

## La translocation (9;11) (p21;q23) : à propos de 2 nouveaux cas observés dans des leucémies aiguës monoblastiques indifférenciées LAM5a

JL Lai<sup>1</sup>, JP Jouet<sup>2</sup>, M Zandecki<sup>3</sup>, JB Savary<sup>1</sup>, P Fenaux<sup>2</sup>, P Lepelley, B Nelken<sup>2</sup>, F Bauters<sup>3</sup> et M Deminatti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Génétique (Professeur Deminatti), Faculté de Médecine, 1, place de Verdun, F-59045 Lille Cedex, France

<sup>2</sup> Service des Maladies du Sang (Professeur Bauters), Hôpital Régional, CHU de Lille, F-59037 Lille Cedex, France

<sup>3</sup> Laboratoire Central d'Hématologie (Professeur Cosson), Hôpital A Calmette, CHU de Lille, F-59037 Lille Cedex, France

**Résumé.** A partir de l'étude cytogénétique de 54 leucémies aiguës monoblastiques (LAM5), nous relatons 2 nouvelles observations de patients âgés de 23 et 35 ans porteurs d'une LAM5 indifférenciée (LAM5a) et pour lesquelles est retrouvée une translocation (9;11) (p21;q23). Dans chaque cas un clone porte la t(9;11) seule et un autre y associe une trisomie 8. Un patient a bénéficié d'une autogreffe médullaire et reste en rémission complète 19 mois après le diagnostic initial; pour l'autre, la rémission complète persiste 18 mois après le début de la maladie. Alors que les anomalies structurales du chromosome 11 s'observent dans 13 % des LAM5 de notre série, la fréquence de la t(9;11) n'est que de 3,7 %.

### Two new cases of (9;11) (p21;q23) translocation in acute monoblastic leukemia

**Abstract.** In a cytogenetic study of 54 patients with acute monoblastic leukaemias (AML5) two had a (9;11) (p21;q23) translocation. In addition to the clone, with t(9;11), both patients had a second clone with t(9;11) and trisomy 8. These two patients were aged 23 and 35 years at diagnosis and were classified as M5a in the FAB formulation. A complete remission was achieved in each case, persisting after 19 and 18 months respectively (autograft for one patient). Whereas chromosome 11 anomalies are involved in 13 % of all AML5 cases,

t(9;11) is less frequently encountered (3,7 % in our experience).

**Key words :** Acute monoblastic leukaemia. M5a — (9;11) translocation — Trisomy 8 — Frequency — Prognosis

La fréquence des anomalies du chromosome 11 a été soulignée par Berger et coll. en 1980 [4] dans des leucémies aiguës non lymphocytaires (LANL) avec prédominance monoblastique. En 1982 Hagemeijer et coll. [19] ont rapporté les 3 premières observations de leucémies aiguës monoblastiques (LAM5) avec présence dans les cellules blastiques médullaires d'une translocation (9;11) (p21;q23).

Au cours du Workshop de 1982 [17], 5 cas de t(9;11) furent répertoriés. Plusieurs autres cas ont été relatés ultérieurement avec interprétation différente de la cytogénétique : t(9;11) (p22;q24). Plus récemment un cas de LAM5 à t(9;11), considéré comme phénomène induit, a été discuté [25]. En fait, il existe peu d'observations décrites [5, 11, 19, 25] et il nous est donc apparu utile, à partir d'une étude cytogénétique systématique de toutes les LANL réalisée depuis 1981, de rapporter 2 cas de t(9;11), observés uniquement dans des LAM5.

## Observations

### Patient 1

Monsieur C, 35 ans, sans antécédents, est hospitalisé en octobre 1985 pour le bilan d'une infection dentaire. L'examen clinique ne révèle aucun syndrome tumoral. L'hémogramme montre une leucopénie modérée ( $3,60 \cdot 10^9/l$ ) avec 20 % de blastes sans anémie (Hb : 13,5 g/dl) ou thrombopénie ( $196 \cdot 10^9/l$ ). La moelle est envahie de blastes : ceux-ci sont dépourvus de granulations, de corps d'Auer et peroxydase négatifs, mais présentent une forte activité naphthol-ASD acétate estérase inhibée par le fluorure de sodium (NaF) [16].

L'étude du liquide céphalorachidien est normale. Il n'existe pas d'anomalies particulières de l'hémostase. Le taux de lysozyme sérique est à 20 mg/l (N : 5 à 15). La fonction rénale et l'ionogramme sont normaux. Le diagnostic retenu est celui d'une LAM5 peu différenciée, type LAM5a de la classification FAB [3].

La rémission complète (RC) est obtenue après une polychimiothérapie associant : zorubicine (RBZ) 200 mg/m<sup>2</sup>/J de J<sub>1</sub> à J<sub>4</sub>; cytosine-arabino-side (ARAC) 200 mg/m<sup>2</sup>/J de J<sub>1</sub> à J<sub>7</sub>; téniposide (VM26) 100 mg/m<sup>2</sup> à J<sub>1</sub>. Une prévention des localisations neuroméningées est assurée par une irradiation encéphalique à 15 Gy et 6 injections intrathécales de méthotrexate (10 mg/m<sup>2</sup>/inj). En janvier 1986, le patient est en rémission complète, confirmée par une étude cytogénétique, et en avril 1986, soit 6 mois après l'établissement du diagnostic, le patient a bénéficié d'une autogreffe de moelle osseuse. La rémission est persistante 19 mois après le diagnostic initial.

### Patient 2

Madame B, 23 ans, est hospitalisée en novembre 1985 pour anémie et syndrome hémorragique. L'examen clinique décèle des adénopathies superficielles multiples de moyen volume et une splénomégalie débordant de 8 cm le rebord costal. L'hyperleucocytose est franche ( $180 \cdot 10^9/l$ ) avec 95 % de blastes circulants, une anémie (Hb : 9,1 g/dl) et thrombopénie ( $80 \cdot 10^9/l$ ). La moelle est envahie de blastes, cytologiquement indifférenciés, sans activité peroxydasique, mais riches en naphthol-ASD acétate estérase spécifiquement inhibée par le NaF. Le liquide céphalorachidien est normal. Il n'y a pas d'anomalies de l'hémostase ni du bilan biologique. Le diagnostic retenu est celui de LAM5a selon la classification FAB [3]. La malade est soumise au même protocole thérapeutique que dans l'observation précédente. L'état de RC est obtenu et maintenu par des cures de réinduction périodiques 18 mois après le début de la maladie.

## Matériel et méthodes cytogénétiques

L'étude cytogénétique a été réalisée suivant les techniques classiques, après culture préalable de 24 h.

Le caryotype a été établi au moment du diagnostic et en rémission à partir de la moelle (observation 1); au moment du diagnostic uniquement, à partir de la moelle et du sang sans stimulation par la phytohémagglutinine (observation 2).

L'identification des chromosomes a été faite en bandes G (GTG) [13] et R (RHG) [24] selon la nomenclature internationale, ISCN 1978 [2].

## Résultats

Les principaux résultats de l'étude cytogénétique sont reportés dans le tableau 1. Dans la moelle ou le sang de chaque patient, on observe 2 clones cellulaires : l'un avec 46 chromosomes porte la translocation (9;11) (p21;q23), et dans l'autre clone la translocation (9;11) est associée à une trisomie 8 (fig. 1). On peut remarquer dans l'observation 1 un nombre de cellules trisomiques 8 plus important que le nombre de cellules à 46 chromosomes et l'inverse dans l'observation 2.

La translocation (9;11), bien que touchant des portions chromosomiques de même taille, est mise en évidence par les 2 techniques d'identification chromosomique (RHG et GTG).

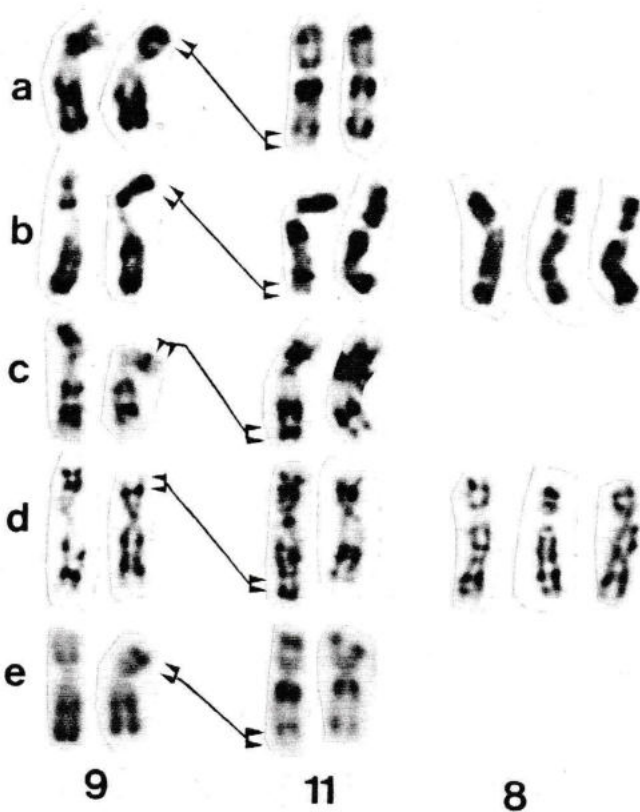
## Discussion

Bien que plusieurs autres réarrangements chromosomiques aient été signalés dans le cadre des LA monoblastiques (LAM5) [4, 20], les anomalies structurales du chromosome 11 paraissent les plus fréquentes [1, 4, 6, 9, 14, 17, 18, 27], singulièrement dans les variétés peu différenciées LAM5a, avec prédominance chez l'enfant [1].

Tableau I. Résultats cytogénétiques

Obs. n°	Date de l'analyse	Phase clinique	Matériel biologique étudié	Nb de cellules analysées	Cellules normales	Cellules avec t(9;11) Nb de chromosomes		
						<46	46	47
1	Oct. 85	Diagnostic	Moelle	20	—	3	5	12
	Jan. 86	RC <sup>a</sup>	Moelle	6	6	—	—	—
2	Nov. 85	Diagnostic	Moelle	35	—	5	19	11
			Sang	10	—	1	6	3

<sup>a</sup>RC : rémission complète



**Figure 1.** a-e. Caryotypes partiels médullaires ou sanguins. a-b : obs. 1 : t(9;11) et trisomie 8 (RHG); c-d : obs. 2 : t(9;11) et trisomie 8 (GTG); e : obs. 2 : t(9;11) (RHG).

Depuis 1981, nous pratiquons de façon quasi systématique une étude cytogénétique dans le cadre du bilan préthérapeutique des leucémies aiguës non lymphoïdes (LANL). A ce jour, 180 observations de patients, adultes et enfants, ont été colligées. Dans 110 cas (61 %), une anomalie clonale a été notée, ce qui correspond sensiblement aux données de la littérature [15, 23]. Notre série comporte 54 LAM5 : 29 (54 %) présentent une ou des anomalies chromosomiques clonales, incluant le chromosome 11 dans 7 cas (13 %) dont 2 fois sous la forme d'une t(9;11) : la fréquence de cette translocation est donc de 3,7 % dans notre étude.

17 autres cas de t(9;11) ont été rapportés à notre connaissance [5, 6, 7, 11, 19, 20, 21, 25] : celle-ci paraît assez spécifique de la LAM5 puisque 14 des 17 observations concernent des LAM5 (4 LAM5a; 2 LAM5b; 8 caractères a ou b non précisé). L'observation de Yunis de LAM2, citée par Hagemeyer et coll. [19], n'est pas documentée sur le plan clinique et cytologique. Dans les observations de LAL1 à t(9;11) [21], l'auteur souligne le caractère atypique de la morphologie, de la cytochimie et de l'immunologie des cellules blastiques. Seule l'observation de Carroll [7], paraît correspondre à une authentique LAM2. Dans les observations de

LAM5, la t(9;11) est associée 5 fois sur 13 dans la littérature et chez nos deux patients à une trisomie 8 [11, 19, 21, 25] et une fois à la présence de chromosomes 8 modifiés structurellement (mar 8) et surnuméraires [19].

Les anomalies de la région 11q23-24 sont volontiers décrites dans des pathologies leucémiques avec participation monocytaire : LAM5, LAM4, crise aiguë blastique de leucémie myéloïde chronique [4, 9, 21, 26] : elles ne constituent pas cependant un marqueur spécifique de cette lignée car elles ont été notées dans des affections variées : LAM1, LAM2, LAL, syndromes myéloprolifératifs et même lymphoprolifératifs [4, 21].

Quant à la région 9p21-22, les données de la littérature [8] ainsi que 4 observations personnelles (non publiées) font état de son implication dans des LAL [8, 22] sous forme de délétion le plus souvent ou de translocations déséquilibrées conduisant à une délétion partielle.

Les régions impliquées dans la t(9;11) peuvent être considérées comme susceptibles d'induire un processus leucémique. Les études de biologie moléculaire ont par ailleurs montré la présence des gènes de l'interféron, situés sur le bras court du chromosome 9 [12], et de l'oncogène c-ets 1, transposé du bras long du chromosome 11 avec le fragment 11 (q23-24) [10]. On peut donc penser que cette juxtaposition pourrait jouer un rôle dans la différenciation très souvent monocytaire du clone leucémique [12].

Malgré sa quasi spécificité, la t(9;11) (p21-22; q23-24) ne s'intègre pas actuellement dans une entité hématologique réelle car, au vu des quelques observations rapportées, elle ne paraît pas revêtir de signification clinique et pronostique particulière au sein des LAM5.

**Références**

1. Abe R, Sandberg AA (1984) Significance of abnormalities involving chromosomal segment 11p22-25 in acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 13 : 121-127
2. An international system for human cytogenetic nomenclature ISCN (1978). *Cytogenet Cell Genet* 21 : 309-404
3. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C (1976) Proposals for the classification of acute leukaemias. *Br J Haematol* 33 : 451-456
4. Berger R, Bernheim A, Weh HJ, Daniel MT (1980) Cytogenetic studies on acute monocytic leukemia. *Leuk Res* 4 : 119-127
5. Bown N, Daly H, Davison EV, Lloyd H (1986) t(9;11) (p22;q24) in a patient with acute monocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 23 : 179-181
6. Brodeur GM, Williams DL, Kalwinsky DK, Williams KS, Dahl GV (1983) Cytogenetic features of acute non lymphoblastic leukemia in 73 children and adolescents. *Cancer Genet Cytogenet* 8 : 93-105
7. Carroll AJ, Poon MC, Robinson NC, Finley WH (1984) Translocation (9;11) (p21;q23) in a case of acute myeloblastic leukemia (AML-M2). *Cancer Genet Cytogenet* 12 : 329-332
8. Chilcote RR, Brown E, Rowley JD (1985) Lymphoblastic leukemia with lymphomatous features associated with abnormali-

- ties of the short arm of chromosome 9. *N Engl J Med* 313 : 286-291
9. Cueno A, Barbieri D, Ferraresi P, Castoldi GL (1985) A case of chronic myelogenous leukemia with 11q- in blast crisis with monoblastic differentiation. *Nouv Rev Fr Hematol* 27 : 389-391
  10. De Taisne C, Gegonne A, Stehelin D, Bernheim A, Berger R (1984) Chromosomal localization of the human proto-oncogene c-ets. *Nature* 310 : 581-583
  11. Dewald GW, Morrison-Delap SJ, Schuchard KA, Spurbeck JL, Pierre RV (1983) A possible specific chromosome marker for monocytic leukemia : three more patients with t(9;11) (p22;q24), and another with t(11;17) (q24;q21) each with acute monoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 8 : 203-212
  12. Diaz MO, Lebeau M, Pitha P, Rowley JD (1986) Interferon and c-ets 1 genes in the translocation (9;11) (p22;q23) in human acute monocytic leukemia. *Science* 231 : 265-267
  13. Dutrillaux B, Lejeune J (1971) Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *CR Acad Sci (Paris)* 272 : 2638-2640
  14. Ferro MT, San Roman C, Guzman M, Garcia-Larana J, Odriozola J (1985) Translocation (11;17) (q24;q21) as a variant of translocation (9;11) (q22-q24) in acute monoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 17 : 83-85
  15. First International Workshop on chromosomes in leukemia (1978) Chromosomes in acute non-lymphocytic leukaemia. *Br J Hematol* 39 : 311-316
  16. Flandrin G, Daniel MT (1981) Cytochemistry in the classification of leukemias. In : Catovsky D (ed) *The leukemic cell*. Churchill Livingstone Edinburgh, pp 27-48
  17. Fourth International Workshop on chromosomes in leukemia 1982 (1984) Rearrangements of 11q. *Cancer Genet Cytogenet* 11 : 294-295
  18. Hagemeyer A (1982) Specific chromosomal abnormalities in acute monoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 7 : 343
  19. Hagemeyer A, Hählen K, Sizoo W, Abels J (1982) Translocation (9;11) (p21;q23) in three cases of acute monoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 5 : 95-105
  20. Kaneko Y, Rowley JD, Maurer HS, Variakojis D, Moohr JW (1982) Chromosome pattern in childhood acute non lymphocytic leukemia. *Blood* 60 : 389-399
  21. Kaneko Y, Maseki N, Takasaki N, Sakurai M, Hayashi Y, Nakasawa S, Mori, Sakurai M, Takeda T, Shikano T, Hiyoshi Y (1986) Clinical and hematologic characteristics in acute leukemia with 11q23 translocations. *Blood* 67 : 484-491
  22. Kowalczyk J, Sandberg AA (1983) A possible subgroup of ALL with 9p-. *Cancer Genet Cytogenet* 9 : 383-385
  23. Rowley JD (1981) Association of specific chromosome abnormalities with type of acute leukemia and with patient age. *Cancer Res* 41 : 3407-3410
  24. Seabright M (1971) A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 2 : 271-272
  25. Weh HJ, Kabisch H, Landbeck G, Hossfeld D (1986) Translocation (9;11) (p21;q23) in a child with acute monoblastic leukemia following 2 1/2 years after successful chemotherapy for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 4 : 1518-1520
  26. Yunis JJ, Brunning RD, Howe RB, Lobell M (1984) High resolution chromosomes as an independant prognostic indicator in adult non lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 311 : 812-818
  27. Zaccaria A, Rosti G, Testoni N (1982) Reciprocal translocation (11q+;17q-) in a patient with acute monoblastic leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 24 : 389-390

*Reçu le 18 mai 1987/Resoumis le 5 août 1987/Accepté le 1<sup>er</sup> septembre 1987.*