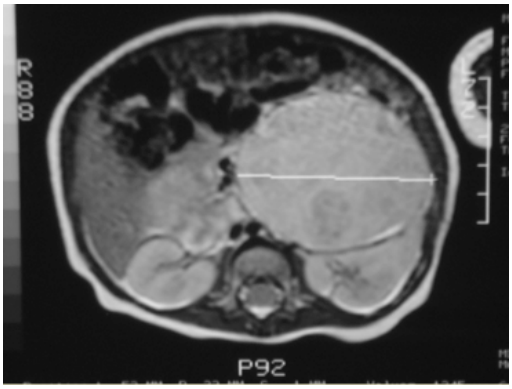
Intérêt des méthodes cytogénétiques et moléculaires dans la prise en charge des tumeurs pédiatriques

1ere partie de fiche de Julia, allez sur carabins niçois pr avoir la 2eme moitié par Julie.
Les encadrés bleus avec un cœur rouge sont les questions à gérer pr le partiel. Enjoy.

Intro :



Neuroblastome :
Tumeur développée à partir de la medulosurrénale
➔ Maladie pr laquelle cytogénétique tumorale a permis de développer la prise en charge

Cancers Pédiatriques (en cancérologie pédiatrique « enfant » jusqu'à 18ans)

a. Généralités :

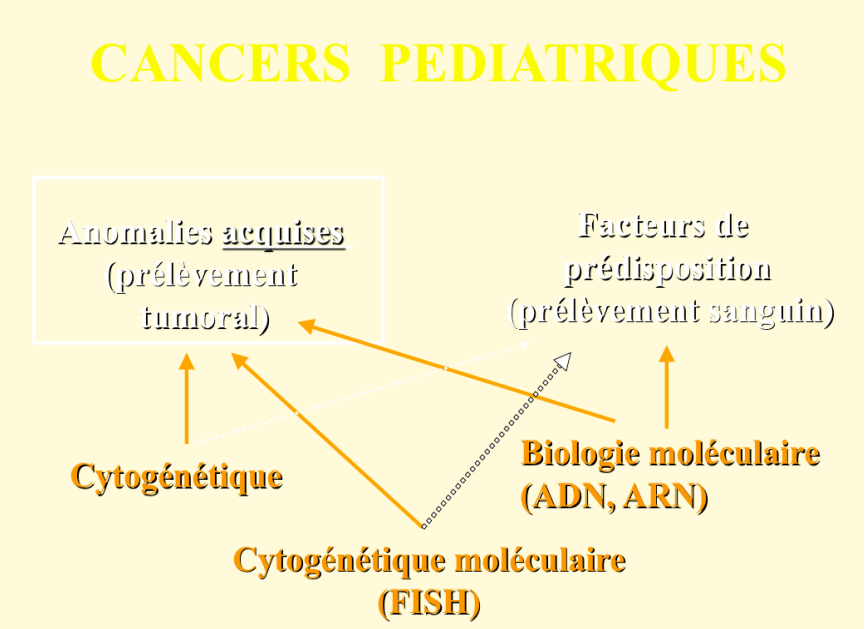
Maladies **rares**:
➔ 1% de l'ensemble des cancers
➔ 2ème cause de mortalité après 1 an (après les accidents)
➔ En 2010, 1 adulte/1000 guéri d'un cancer pédiatrique
France: 2000 nouveaux cas/an & région Paca-Est: 55 nouveaux cas/an
♥ **Guérison:** **70 à 80%** des cas

b. Cancers différents de l'adulte

- Histologie
- Organes touchés
- Stratégie thérapeutique basée sur **la chimiothérapie** (très efficace)
- Facteurs étiologiques
  - rôle des **facteurs d'environnement négligeable**
  - **rares prédispositions génétiques** : rétinoblastome, Sd Li Fraumeini (mutationp53)

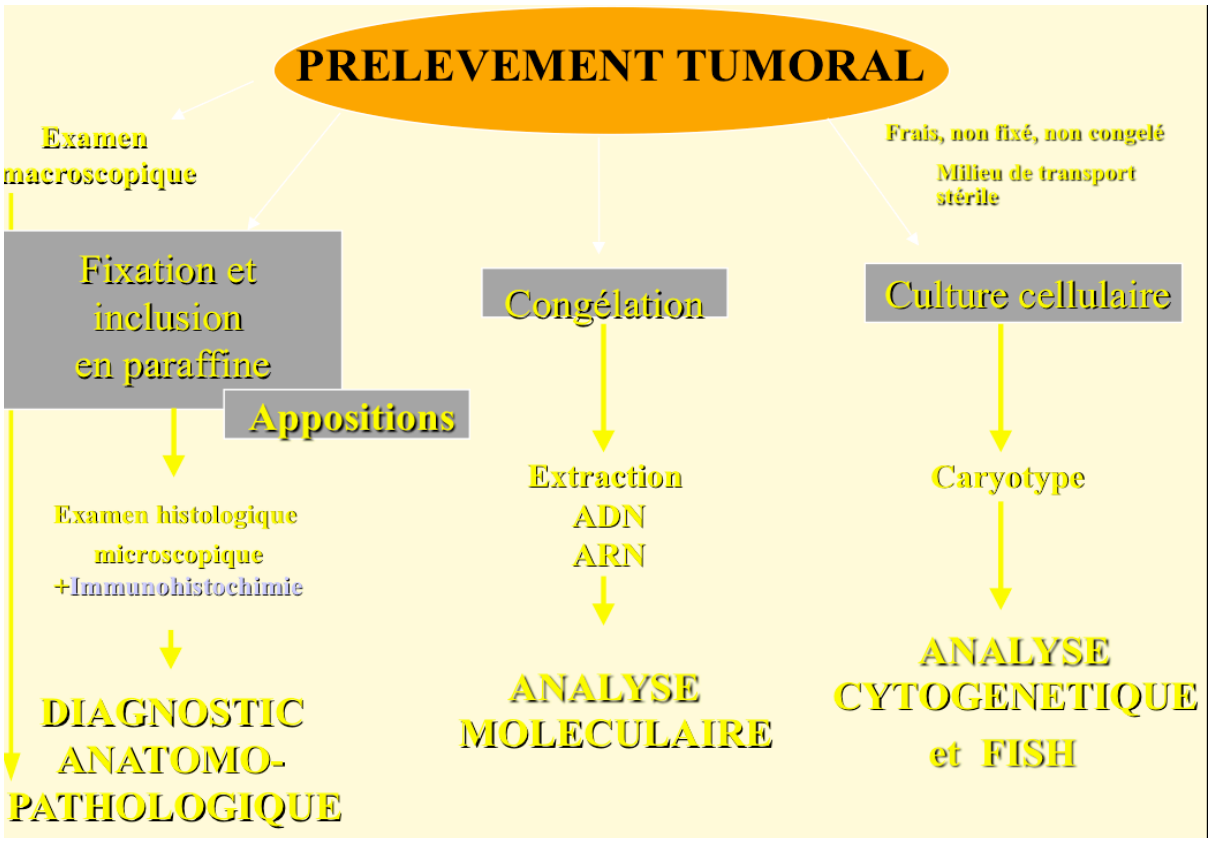
c. Répartition

Leucémies et lymphomes	**40%**
Tumeurs cérébrales	25%
que chez l'enfant	
Neuroblastomes	**6%**
Rhabdomyosarcomes	**6%**
Néphroblastomes	**6%**
Tumeurs osseuses	5%
Rétinoblastomes	2%



♥ **Exemple de questions pour le partiel :**
Anomalies acquises détectées sur un prélèvement tumoral,
Anomalies constitutionnelles détectées sur prélèvement sanguin standard + caryotype constitutionnel

d. Rappel



NEUROBLASTOME

Intro :

Tumeur solide la plus fréquente de l'enfant < 5 ans

- Dérive du SN sympathique
- Grande hétérogénéité clinique => elle peut guérir seule ou être très agressive
- Kc embryonnaire du système nerveux sympathique
- Taux de guérison : 20-30% pr les tumeurs agressives

Plusieurs anomalies possible…

1. Gain de matériel génétique

a. **amplification du proto-oncogène N-myc** (bras court du K2)
   - ➔ amplification Nmyc présente dans 30% des neuroB
   - ➔ **identifiable par Southern Blot, PCR, FISH…**
   - × détectée par la présence de
     - K double minute
     - HSR (homogeneously staining regions)
   - ➔ **présence de cette anomalie change le pronostic et prise en charge de la maladie ++**

➔ **Exemple :**

Entre 2 enfants ac même tumeur, même taille,

Nmyc => 4 cycles de chimio, geste chirurgical, autogreffe, radiothérapie

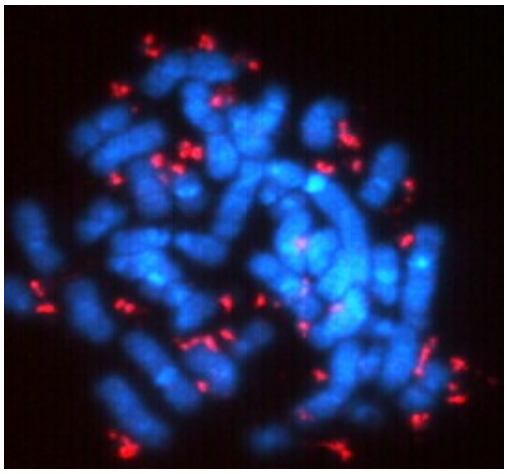
Pas de N myc => geste chirurgical

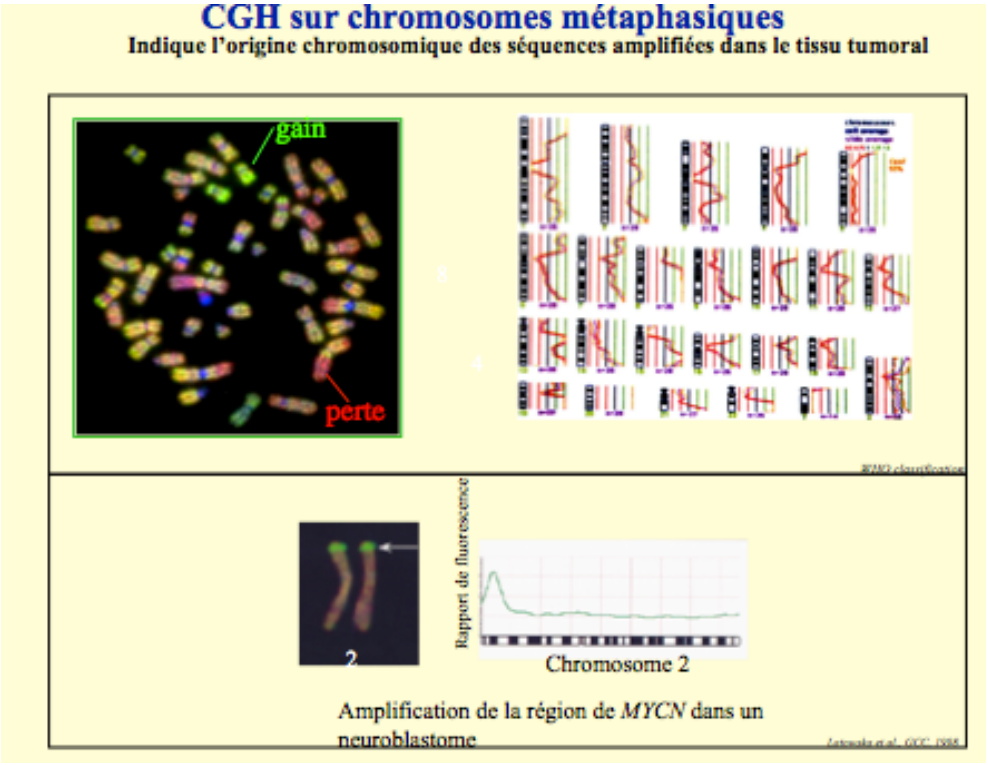
➔ **N myc est un facteur pronostic indépendant (cf plus bas)**

♥ **Question ++++++ :**

Quel est l'élément pronostic fondamental ds le cadre du neuroblastome ? Moyens pr l'obtenir ?

➔ **Rechercher amplification Nmyc par Fish ou cgh array sur prélèvement tumoral.**





b. Ploïdie

- diploïdie/tétraploïdie (instabilité génomique) = **anomalies de nb**

➔ facteur de mauvais pronostic

c. Gains de segments chromosomiques

- gain de 17q (50 à 70% des neuroblastomes) = **anomalies de structures**
- **translocations déséquilibrées** t(1;17) le plus souvent…

➔ facteur indépendant de mauvais pronostic = facteur qui a lui tout seul a une valeur pronostic, même quand on l'associe aux autres.

Ex : Pour le cancer du poumon : travailler dans une mine est un facteur de mauvais pronostic, les ouvriers des mines ont tendance à fumer, ici fumer est un facteur indépendant de mauvais pronostic.

♥ **Bien connaître la notion de facteur indépendant de mauvais pronostic**

++ Nmyc

2. Perte de matériel génétique

a. Délétions du bras court du K1 (20 à 30%)

2 types de délétions:

× distales (gène suppresseur de tumeur ?)

× plus proximales
➔ facteur de mauvais pronostic

b. Autres pertes chromosomiques:
- K 11q (15 à 20%) corrélation inverse de l'amplification de MYCN
- K 14q (25% des cas) corrélation avec la perte du 11q

3. Classification des neuroblastomes

a. Vieille classification

	Type 1	Type 2	Type 3
Ploïdie	Triploïde	Diploïde	Diploïde
MYCN	non amplifié	non amplifié	amplifié
Délétion 1p	Non	Incertain	oui
Histopronostic	favorable	défavorable	défavorable
Expression CD44	Oui	Non	Non
St Clinique	1,2 ou 4S	3 ou 4	4

On classe en fonction :
1. **de l'anapath**
   ➔ neuroblastome
2. **Stade clinique** (le plus important)
   ➔ caractère localisé ou métastatique de la tumeur.
3. **de la cytogénétique** qui change la prise en charge.

Jusqu'à présent, les marqueurs génétiques précédents étaient analysés :
- caryotype conventionnel
- 24-colour kayotyping
- FISH

➔ Difficultés à intégrer l'ensemble des anomalies potentielles

b. Nouvelle classification

Intérêt de la Comparative Genomic Hybridisation & de la PCR
➔ permettent classification beaucoup plus précise

♥ **Question possible :**
Quelle est la classification actuellement utilisée ds le cadre du neuroblastome concernant les anomalies chromosomique ?
Réponse :
regarder le caryotype pr savoir si on a une anomalie numérique ou segmentaire
(voir le facteur pronostic)

NCA Genomic Profile : presence of numerical chromosomal alterations
SCA Genomic Profile : presence of any segmental chromosomal alteration
No result

c. La minute article

Là Caro lit un article en anglais : (résumé)
Les anomalies segmentaires entraine un risque plus importants de rechutes chez les nourrissons qui ont un neuroblastome localisé nn résécable ou disséminé et dont Nmyc n'est pas amplifié.

Il tient a faire un petit débriefing :
On a besoin du Diagnostique (anapath)
De l'âge : facteur pronostic (guérison spontanée possible si survenue avant 18mois)
Neuroblastome localisé nn resecable

Là on passe a un article plus long et c encore Caro qui lit…

1. Pr analyser la valeur Pic des anomalies segmentaires ils utilisent la cgh array
2. Ce type d'étude est européenne (car maladie rare), il y a une standardisation des labo
3. On parle de neuroB sans amplification de Nmyc (facteur independant de mauvais pronostic) car amplification de Nmyc écrase tou les autres facteurs et fausse l'étude

Pr ceux qui en ont pas eu assez avec les talks :

BACKGROUND: In neuroblastoma (NB), the presence of segmental chromosome alterations (SCAs) is associated with a higher risk of relapse.
METHODS: In order to analyse the role of SCAs in infants with localised unresectable/disseminated NB without *MYCN* amplification, we have performed an array CGH analysis of tumours from infants enroled in the prospective European INES trials.
RESULTS: Tumour samples from 218 out of 300 enroled patients could be analysed. Segmental chromosome alterations were observed in 11%, 20% and 59% of infants enroled in trials INES99.1 (localised unresectable NB), INES99.2 (stage 4s) and INES99.3 (stage 4) ($P<0.0001$). Progression-free survival was poorer in patients whose tumours harboured SCA, in the whole population and in trials INES99.1 and INES99.2, in the absence of clinical symptoms (log-rank test, $P=0.0001$, $P=0.04$ and $P=0.0003$, respectively). In multivariate analysis, a SCA genomic profile was the strongest predictor of poorer progression-free survival.
CONCLUSION: In infants with stage 4s *MYCN*-non-amplified NB, a SCA genomic profile identifies patients who will require upfront treatment even in the absence of other clinical indication for therapy, whereas in infants with localised unresectable NB, a genomic profile characterised by the absence of SCA identifies patients in whom treatment reduction might be possible. These findings will be implemented in a future international trial.

On a fait chez ces patients une analyse par anomalie :

Table 4 Prognostic impact of single genetic alterations and genomic profiles

Marker	Status (number of cases)	5-year PFS (% ± s.e.)	Log-rank *P*
Chromosome 1p	Normal ($n=190$)	88.5 ± 2.3	0.09
	Loss ($n=20$)	74.3 ± 9.9	
Chromosome 2p	Normal ($n=189$)	89.4 ± 2.2	0.002
	Gain ($n=21$)	66.3 ± 10.4	
Chromosome 3p	Normal ($n=203$)	86.6 ± 2.4	NS
	Loss ($n=7$)	100	
Chromosome 4p	Normal ($n=196$)	87.7 ± 2.3	NS
	Loss ($n=14$)	78.6 ± 11.0	
Chromosome 11q	Normal ($n=191$)	89.2 ± 2.2	0.0008
	Loss ($n=19$)	63.2 ± 11	
Chromosome 17q	Normal ($n=171$)	91.2 ± 2.4	0.0002
	Gain ($n=39$)	69.0 ± 7.4	
Genomic profile	NCA ($n=162$)	92.0 ± 2.1	0.0001
	SCA ($n=48$)	70.7 ± 6.6	
	Silent ($n=8$)	62.5 ± 17.1	
Ploidy	Di/tetraploid ($n=33$)	83.5 ± 6.8	NS
	Pseudotriploid ($n=75$)	89 ± 3.6	

Abbreviations: PFS = progression-free survival; NS = not significant; NCA = numerical chromosome alteration; SCA = segmental chromosome alteration. For single chromosome alterations, cases with a 'silent' profile were not taken into account.

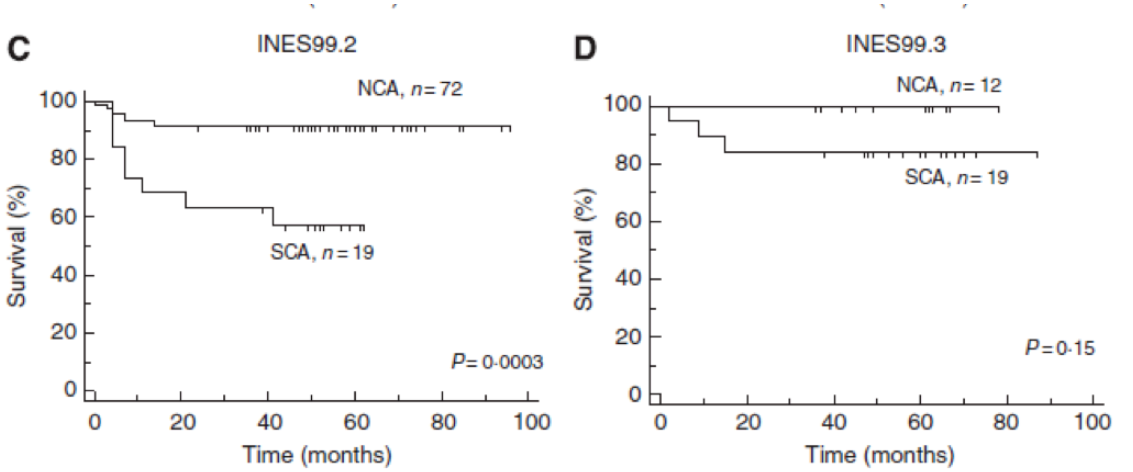
➔ Chacun de ces éléments est un facteur pronostic sauf l'haploidie

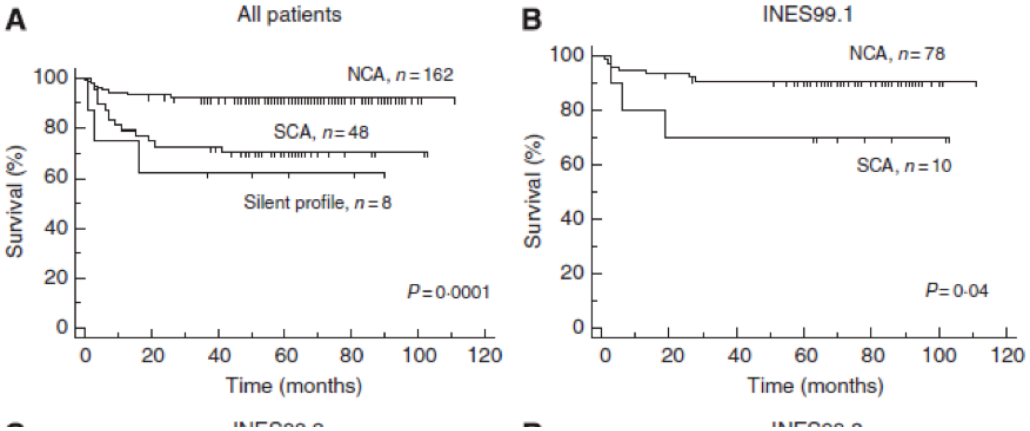
Courbes de survie significatives :

si on a pas d'amplification de nmyc et qu'on a des neuroblastomes métastatiques ou nn résécables mais localisés, l'analyse de génome permet de différencier deux population qui ne seront pas traitées de la meme manière :

1. anomalies numériques
2. anomalies segmentaires.

Suite a ces résultats on modifie la prise en charge des enfants.





En plus :

Certains neuroblastomes ont une translocation qui aboutit à une hyper expression du gène Alk,
Grace a des Ac monoclonaux contre Alk, on peut traiter des formes très graves (chimio inefficace) ;

ATTENTION **CETTE FICHE N'EST PAS FINIE, LA 2eme MOITIE EST FICHEE PAR JULIE**