;11)(p12;q14)[4]/46,idem,del(9)(q21q34)[13]/46,XY[3]**
- Présence d'une translocation t(10;11)(p12;q14) dans 17 mitoses sur 20 analysées. 13 mitoses présentent une del (9q) additionnelle.
- L'analyse FISH ne montre pas de réarrangement *KMT2A* (*MLL*). Confirmation de la translocation t(10;11)(p12;q14) dans 19/20 mitoses. Un des allèles *MLL* est transloqué dans sa totalité sur le dérivé 10 de la t(10;11).
- Réarrangement ***PICALM::MLLT10*** identifié en RT-MLPA
- Cytogénétique de pronostic **intermédiaire**

Risk Category	Pediatric AML Risk Stratification
Favorable	t(15;17)(q24;q21)/ <i>PML-RARA</i> * t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13q22)/ <i>CBFB-MYH11</i> t(1;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A-MLLT11(AF1Q)</i> ** Cytogenetically normal cases with: - <i>NPM1</i> mutation; - <i>CEBPA</i> double mutation <i>GATA1</i> mutation **.
Intermediate	CAs not classified as favorable or adverse
Adverse	inv(3)(q21q26) or t(3;3)(q21;q26)/ <i>GATA2; MECOM (EVI1)</i> del(5q), -5 -7 f t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i> t(4;11)(q27;q23)/ <i>KMT2A-MLLT2(AF4)</i> t(6;11)(q27;q23)/ <i>KMT2A-MLLT4(AF6)</i> t(10;11)(p13;q23)/ <i>KMT2A-MLLT10(AF10)</i> t(5;11)(q35;p13)/ <i>NUP98-NSD1</i> ** t(7;12)(q36;p13)/ <i>ETV6(TEL); HLXB9(MNX1)</i> ** t(9;22)(q34;q11)/ <i>BCR-ABL1</i> Complex karyotype (≥3 CAs) f <i>FLT3-ITD</i> mutation § <i>WT1</i> mutation §

PICALM::MLLT10

- Fusion des gènes *PICALM/CALM* (Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein) en 11q14 avec *MLLT10/AF10* (facteur de transcription) en 10p12
- Impliqué dans les LALT et les LAM, adultes et enfants (Bohlander S, Leukemia, 2000)
- Formes immatures
- ALAL +++ → MPAL T/M (Khoury, Leukemia, 2022)
- Ne fait pas encore partie des ALAL avec anomalies génétiques déterminantes
- Intermédiaire à défavorable (Borel, Leuk Res, 2012; Bardelli, genes, 2021; Forgione, Genes Chrom Cancer, 2020)



Cas Clinique

- Patient traité selon le protocole Myechild
- Résultats de biologie moléculaire :
 - Réarrangements du TCR
 - Présence de mutations = *PHF6* (VAF 84%), *U2AF1* (VAF 46%),
NOTCH1 (VAF 44%) and *IL7R* (VAF 5%)

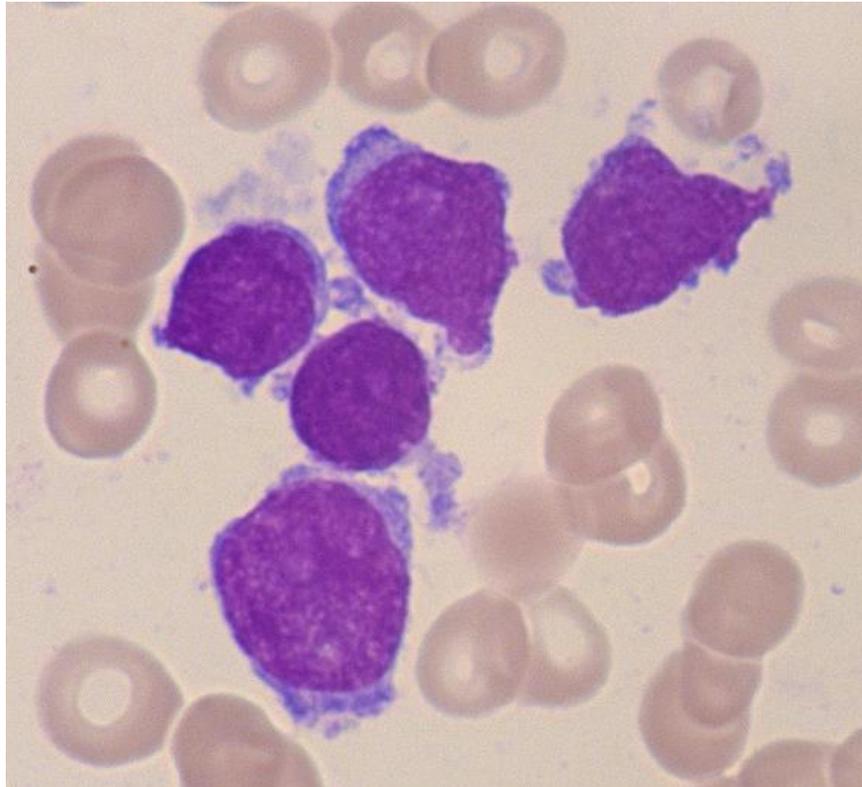
→ Profil évocateur d'une LAL T



Cas Clinique

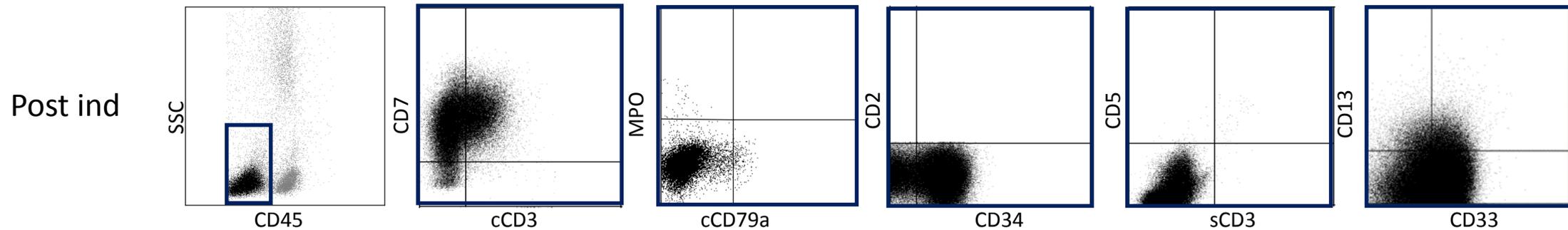
- Bilan de fin d'induction à un mois du début du traitement :
- Moelle :

Envahissement **40%**



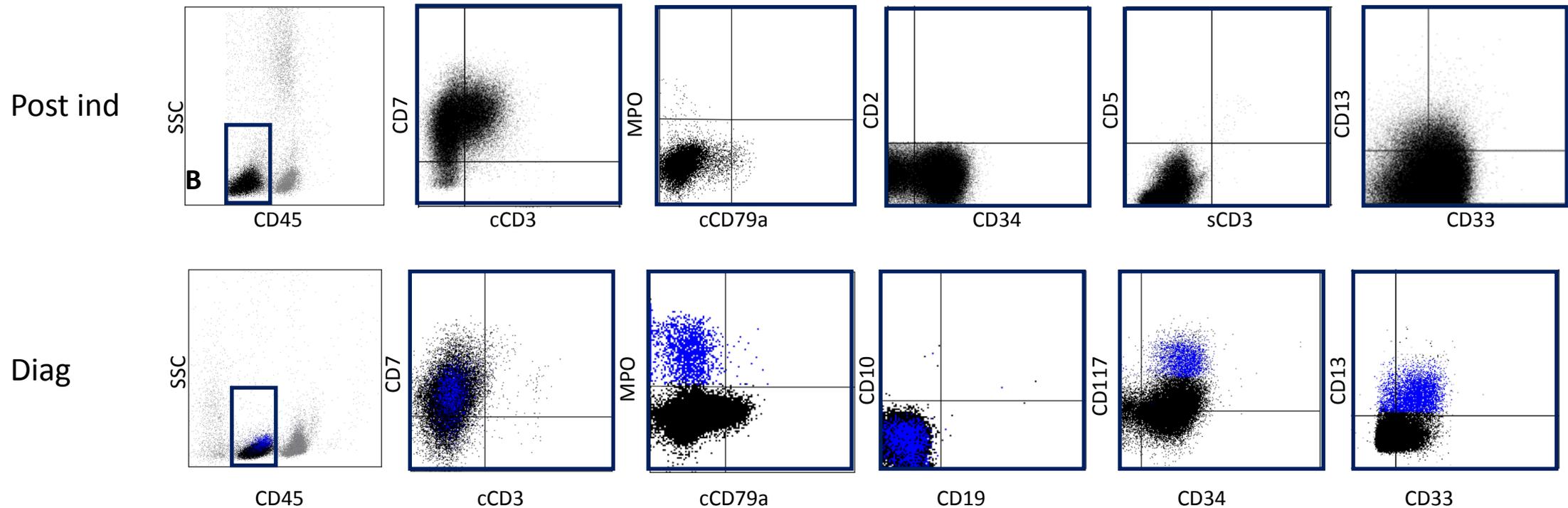
Cas Clinique

- Bilan de fin d'induction à un mois du début du traitement :
- Moelle :



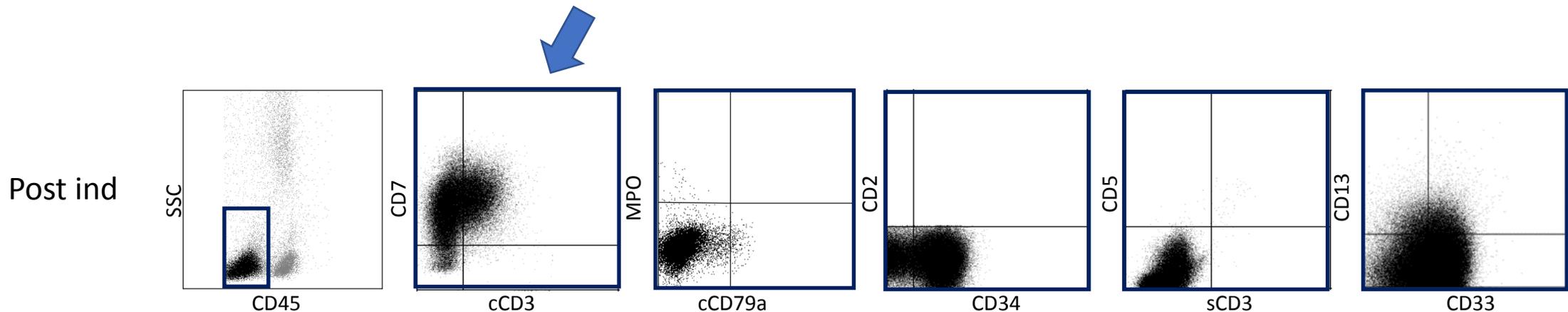
Cas Clinique

- Bilan de fin d'induction à un mois du début du traitement :
- Moelle :



Cas Clinique

- Bilan de fin d'induction à un mois du début du traitement :
- Moelle :



- Persistance du clone CD7, CD34 et CD33low
- Disparition du clone MPO
- CD3 positif

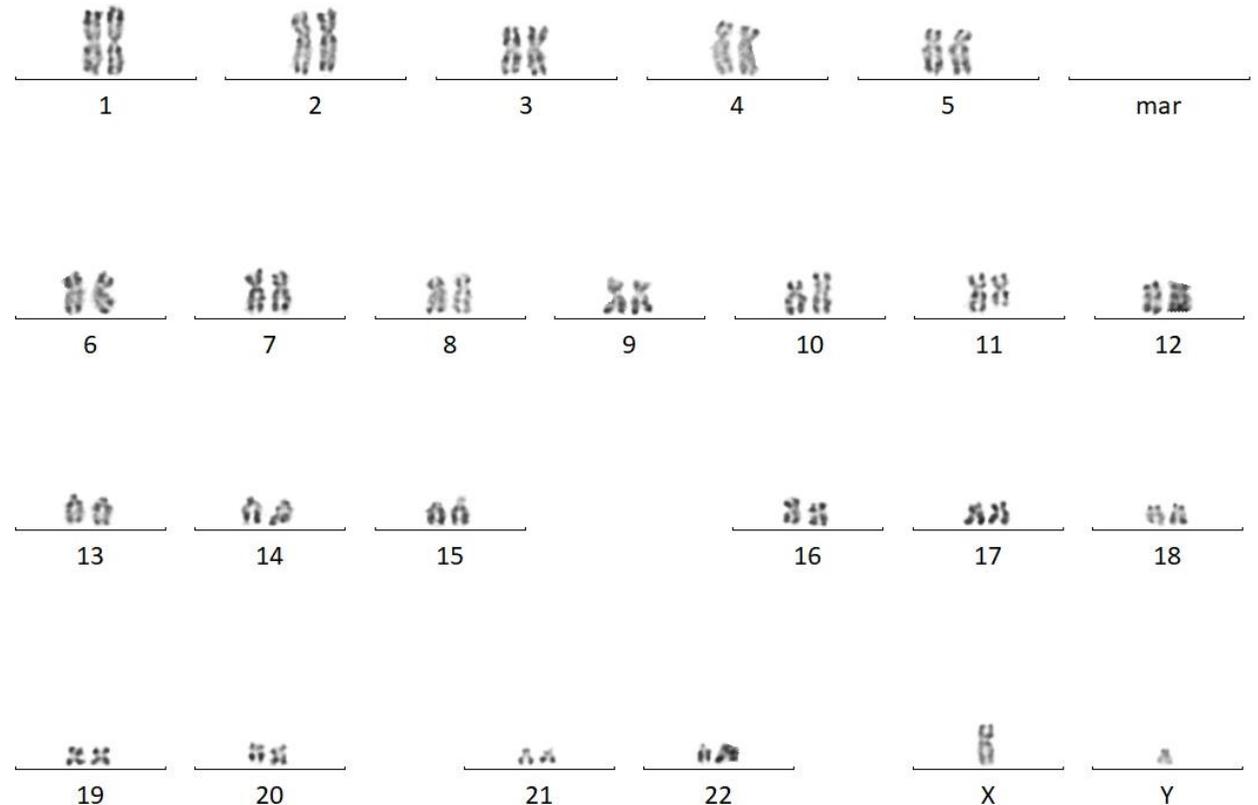
Cas Clinique

- Bilan de fin d'induction à un mois du début du traitement :
- Moelle :

→ 24h sans mitogène

→ Caryotype =
46,XY,t(10;11)(p12;q14)[8]/
46,XY[12]

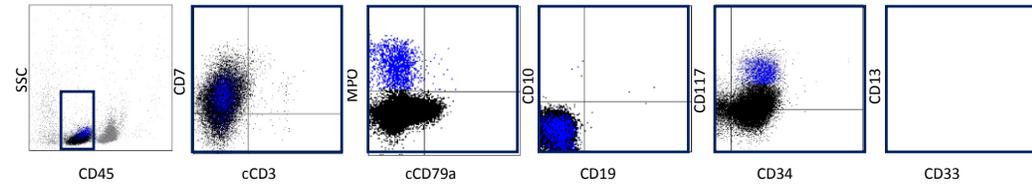
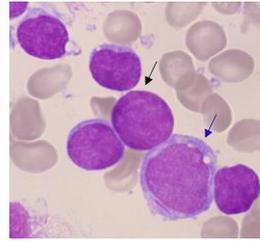
→ FISH KMT2A::MLLT10 =
3 signaux MLLT10 dans 13/20
mitoses et 42% des noyaux



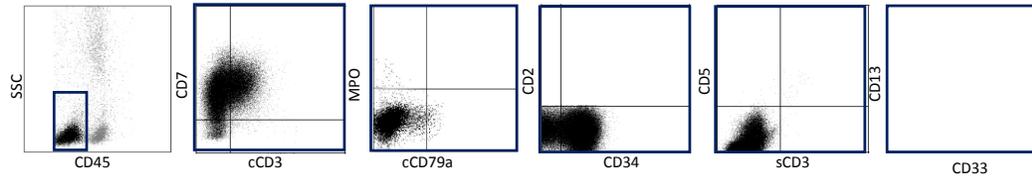
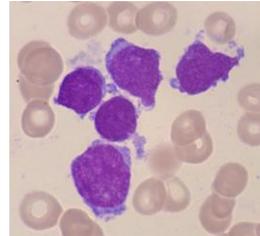
Questions

- Diagnostic initial de **LAM** :
MPO+, Corps d'Auer, CD3-
- Fin d'induction = **disparition** du clone
MPO+ persistance de l'autre clone
MPO- devenu **partiellement CD3+**
→ LALT ?
- Difficulté de classement des ALAL et
de certaines LALT ETP-ALL très
immatures dans la littérature
(Lee, Blood, 2019; Asnafi, Blood, 2003)

Diag :



Post-induction :



	Criterion
B lineage	
CD19 strong ^a	1 or more also strongly expressed: CD10, CD22, or CD79a ^c
or,	
CD19 weak ^b	2 or more also strongly expressed: CD10, CD22, or CD79a ^c
T lineage	
CD3 (cytoplasmic or surface) ^d	Intensity in part exceeds 50% of mature T-cells level by flow cytometry or, Immunocytochemistry positive with non-zeta chain reagent
Myeloid lineage	
Myeloperoxidase	Intensity in part exceeds 50% of mature neutrophil level
or,	
Monocytic differentiation	2 or more expressed: Non-specific esterase, CD11c, CD14, CD64 or lysozyme

^aCD19 intensity in part exceeds 50% of normal B cell progenitor by flow cytometry.

^bCD19 intensity does not exceed 50% of normal B cell progenitor by flow cytometry.

^cProvided T lineage not under consideration, otherwise cannot use CD79a.

^dUsing anti-CD3 epsilon chain antibody.

Khoury, Leukemia, 2022

Questions

→ Aide des analyses génétiques

- **Cytogénétique** : t(10;11) = PICALM::MLLT10 anomalies retrouvée à la fois dans les LAM, les LALT et les ALAL T/M
 - **Biologie moléculaire évocatrice de LALT** :
 - Réarrangements du TCR (Présent dans 3 à 14% des LAM; Asnafi, Blood, 2003)
 - Profil mutationnel *PHF6*, *U2AF1*, *NOTCH1* and *IL7R* (Girardi, Bood, 2017)
- Leucémie aigue de lignée ambiguë de type MPAL **T/M**

