

**VALEUR PRONOSTIQUE DE LA
CYTOGENETIQUE AU COURS DES
LAL DE L'ENFANT
ETUDE RETROSPECTIVE DE
90 CARYOTYPES**

INTRODUCTION

- **Workshop Rome (1985): 1ère définition des FP dans les LAL de l'enfant**
- **CTEP / NCI (1993) = *The Cancer Therapy Evaluation Programm of The National Cancer Institute***

**2 groupes de risque en fonction de l'âge + leucocytose:
Standard et Haut risque**

- **But de la définition des FP:**
 - **Mieux adapter le traitement**
 - **Base de comparaison des différents protocoles**

MODELE PRONOSTIQUE CTEP / NCI (1993)

Risque	Définition	Fréquence
Standard	GB < $50 \cdot 10^9 / l$ et âge 1-10 ans	68 %
Élevé	GB $\geq 50 \cdot 10^9 / l$ et / ou âge ≥ 10 ans	32 %

SSE à 5 ans en fonction de ce modèle POG et CCG

Risque	EFS
Standard	80,3 %
Élevé	63,9 %

La valeur pronostique de la leucocytose est en partie liée à
la cytogénétique

CYTOGENETIQUE CONVENTIONNELLE

- Bandes spécifiques sur des chr en métaphase
- La technique utilisée = G ou Giemsa-banding
- 1ère application: 1973 par Yunis et Sanchez
 - Anomalies structurales:
 - Translocations++, inversions, délétions
 - Anomalies numériques
- Méthode de routine = Base du diagnostic cytogénétique

STRATIFICATION PRONOSTIQUE

- Anomalies cytogénétiques = 90 % des LAL de l'enfant
(méthodes conventionnelles et moléculaires)
- Anomalies les plus fréquentes (*Ma et al*)
 - Hyperploïdie > 50 chr = 27 %
 - t(12;21) (TEL/AML1) = 25 %



Bon pronostic des LAL de l'enfant

EFS à 5ans \geq 80 %

STRATIFICATION PRONOSTIQUE

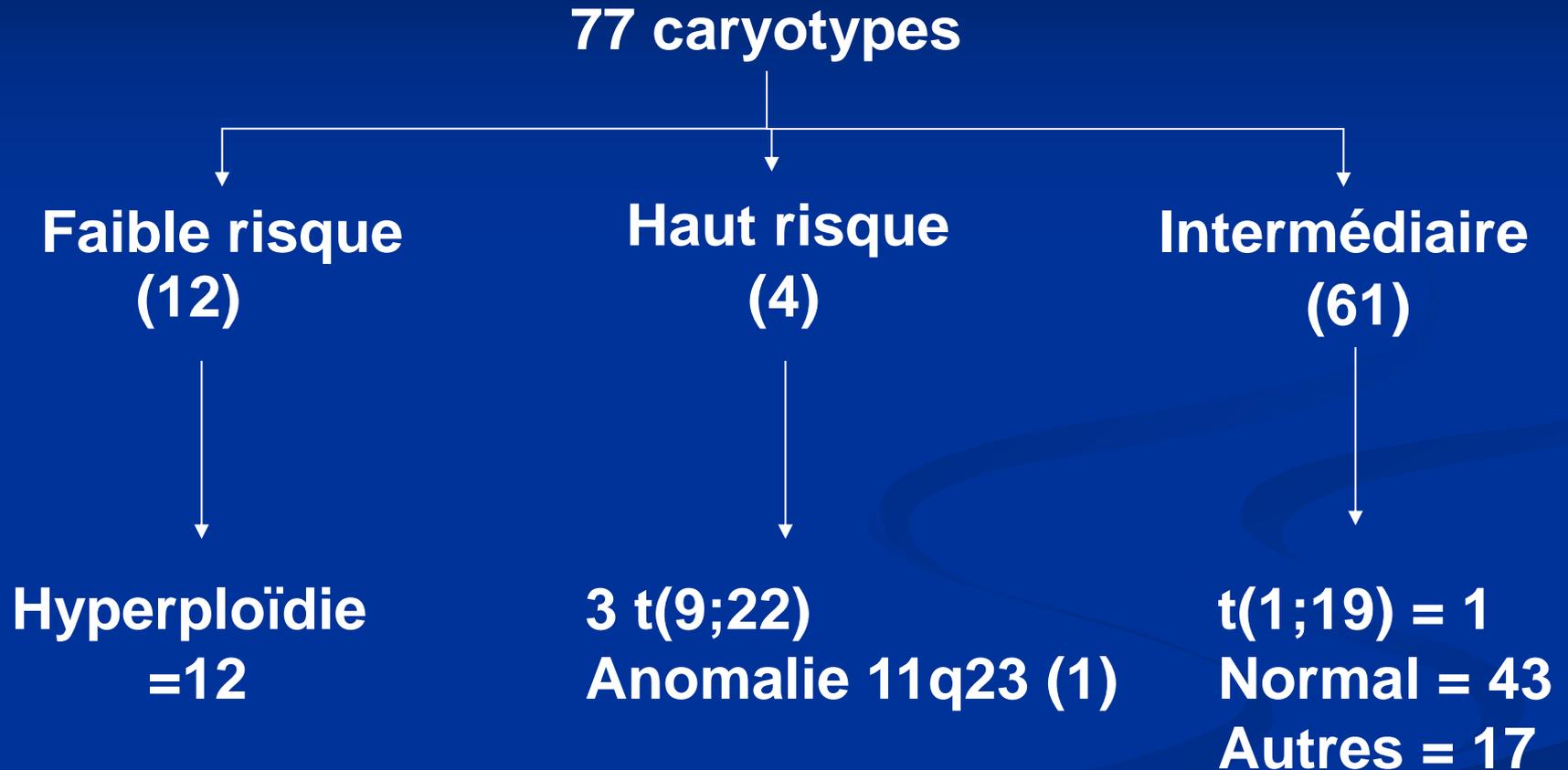
Pui et al de l'équipe de l'hôpital S^{te} Justine ont définis
3 groupes de risque



**ETUDE CYTOGENETIQUE
DE NOTRE SERIE**

- **139 malades d'âge ≤ 20 ans inclus entre 1995 et 2000 dans le protocole 58881 de l'EORTC**
- **Age: 2-20 ans Sex ratio = 2,6**
- **90 / 139 ont bénéficié d'un caryotype:**
 - **Présence d'anomalies: 34 / 90 (38 %)**
 - **Caryotype normal: 43 / 90 (48%)**
 - **Échec: 13 / 90 (14%)**

La répartition selon le modèle de Pui et al



BUT DU TRAVAIL

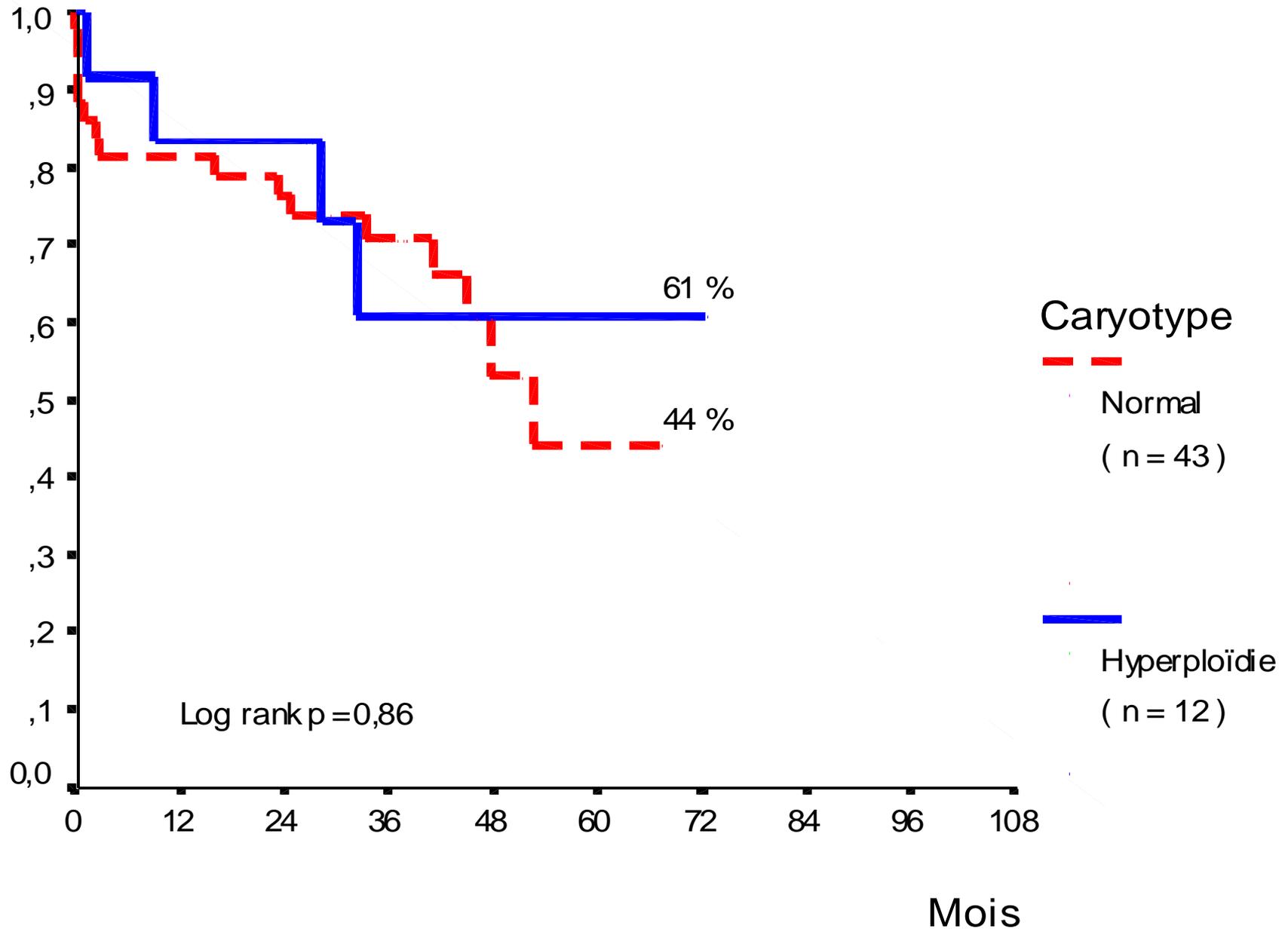
Recherche d'une différence de SG et SSE + ou – entre:

Hyperploïdie vs Caryotype normal

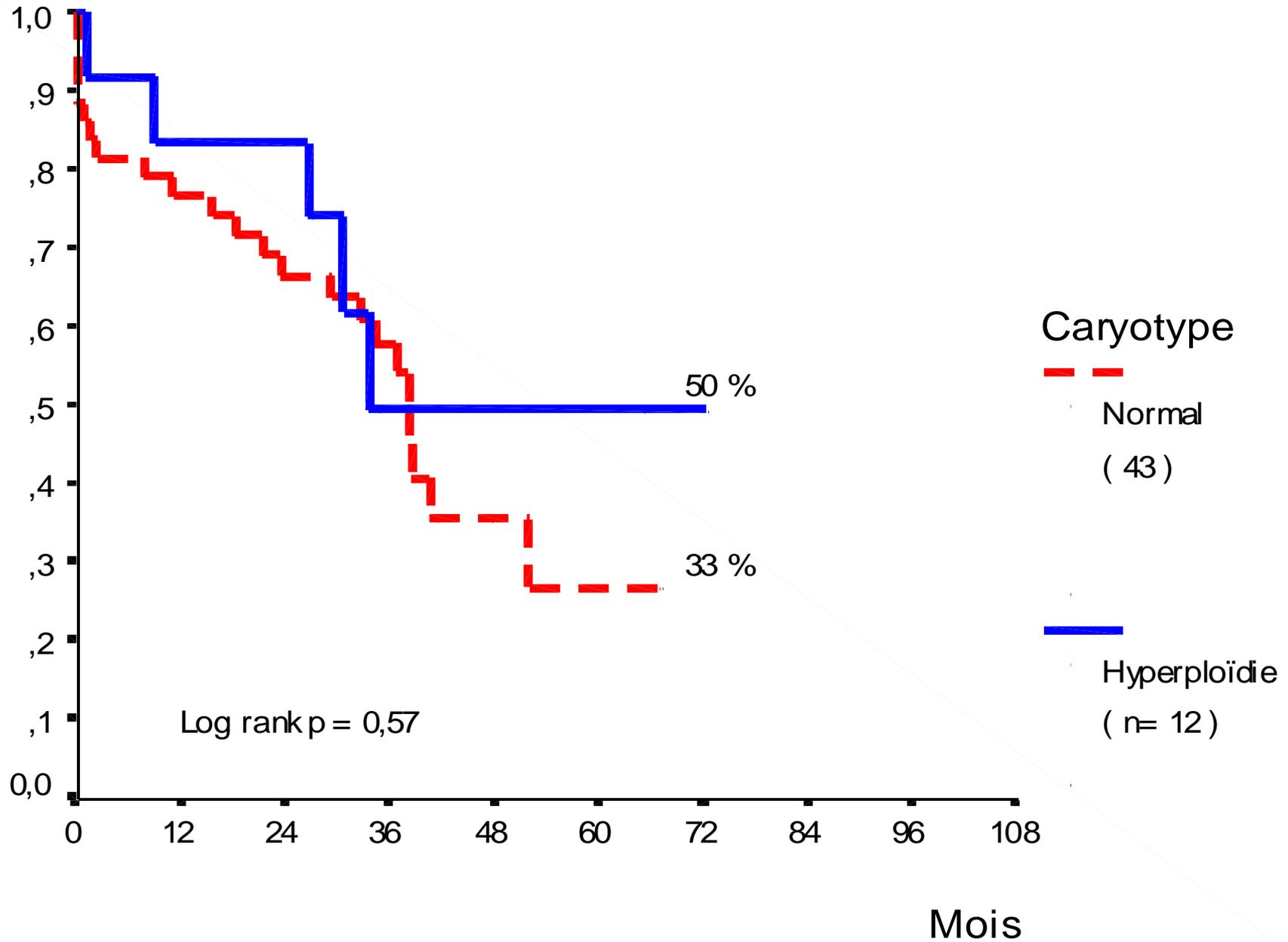


Méconnaissance d'anomalies de bon / mauvais pronostic

Survie globale en fonction de la cytogénétique



Survie Sans Evénement en fonction de la cytogénétique



Avantage de la SG et la SSE

de **20 %**

de l'hyperploïdie vs caryotype normal

p = NS

Valeur pronostique de l'hyperploïdie > 50chr

- Anomalie numérique la plus fréquente = 27 %
- Corrélation avec index ADN $\geq 1,16$

$$\left(\text{Index ADN} = \frac{\text{ADN cellules leucémiques G0 /G1}}{\text{ADN cellules normales}} \right)$$

- Mécanisme moléculaire : Inconnu
- Associée à un taux bas de GB (*Pui et Evans 1998*)
- Bon pronostic: Tx \nearrow d'accumulation de MTX polyglutamates

(Whitehead et al 1990; Synold et al 1994)

- + 4; +10; +8; +21

Valeur pronostique de l'hyperploïdie > 50chr

	Fréquence (%)	EFS à 5 ans (%)
EORTC 58881	30,3	80,6
BFM 83/86 /90	21 - 23,7	78,3- 86,1
St^e Justine 11;12,13A	18,4 -19,4	80 – 93,8
UKALL X	39	71
POG	23,3	82,4
Notre série	13	50

Valeur pronostique de l'hyperploïdie > 50chr

Tx de SSE à 5 ans de notre série < littérature:

- Arrêt intempestif de L-aspa
- Compliance au traitement: respect des intervalles tt
- Adaptation du traitement d'entretien

VALEUR PRONOSTIQUE DU CARYOTYPE NORMAL

Deux études ont analysé la valeur pronostique d'un caryotype normal:
EORTC 58881 et POG

	Caryotype normal %	EFS à 5 ans %
EORTC 58881 (1989-1998)	30	68 ± 1,8
POG (1986 – 1994)	24,2	74,4
Notre série (1995- 2000)	48	44

VALEUR PRONOSTIQUE DU CARYOTYPE NORMAL

- Tx plus élevé de caryotypes N > littérature:
Mauvaise prolifération lymphoblastique ?
- Tx de SSE à 5 ans dans notre série < littérature
 - ∃ d'anomalies de mauvais Pc non détectées par CC
 - Inclusion ++ dans le bras à RS

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA t(12;21)

- t(12;21) (p13;q22) → TEL (ETV₆) / AML1 (CBFA₂)
- 20-25 % des LAL-B, rare au cours des LAL-T
- Détection par FISH, RT-PCR et caryotype spectral (SKY)
- F. Associés : 2 - 9 ans - Taux bas de GB - CD10 +

- **Bon pronostic: Études du CLCG-EORTC 58881:**
 - Étude moléculaire 412 / 2065 patients (23,3%)
 - $t(12;21) = 25 \%$
 - EFS à 5 ans = $79,2 \pm 5 \%$
 - Rechutes tardives \implies MP-IV vs MP per os
 - 57 % 100 %

- **Dans notre étude, cette anomalie n'a pas été retrouvée**
(Absence de FISH en cas de caryotype N)

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA t(1;19) Intermédiaire, Bon, Mauvais?

t(1;19) (q23;q13) \longrightarrow E2A / PBX1 \longrightarrow FDT



Anomalie le plus fréquemment isolée par CC



5 - 6 %

La SSE à 5 ans dans les différentes études

	Fréquence %	SSE à 5ans	Conclusion
UKALL X	2	88	Bon mais prudence !
UKALL XI	3	72	
S ^{te} Justine 11	3,6	69	Garde sa valeur péjorative
S ^{te} Justine 12	3,7	71,4	
S ^{te} Justine 13	4,8	100 ?	
CCG	3,6	69	# SSE t(1;19) = 41 % der19 t(1;19) = 80,6 %
POG	5	67	Intermédiaire

Anomalies de mauvais pronostic

t(9;22) ou chr Philadelphie

- **t(9;22) (BCR/ABL) = 3-5 % des LAL de l'enfant**
- **n'a jamais perdue sa valeur péjorative malgré l'intensification thérapeutique**
 - **Mauvais pronostic (Uckun et al 1998, Forestier et al 2000)**
 - **EFS à 5 ans entre 25-35 %**

Trois malades de notre série → Bras HR

- **Un décès toxique en induction**
- **Deux décès par rechute**

t(4;11) ou réarrangement du gène MLL

- **t(4;11) (q21;q23) \implies MLL / AF4 = 4 % LAL (> 1 an)**
- **68 - 81 % des LAL du nourrisson (< 1 an)**
 - \implies Mauvais pronostic malgré l'intensification**
- **EFS à 5ans entre 20 et 30 %**
- **Non retrouvée dans notre série:**
 - Pas d'inclusion de nourrisson**

Anomalies cytogénétiques, moléculaires et SSE (Pui et al 1997)

Anomalie	Fréquence %	Altération génique	SSE à 5ans
Hyperploïdie >50 chr	27	Inconnue	80-90
t(12;21)	25	TEL/AML1	85-90
t(1;19)	5 - 6	E2A / PBX1	70-80
t(4;11)	4	MLL / AF4	20-30
dic (9;12)	1	Inconnue	90
Hypoploïdie < 45 chr	1	Inconnue	20-30
t(9;22)	3 - 4	BCR / ABL	25-35

CONCLUSION

- Étude insuffisante: Nombre faible de caryotypes réalisés
Caryotype normaux +++, FISH absente
- Difficulté de retenir la V.pronostique de la cytogénétique:
Stratification n'a pas tenue compte de ce facteur
- La recherche d'anomalies cytogénétiques est indispensable
Critère de stratification
- Développer la méthode FISH