

Anomalie récurrente des LAM7

Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study

Jasmijn D. E. de Rooij,^{1,*} Riccardo Masetti,^{2,*} Marry M. van den Heuvel-Eibrink,^{1,3} Jean-Michel Cayuela,⁴ Jan Trka,⁵ Dirk Reinhardt,⁶ Mareike Rasche,⁶ Edwin Sonneveld,⁷ Todd A. Alonzo,⁸ Maarten Fornerod,¹ Martin Zimmermann,⁹ Martina Pigazzi,¹⁰ Rob Pieters,³ Soheil Meshinchi,¹¹ C. Michel Zwaan,^{1,†} and Franco Locatelli^{12,13,†}

Blood 2016

Pediatric non–Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes

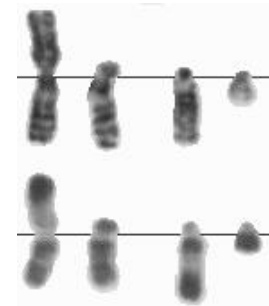
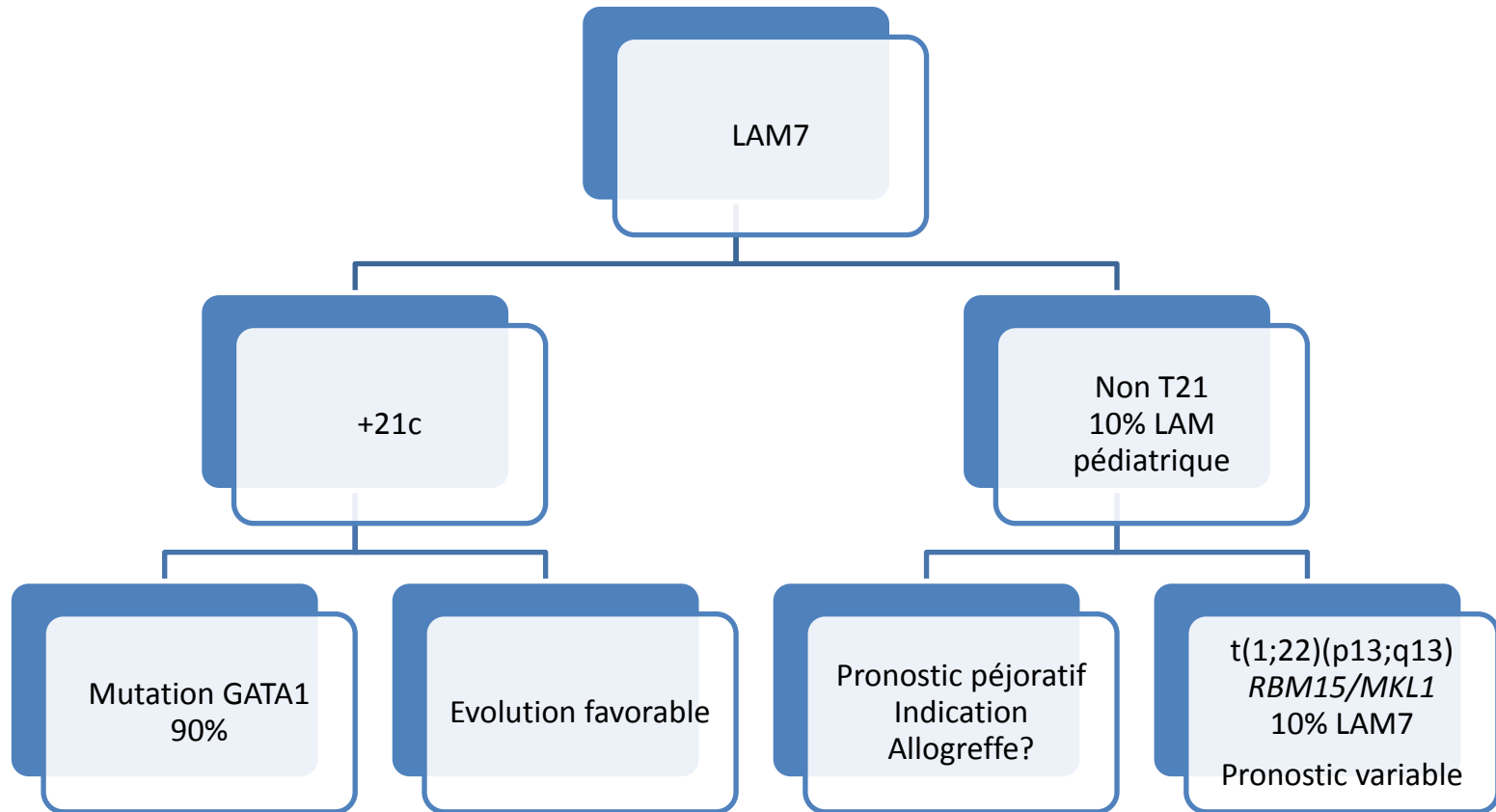
Jasmijn D E de Rooij^{1,16}, Cristyn Branstetter^{2,16}, Jing Ma³, Yongjin Li⁴, Michael P Walsh³, Jinjun Cheng³, Askar Obulkasim¹, Jinjun Dang², John Easton⁴, Lonneke J Verboon¹, Heather L Mulder⁴, Martin Zimmermann⁵, Cary Koss², Pankaj Gupta⁴, Michael Edmonson⁴, Michael Rusch⁴, Joshua Yew Suang Lim⁶, Katarina Reinhardt⁷, Martina Pigazzi⁸, Guangchun Song³, Allen Eng Juh Yeoh^{6,9}, Lee-Yung Shih¹⁰, Der-Cherng Liang¹¹, Stephanie Halene¹², Diane S Krause¹³, Jinghui Zhang⁴, James R Downing³, Franco Locatelli^{14,17}, Dirk Reinhardt^{7,17}, Marry M van den Heuvel-Eibrink^{1,15,17}, C Michel Zwaan^{1,17}, Maarten Fornerod^{1,17} & Tanja A Gruber^{2,3,17}

Nature genetics
2017

Contexte

- Pronostic LAM actuel
 - Réponse thérapeutique
 - Génétique (Cytogénétique et moléculaire)
- LAM7:
 - LAM rare de l'adulte
 - Plus fréquente en pédiatrie (10%).
 - Association à +21c <-> mutation *GATA1*
 - Classé plutôt en LAM HR
 - Description récente de fusion cryptique

Contexte



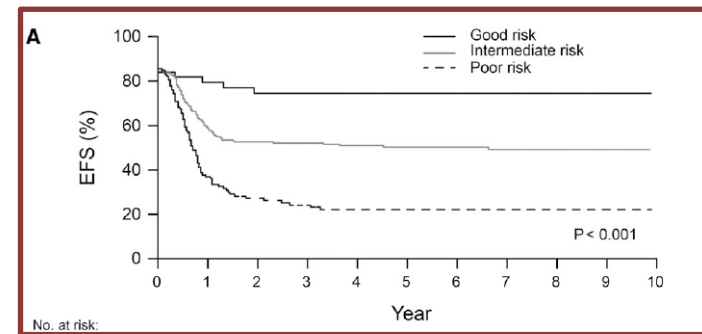
Nouvelles anomalies moléculaires

- $t(11;12)(p15;p13)$ *NUP98/KDM5A*
 - 10% AMKL
 - cryptique
- $inv(16)(p13q24)$ *CBFA2T3/GLIS2*
 - 15% AMKL
 - cryptique
- *KMT2A (MLL)*
 - 10%

$t(1;22)$
 $t(11;12)$
 $inv(16)$
Surreprésentée AMKL

Sous groupes pronostiques

- LAM7 maladie hétérogène
- Inaba *et al* : classification pronostique
- 490 patients sans +21c
 - 75% caryotype disponible
 - 3 sous groupes pronostic:
 - SR : anomalie 7p,
 - HR : normal , -7, 9p, t(9;11)(p21;q23), -13/13q-, -15
 - Intermédiaire: Autres dont t(1;22), KMT2A autre que t(9;11)



Etude rétrospective

- Patient issu de AIEOP (47), BFM, DCOG,SLH(45), COG(61)
- 153 patients < 18 ans diagnostic entre 1990-2014
 - cDNA ou RNA disponible et blastose > 20%
 - Revue CG centralisée sur les centres (119).
 - RT-PCR + séquençage 2 centres (153)
- Objectifs:
 - Probabilité de CR1
 - EFS /OS /CIR

Caractéristiques des patients

- Echec du caryotype dans 20%
- other: aucun des réarrangements chromosomiques et pas de monosomie 7
- une t(16;21)(q24;q22) *CBFA2T3/AML*
- *Suivi médian 67 mois*
- Traitement associant Anthracycline+ cytarabine en induction/consolidation
- Cohorte comparable à celle du BFM sur *OS/EFS*(Inada et al)

Table 1. Presenting clinical characteristics of pediatric AMKL patients (n=153)

Characteristics	<i>CBFA2T3/GLIS2</i> (n = 24) 16%	<i>NUP98/KDM5A</i> (n = 14) 9%	<i>KMT2A-r</i> (n = 14) 12%	<i>RBM15/MKL1</i> (n = 18) 6%	Monosomy 7 (n = 9)	Other (n = 74)	All (n = 153)
Median age, y (range)	1.5 (0.5-4.0)	1.9 (0.8-8.5)	1.9 (0.7-12.0)	0.7* (0.1-2.7)	1.5 (0.5-17.1)	1.6 (0.1-15.1)	1.6 (0.1-17.1)
Median WBC count (range)	17.3 × 10 ⁹ /L (7.5-300.1)	14.0 × 10 ⁹ /L (5.8-188.0)	7.4 × 10 ⁹ /L (1.1-31.0)	13.8 × 10 ⁹ /L (5.6-32.7)	14.5 × 10 ⁹ /L (8.7-90.2)	14.4 × 10 ⁹ /L (1.1-378.5)	13.7 × 10 ⁹ /L (1.1-378.5)
Male, %	25	43	71	33	22	51	46
Origin							
AIEOP, %	42	21	36	17	22	32	31
DCOG/BFM/SLH, %	17	50	36	28	33	29	29
COG, %	42	29	29	56	45	39	40
HSCT	11 (46%)	4 (29%)	9 (64%)	9 (50%)	5 (56%)	30 (36%)	63 (41%)
4-y pEFS, %	33 ± 10	36 ± 13	36 ± 13	59 ± 12	33 ± 16	62 ± 6	51 ± 4
4-y pOS, %	38 ± 10	36 ± 13	36 ± 13	70 ± 11	33 ± 16	70 ± 5	56 ± 4
4-y pCIR, %	42 ± 10	36 ± 14	50 ± 14	6 ± 6	33 ± 18	22 ± 5	29 ± 4

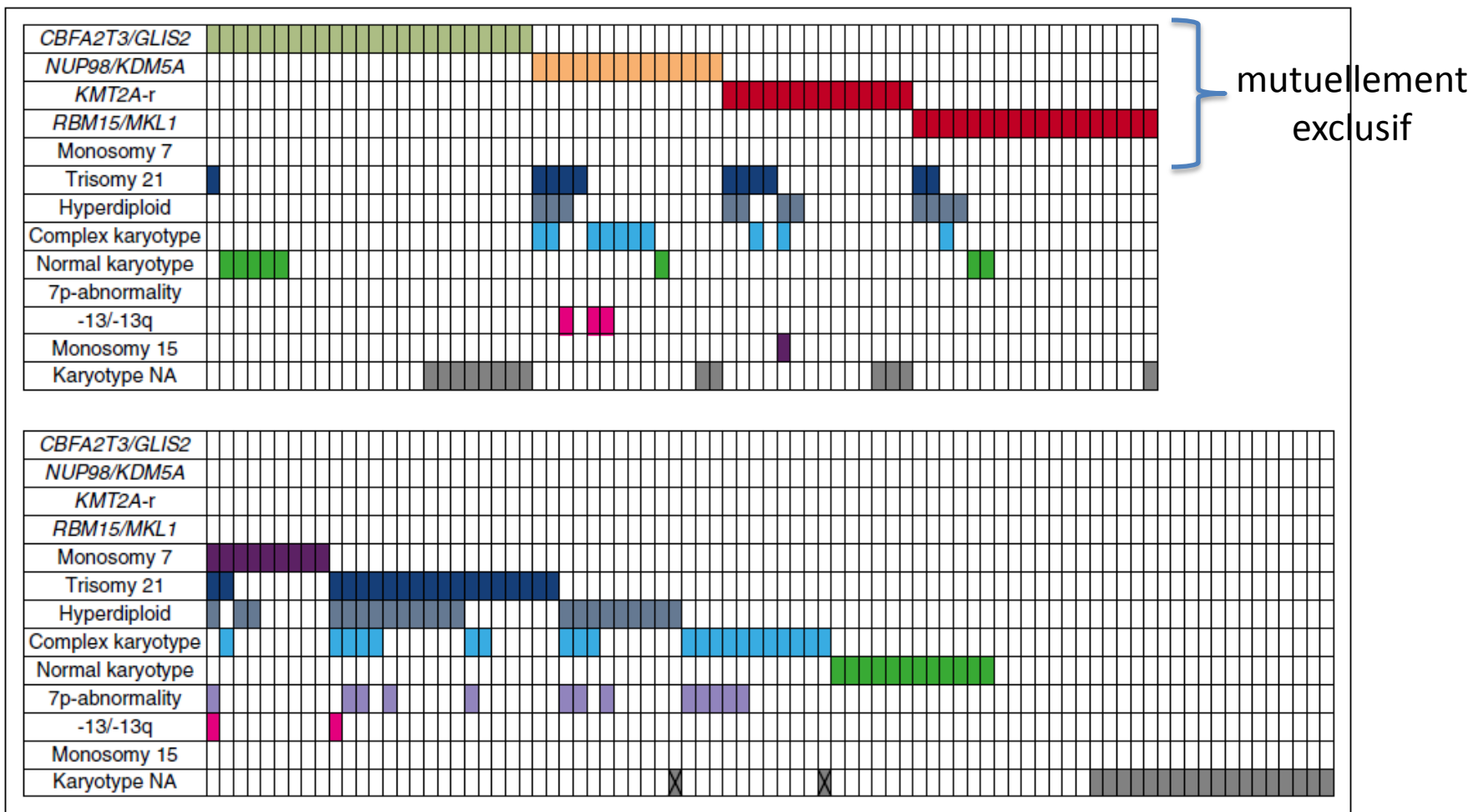
KMT2A-r, *KMT2A* rearrangement.

*Significantly lower age at diagnosis (*P* = .038).

9 MLLT3

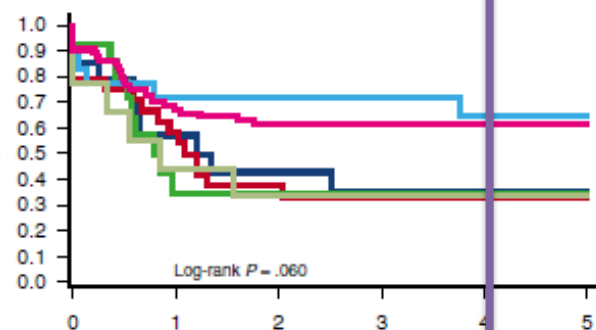
3MMLT10

Caractéristiques moléculaires



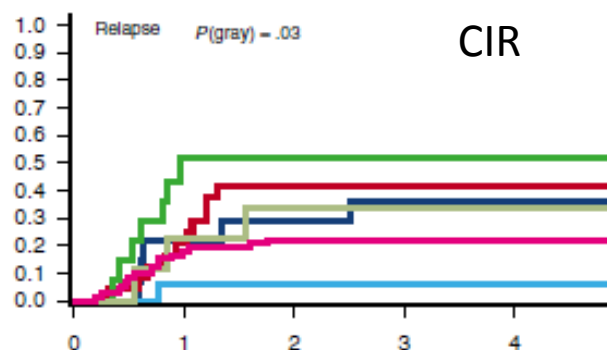
D

EFS



<i>NUP98/KDM5A</i>	0.36, SE = 0.13 (N = 14, 9 events)
<i>CBFA2T3/GLIS2</i>	0.33, SE = 0.10 (N = 24, 16 events)
<i>KMT2A-rearrang.</i>	0.34, SE = 0.13 (N = 14, 9 events)
<i>RBM15/MKL1</i>	0.65, SE = 0.12 (N = 18, 6 events)
Monosomy 7	0.33, SE = 0.16 (N = 9, 6 events)
Other	0.62, SE = 0.06 (N = 74, 28 events)

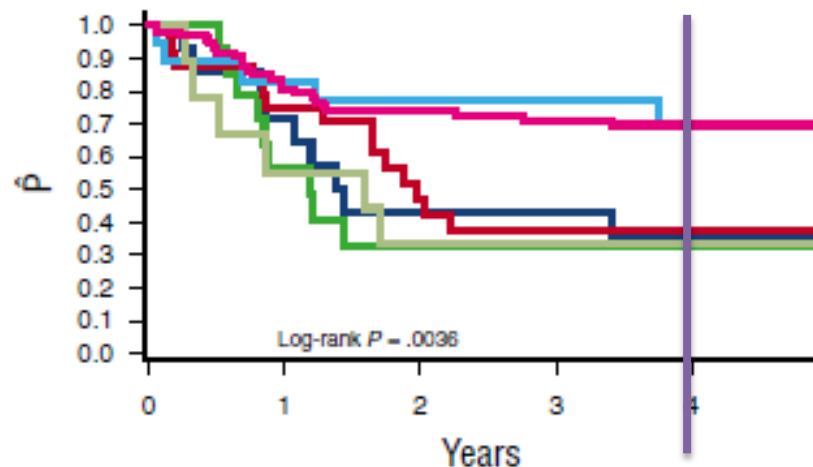
CIR



<i>NUP98/KDM5A</i>	0.36, SE = 0.14 events/N 5/14
<i>CBFA2T3/GLIS2</i>	0.42, SE = 0.10 events/N 10/24
<i>KMT2A-rearrang.</i>	0.51, SE = 0.15 events/N 7/14
<i>RBM15/MKL1</i>	0.06, SE = 0.06 events/N 1/18
Monosomy 7	0.33, SE = 0.18 events/N 3/9
Other	0.22, SE = 0.05 events/N 16/74

E

OS



<i>NUP98/KDM5A</i>	0.36, SE = 0.13 (N = 14, 9 events)
<i>CBFA2T3/GLIS2</i>	0.38, SE = 0.10 (N = 24, 14 events)
<i>KMT2A-rearrang.</i>	0.33, SE = 0.13 (N = 14, 9 events)
<i>RBM15/MKL1</i>	0.70, SE = 0.11 (N = 18, 5 events)
Monosomy 7	0.33, SE = 0.16 (N = 9, 6 events)
Other	0.70, SE = 0.05 (N = 74, 22 events)

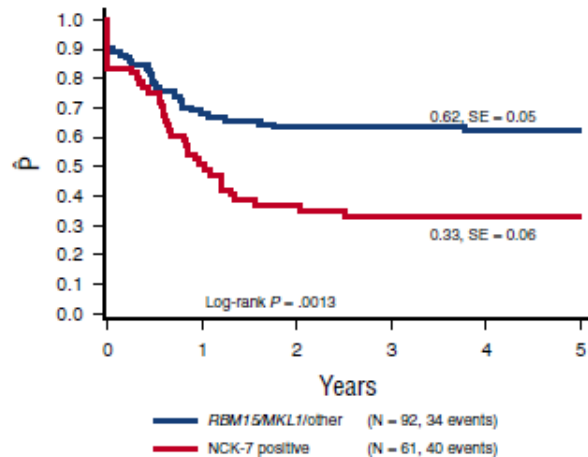
RBM15/MKL1 et autres sont de pronostic plus favorable (OS ~70% vs ~35%)

Différence lié à une rechute précoce ou l'absence de RC1 (42% de la cohorte)

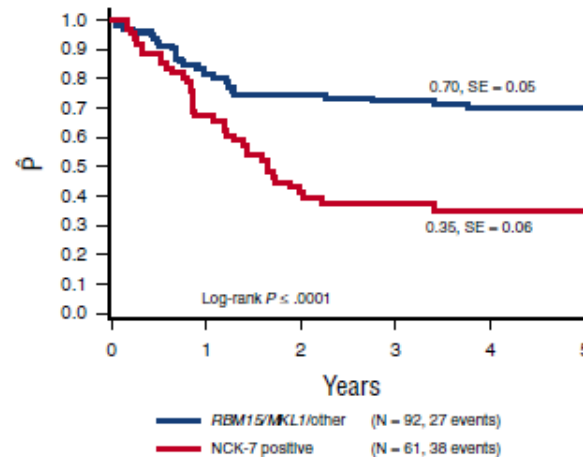
NUP98/KDM5A, CBFA2T3/GLIS2, KMT2Ar, -7
Pronostic défavorable

Impact de NCK-7 vs other

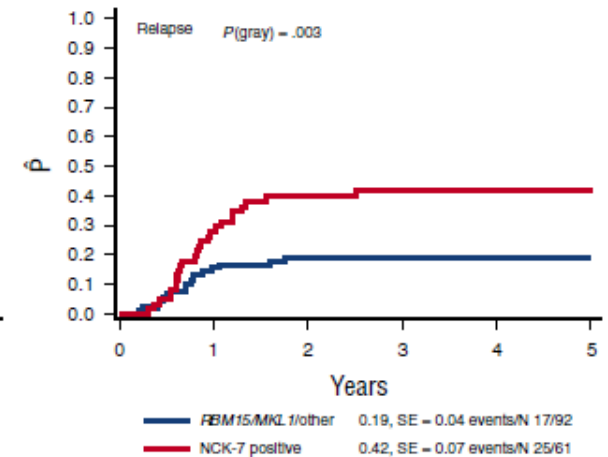
G



H



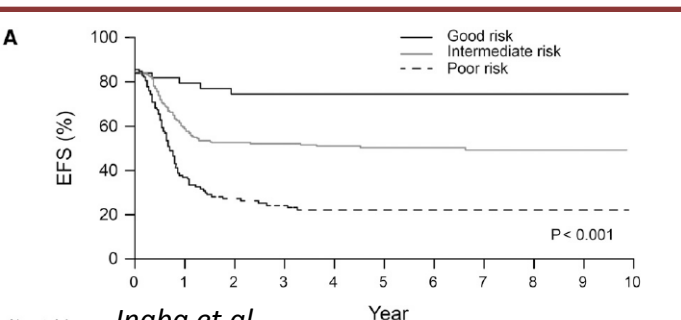
I



Bien que l'hyperploïdie se superpose avec les transcrits, elles restent plutôt favorable pour l'EFS

Table 2. HRs of cytogenetic and clinical markers for event-free, relapse-free, and overall survival in multivariate analysis

	HR	95% CI	$P(\chi^2)$
NCK-7 positive (n = 61)			
EFS	1.69	1.04-2.76	.035
RFS	2.26	1.15-4.48	.019
OS	2.33	1.36-3.99	.002
Hyperdiploidy (n = 33)			
EFS	0.43	0.21-0.90	.026
RFS	0.43	0.16-1.14	.090
OS	0.44	0.20-1.01	.053



Conclusion

- LAM7 : Grande hétérogénéité génétique
- MF associée complique l'analyse cytogénétique (20-25% d'échec)
- Remaniements identifiés sont cryptiques
- CBFA2T3/GLIS2, KMT2A, NUP98/KDM5A,-7
 - associé à absence de rémission ou rechute
- RMP15/MKL1
 - Très jeune
 - Incidence de rechute faible
- Réarrangement non observé dans AMKL avec +21c
- Screening GATA-1 non disponible

Conclusion

- Hyperdiploïdie ne semble être un facteur de risque
- Différence dans pronostic *RBM15/MKL1* avec études précédentes (évolution soin support?)
- Bien que d'âge précoce, les caractéristiques cliniques n'influencent le pronostic
- Implication allogreffe différente entre les sous groupes. Néanmoins, sans influence de la RFS
- Classification plus moléculaire
 - Non dépendante de la culture cellulaire (**FISH ou RT PCR**)
 - Anomalies cryptiques.

Pediatric non–Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes

Jasmijn D E de Rooij^{1,16}, Cristyn Branstetter^{2,16}, Jing Ma³, Yongjin Li⁴, Michael P Walsh³, Jinjun Cheng³, Askar Obulkasim¹, Jinjun Dang², John Easton⁴, Lonneke J Verboon¹, Heather L Mulder⁴, Martin Zimmermann⁵, Cary Koss², Pankaj Gupta⁴, Michael Edmonson⁴, Michael Rusch⁴, Joshua Yew Suang Lim⁶, Katarina Reinhardt⁷, Martina Pigazzi⁸, Guangchun Song³, Allen Eng Juh Yeoh^{6,9}, Lee-Yung Shih¹⁰, Der-Cherng Liang¹¹, Stephanie Halene¹², Diane S Krause¹³, Jinghui Zhang⁴, James R Downing³, Franco Locatelli^{14,17}, Dirk Reinhardt^{7,17}, Marry M van den Heuvel-Eibrink^{1,15,17}, C Michel Zwaan^{1,17}, Maarten Fornerod^{1,17} & Tanja A Gruber^{2,3,17}

Preview en 01/2017

Nature genetics 2017

Contexte

- Suite du travail précédent
- 40% AMKL n'ont pas d'anomalie moléculaire identifiée

Approche

- RNAseq +/-WES 99 patients
 - 75 enfants (+ 14 issus d'autres travaux)
 - 24 adultes

Différence génétique entre AMKL adulte et pédiatrique

Identification d'un groupe avec des réarrangement du cluster HOX

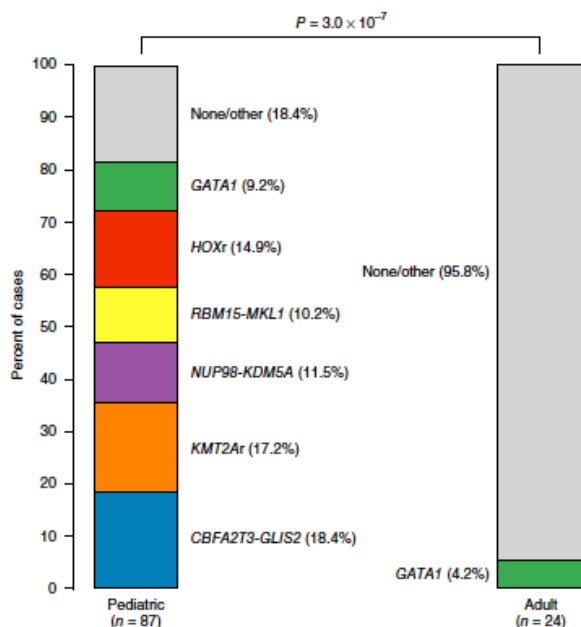
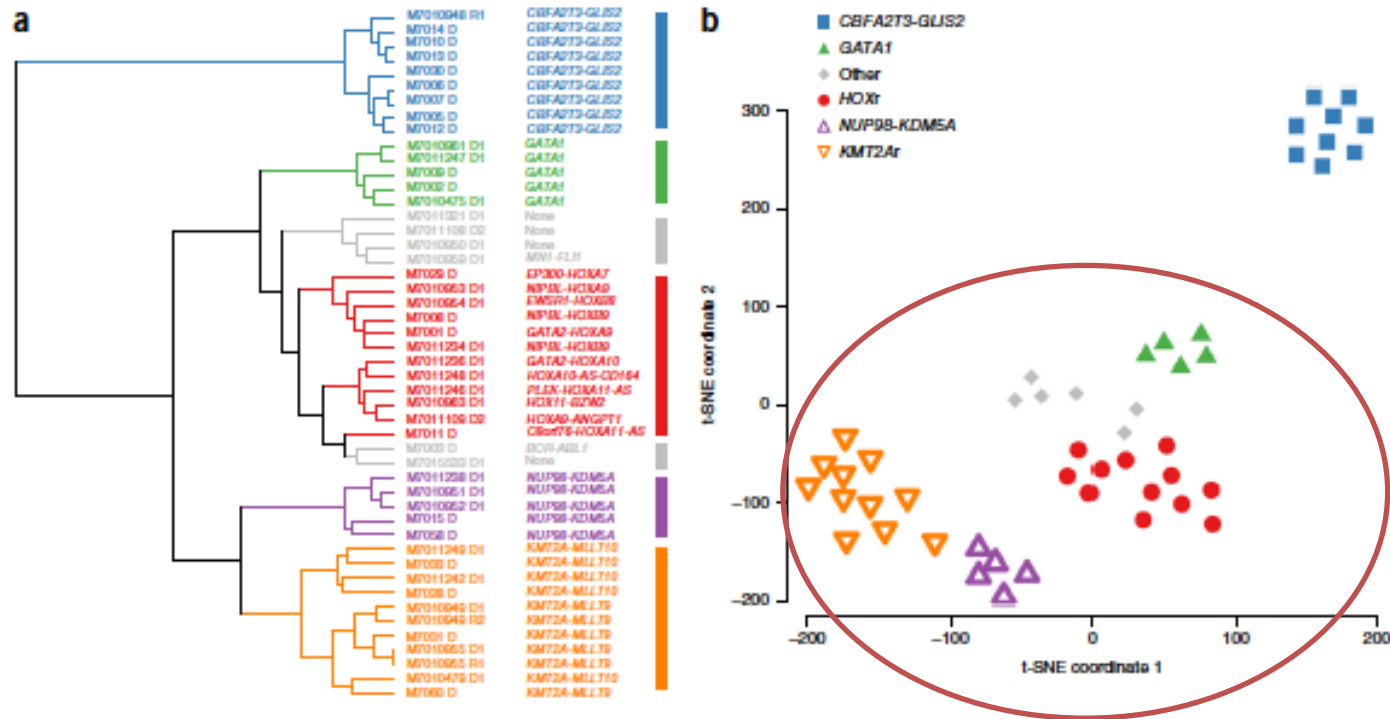


Table 1 HOX cluster gene rearrangements identified in pediatric AMKL patients

Chimeric transcript	Junction	Breakpoint	Patient sample	Predicted product
<i>GATA2-HOXA9</i>	Exon 4-exon 2	TTCAG/ATAAC	SJAML7001_D1	Protein coding
<i>GATA2-HOXA10</i>	Exon 4-exon 2	TTCAG/GCAAT	SJAML7011236_D1	Protein coding
<i>NIPBL-HOXA9</i>	Exon 6-exon 1	ACAAG/TTGAT	SJAML7010953_D1	Protein coding
<i>NIPBL-HOXB9</i>	Exon 6-exon 2	ACAAG/CCAAC	SJAML7008_D1	Protein coding
			SJAML7011234_D1	
<i>EP300-HOXA7</i>	Exon 31-5' UTR	TGGGA/TTCAA	SJAML7029_D1	Protein coding
<i>EWSR1-HOXB8</i>	Exon 12-5' UTR	TTGAT/CCCCCA	SJAML7010954_D1	Protein coding
<i>BMP2K-HOXD10</i>	Exon 15-exon 2	TTCAG/AGGAA	SJAML7011322_D1	Protein coding
<i>HOXA11-BZW2</i>	Exon 1-exon 2	CTCCA/AAATT	SJAML7010963_D1	Protein coding
<i>CBorf76-HOXA11-AS</i>	Exon 1-exon 1	ATCAG/GAGGT	SJAML7011_D1	Noncoding RNA
<i>PLEK-HOXA11-AS</i>	Exon 1-5' UTR	AGAAG/GAGGT	SJAML7010964_D1	Noncoding RNA
<i>HOXA9-ANGPT1</i>	3' UTR-intergenic	AGGGT/GGAAA	SJAML7011109_D2	Unknown
<i>HOXA10-AS-CD164</i>	5' UTR-exon 3	TCCAG/ATGAG	SJAML7011248_D1	Noncoding RNA

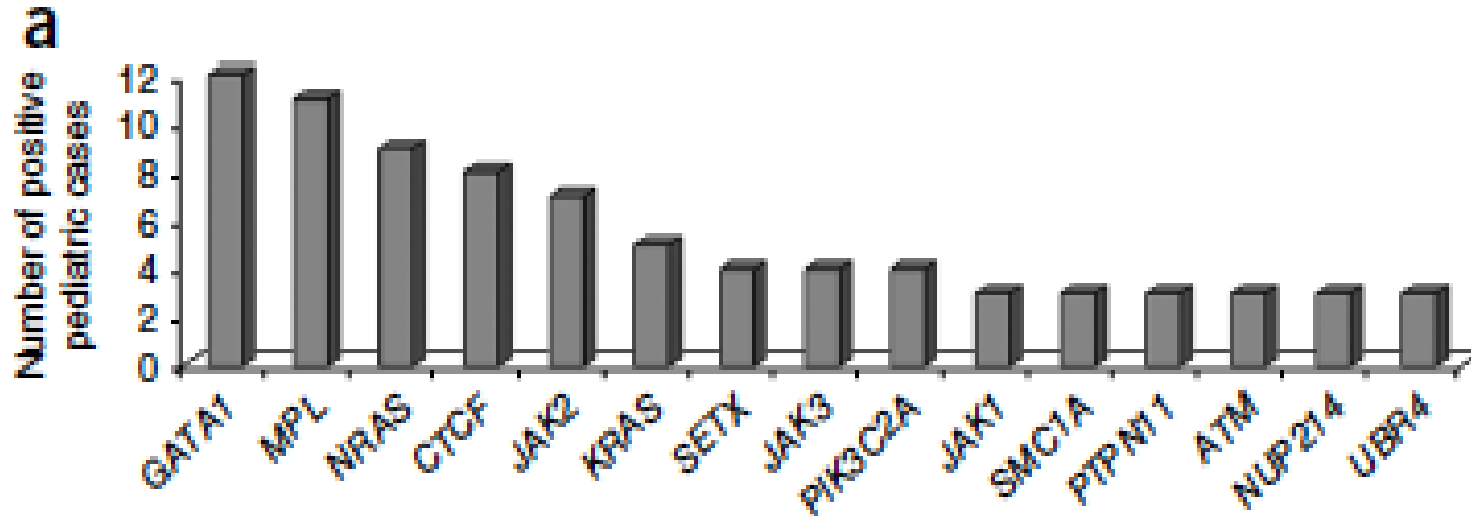
Bold font represents an ORF.

Analyse non supervisée du transcriptome (100 gènes et Blastose > 60%)



- Bonne ségrégation des groupes
- Pouvoir oncogénique
- Hormis CBFA2T3/GLIS2, les autres ont un profil assez proche, en lien avec surexpression du cluster HOX

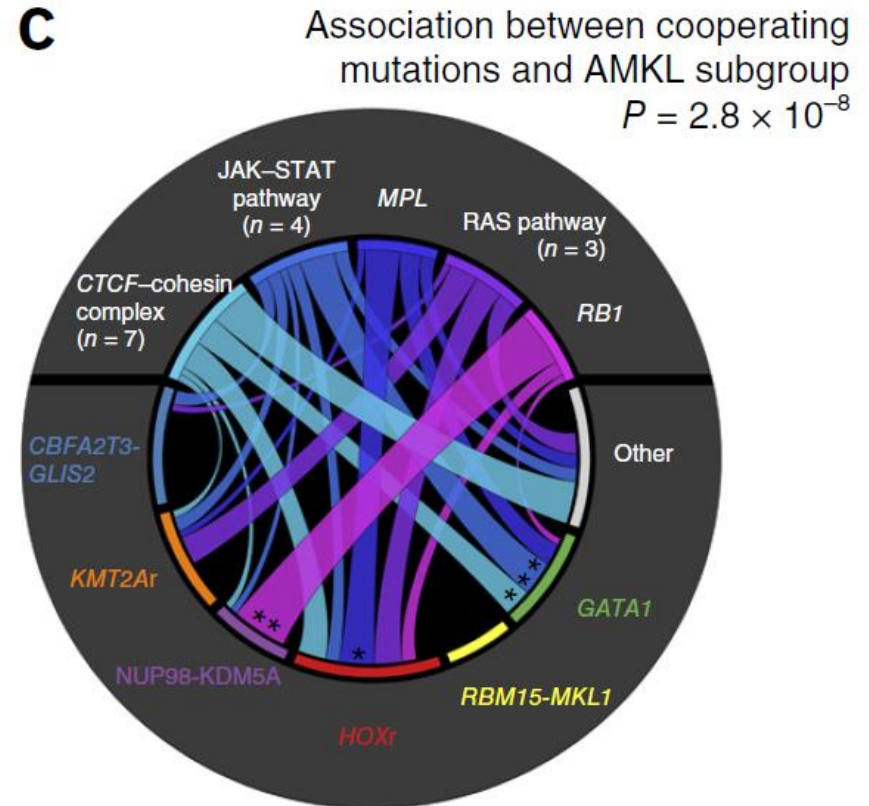
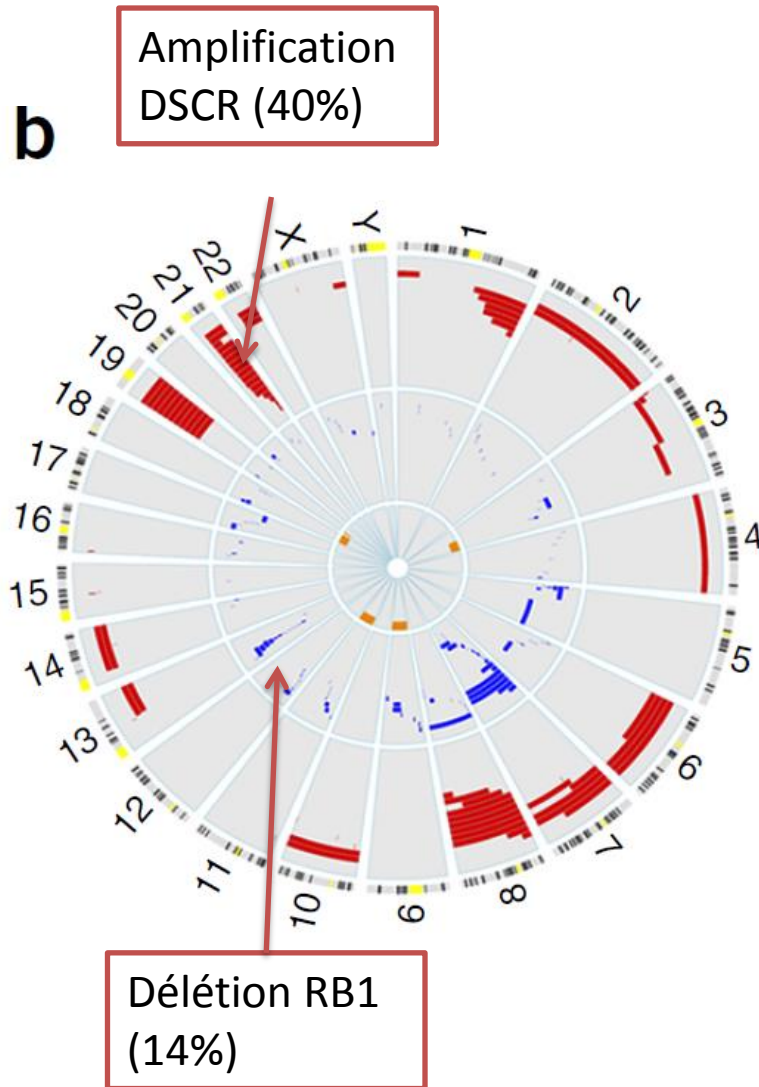
Analyse WES



Cas pédiatriques

- Enfant:
 - GATA1 13%
 - JAK-STAT 17%
 - COHESIN/CTCF 18%
 - Voie RAS/MAPK 16%
 - + MPL
- Adulte
 - TP53 20%
 - COHESIN/CTCF 17%
 - SPLICING: 16%
 - ASXL1 17%
 - DNMT3A 12%

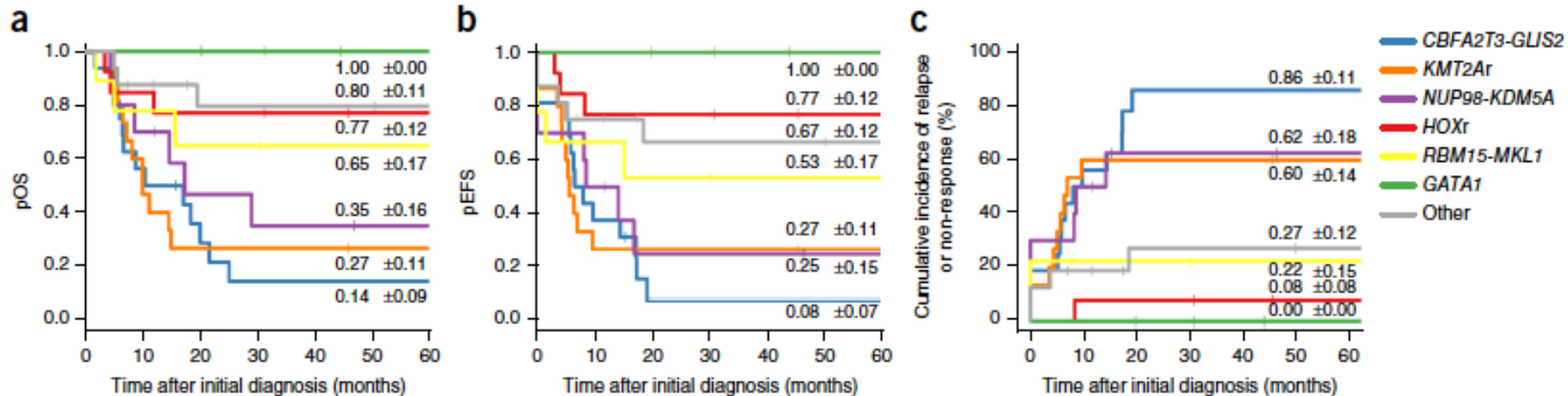
CNA altération et coopération



Coopération

- GATA-1 et DSCR (down syndrom critical region) : toujours en proportion similaire, difficile de définir un ordre d'apparition
- GATA-1 et voie JAK/STAT et cohesin
- NUP98/KDM5A et délétion/mutation RB1
- KMT2Ar et voie RAS
- MPL et HOXr

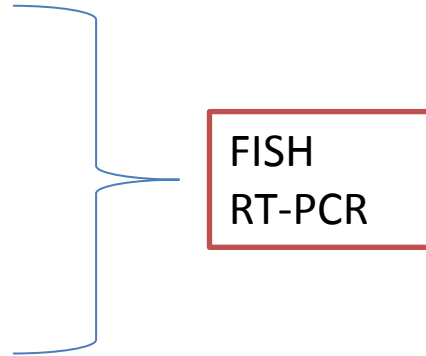
Impact pronostic?



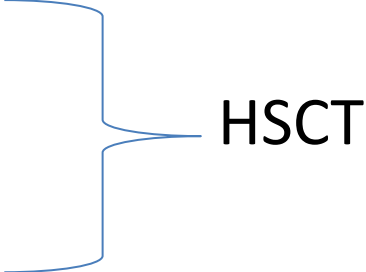
- Patient GATA-1 muté sans fusion génique => proche des AMKL DS.
 - Bénéfice d'une chimio moins intensive?

Recommandations

- AMKL non DS
 - Recherche de mutation GATA-1
 - CBFA2T3/GLIS2
 - KMT2Ar
 - NUP98-KDM5A



Conclusion

- LAM7 hétérogène
 - Approche RNAseq/WES identifie de nouveaux sous groupes, en lien avec des CNA/SNV
 - Groupe pronostic péjoratif toujours cytogénétique
 - CBFA2T3/GLIS2
 - KMT2Ar
 - NUP98-KDM5A
- 
- HSCT