



# Après-midi FrOGG

sous-groupe LAL

16/09/2025

---

# Ordre du jour

---

- Point techniques: problèmes?
- Point BED : modification sur BED file LAL FrOGG?
- Exemples d'iAMP21
- Présentation de cas *UBTF/CDX2*

# Points à discuter

---

- Point techniques : problèmes ?

- **Sauvegarde des données** : quels fichiers sauvegardez-vous ?

A Versailles, sauvegarde automatique de tous les fichiers sur un serveur hospitalier, sauvegarde sur le BAS pendant 1 mois

A Louvain, sauvegarde que les fichiers molécules et les analyses pipeline ne sont conservées qu'1 an

=> à rediscuter avec les autres sous groupes pour adopter une pratique commune

- Point BED : modification sur BED file LAL FrOGG ?

**veille biblio** (annuelle): lors de la prochaine version, ajout de gènes responsables de résistance aux antiCD22 et antiCD19 (délétion de l'exon 2 de CD19)

- Divers : le BED file sera prochainement déposé sur le site de l'ACLF

---

# iAMP21 dans les LAL

N Abermil

# iAMP21

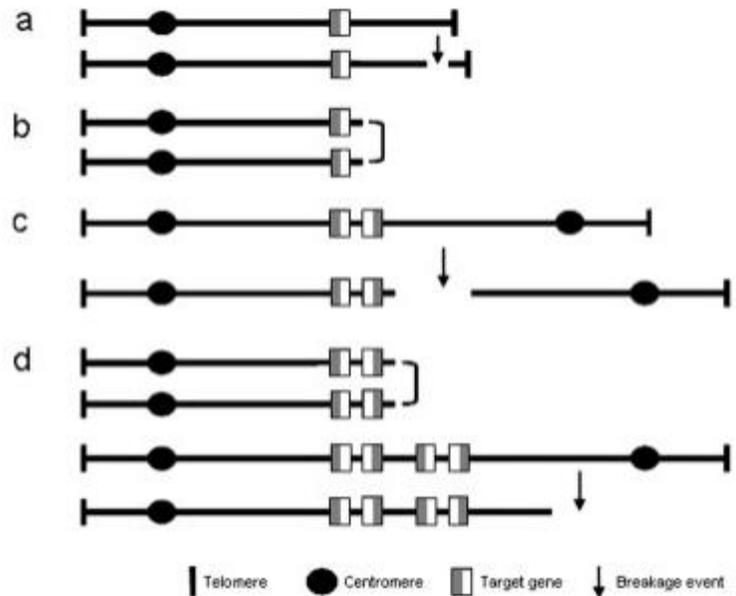
---

Cohorte internationale de 530 cas pédiatriques avec iAMP21

(CJ Harrison, *et al.* Leukemia, 2015)

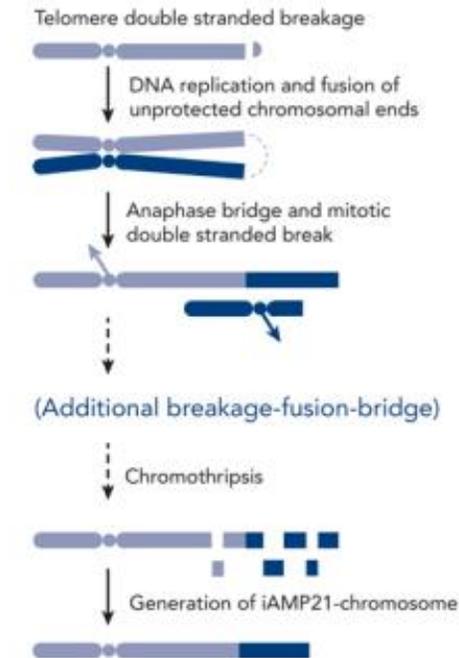
- Environ 2% des LAL B
- Médiane d'âge : 9 ans
- Taux bas de GB (médiane 5 G/l)
- Associée à High Risk -> intensification thérapeutique

# Mécanisme de « Breakage-Fusion-bridge »



H M. Robinson, C J. Harrison  
Genes, Chromosome & Cancer, 2007

## Formation and evolution of the iAMP21 chromosome

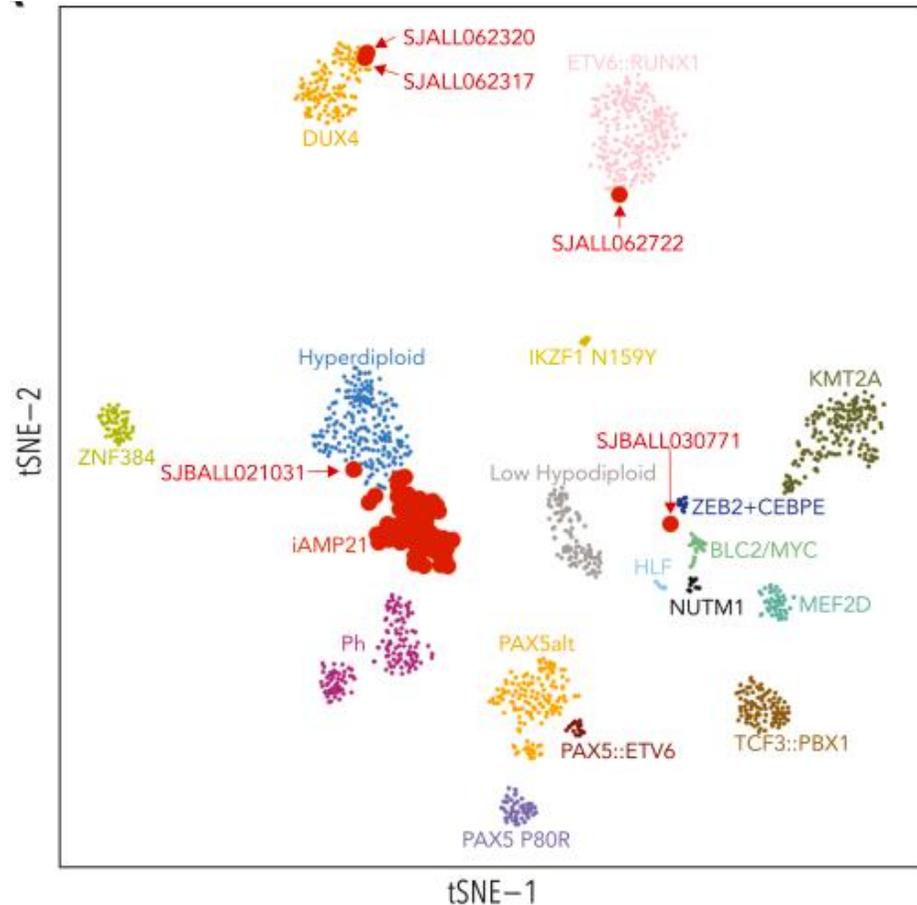


Pas de BFB pour les  
iAMP21 identifiés chez:  
rob(15;21)c  
r(21)c  
rob(21;22)c

C Harrison, C J. Mullighan, Blood 2023

=> réarrangement complexe d'un 21 avec des gains, des amplifications, des inversions +/- des délétions

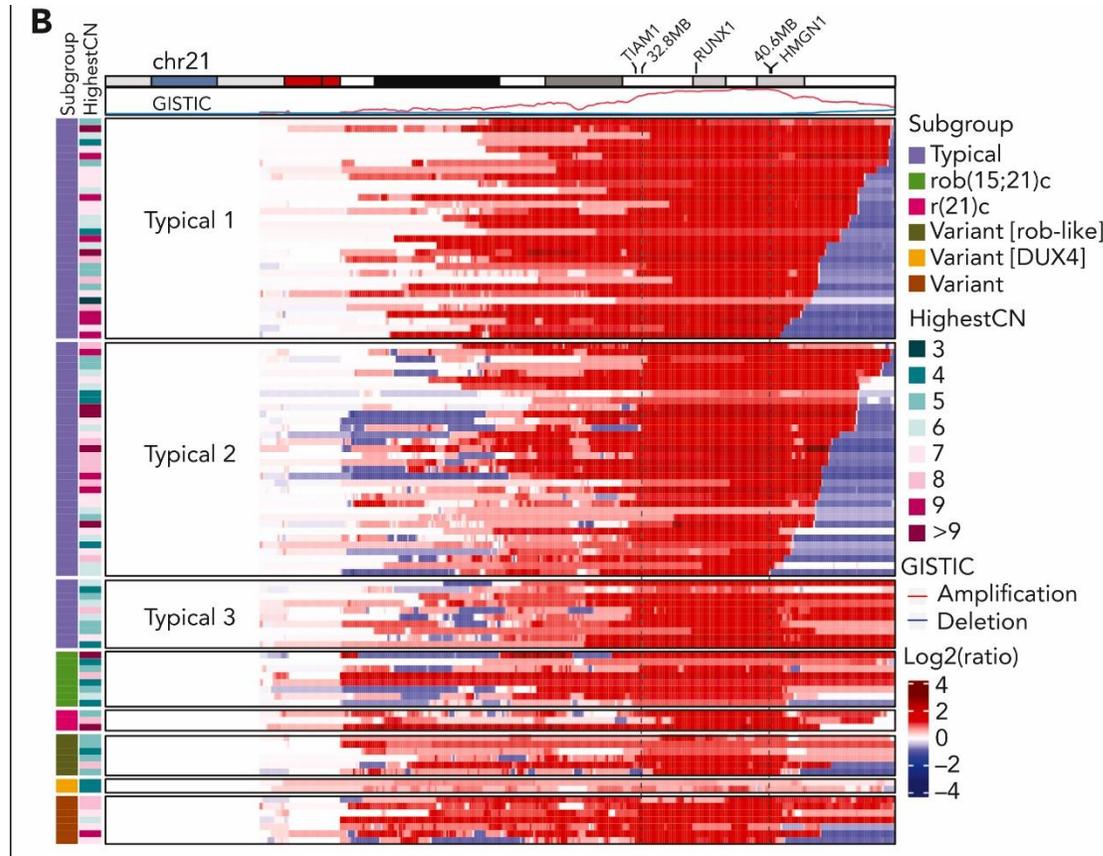
# Etude d'expression



D'après WTS de 92 cas de LAL-B iAMP21  
(basée sur 1000 gènes d'expression variable)

- > 87 LAL-B iAMP21 clusterisent ensemble
- > 1 cas avec les *ETV6::RUNX1*: rob(15;21)c dans un clone tétraploïde avec mutation *ETV6*,
- > 1 cas avec *ZEB2+CEBPE*
- > 1 cas avec hyperdiploidy : gains des chromosomes 14 and 21
- > 2 cases avec les *DUX4* : iAMP21 est sous clonale (scWGS)

# CNV du chromosome 21



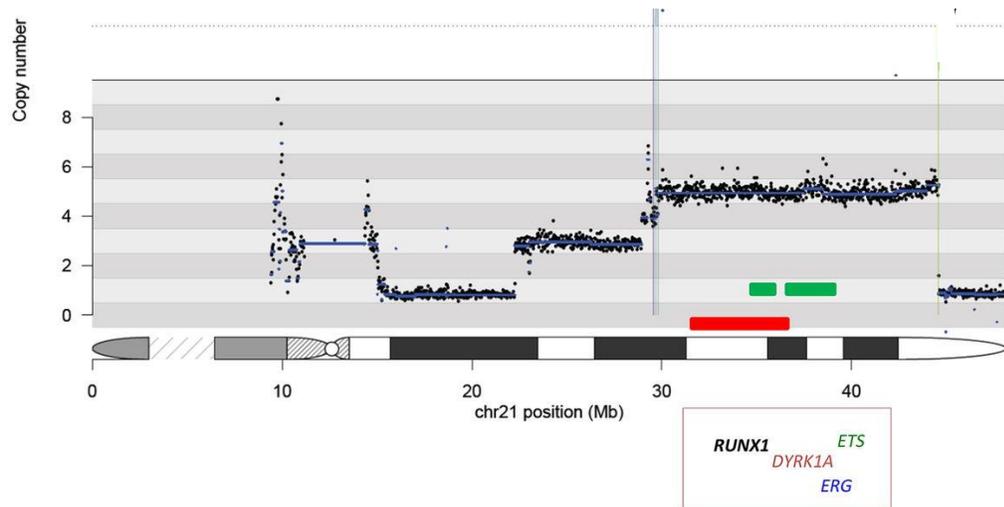
D'après le WGS de 102 iAMP21:

>Typical 1 (n = 32) délétions de la région sub-télomérique (de 0.1 Mb à 6.9 Mb)

>Typical 2 (n = 34) délétions des régions sub-télomérique et juxta-centromérique

>Typical 3 (n = 10) délétions de la région juxta-centromérique

# Région commune amplifiée



Région de 7,8 Mb sur le chr.21 de position 32.8 à 40,6 Mb  
(en hg(19))

*TIAM1*, *CHAF1B*, ***RUNX1***, ***DYRK1A***, ***ERG***, *HMGN1*,

Dans certains cas, *RUNX1* n'est pas dans la région la plus amplifiée

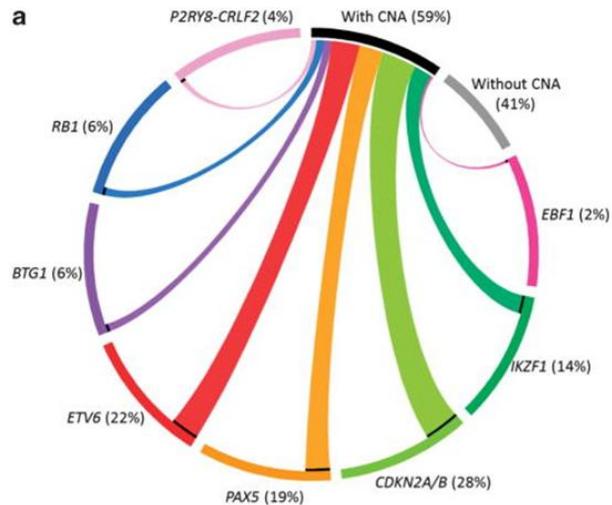
> *ERG* meilleur candidat (Koleilat et al, Cancer Genetics 2022)

Christine J. Harrison, Blood Spotlight on iAMP21 acute lymphoblastic leukemia (ALL), a high-risk pediatric disease, Blood, 2015, Figure 1

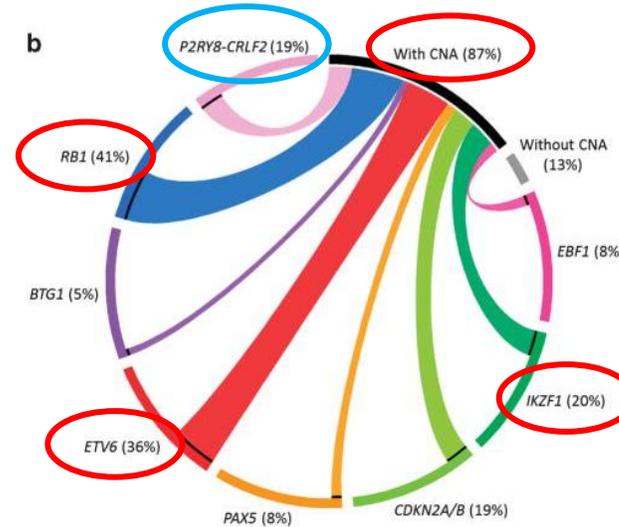
C Harrison, C J. Mullighan, Blood 2023

# Anomalies cytogénétiques associées

LAL-B sans iAMP21



LAL-B avec iAMP21



Leukemia, CJ Harrison *et al.* 2015

High hyperdiploïdie, +X,+10,+14,-7, deletion 7q, deletion 11q  
Délétion de *SH2B3*

A noter : rares cas où iAMP21 évènement secondaire associé à *BCR::ABL1*, *DUX4* et *ETV6::RUNX1*

# Mutations associées

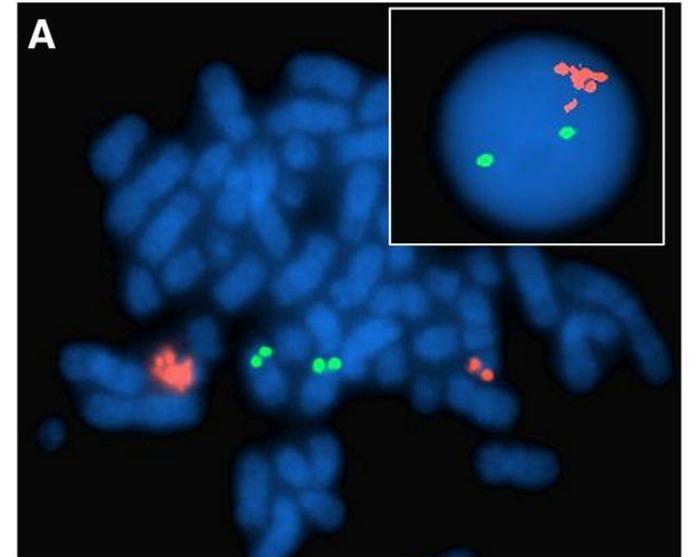
---

- Altérations des voies *JAK-STAT* (64%), *RAS* (41%), de différenciation LB (66%), de régulateurs de transcription (51%) et de cycle cellulaire/apoptosis (45%)  
Mutations de voies de signalisation (*SH2B3*, *NRAS*, *FLT3*, *PTPN11*, *IL7R*), *ASXL1*
- 43% des iAMP21 présentent un enrichissement en signature mutationnelle d'exposition aux UV (essentiellement C->T), qui succèdent à la formation de l'iAMP21

=> iAMP21 est un évènement précoce, suivi par des dérégulations géniques

# Définition Historique de l'iAMP21

Définie par le nombre de copies de *RUNX1* (en FISH):  
 $\geq 5$  copies /cellules **ET**  $\geq 4$  copies sur le 21\*



Christine J. Harrison, Blood Spotlight on iAMP21 acute lymphoblastic leukemia (ALL), a high-risk pediatric disease, Blood, 2015, Figure 1

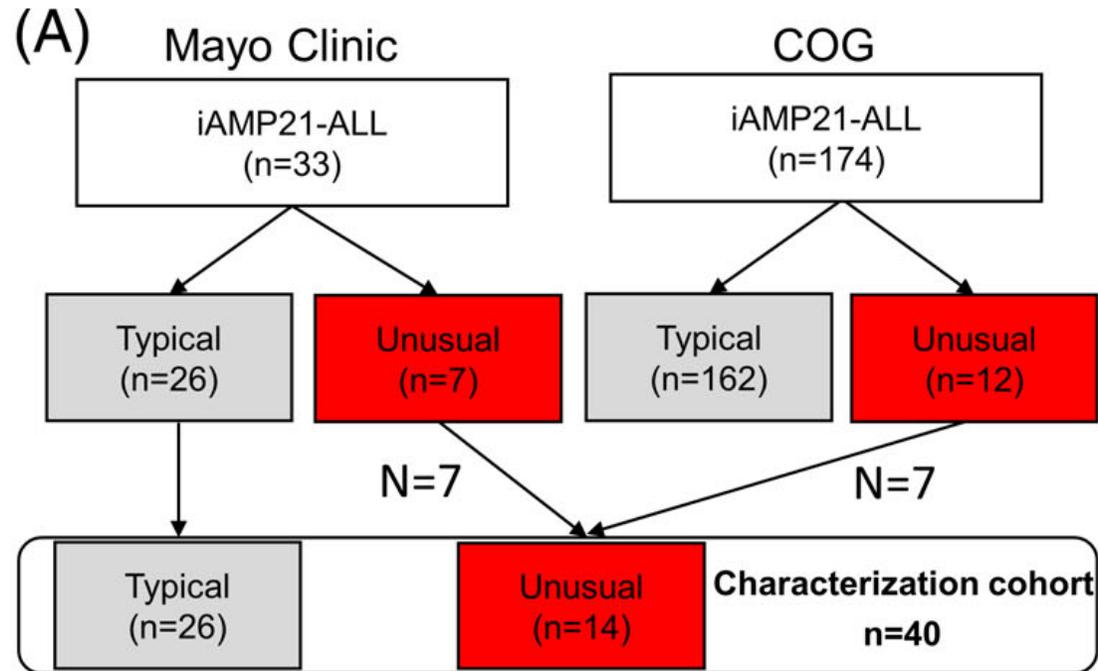
\*2010, C J. Harrison, Br J Haematol

# iAMP21 atypique

## Characterization of unusual iAMP21 B-lymphoblastic leukemia (iAMP21-ALL) from the Mayo Clinic and Children's Oncology Group

- En 2022

Group Alaa Koleilat<sup>1</sup> | James B. Smadbeck<sup>2</sup> | Cinthya J. Zepeda-Mendoza<sup>3</sup> |



Etude de 207 cas iAMP21

⇒ 9% « unusual iAMP21 »

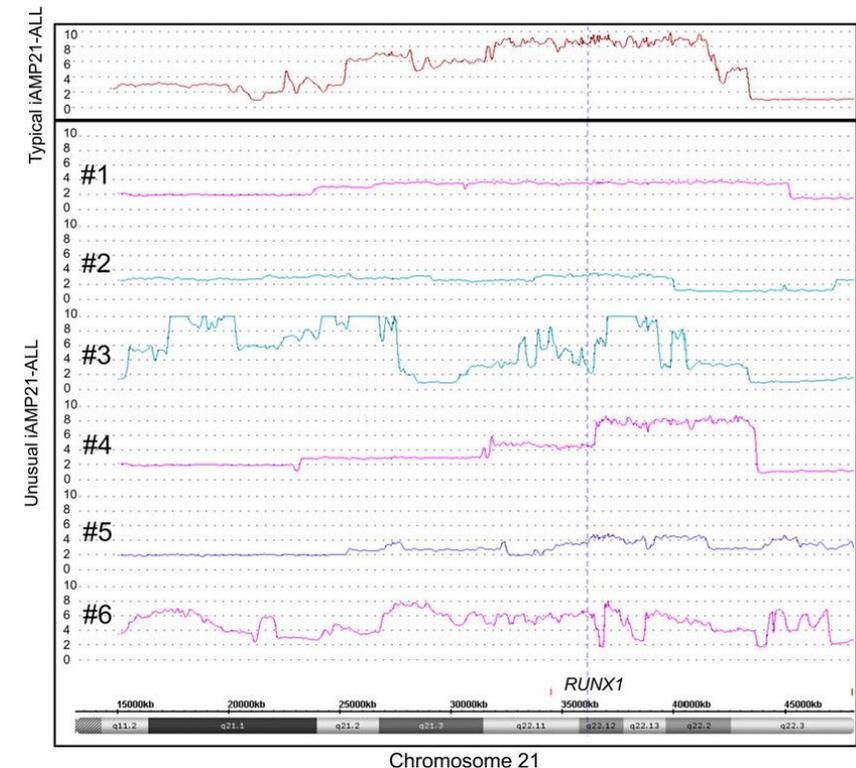
50% < 5 copies/cellule

50% ≥ 5 copies mais délocalisation sur un autre chromosome que 21

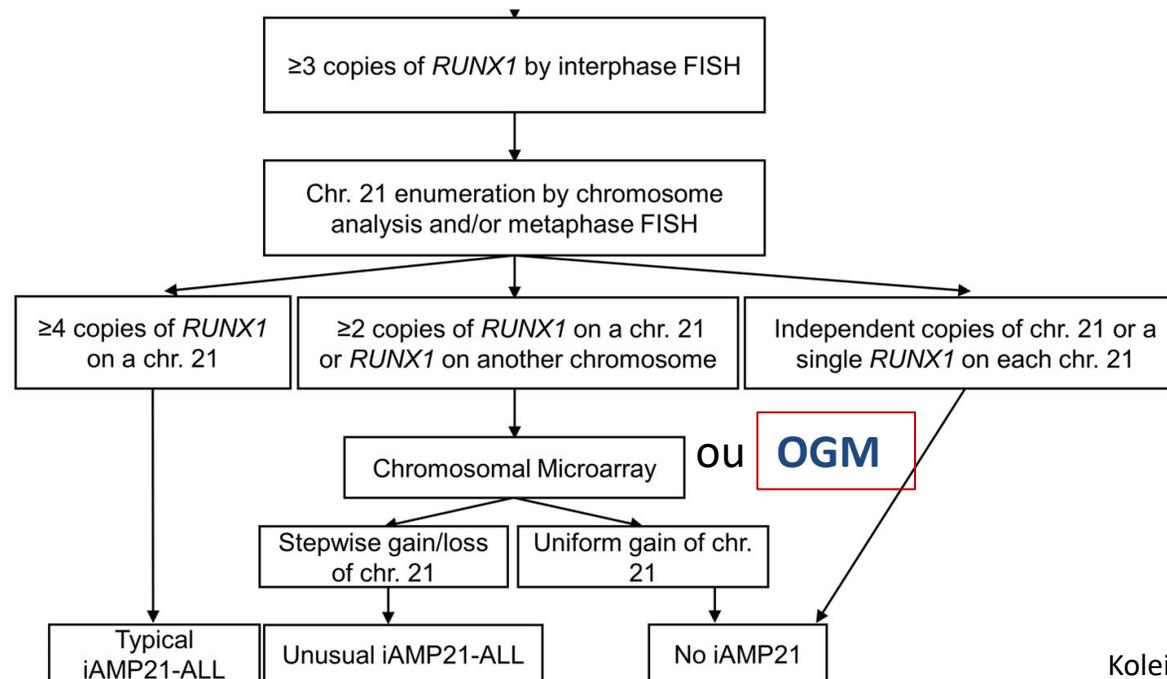
Sur ces 19 cas, 14 ont pu être analysés par SNP-CGH array (puce CytoScan HD)

# Profils SNP-CGH array d'iAMP21 atypiques

- Nombre de copies fluctuant le long du 21 => aspect « en marche d'escalier »
- Degrés d'amplification différents
- 71% de délétion terminale 21q
- 43% délétions interstitielles
- Moins de cassures sur le 21 pour iAMP21 atypiques que pour typiques



# iAMP21 atypique



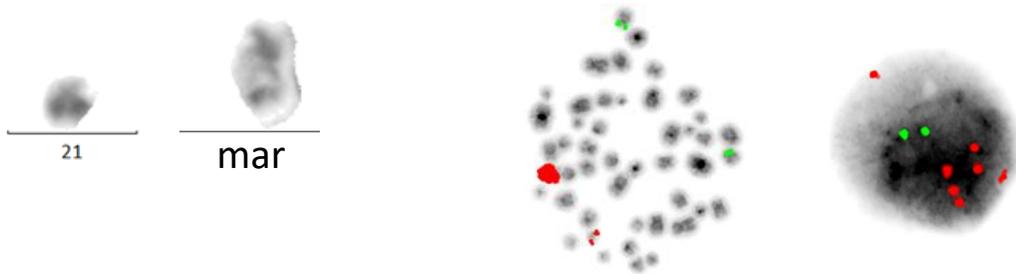
Koleilat *et al.*

We suggest that the distinctive chromosome 21 copy number profile is used in addition to FISH in cases that met the iAMP21 interphase FISH criteria but had atypical karyotypes or an unusual distribution of the additional *RUNX1* signals

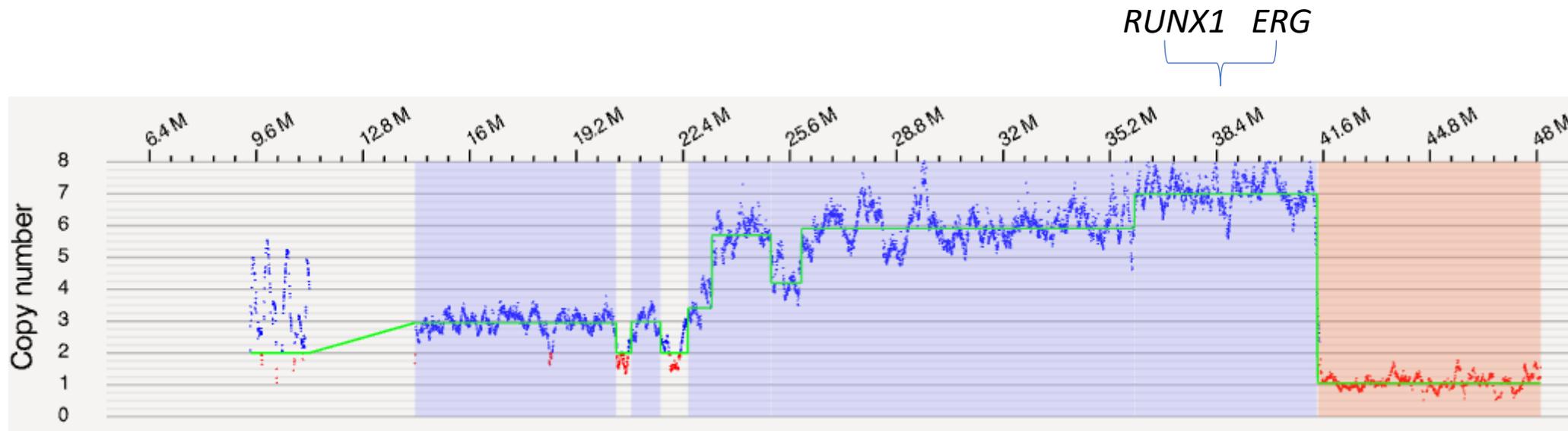
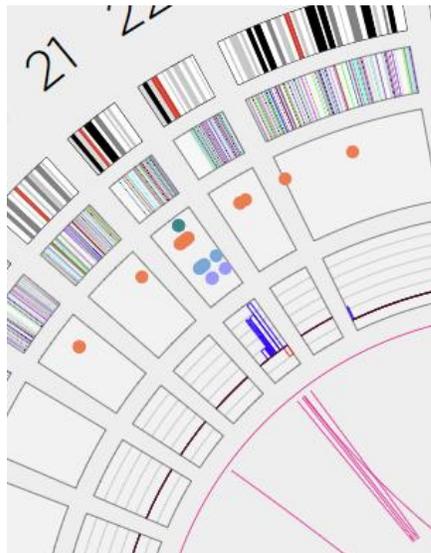
Pierre 8 ans

46,XY,iAMP(21)[8]/46,XY[2]. ish iAMP (21)(RUNX1 amp)[1]

.nuc ish (ETV6x2,RUNX1x1,RUNX1 amp)[78/200]



Plus de 4 copies sur 21  
=> iAMP21 typique



MRD TP1 (moelle du 14/06/2019) est positive à  $10^{-4}$   
MRD TP2 est positive non quantifiable ( $<10^{-4}$ )  
MDR TP3 est positive à  $2 \cdot 10^{-2}$

Mathilde 13 ans

47,XX,+X,i(17)(q10),add(21)(q22)[3]/46,XX[27]

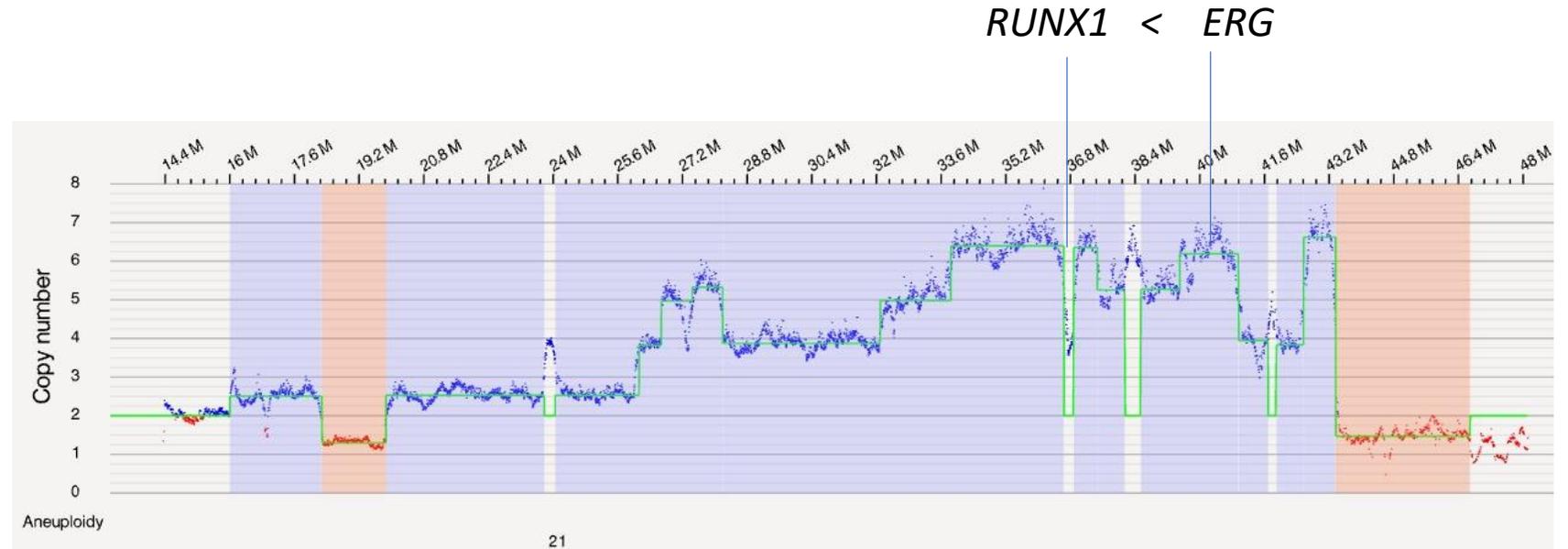
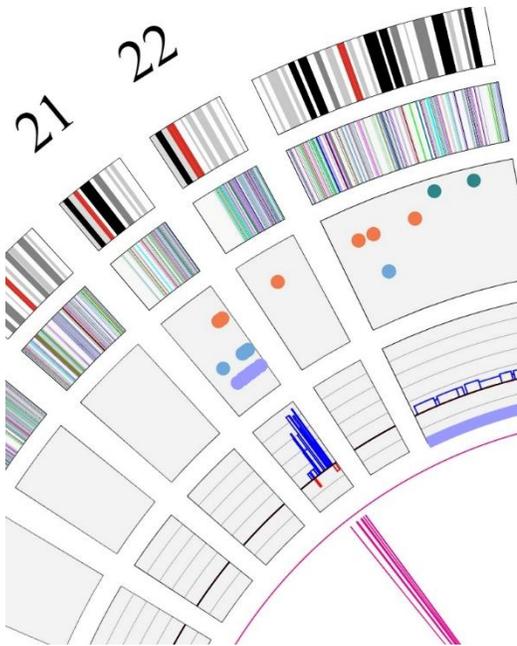


Pas de FISH réalisée

Avec caryotype et OGM

=> Plus de 4 copies sur 21

=> iAMP21 typique



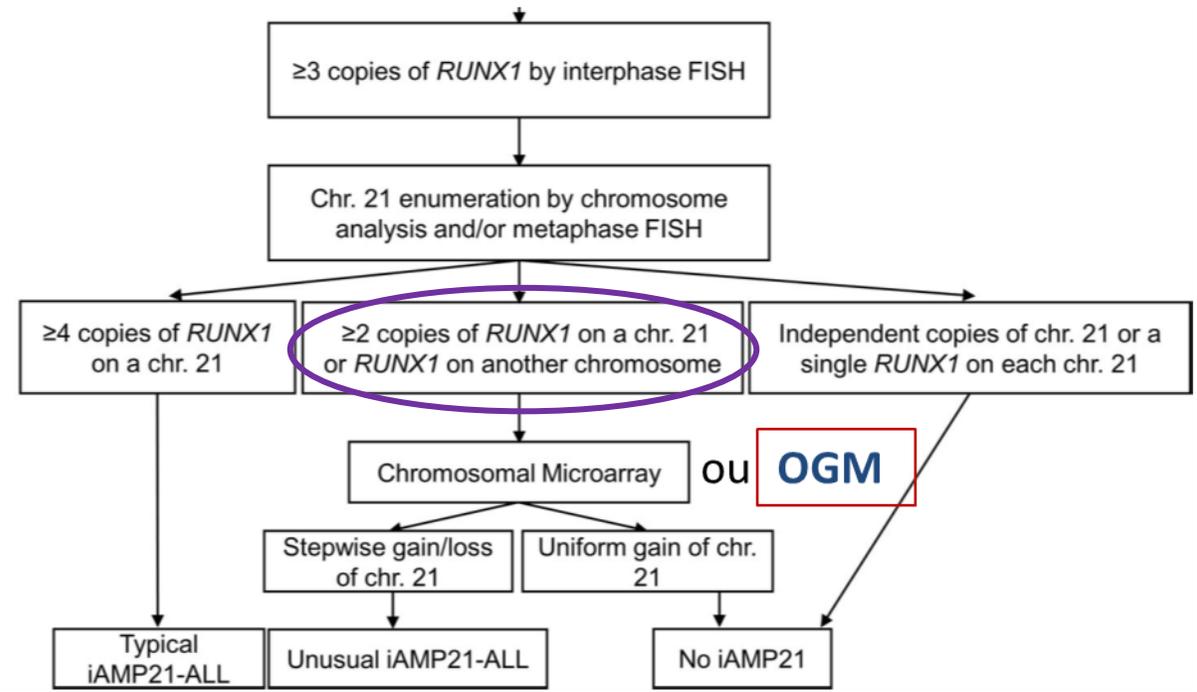
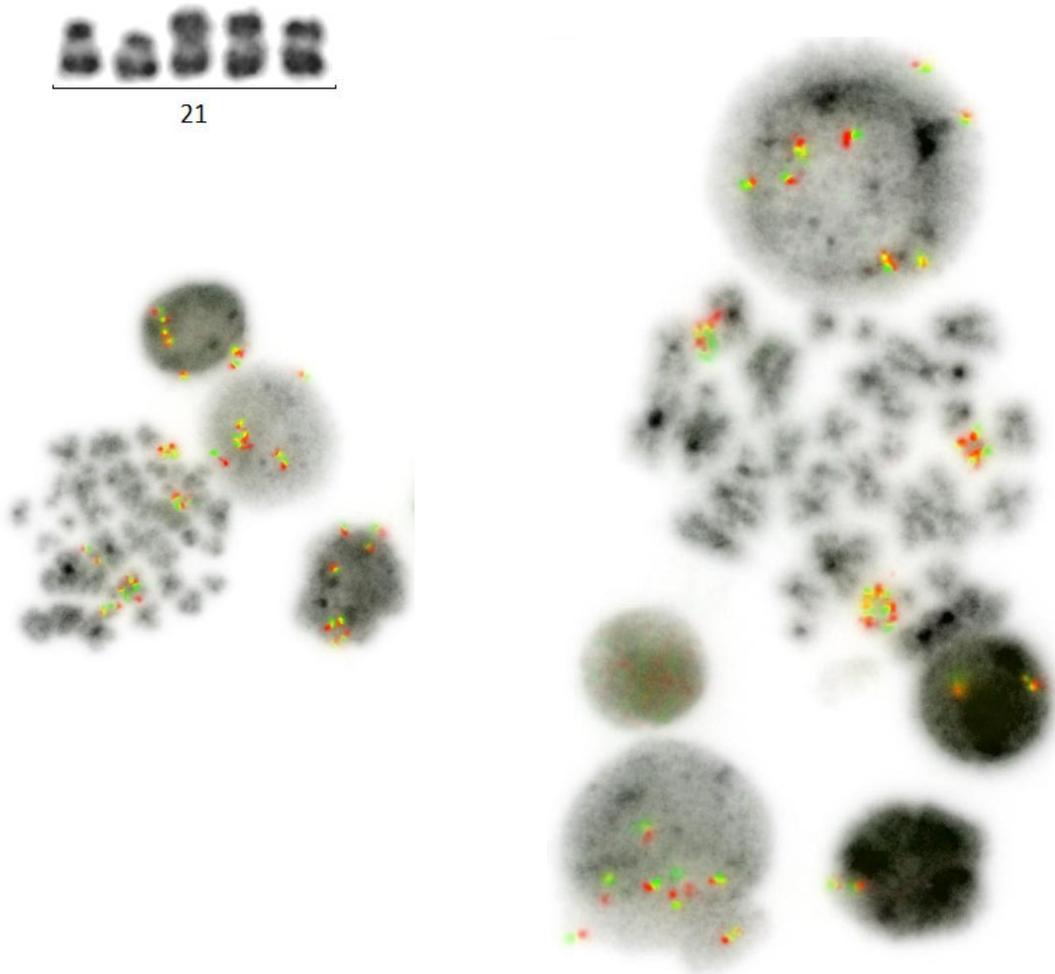
MRD TP1: positive 10-3

MRD TP2: indétectable

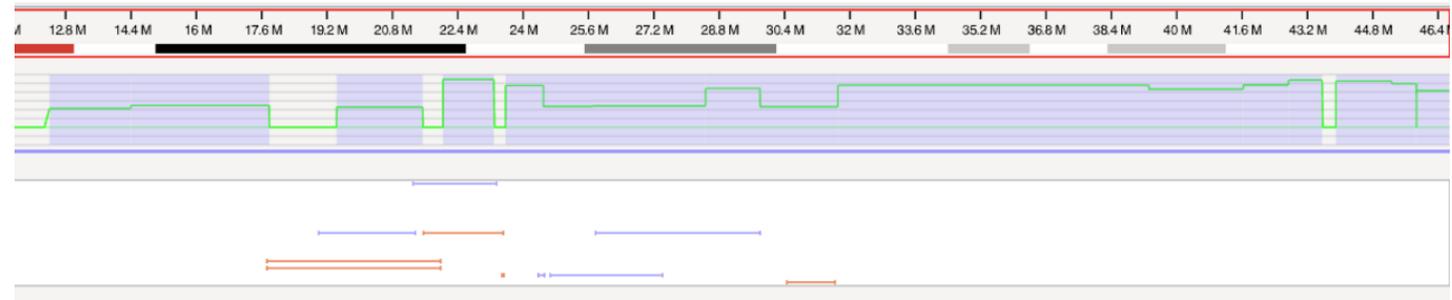
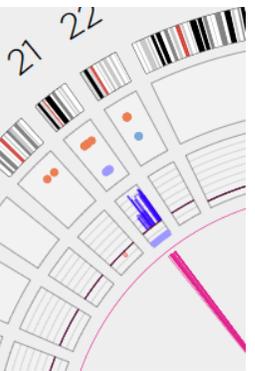
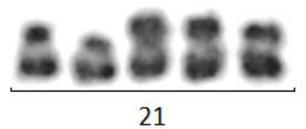
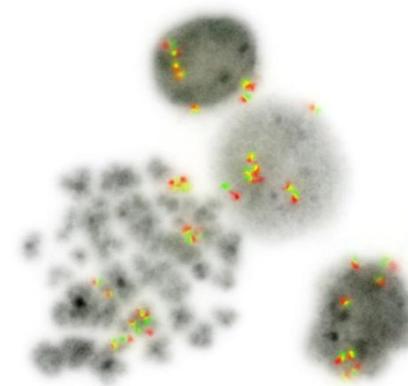
Owen 9 ans

49,XY,t(11;16)(p11;q23),i(21)(q10)x3[16]/46,XY[4]

.nuc ish (RUNX1 amp)[190/200]



Owen 9 ans  
49,XY,t(11;16)(p11;q23),i(21)(q10)x3[16]/46,XY[4]  
.nuc ish (RUNX1 amp)[190/200]



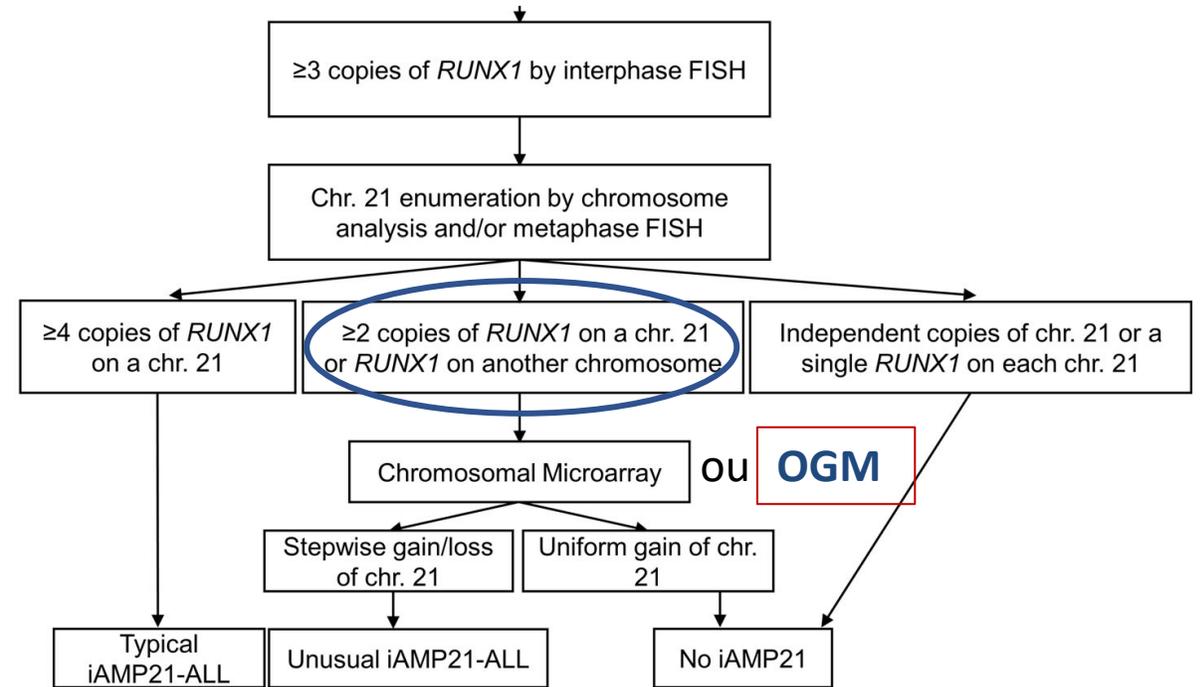
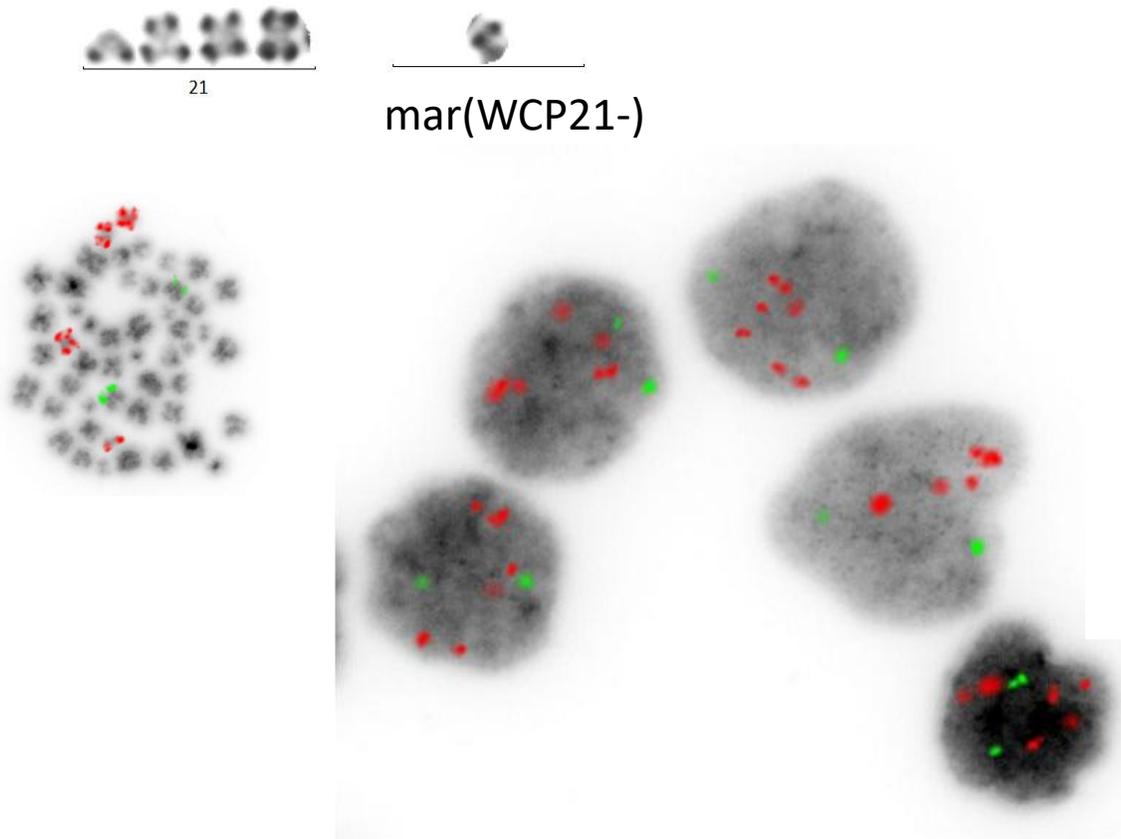
Aspect en « marche d'escalier »  
=> iAMP21 atypique



MRD TP1 positive à  $4.10^{-3}$   
A J78 MRD positive non  
quantifiable < à  $10^{-4}$

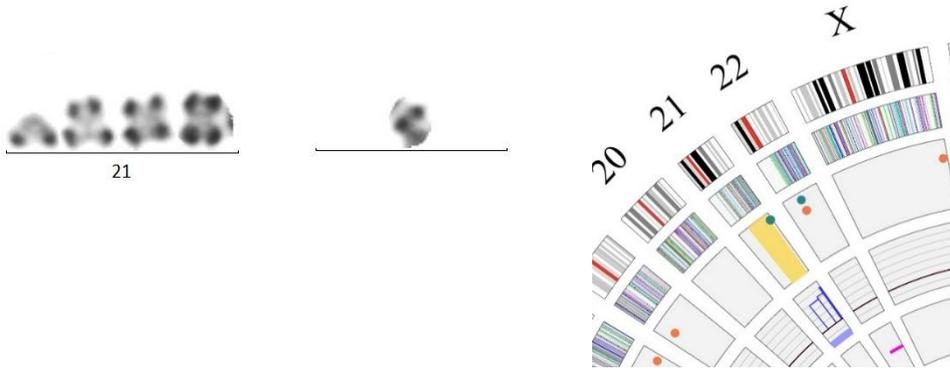
Zaineb 7 ans

49,XX,i(21)(q10)x3,+mar[11]/46,XX[9].nuc ish (ABL1,BCR)x2[200],(KMT2A)x2[200],  
(ETV6x2,RUNX1x7)[129/200]



Zaineb 7 ans

49,XX,i(21)(q10)x3,+mar[11]/46,XX[9].nuc ish (ABL1,BCR)x2[200],(KMT2A)x2[200],  
(ETV6x2,RUNX1x7)[129/200]

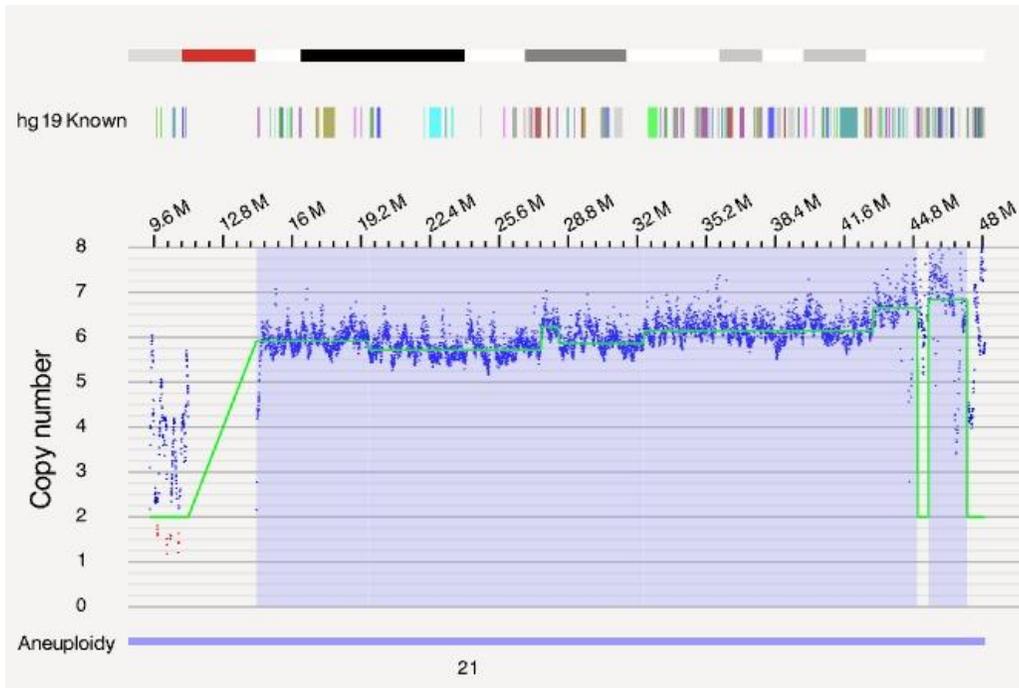


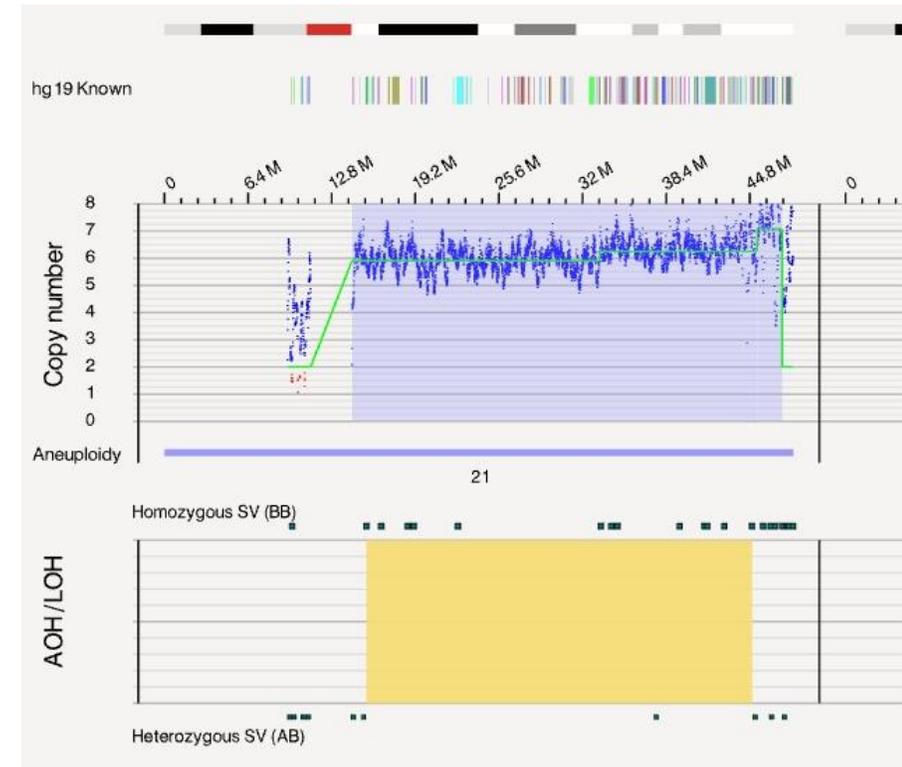
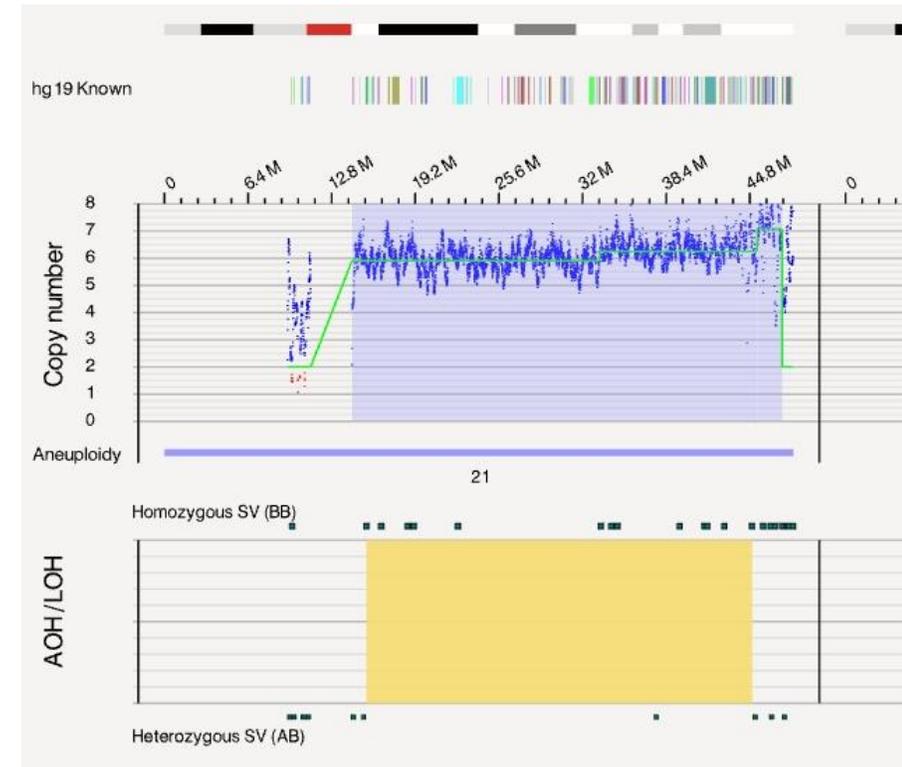
En OGM:

- Pas de SV notables sur les 21
- Aspect irrégulier du CNV, moins marqué que dans les cas précédents
- Délétions de *SH2B3* et *ETV6*

Hypothèse d'une iAMP21 atypique ?

=> Contact avec C. Harrison qui a conclu à une iAMP21





Evolution:  
 MRD TP1 positive non quantifiable  
 MRD TP3: indétectable  $<10^{-5}$

# Cas Stéphanois

Dr L Rigollet

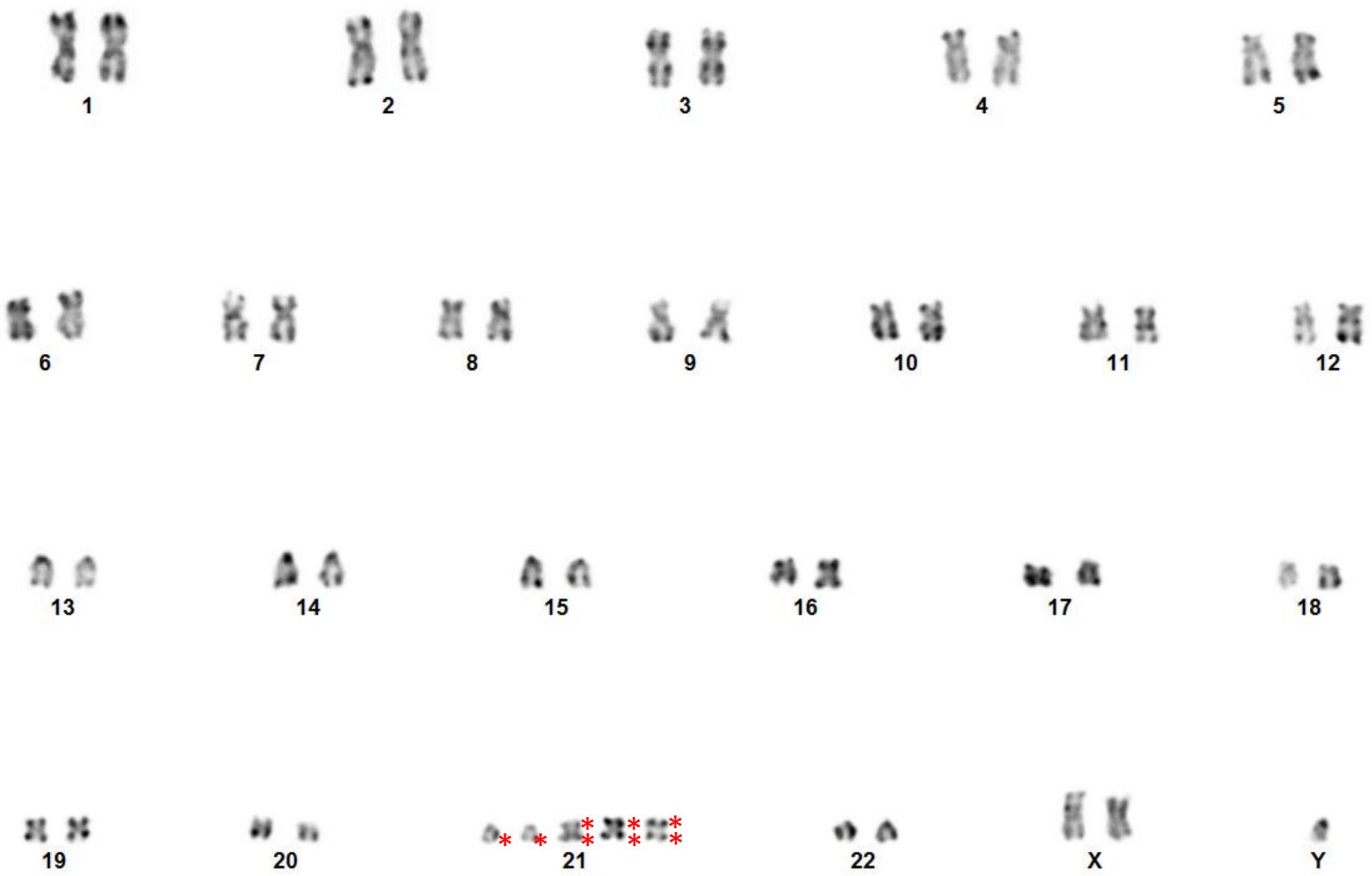
MO240537 BAU... Noé  
2409c271384

Diag LALB

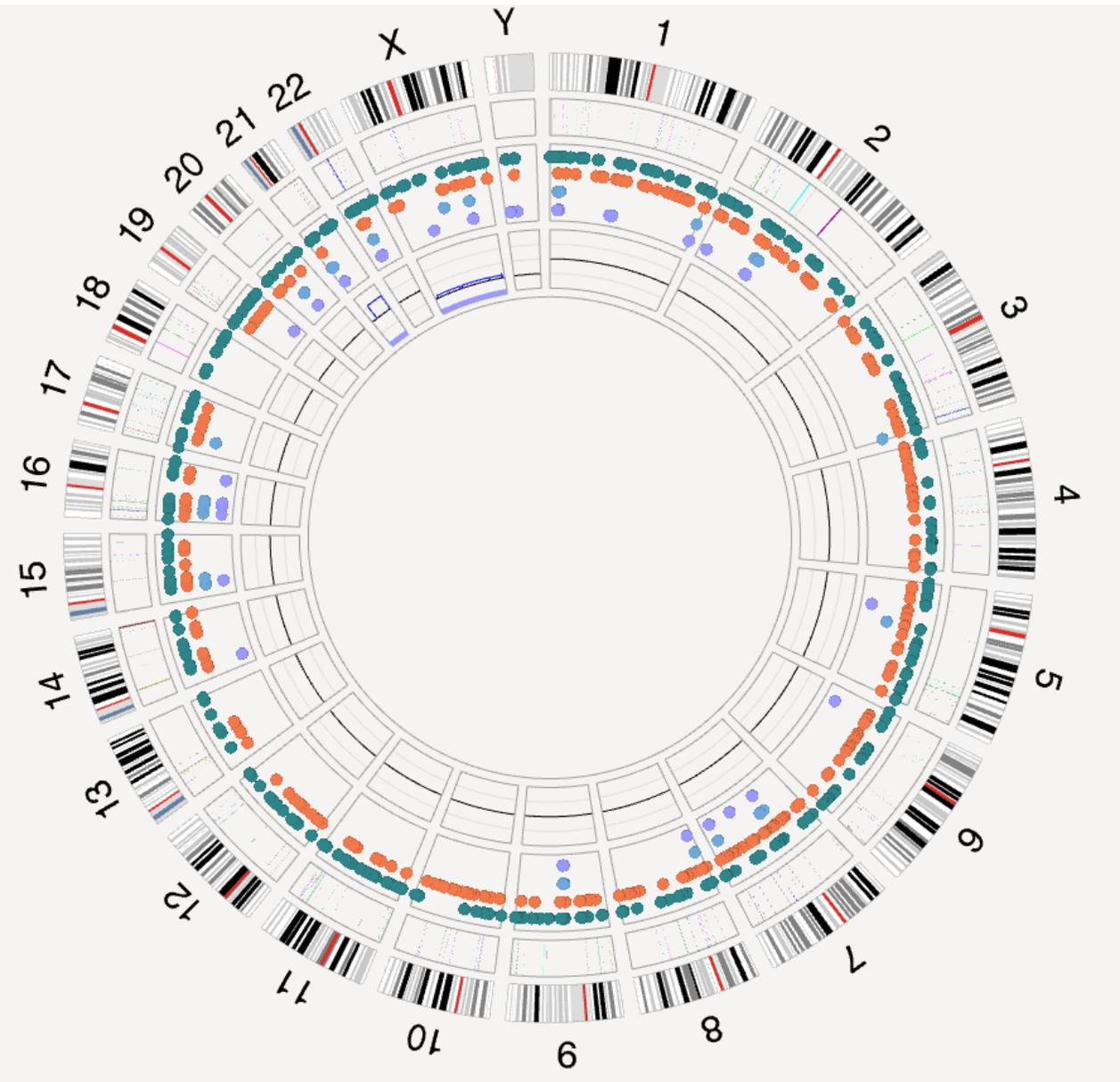
Caryo moelle : 50,XY,+X,+i(21)(q10)x3,inc[19]/46,XY[14]

RUNX1 x 8 en FISH

**OGM sur le sang EDTA avec 20% de blastes.**



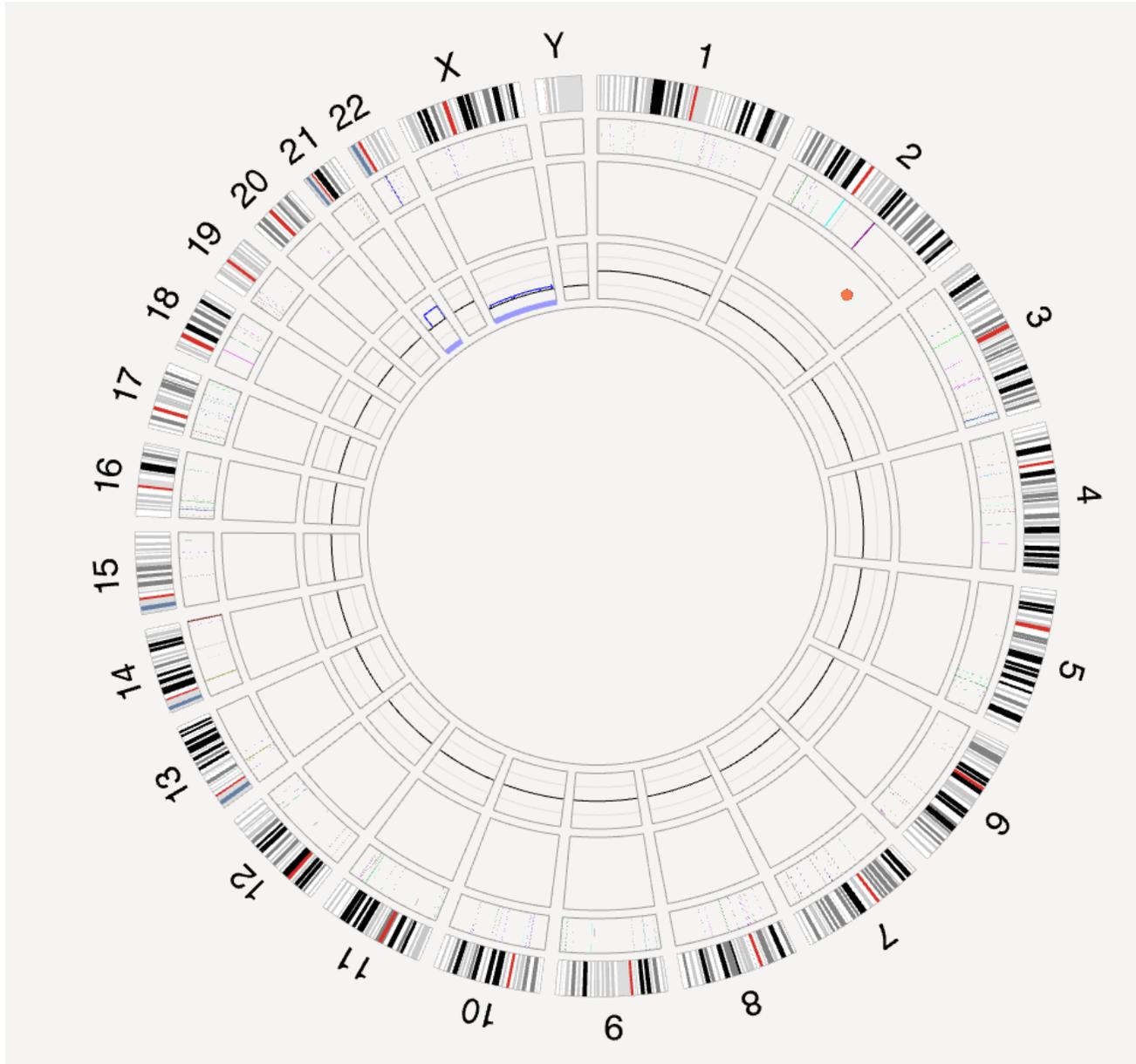
Position des RUNX1 en FISH



Aucun filtre

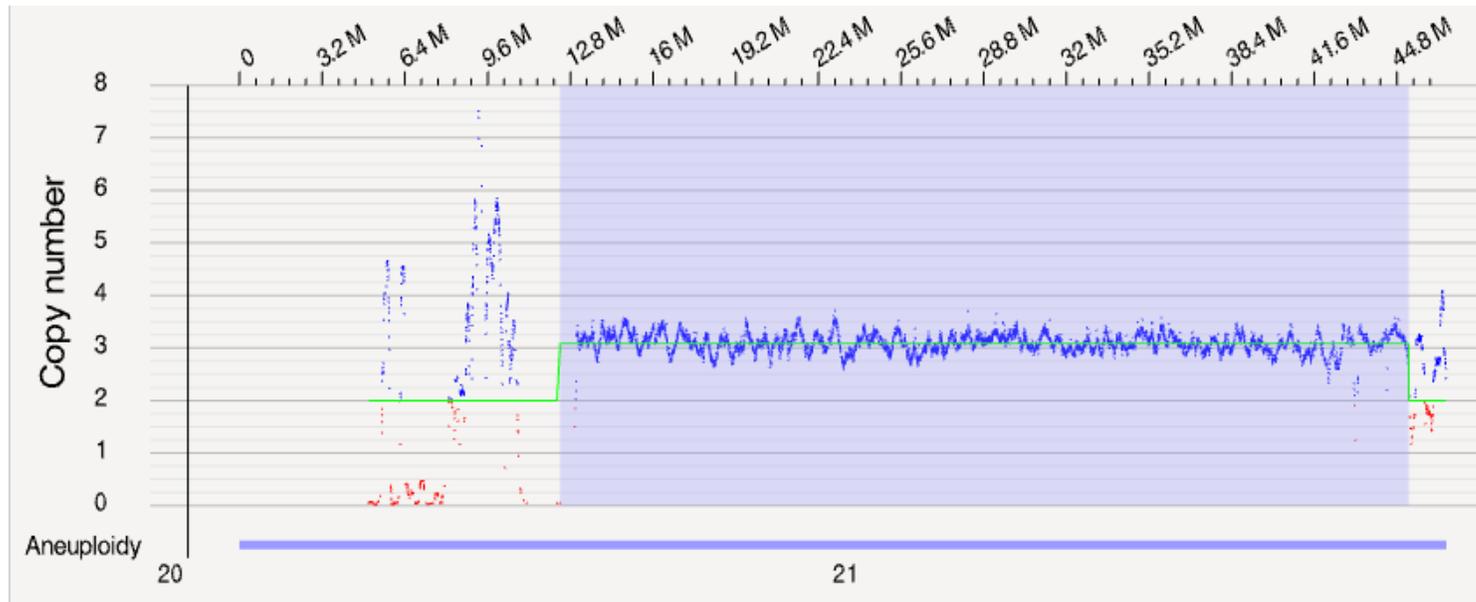
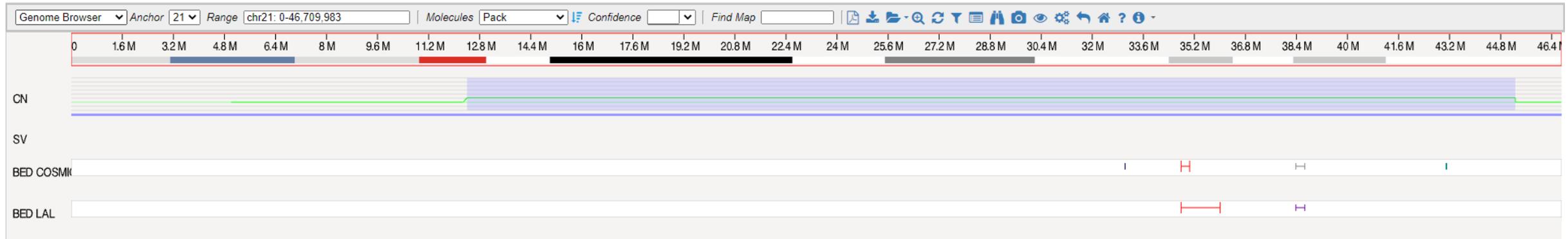
RAS en SV sur le 21

Filtre 250 kb et 1% de la base



Gain X et 21q  
Une del sur le 2

# Chromosome 21



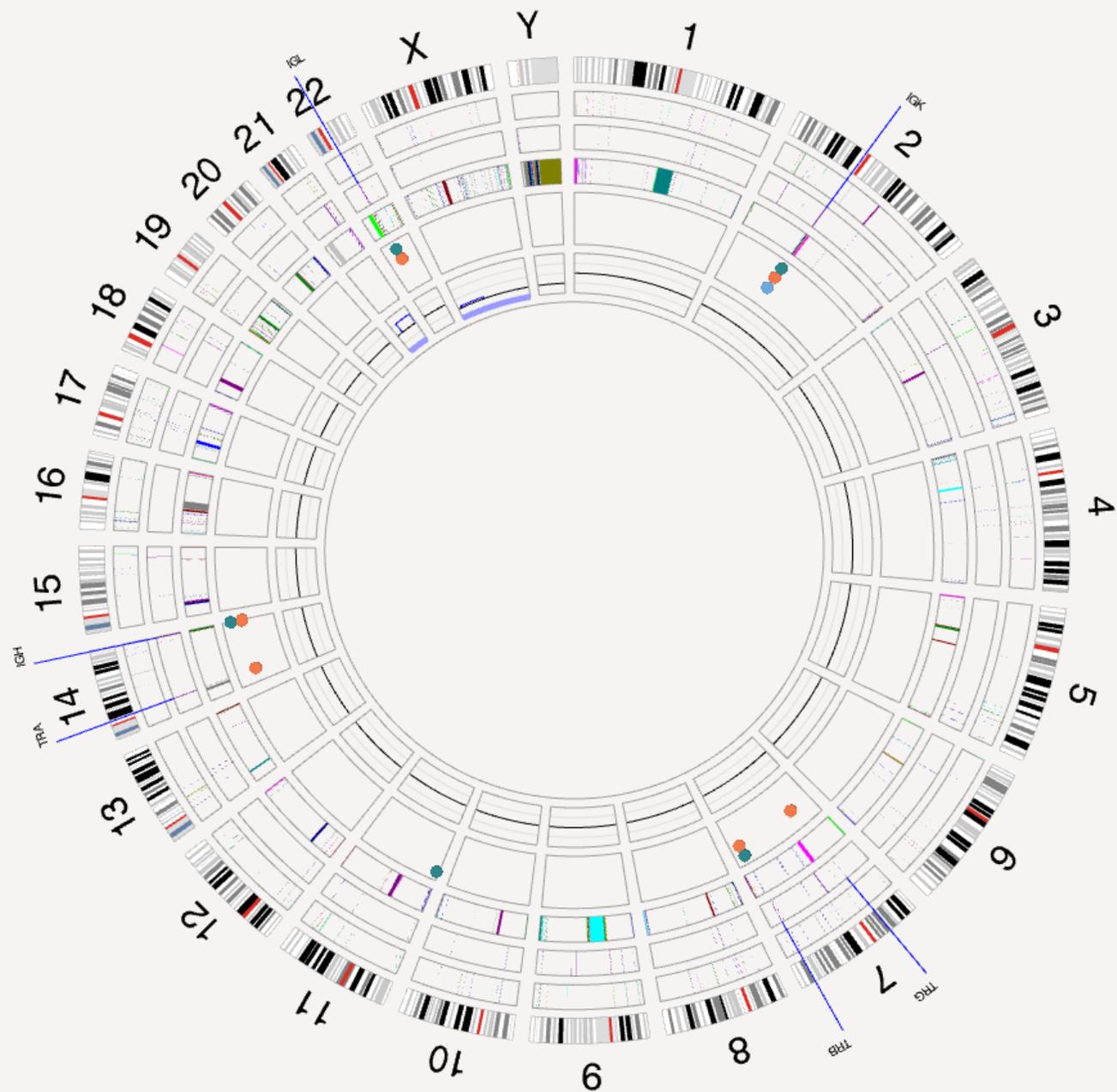
NB : 20% de blastes donc on n'est pas à 8 copies en OGM!

## Bed LAL sans autre filtre

SV aux loci Ig

Del 11p

Rien d'autre



# Conclusion

- Gain 21q (8 exemplaires) sans chromothrypsis => permet (a priori ?) d'exclure une iAMP21 atypique
- +X
- On en reste à B-other alors que le caryo n'était pas conclusif.
- **Auragen : retenu en iamp21 :**

Au total, profil moléculaire pouvant faire évoquer une LAL-B de type iamp21 et ce malgré l'absence de chromoagénésie du chromosome 21 de par :

- L'amplification du gène *RUNX1* (8 copies) et de la zone minimale commune amplifiée dans les iamp21 et comprenant les gènes *CHAF1B*, *DYRK1A*, *ERG*, *HMGN1* de 21q22.11 – 21q22.12 - *Rand et al, Blood 2011*)
- La présence d'une délétion du cluster des histones (17% des iamp21 – *Gao et al, Blood 2023*)
- La présence d'une signature mutationnelle d'exposition aux UV
- La présence de mutations du gène *KRAS* et *IKZF1*, fréquentes dans cette entité
- Le gain d'un chromosome X (présente chez 24% des iamp21 – *Rand et al, Blood 2011*)

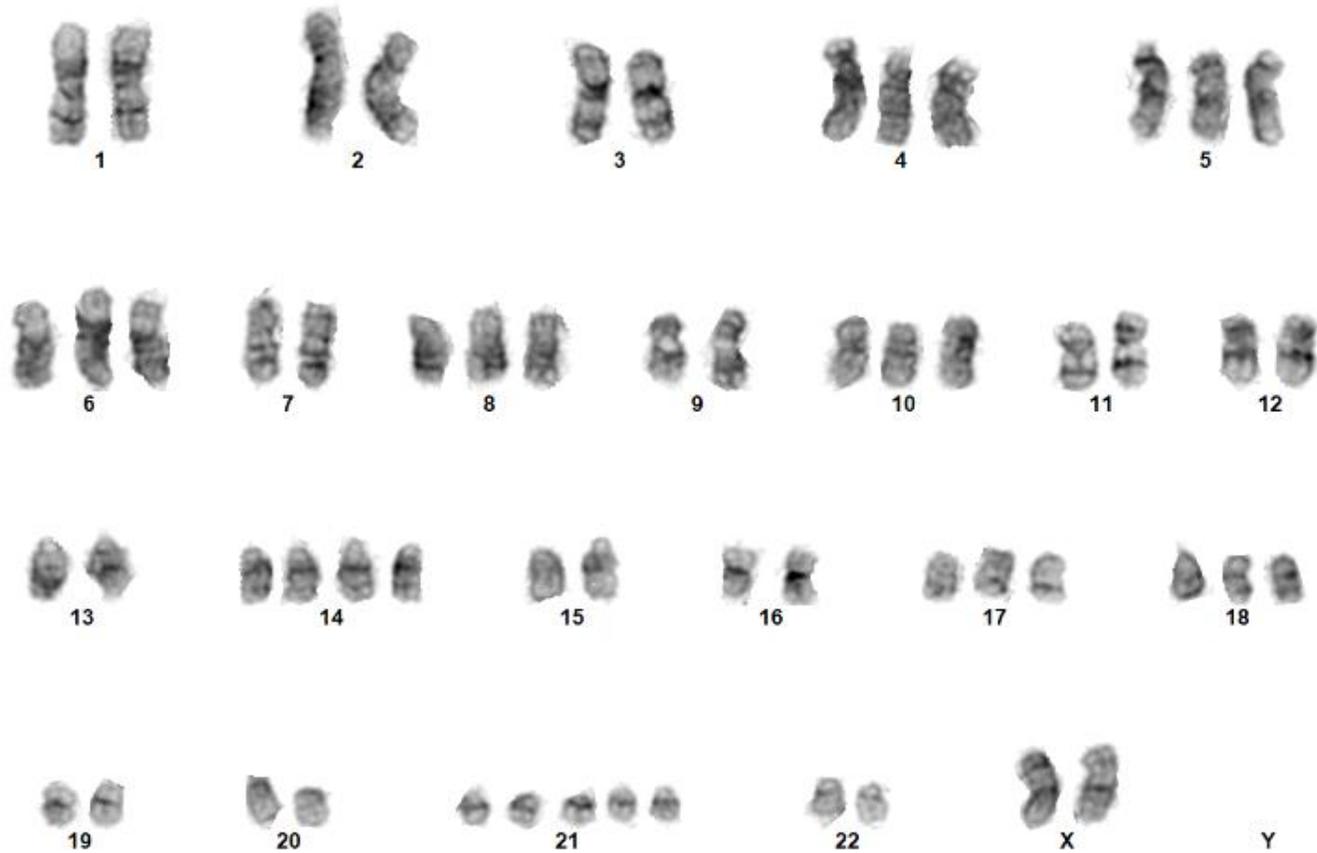
# Cas Lillois

Dr Roynard

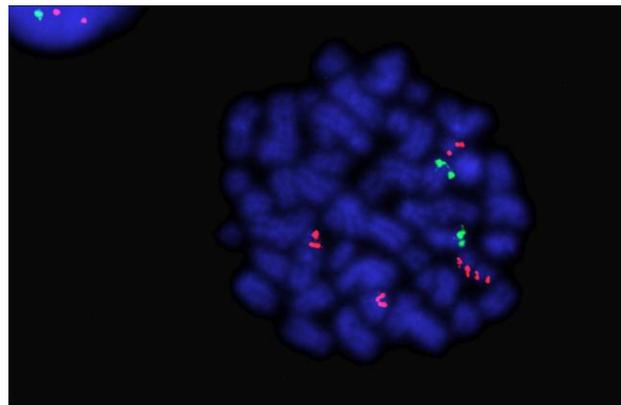
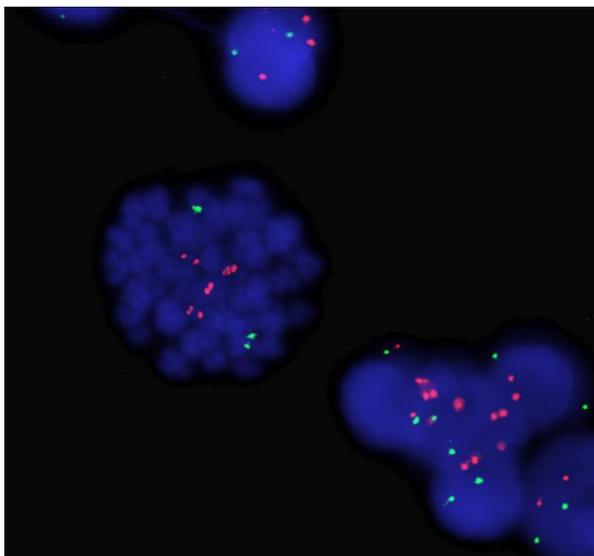
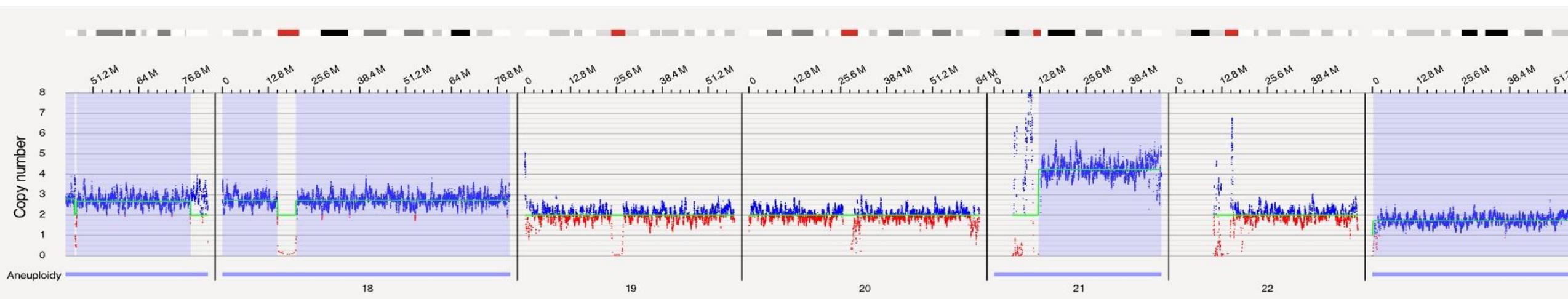
Dr Guermouche

# Marius 3 ans

59,X,+X,-Y,+1,r(1)(p31;q32),+4,+5,+6,+8,+10,+14,+14,+17,+18,+21x3[6]/58,X,+X,-Y,+1,r(1)(p31;q32),+4,+5,+6,+8,+10,+14,+14,+17,+18,+21x2[6]





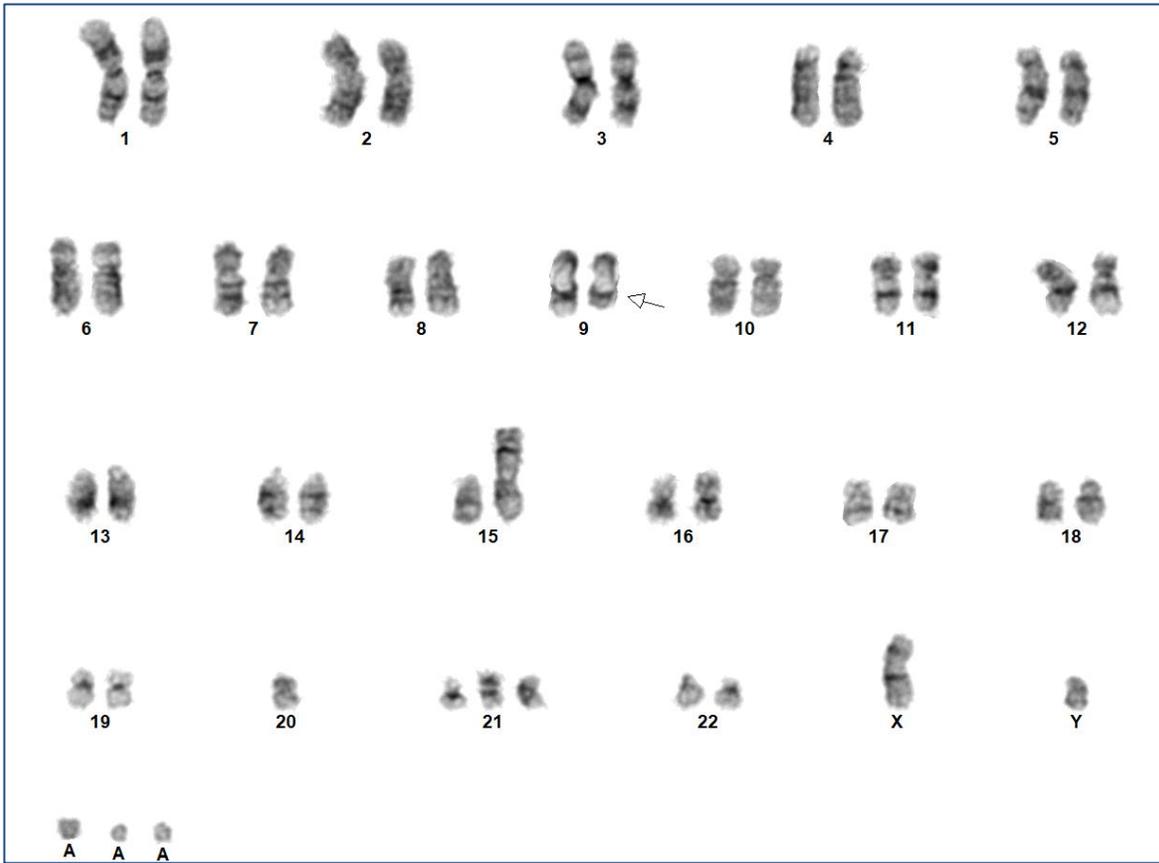


TP1 : IR low

TP2 : MRD nég. en CMF et BM

# Cas clinique LAL-B

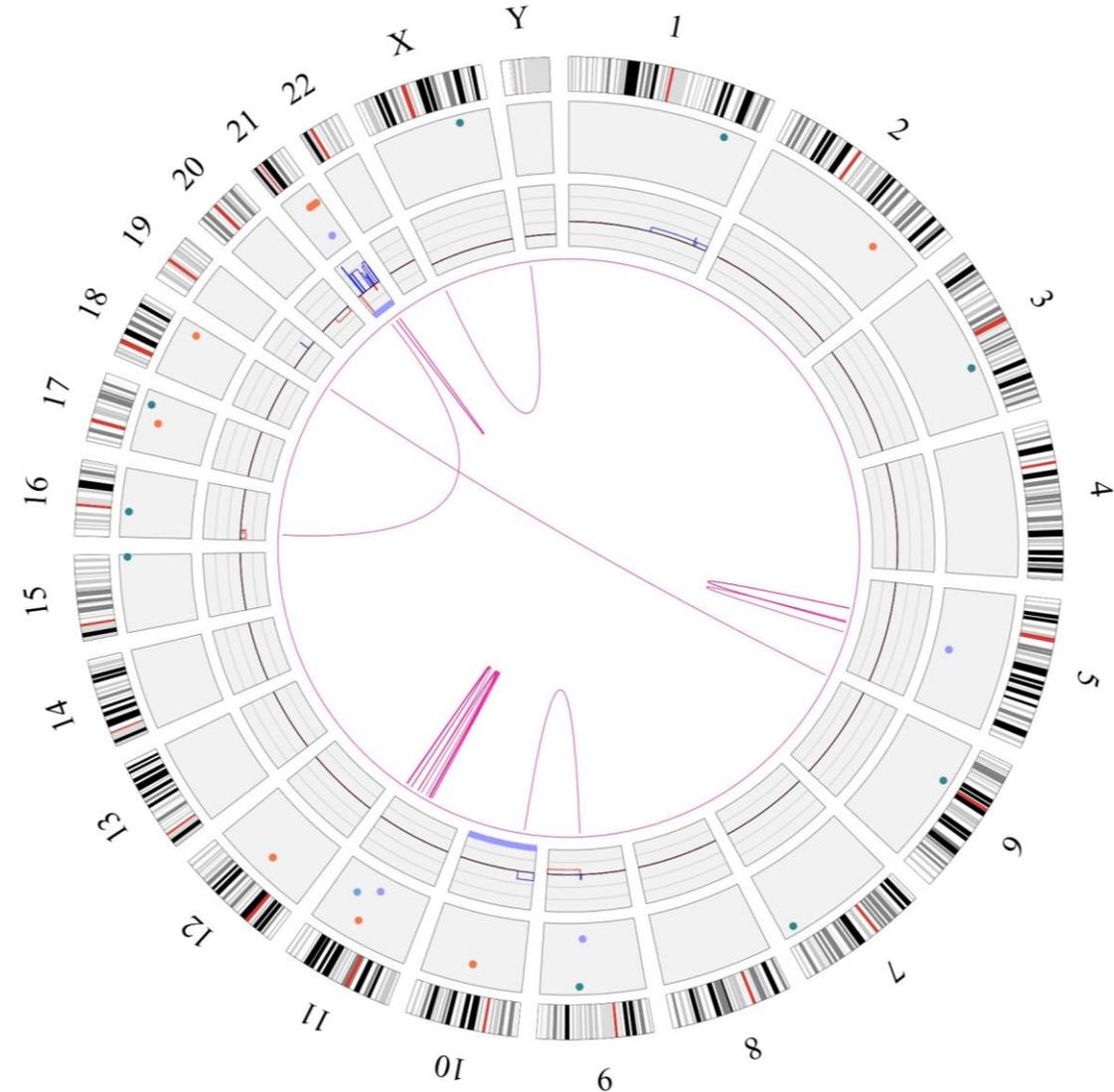
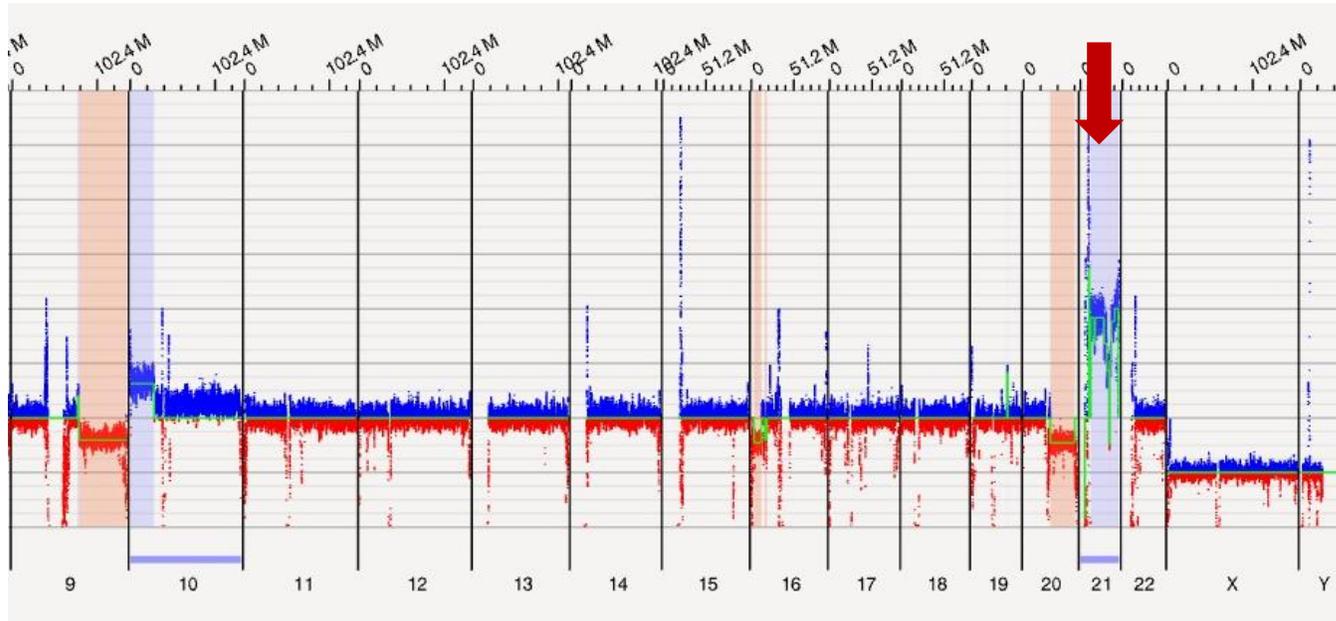
- Homme de 77 ans, ATCD de MM en RC, diagnostic de LAL-B



46,XY,der(15)t(1;15)(q10;q10),add(16)(p13),20,+21,i(21)(q10)x2,+3dmin[2]/45,sl,?der(Y;14)(q10;q10),add(5)(q34)[cp3]/46,sl,del(9)(q22q34)[2]/46,XY[3]

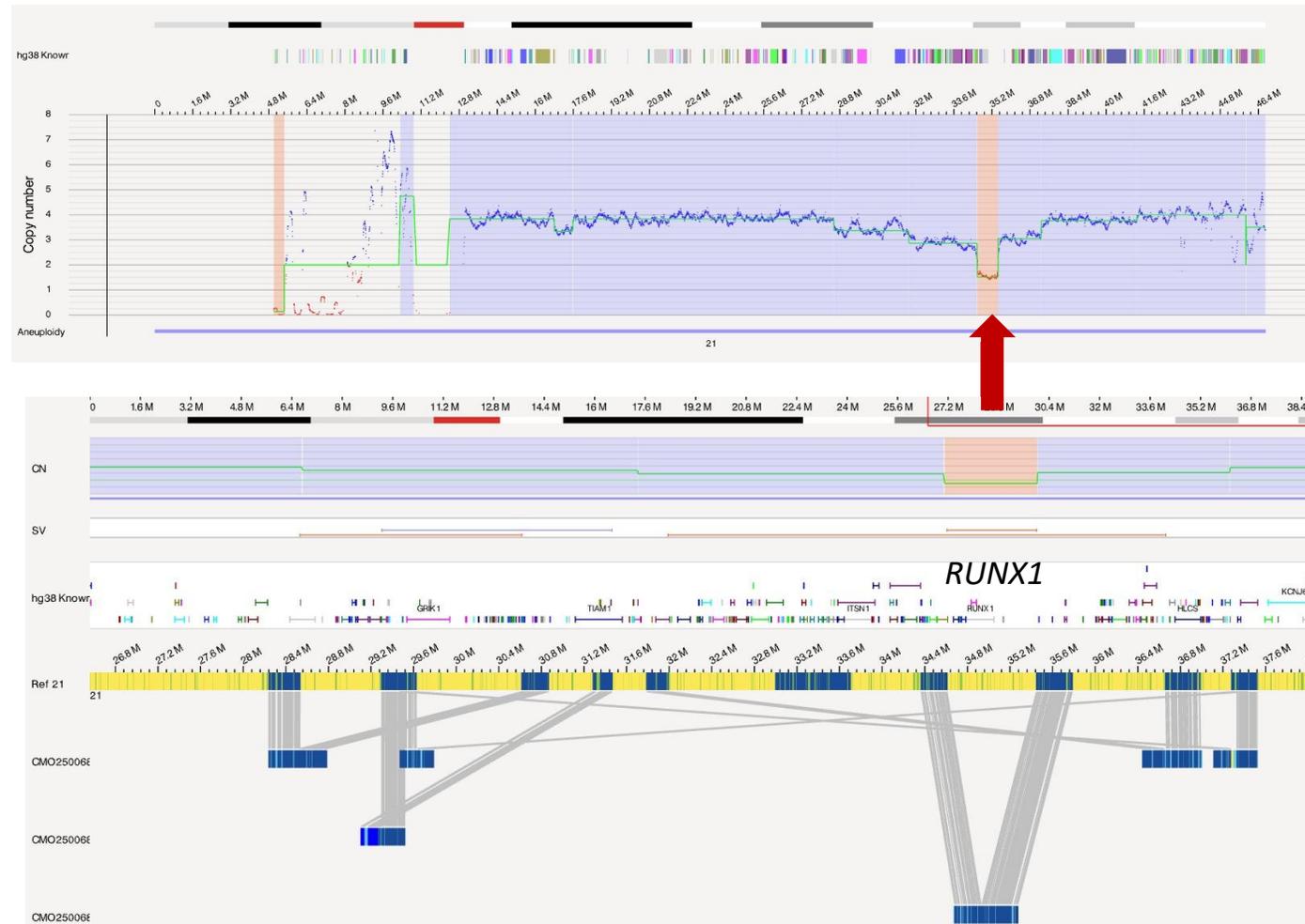
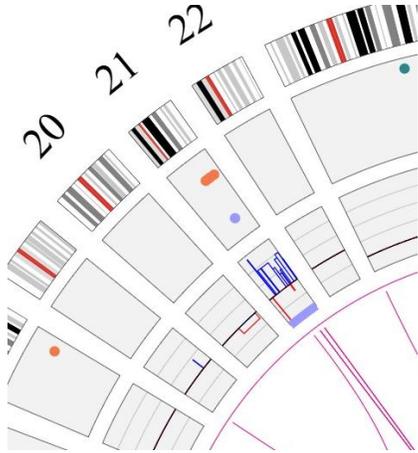
# Cas clinique LAL-B

- Homme de 77 ans, ATCD de MM en RC, diagnostic de LAL-B



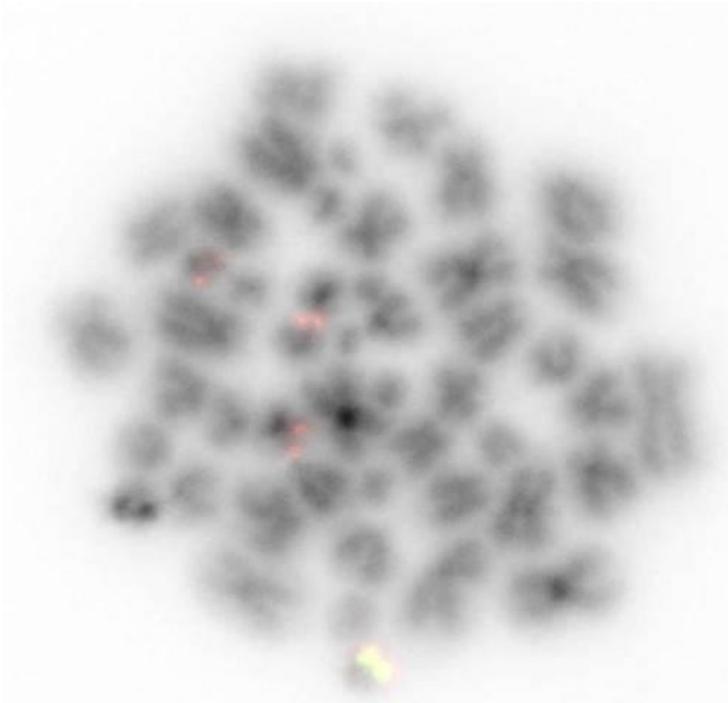
# Cas clinique LAL-B

- Homme de 77 ans, ATCD de MM en RC, diagnostic de LAL-B



A 17Mpb de la t(16;21), délétion 830kpb (CN=1,5) centrée autour de *RUNX1* (Aneuploidy state = 3,8)

# FISH RUNX1 complémentaire



FISH analysis using XL RUNX1 breakapart FISH probe from METASYSTEMS was concordant, with 29% of cells exhibiting the following profile :

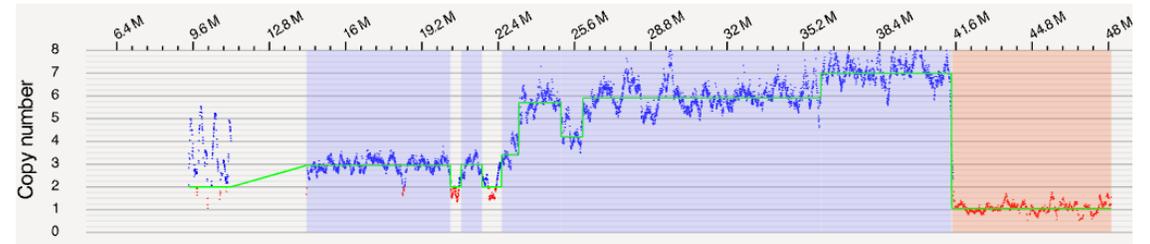
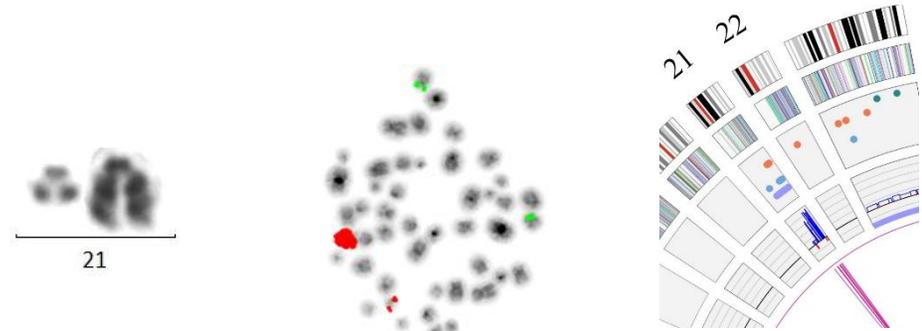
- three extra signals of 3' RUNX1 probe (with reduced intensity) in red are located on distinct abnormal chromosomes 21 and
- on an abnormal chromosome 16

Réponse C Harrison:

“I am convinced that it is indeed a true unusual iAMP21-ALL case.” I am certainly persuaded by the copy number profile. I have never before seen iAMP21 in a secondary B-ALL and never before in such an elderly patient.”

# Conclusion

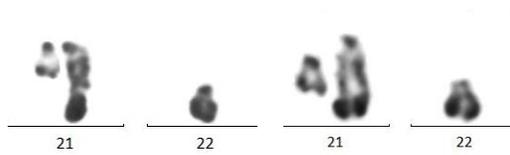
- Importance de détecter les iAMP21
- 91% cas iAMP21 typique
  - aspect typique au caryotype
  - détectable en FISH
  - détectable en OGM



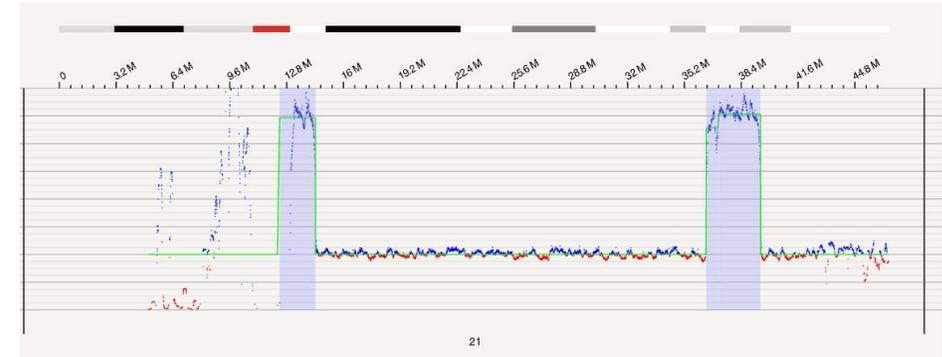
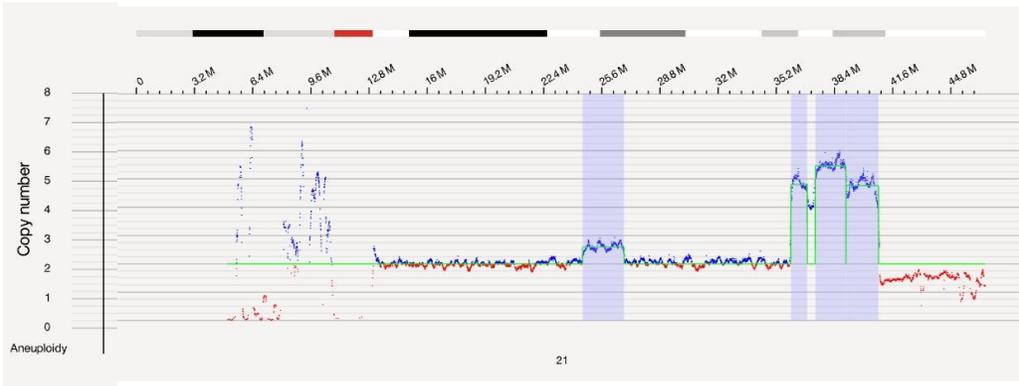
- 9% cas iAMP21 atypique => < 5 copies *RUNX1* /cellule ou < 4 copies sur le 21
  - Importance de l'aspect du 21 en OGM (profil CNV irrégulier, +/- ctx, +/- délocalisation de *RUNX1*)
  - Importance des anomalies cytogénétiques et moléculaires associées

# AMP21 dans les LAM

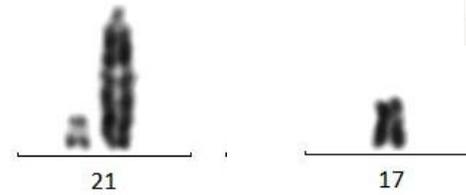
M DAS.



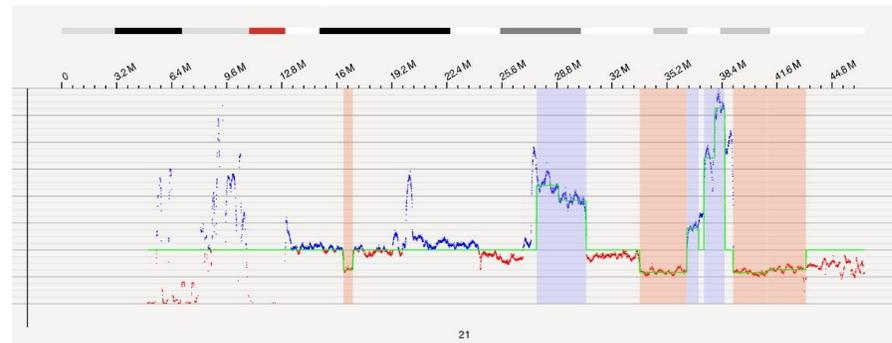
M. GUE. LAM post LMMC



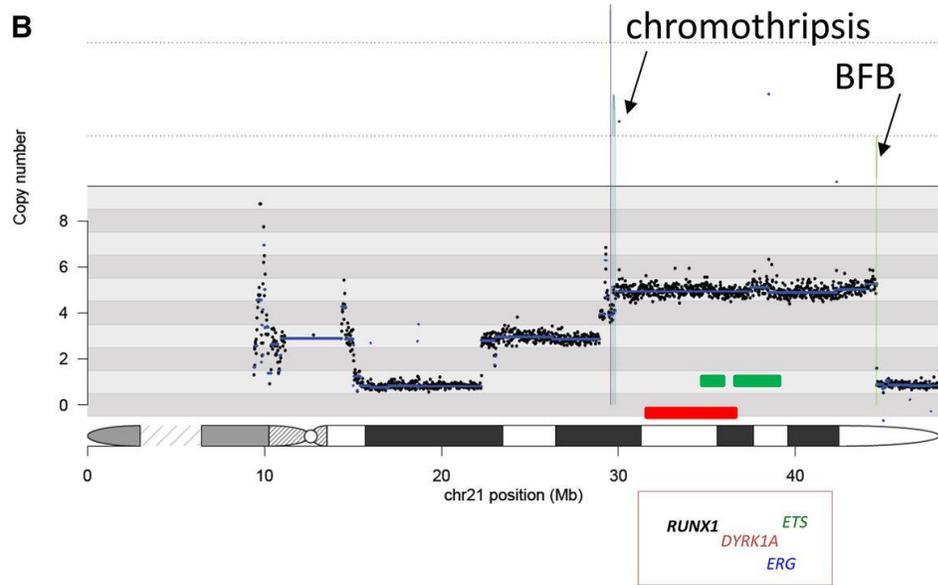
M ROL.



7 copies avec gain de 5 copies sur mar



B



## GENES CHROMOSOMES & CANCER

En 2022

### **ERG amplification is a secondary recurrent driver event in myeloid malignancy with complex karyotype and TP53 mutations**

Winston Y. Lee, Efrain A. Gutierrez-Lanz, Hong Xiao, David McClintock, May P. Chan, Dale L. Bixby, Lina Shao 

> Nat Genet. 2025 Jun;57(6):1478-1492. doi: 10.1038/s41588-025-02190-6. Epub 2025 Jun 9.

### **Chromothripsis-associated chromosome 21 amplification orchestrates transformation to blast-phase MPN through targetable overexpression of DYRK1A**

Charlotte K Brierley <sup># 1 2 3</sup>, Bon Ham Yip <sup># 4</sup>, Giulia Orlando <sup># 5</sup>, Jeremy Wen <sup>4</sup>, Sean Wen <sup>5</sup>,

---

LAL UBTF/CDX2

LAL-B  
M25-2966  
Grenoble

C Lefebvre, Groupe LA du FrOGG, le 16/09/2025

# Histoire clinique

Mme P. née en 1950 (75 ans)

Mai 2025 : LAL-B

Moelle : 60% blastes lymphoïdes

CMF : LAL-B EGIL II, CD22+, 1 seul LAP

Traitement selon EWALL INO

En cours (consolidation) le 12/09/2025

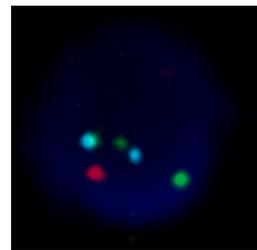
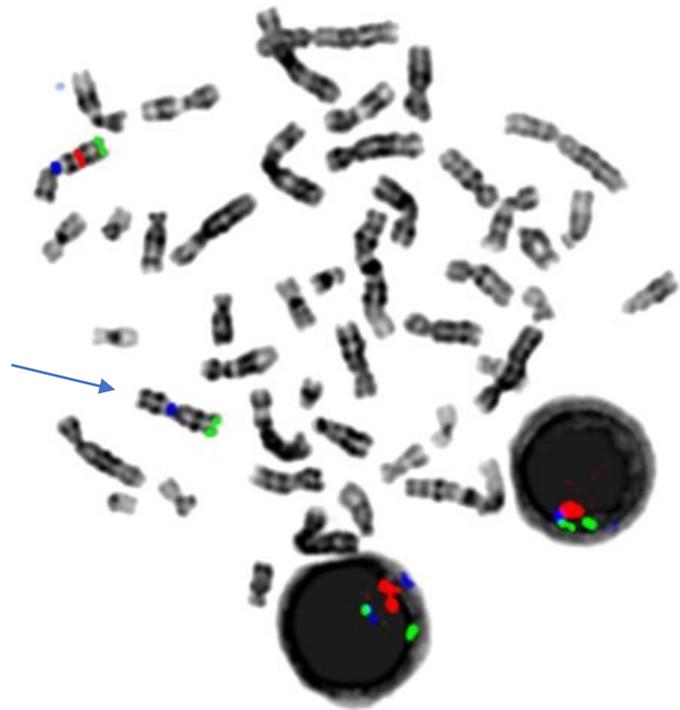
Antécédents :

- Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada depuis 2003: uvéite méningo-encéphalite traitée par DEXAFREE localement au niveau ophtalmo.
- Emphysème pulmonaire sur tabagisme chronique (52 PA)
- HTA
- AVC Artère sylvienne gauche en 2009 sur anévrisme septum interauriculaire - Névrite optique gauche 2010

ATCD révolus :

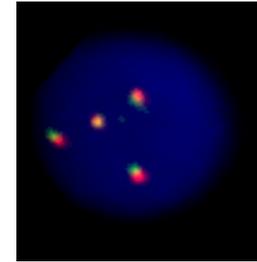
- Occlusion intestinale du grêle opéré 2014.
- Vitrectomie pelage sur trou maculaire de l'oeil gauche dans le contexte de maladie de Harada en 2009
- Chirurgie cataracte oeil gauche 2010
- Myopie importante avec perte de la vue de l'oeil droit à l'age de 20 ans.

Caryotype à 46 chrs, avec 2 exemplaires de chrs 9  
et une anomalie du 7.

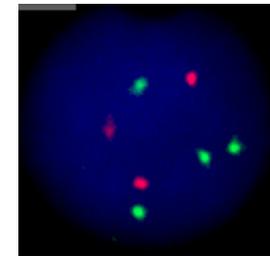


Noyaux 3%  
CUX1 del

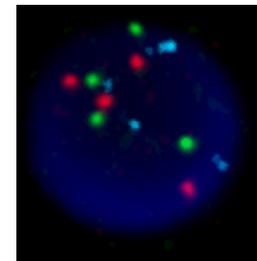
Deux mitoses « tétraploïdes » non caryotypables



(KMT2A)x4[39/100]



(ABL1x3,BCRx4)[42/100]



(D7Z1,CUX1,EZH2)x4[40/100]

## M25-2966 Après RVA

### Molecule Stats

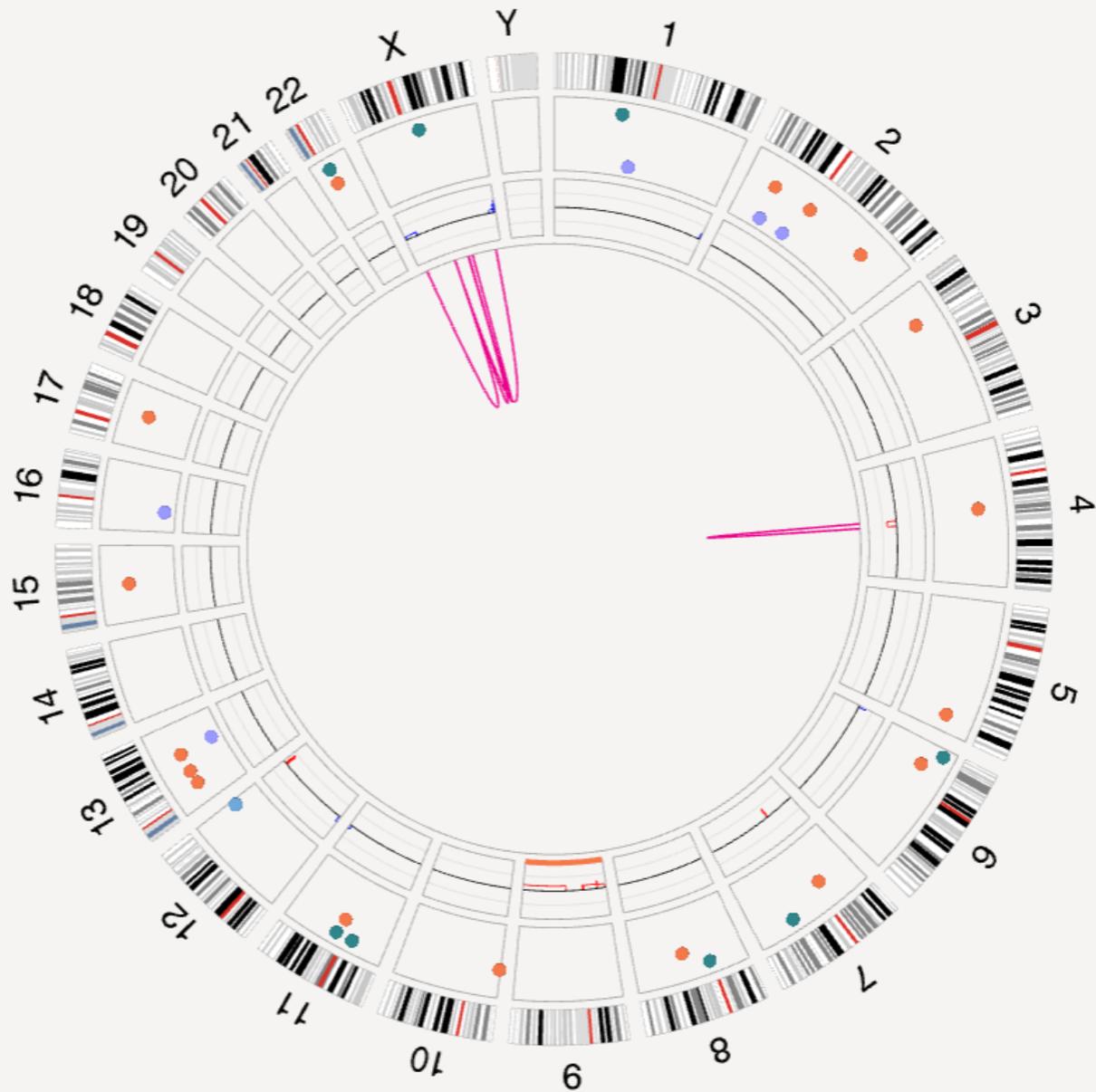
label	value
Total number of molecules	4,028,137
Total length	1,354,915.96 Mbp
Average length	336.36 kbp
Molecule N50	365.01 kbp
Label density	15.37 /100kbp
Median length	284,078.96

### Molecules aligned to reference

label	value
Total number of molecules aligned	3,289,995
Total reference length	3,088.27
Fraction of aligned molecules	0.82
Effective coverage of reference	336.71
Average confidence	36.46
Fraction aligned length	0.87

### CNV Statistics

label	value
Sex	female
Median Coverage	366.9
Global coefficient of variation	0.072
Median local coefficient of variation (2Mbp)	0.055
Percent above expected (2 Mbp window)	0.77
Median local coefficient of variation (6Mbp)	0.06
Percent above expected (6 Mbp window)	11.64
Correlation with label density	0.12
Wave template correlation	0.13



**Name:** M25-2966 - Rare Variant Analysis  
**Sample:** M25-2966  
**Operation:** Annotated Rare Variant Analysis  
**Reference:** hg38\_DLE1\_0kb\_0labels.omap  
**Job ID:** 200196

#### SV Filters

Feature SV Overlap Precision (Kbp):	12
SV Masking Filter:	all
VAF Filter:	0-1
Self Molecule Count:	5
% in Control Database:	0
% in Control Database for Enzyme:	0
SV Chimeric Score:	all
Found in Self Molecules:	yes
Overlap Genes:	all

#### CNV Filters

Feature CNV Overlap Precision (Kbp):	500
Copy Number Type:	all
Copy Number Confidence:	0,99
Copy Number Min Size (bp):	500 000
Copy Number Masking Filter:	non masked

#### Aneuploidy Filters

Aneuploidy Type:	all
Aneuploidy Confidence:	0,95

#### AOH/LOH Filters

AOH/LOH Minimum Size (bp):	25 000 000
----------------------------	------------

SV Filter	Confidence	Min Size (bp)
Insertion	0	
Deletion	0	
Inversion	0,7	
Duplication	-1	
Intra-Fusion	-1	
Inter-Translocation	-1	

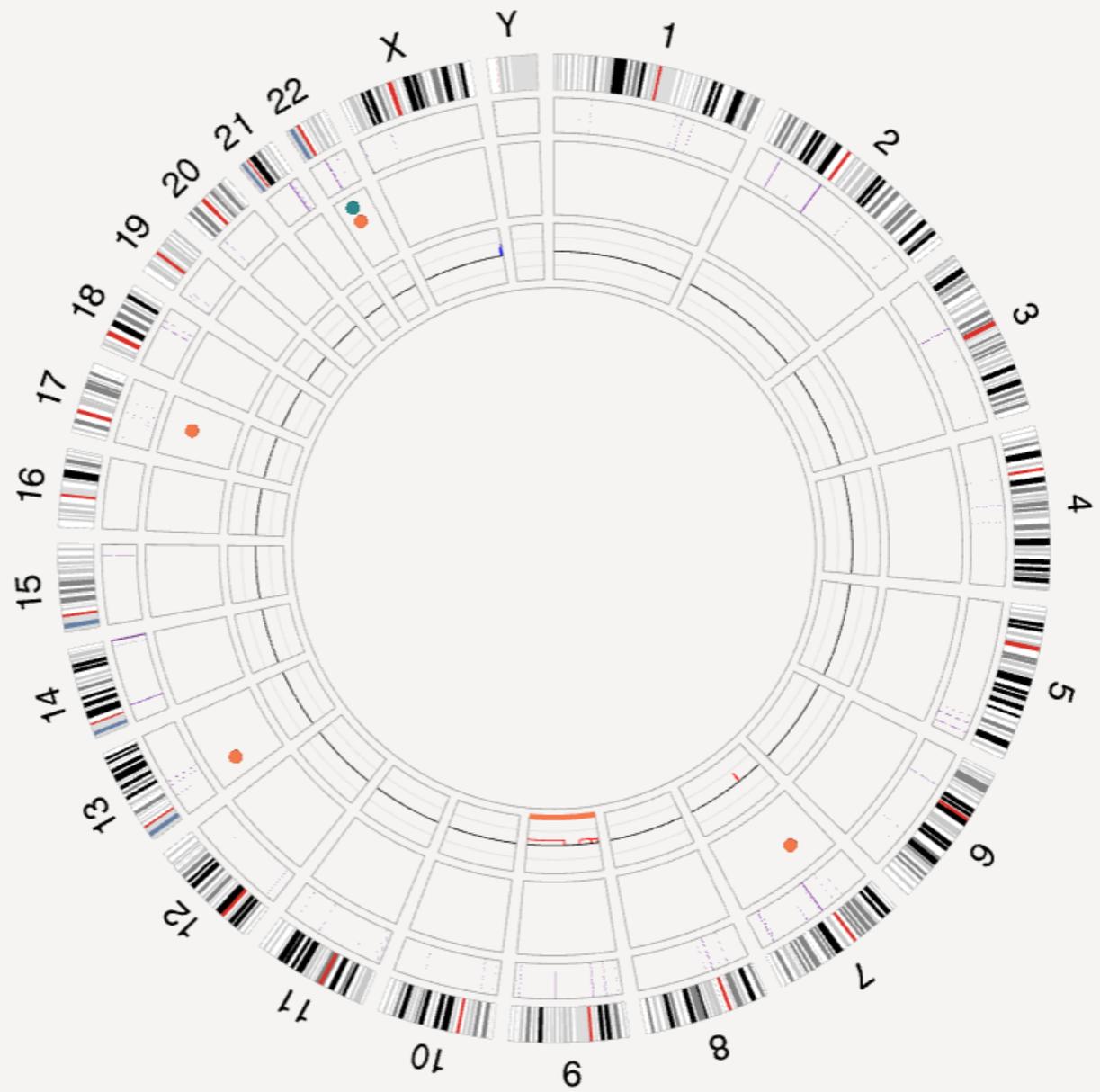
Feature File	SV	CNV	Action
--------------	----	-----	--------

[Add Feature](#)

Category	Count
Insertion	8
Deletion	23
Inversion	2
Duplication	7
Intra-Fusion	6
Inter-Translocation	0
AOH/LOH Region	0
CNV Gain Segment	8
CNV Loss Segment	9
Aneuploidy Gain	0
Aneuploidy Loss	1

#### Circos Tracks (start from outer rings)

Cytoband  
 SV track  
 CNV track  
 VAF segments  
 Translocations



Name: M25-2966 - Rare Variant Analysis  
 Sample: M25-2966  
 Operation: Annotated Rare Variant Analysis  
 Reference: hg38\_DLE1\_0kb\_0labels.cmap  
 Job ID: 200196

#### SV Filters

Feature SV Overlap Precision (Kbp):  
 SV Masking Filter:  
 VAF Filter:  
 Self Molecule Count:  
 % in Control Database:  
 % in Control Database for Enzyme:  
 SV Chimeric Score:  
 Found in Self Molecules:  
 Overlap Genes:

#### CNV Filters

Feature CNV Overlap Precision (Kbp):  
 Copy Number Type:  
 Copy Number Confidence:  
 Copy Number Min Size (bp):  
 Copy Number Masking Filter:

#### Aneuploidy Filters

Aneuploidy Type:  
 Aneuploidy Confidence:

#### AOH/LOH Filters

AOH/LOH Minimum Size (bp):

SV Filter	Confidence
● Insertion	0
● Deletion	0
● Inversion	0,7
● Duplication	-1
● Intra-Fusion	-1
● Inter-Translocation	-1

#### Feature File

[Bed LAL T et B](#)

[Add Feature](#)

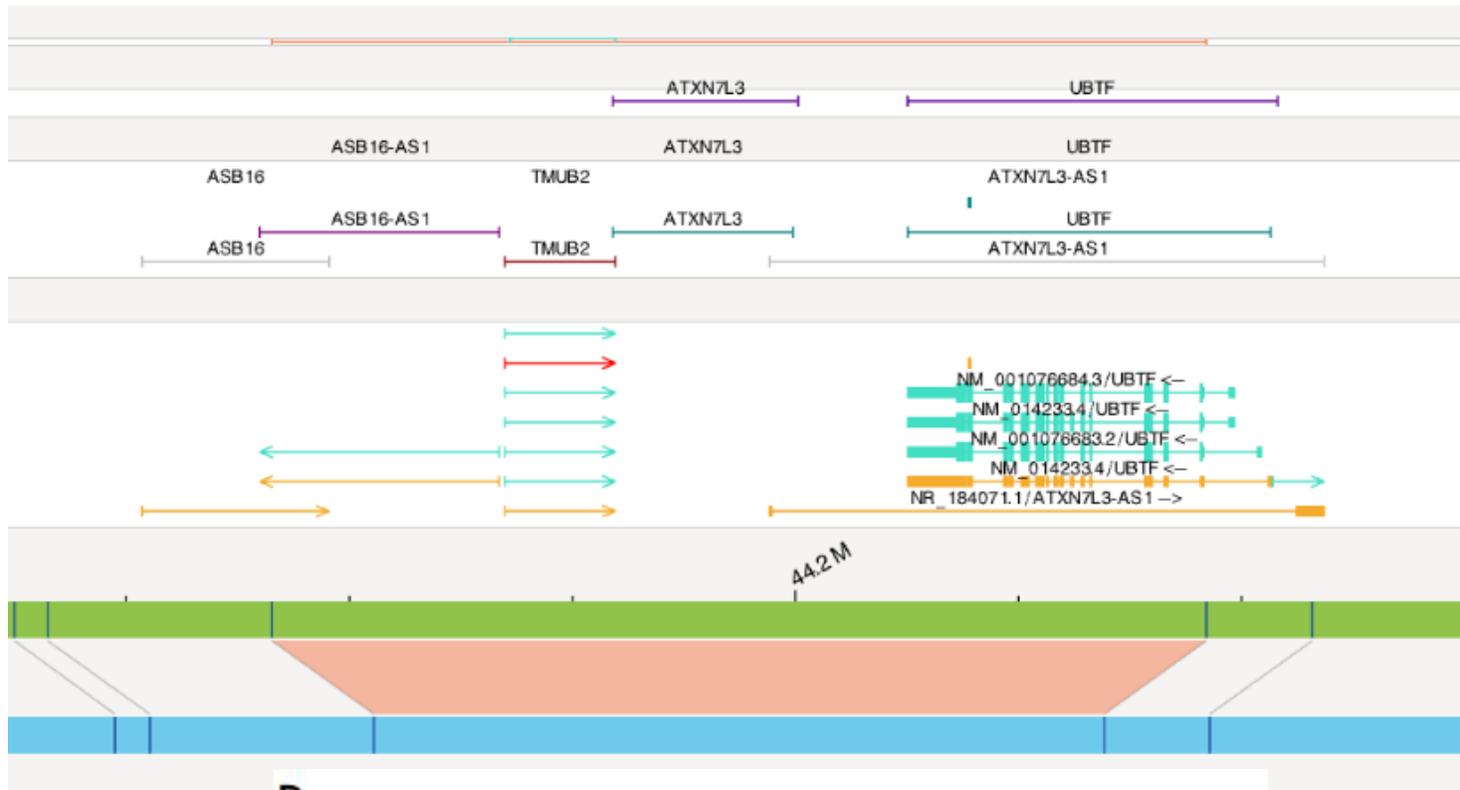
#### Category

- Insertion
- Deletion
- Inversion
- Duplication
- Intra-Fusion
- Inter-Translocation
- AOH/LOH Region
- CNV Gain Segment
- CNV Loss Segment
- Aneuploidy Gain
- Aneuploidy Loss

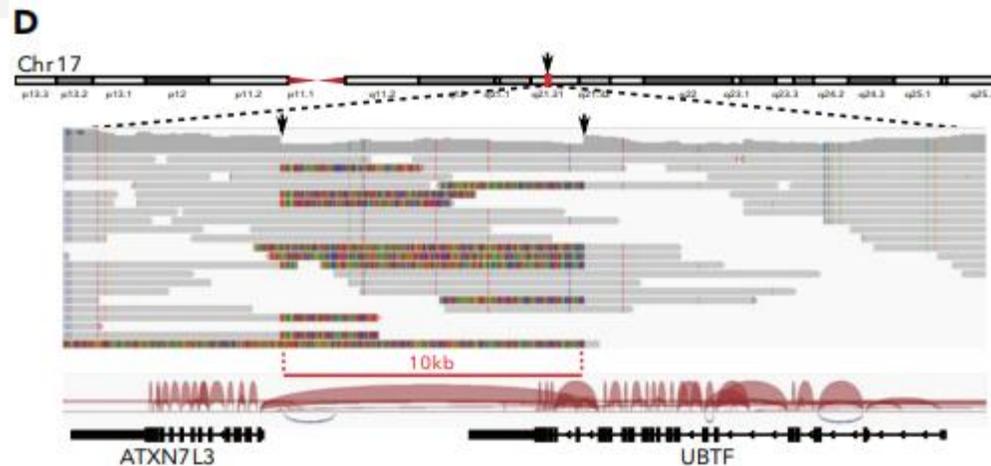
#### Circos Tracks (start from outer rings)

- Cytoband
- Bed LAL T et B Feature
- SV track
- CNV track
- VAF segments
- Translocations

# Microdélétion de 9.1 kb en 17q21.31



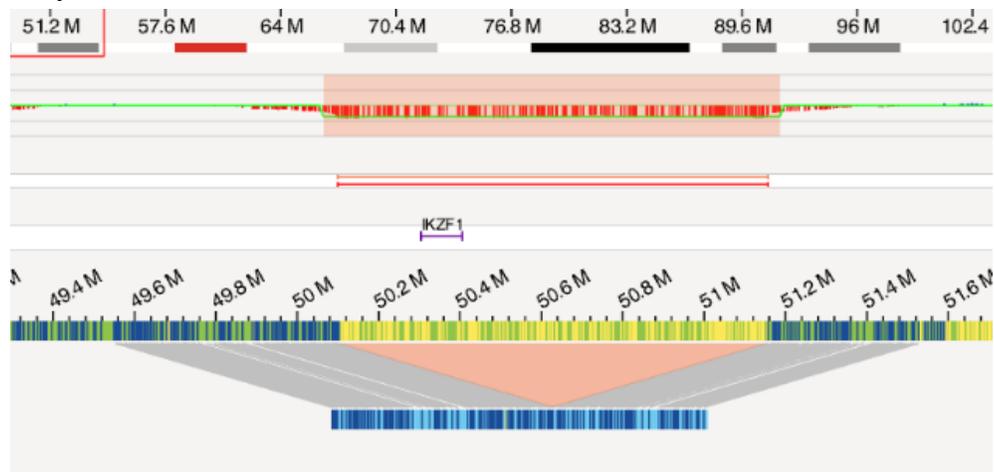
37 self molecules  
VAF = 0,39  
Confidence score = 0,99



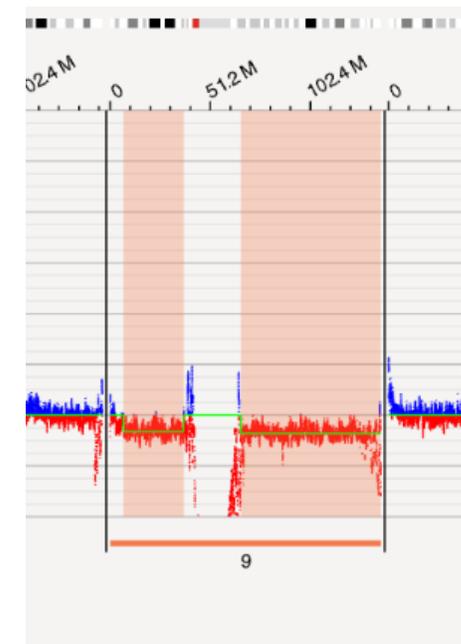
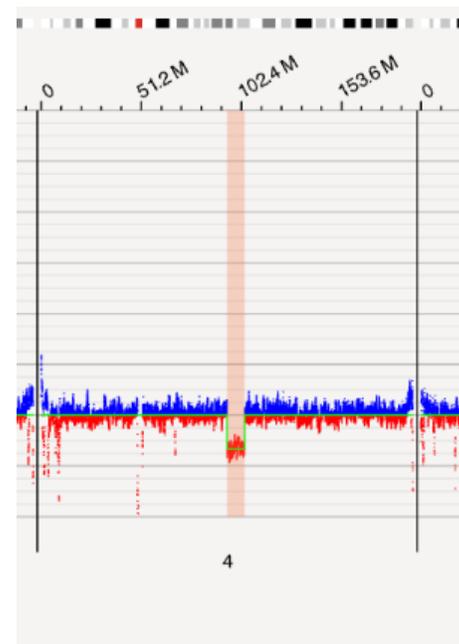
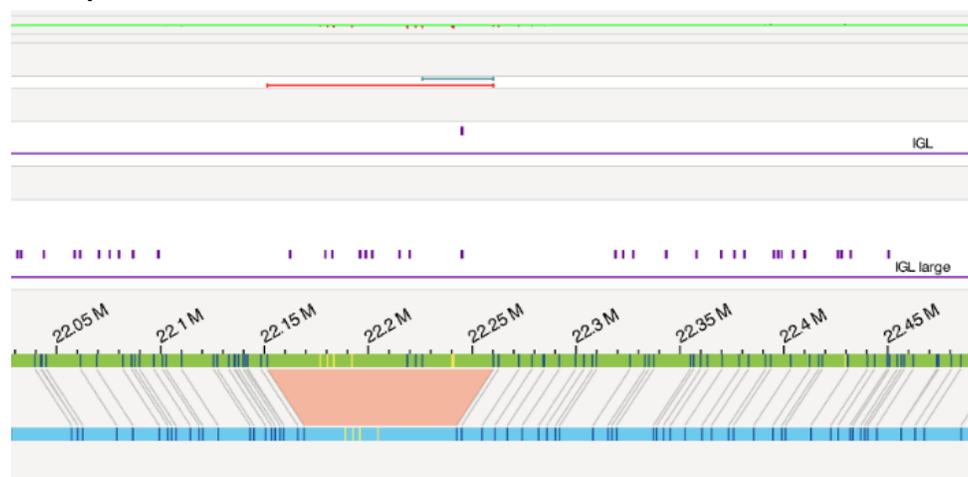


# Anomalies associées

## 7p12



## 22q11



- Monosomie 9
- Del IKZF1 (1 Mb)
- Del VPRESB1
- Del 4q22.3 de 8,9 Mb

VAF ~ similaires 0,31 à 0,34

- Remaniement 12q24.3 focal ... dont on ne sait pas si il est pertinent de le relever ?

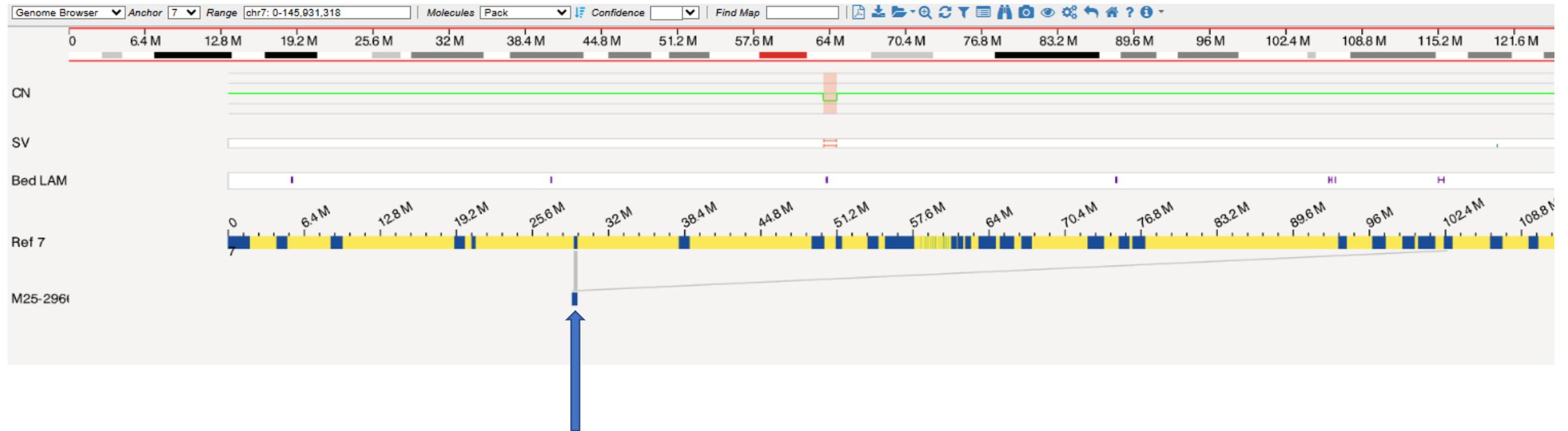


Une carte optique suggérant une inversion péricentrique du 7

Coverage = 3 ...

Pas détectée en guided assembly, même en show all

Mais qui pourrait correspondre au sous-clone identifié sur le caryotype



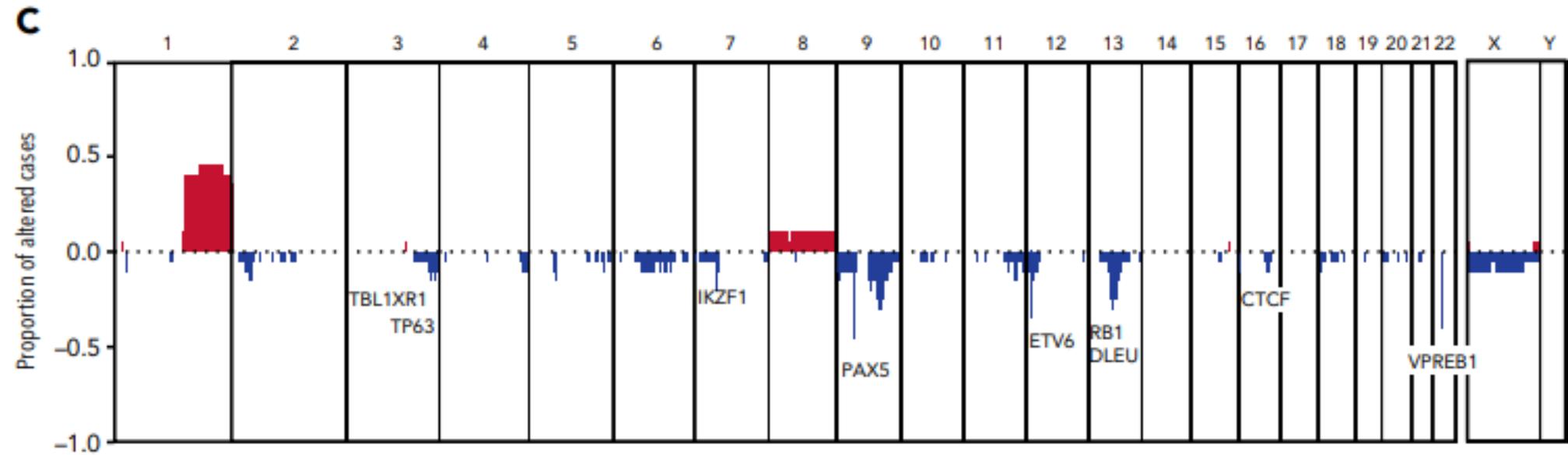
## Diagnostic(s)

- LAL-B type CDX2/UBTF

ICC : B-ALL with UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2 (“CDX2/UBTF”)  
Non répertoriée dans l’OMS 2022

- ? CHIP associée

# Profil des CNVs en CGH-array



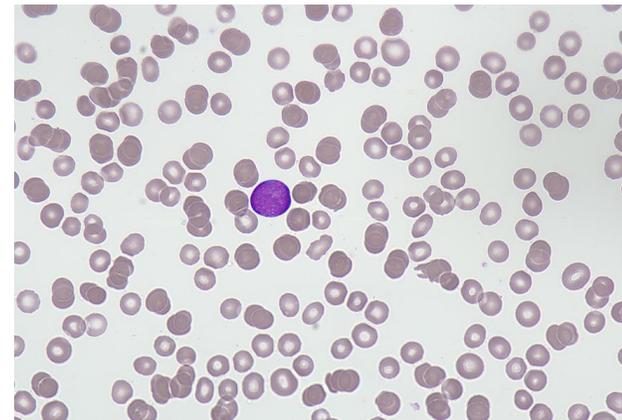
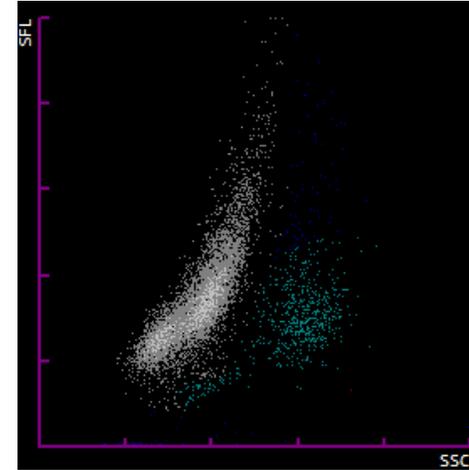
Mme P.  
LAL B CDX2/UBTF

Lydia KHELLAF

Interne en Biologie médicale – Hôpital Saint-Louis

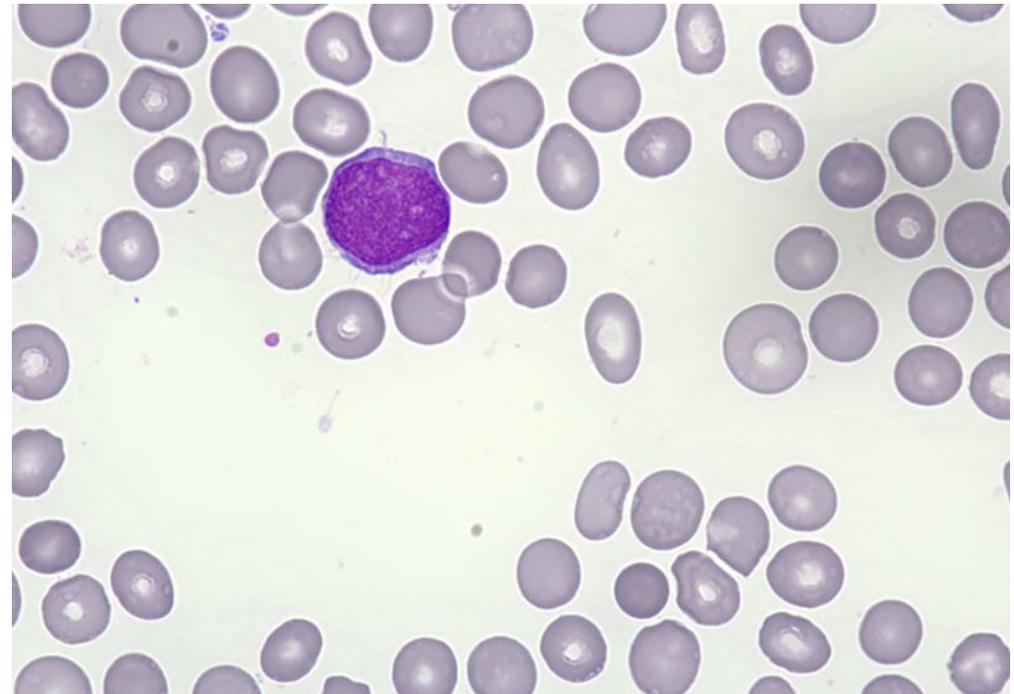
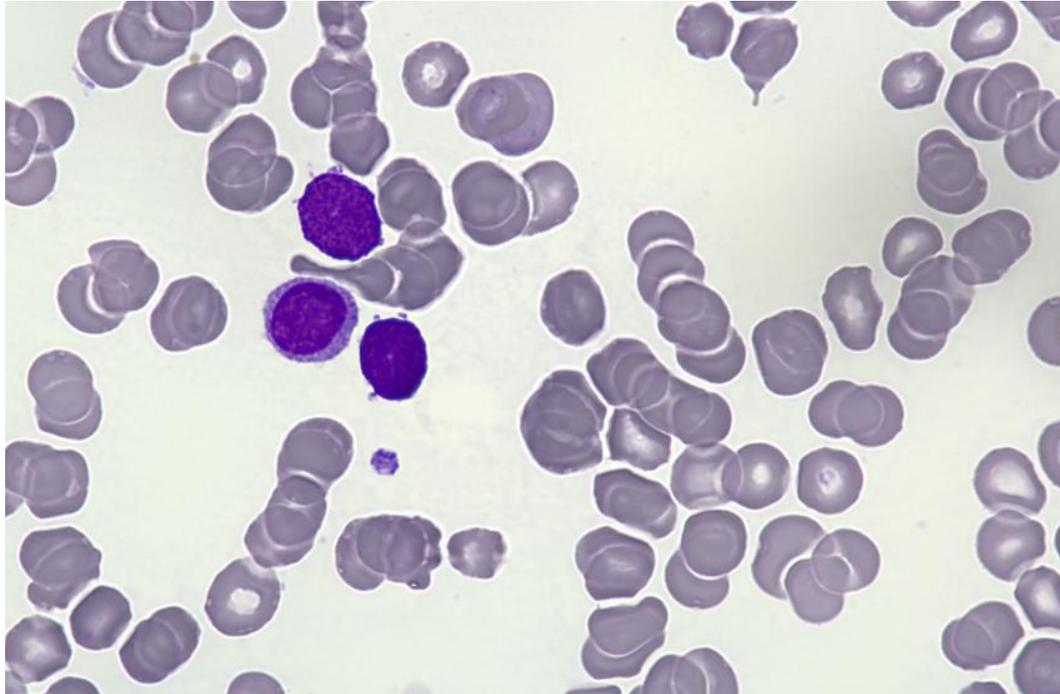
# Mme P.

- Femme, 68 ans
- Tabagisme 40 PA sevré
- ATCD : dyslipidémie, HTA, cardiopathie ischémique stentée
- Aux urgences : anorexie + pancytopénie fébrile
  - Hb = 7,5 g/dL PLQ = 46 G/L PNN = 0,68 G/L
  - Blastose circulante à 68%



GB	*7.55 x10 <sup>9</sup> /L
GR	*2.25 x10 <sup>12</sup> /L
GR-o	2.25 x10 <sup>12</sup> /L
Hb	*7.5 g/dL
HT%	20.9 %
VGM	90.1 fL
TCMH	32.3 pg
CCMH	35.9 g/dL
IDR	19.1 %
RET%	0.7 %
RET	15.5 x10 <sup>9</sup> /L
PLA	46 x10 <sup>9</sup> /L
VMP	10.0 fL
C PLA_SG	{<AMASABS}
NEU%	9 %
NEU	0.68 x10 <sup>9</sup> /L
EOS%	0 %
EOS	0.00 x10 <sup>9</sup> /L
BAS%	0 %
BAS	0.00 x10 <sup>9</sup> /L
LYM%	23 %
LYM	1.74 x10 <sup>9</sup> /L
MONO%	0 %
MONO	0.00 x10 <sup>9</sup> /L
BLA%	68 %
ERY%_Auto	4.6 %

## Cytologie et CMF médullaire

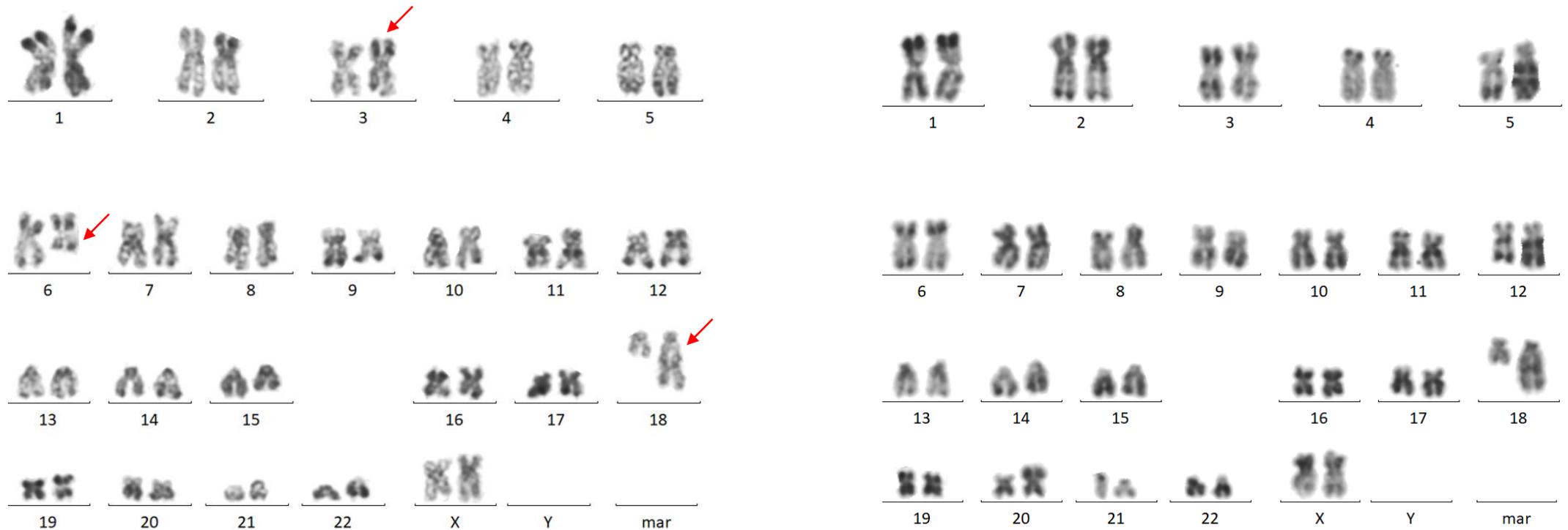


En cytologie : richesse moyenne, pas de mégacaryocytes, 80% de lymphoblastes

En CMF : CD34+ CD19+ CD79a+ MPO- CD22+dim **CD10+dim** CD20- CD58+f CD38+ cytlgM-

→ **phénotype de LAL B-II (EGIL)**

# Cytogénétique : caryotype + FISH



46,XX,add(3)(p2?2)[1],del(6)(q?16q2?2),der(18)t(1;18)(q?21;q2?3)[13][cp20]/46,XX[7]

.nuc ish(KMT2A,BCR,ABL1)x2[200]

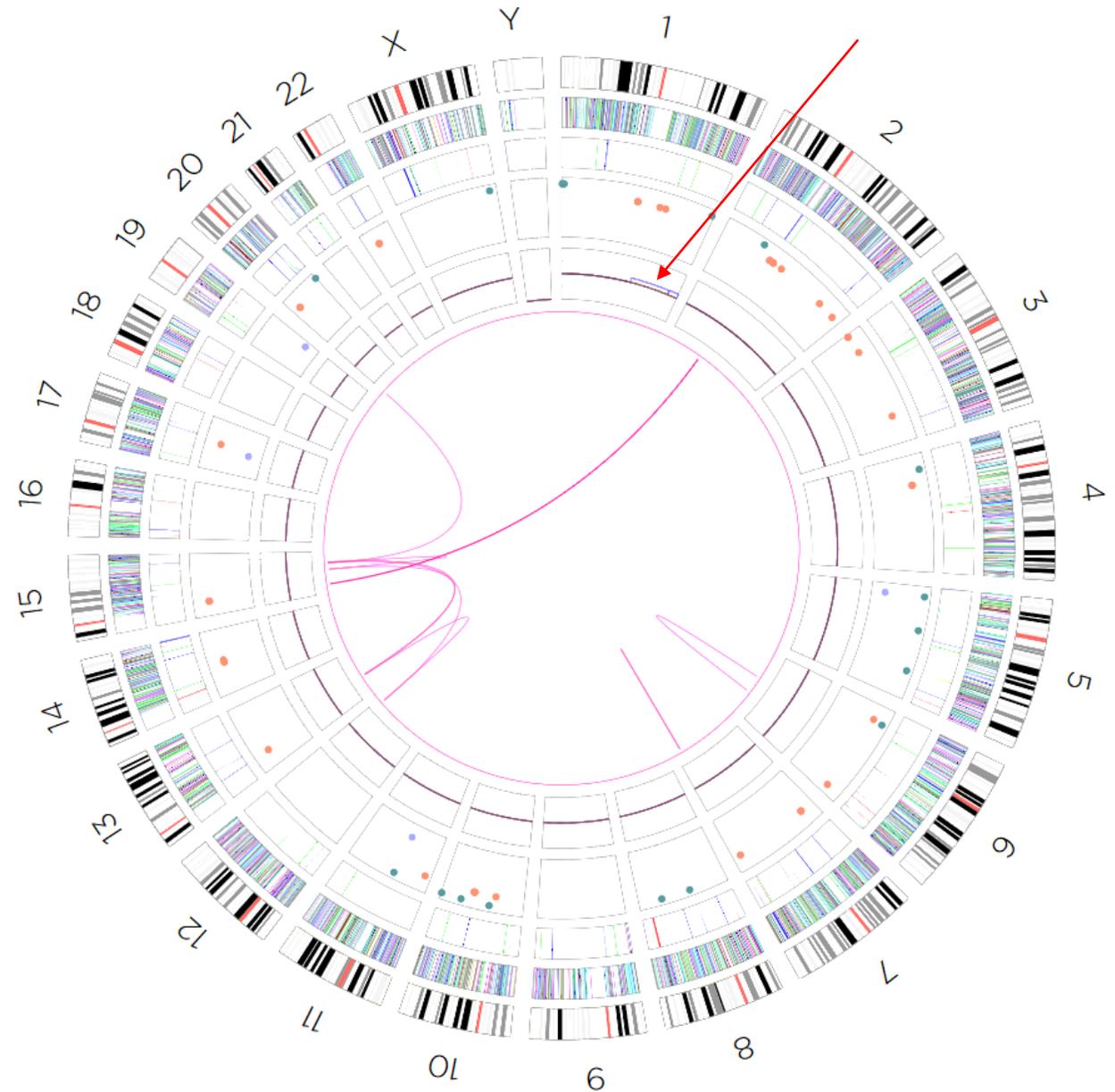
# Cytogénétique : OGM

## Rendu :

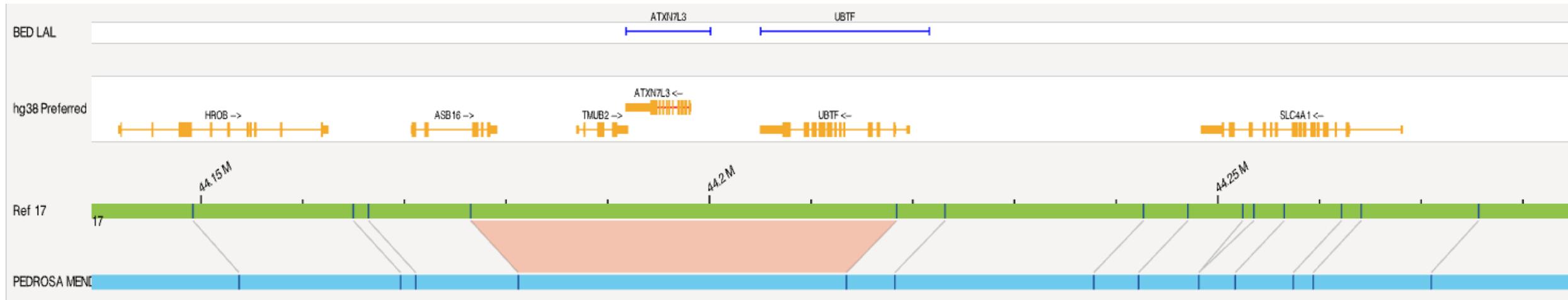
- Dup(1)q
- Délétion intragénique de MBNL1 (3q25.1)
- Délétion entre UBTF et ATXN7L3
- Délétion entre FLT3 et PAN3

## Non rendu :

- t(15;20) PML::CSNK2A
  - t(12;13) DNAH10::LRRC63
  - t(13;15) LRCH1::SCAMP5
- } VAF très basses

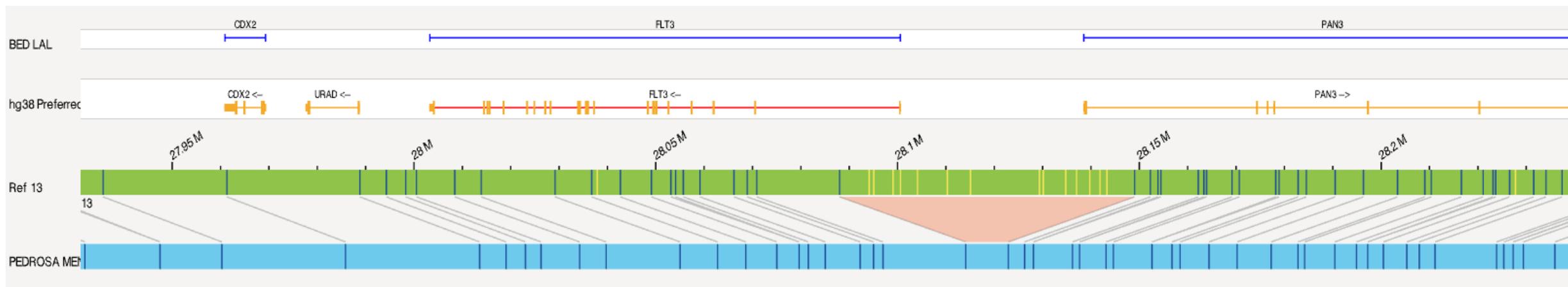


# Cytogénétique : OGM



Micro-délétion entraînant la formation **UBTF-ATXN7L3**

# Cytogénétique : OGM



Délétion entre FLT3 et PAN3 en amont de **CDX2**

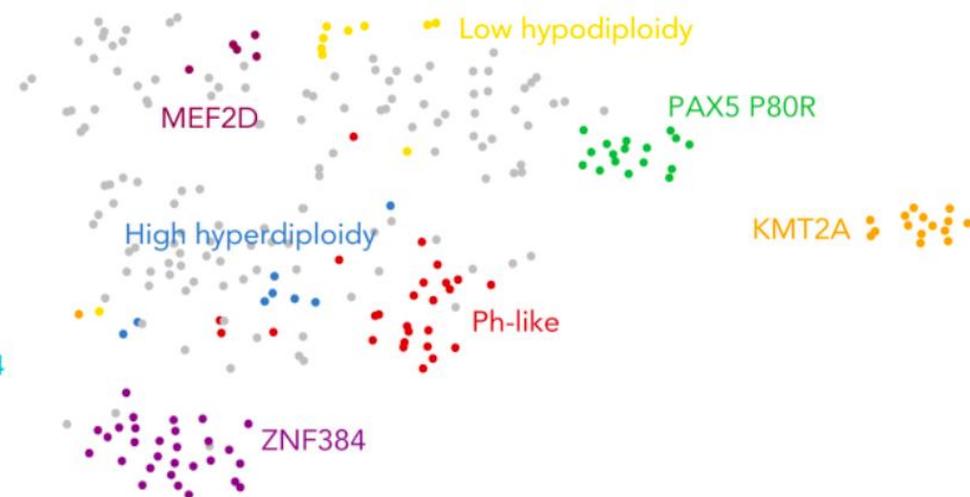
# LAL-B CDX2/UBTF : généralités

- **2,4%** des LAL-B Phi-
- **Jeunes adultes ++**
- Prédominance **féminine**
- CMF : **LAL pro-B** (CD10 low ou –)
- Pronostic très sombre

CDX2/UBTF



DUX4

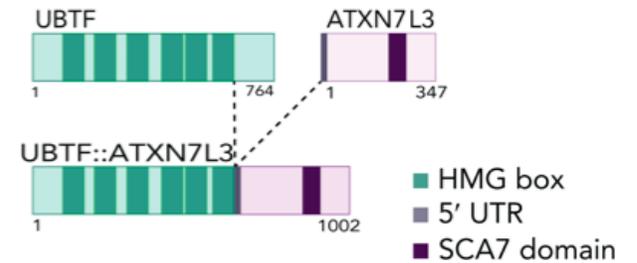
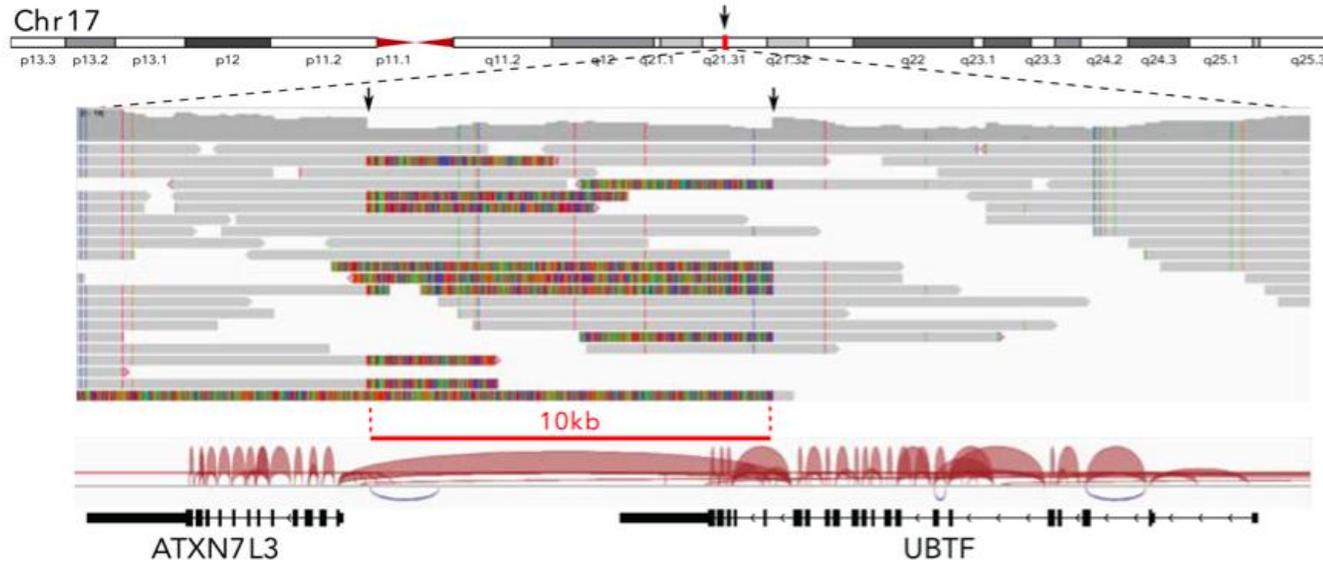


## LYMPHOID NEOPLASIA

### Concurrent *CDX2 cis*-deregulation and *UBTF::ATXN7L3* fusion define a novel high-risk subtype of B-cell ALL

Marie Passet,<sup>1,2</sup> Rathana Kim,<sup>1,2,\*</sup> Stéphanie Gachet,<sup>1,\*</sup> François Sigaux,<sup>1,2,\*</sup> Julie Chaumeil,<sup>3</sup> Ava Galland,<sup>4</sup> Thomas Sexton,<sup>5</sup> Samuel Quentin,<sup>2</sup> Lucie Hernandez,<sup>1</sup> Lise Larcher,<sup>1,2</sup> Hugo Bergugnat,<sup>2</sup> Tao Ye,<sup>5</sup> Nezh Karasu,<sup>5</sup> Aurélie Caye,<sup>6</sup> Beate Heizmann,<sup>5</sup> Isabelle Duluc,<sup>4</sup> Patrice Chevallier,<sup>7</sup> Philippe Rousselot,<sup>8</sup> Françoise Hugué,<sup>9</sup> Thibaut Leguay,<sup>10</sup> Mathilde Hunault,<sup>11</sup> Françoise Pflumio,<sup>12</sup> Jean-Noël Freund,<sup>4</sup> Camille Lobry,<sup>1</sup> Véronique Lhéritier,<sup>13</sup> Hervé Dombret,<sup>14,15</sup> Claire Domon-Delli,<sup>4</sup> Jean Soulier,<sup>1,2</sup> Nicolas Boissel,<sup>14,15</sup> and Emmanuelle Clappier<sup>1,2</sup>

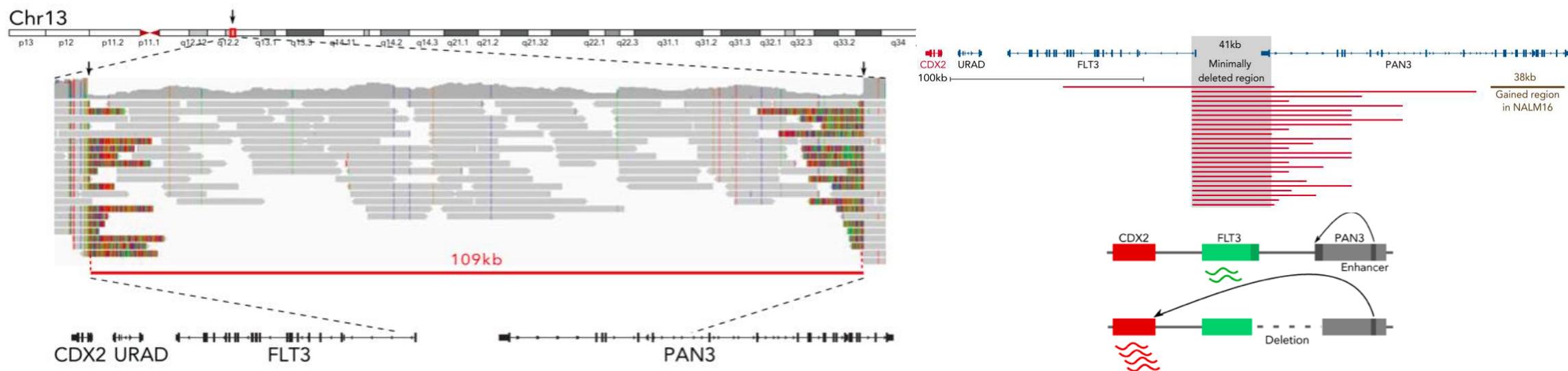
# LAL-B CDX2/UBTF : fusion UBTF-ATXN7L3



**Micro-délétion 17q21.31 → fusion UBTF-ATXN7L3 = protéine chimérique oncogénique**

- **UBTF** (**U**pstream **b**inding **t**ranscription **f**actor) : facteur de transcription ubiquitaire, rôle dans la biogénèse des ribosomes
- **ATXN7L3** (**A**taxin **7**-like **3**) : cofacteur transcriptionnel, impliqué dans le remodelage de la chromatine et la régulation de la transcription génique

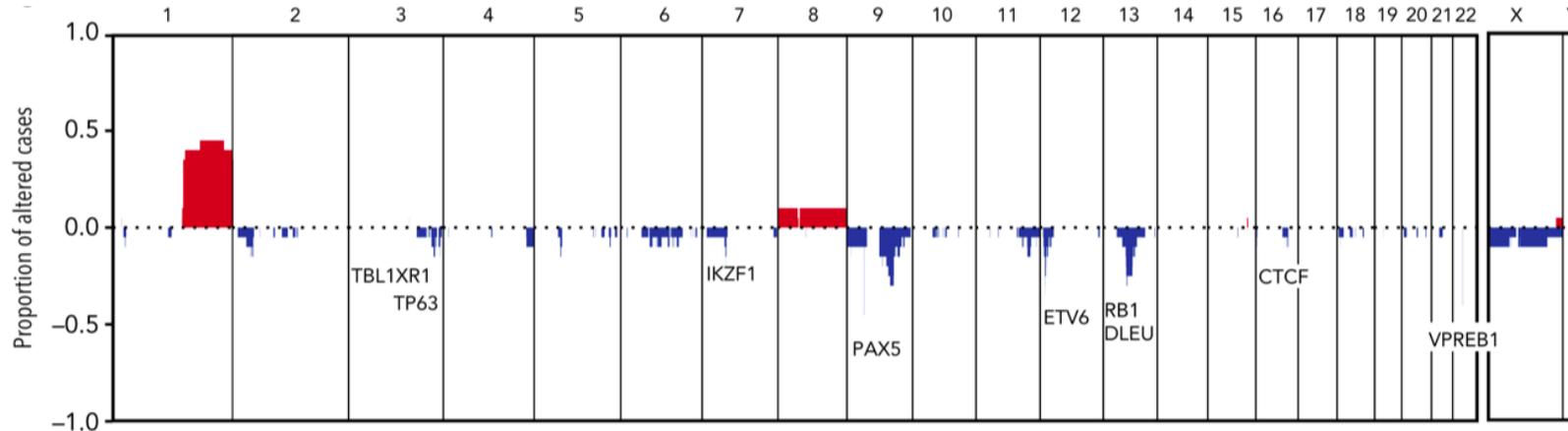
# LAL-B CDX2/UBTF : Cis-dérégulation CDX2



Micro-délétion 13q12.2 → enhancer de PAN3 en amont de CDX2 = hyper-expression ectopique de CDX2

- **CDX2** (Caudal-type homeobox 2) : facteur de transcription, non exprimé dans les cellules hématopoïétiques normales
- Activation aberrante de CDX2 dans les cellules B précoces

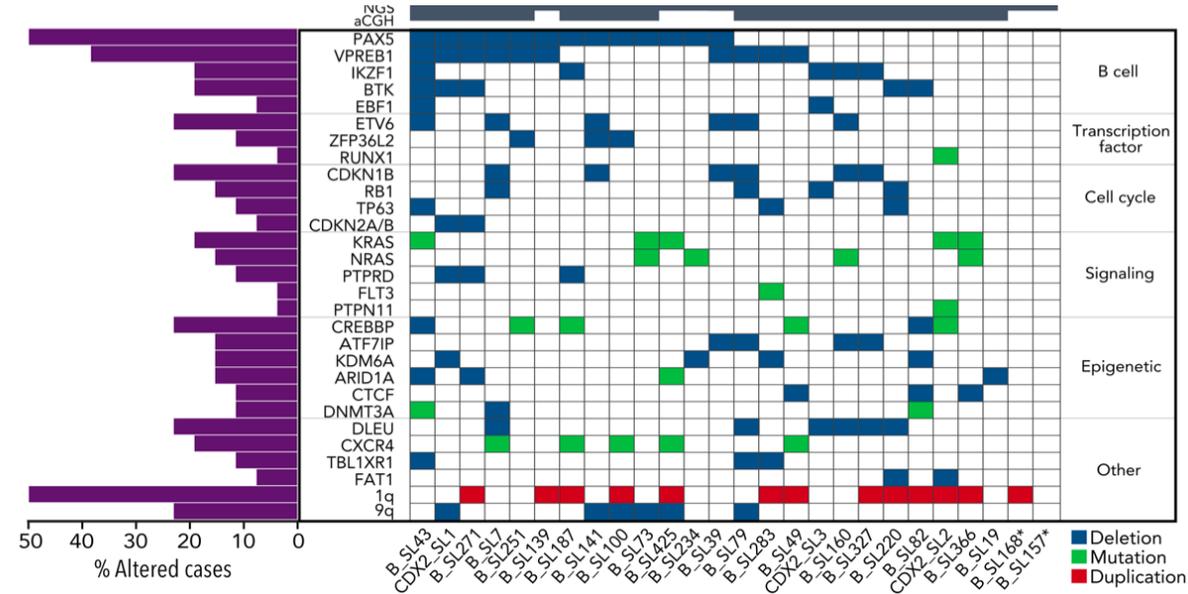
## LAL-B CDX2/UBTF : altérations additionnelles



Altérations récurrentes :

- Duplication : **1q** (50%)
- Pertes : **6q, 9q, 13q** (DLEU, RB1), 3q (TBL1XR1, TP63)
- Délétions : **PAX5** (50%), **IKZF1** (19%), VREB1, ETV6, CDKN1B, KDM6A, CTCF, PTPRD

# LAL-B CDX2/UBTF : altérations additionnelles



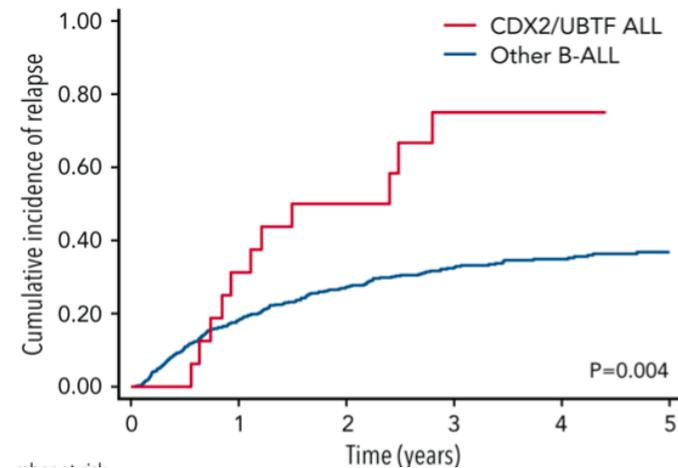
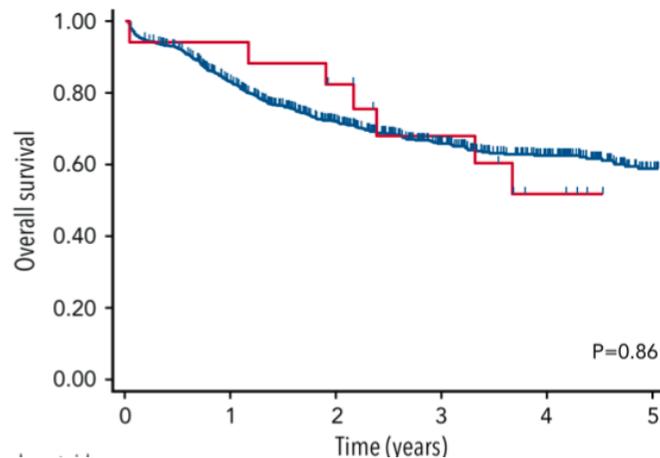
Mutations récurrentes :

- Voie RAS (27%) : NRAS, KRAS, PTNPN11, CBL, BRAF
- CXCR4 gain de fonction (22%)
- CREBBP (19%)

# LAL-B CDX2/UBTF : pronostic

## - Très sombre :

- Échec induction chez 19% des cas
- MRD1+ élevée chez 93% des cas
- Taux de rechute cumulée très élevé (75% vs 32,4%)



# Conclusion

- LAL CDX2/UBTF :
  - Nouvelle entité de LAL-B, très **rare**
  - **Agressif**, souvent **réfractaire** à la chimiothérapie standard
- **Profil moléculaire complexe** :
  - Combinaison CNV fréquents, délétions de gènes régulateurs de la différenciation B
  - CXCR4 : infiltration extra-médullaire, résistance thérapeutique
- Thérapie ciblée : inhibiteur voie RAS, .. ?

**Merci pour votre attention**

Et merci au Dr Laureen CHAT pour son aide

# Merci !

---

- Planning des prochaines réunions :
  - Prochaine session SMD à définir
  - 27/11 15h : session LAM

N'hésitez à nous faire remonter des points/cas à discuter lors des prochaines réunions selon les thématiques proposées !

