
Réarrangements de *NUP98* dans les LAM pédiatriques

Etude du GFCH

S.Struski, S.Lagarde, P.Bories, C.Puiseux, N.Prade, W.Cuccuini, MP.Pages,
A.Bidet, G.Gervais, M.Lafage-Pochitaloff, C.Roche-Lestienne, C.Barin, D.Penther,
N.Nadal, I.Radford-Weiss, MA.Collonge-Rame, B.Gaillard, F.Mugneret,
C.Lefebvre, A.Petit, G.Leverger, I.Luquet, M.Pasquet, E.Delabesse.

Leukemia, *in press*

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) pédiatrique est une maladie rare

	LAM pédiatrique	LAM adulte
Incidence	7 cas pour 1 million (< 15 ans) 9 cas pour 1 million (15-19 ans)	> 211 cas pour 1 million (>75 ans)
Caryotype anormal	70-80%	55-63%

Anomalie chromosomique	Risque
WHO 2008 / ELAM02 (clos)	
t(15;17)(q22;q21)/ <i>PML-RARA</i>	Favorable
inv(16)(p13q22)/t(16;16)/ <i>CBFB-MYH11</i>	
t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	
t(1;11)(q21;q23) / t(9;11)(p22;q23)	
normal	
-7 / 5q	Haut risque
t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i>	
t(10;11)(p12;q23)/ <i>MLLT10-MLL</i>	
t(6;11)(q27;q23)	
inv(3)(q21q26)/t(3;3) / <i>RPN1-EVI1</i>	
complexe	
Tous les autres cas de figure	Intermédiaire
Recommandations pour la prise en charge des LAM de l'enfant (Blood 2012;120:3187) / WHO 2016	
→ t(5;11)(q35;p15) / <i>NUP98/NSD1</i>	Haut risque
— t(7;12)(q36;p13)/ <i>MNX1-ETV6</i>	
inv(16)(p13q24) / <i>CBFA2T3-GLIS2</i>	

LAM - *NUP98* positif

<1% enfant et adulte par une approche cytogénétique conventionnelle.

⇒ % **sous-estimé** de part la localisation télomérique de *NUP98* (11p15)

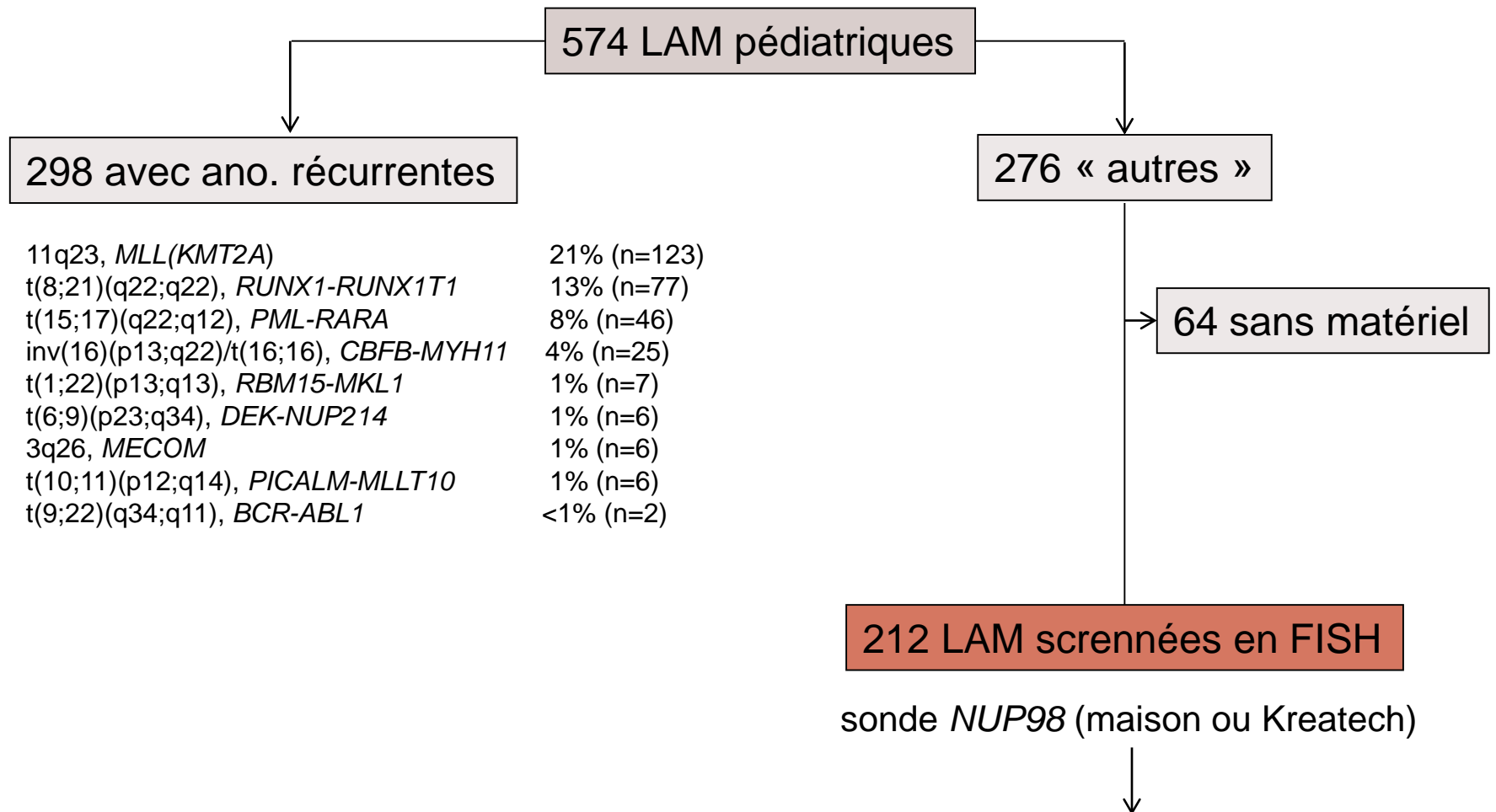
⇒ Selon le partenaire, remaniements indétectés car **cryptiques** comme $t(5;11)(q35;p15)/NUP98-NSD1$.

ETUDE GFCH

But ⇒ Evaluer la **fréquence** des réarrangements de *NUP98* dans une série de **574 LAM pédiatriques** en utilisant une approche **FISH**.

Caractéristiques cliniques et moléculaires des patients *NUP98* positifs.

Cohort: 574 LAM (0-18 ans) -14 centres français – Janvier 2000 à septembre 2015



Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs FISH

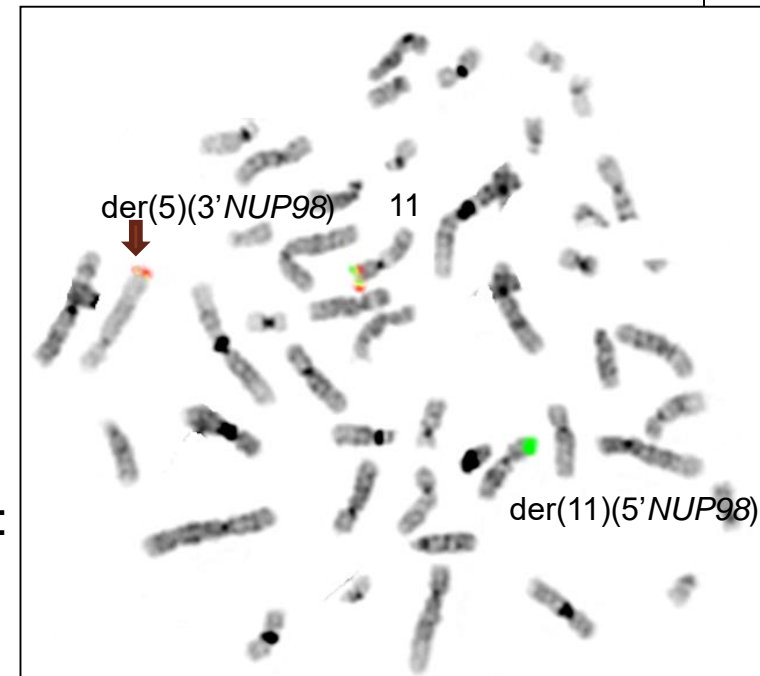
22 *NUP98*-positives (3,8%)

190 *NUP98*-négatives

identification du partenaire par DAPI inversé:

⇒ Partenaires connus, confirmés par RT-PCR
ou FISH sonde maison :

- ✓ 16 cas ***NSD1*** (5q35)
- ✓ 2 cas *TOP1* (20q12)
- ✓ 1 cas *KDM5A* (12p13)
- ✓ 2 cas non déterminés par FISH ⇒ RNA-seq:
1 cas ***NSD1*** et 1 cas *KDM5A*
- ✓ 1 indéterminé
complexe avec chr.17 / matériel épuisé



Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs

Caryotype

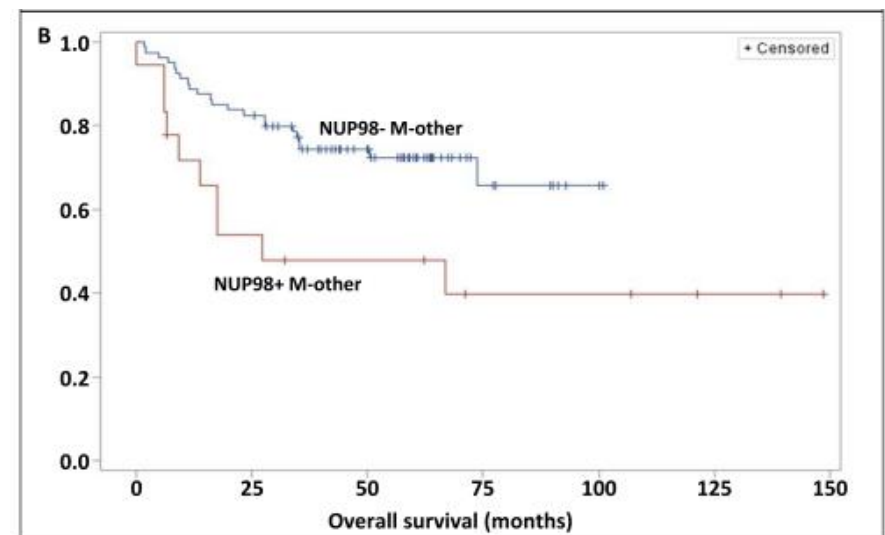
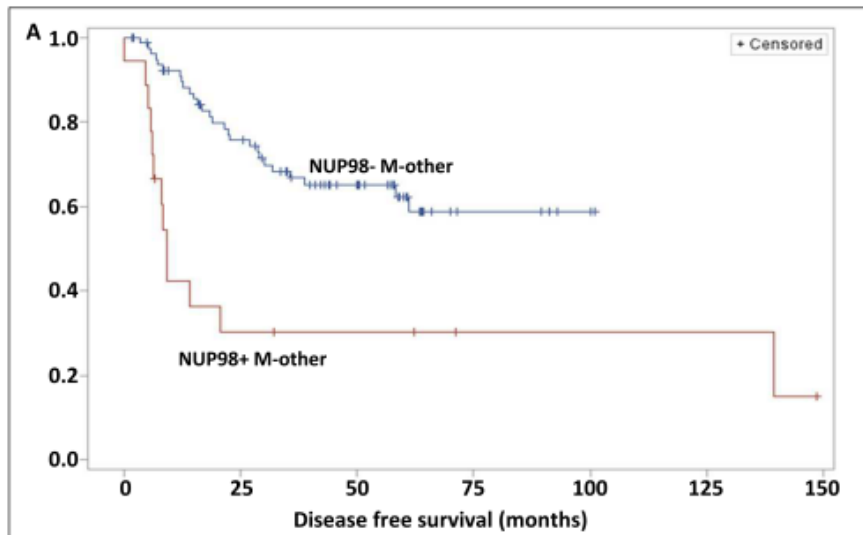
Préférentiellement des garçons avec un caryotype normal ou intermédiaire

	Caryotype	NUP98 positifs	NUP98 négatifs
Risque favorable	normal	50 %	53 %
Risque intermédiaire	Trisomie 8	23 %	5 %
	Autre	18 %	23 %
Haut risque	- 7/5q-	0 %	7 %
	complexe	9 %	12 %
sexe	masculin	77 %	43 %
	féminin	23 %	57 %

Caractéristiques des patients *NUP98*-positifs Clinique (patients ELAM02)

Patients *NUP98*+ sont associés à un mauvais pronostic

	NUP98 positifs	NUP98 négatifs
Survie sans évènement à 5 ans (DFS)	30 %	62 %
Survie globale à 5 ans (OS)	48 %	72 %



Conclusion

Réarrangement de *NUP98* dans les **LAM pédiatriques**: **3,8%**, avec seulement 3 partenaires (sur les 31 décrits actuellement), le plus fréquent **NSD1** (17/22 cas)

Importance de détecter rapidement ce réarrangement car ces patients :

- **réfractaires** à la chimio avec un **taux de rémission complète bas** (67% versus 89% pour les *NUP98* négatifs),
- **rechute précoce** (dans les 6 mois)
- avec une **survie sans évènement à 5 ans : 30%**

Analyse combinée de nos données + celles de la littérature

⇒ Greffe **précoce** semble être critique pour la DFS

Remerciements

GFCH

W.Cuccuini, MP.Pages, A.Bidet, G.Gervais,
M.Lafage-Pochitaloff, C.Roche-Lestienne, C.Barin,
D.Penther, N.Nadal, I.Radford-Weiss,
MA.Collonge-Rame, B.Gaillard, F.Mugneret,
C.Lefebvre, I.Luquet

Biologistes moléculaires

E.Delabesse, S.Lagarde, P.Bories, N.Prade

Cliniciens

M.Pasquet, C.Puiseux, A.Petit, G.Leverger
