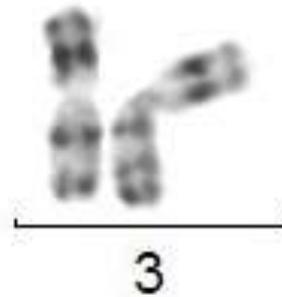


## Et si nous sous-estimions la fréquence des réarrangements *EVI1/MECOM* ?



Antoine ITTEL

Laboratoire de Cytogénétique - Département de Biologie du Cancer

Institut Paoli-Calmettes, Marseille

# Cas 1 (mai 2018)

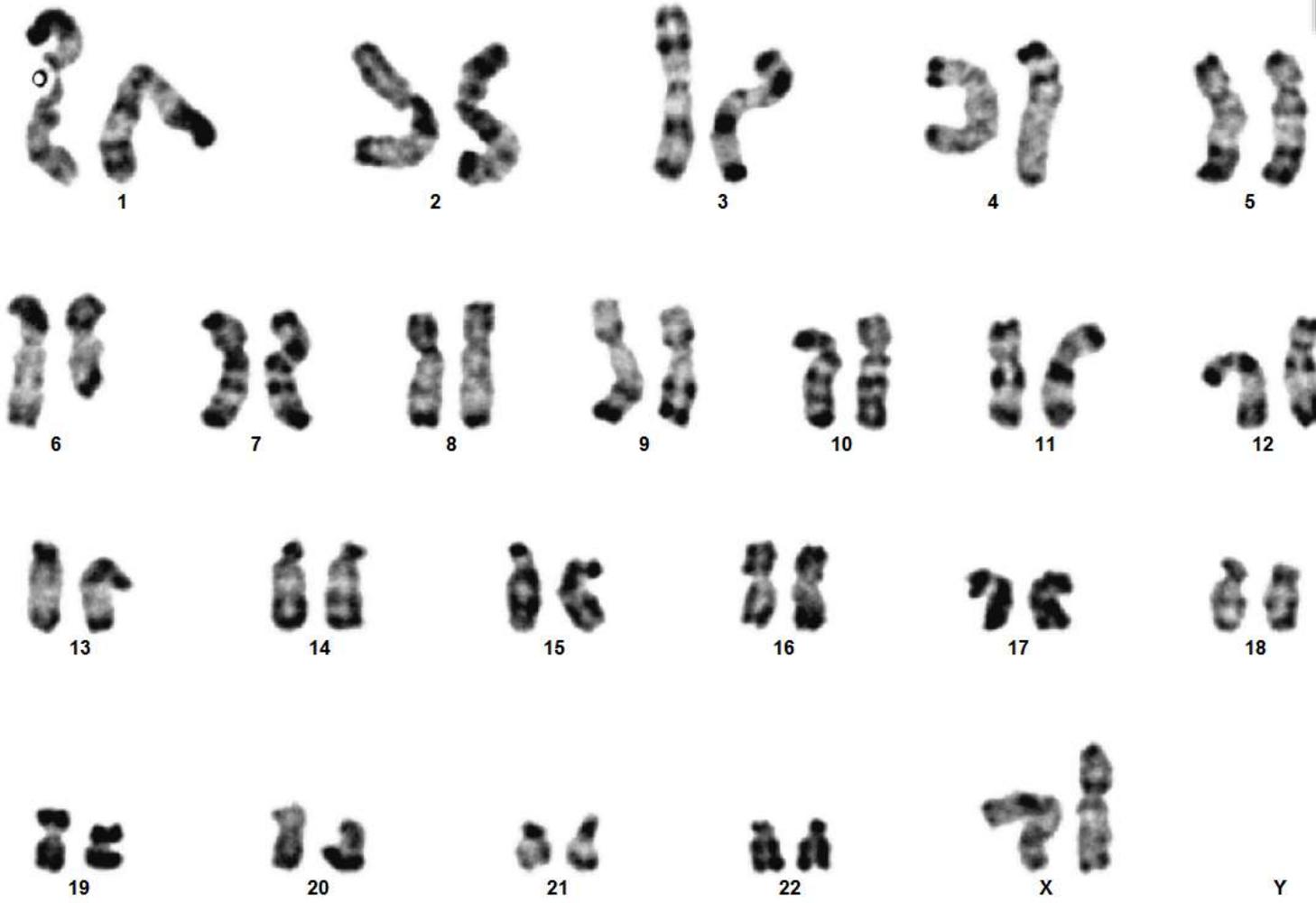
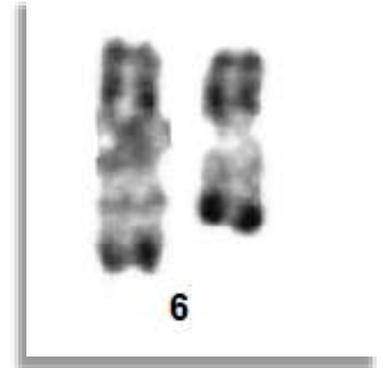
## Histoire de la maladie

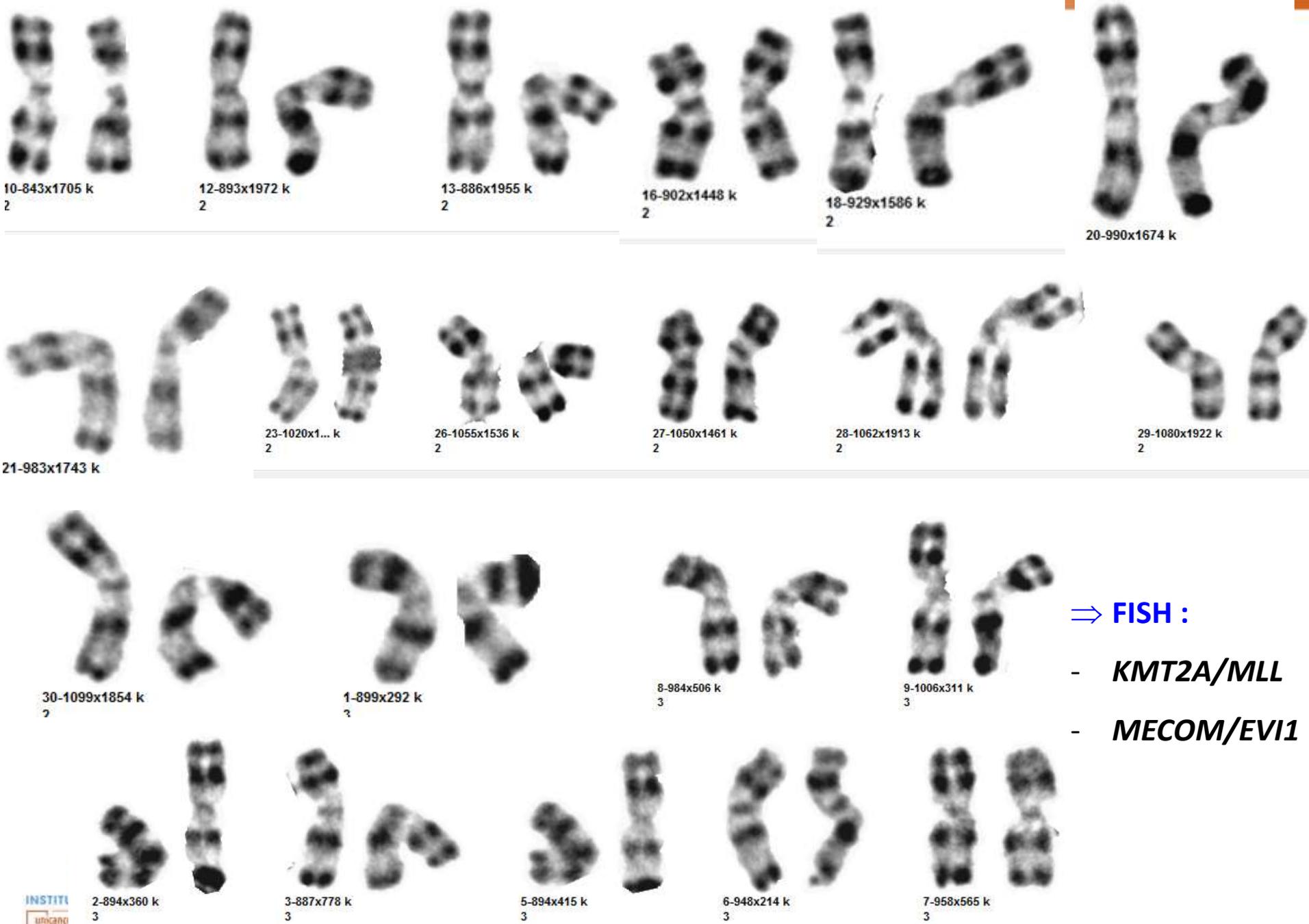
- Femme de 49 ans, angine depuis début mai avec dyspnée, bilan réalisé par médecin traitant avec découverte d'une **pancytopénie** : Hb 7.7 g/dL, pla 7 G/l, PNN 0.48 G/l ⇒ Pas de thrombocytose
- SAU Toulon puis transfert à l'IPC le 15/05
- Blastose circulante sans hyperleucocytose, pas de CIVD, pas de syndrome de lyse tumorale
- Myélogramme : 57% de blastes (dans une moelle diluée, **mégaK non vus**), **diagnostic de LAM** peu différenciée CD 34+, CD 38+ partiellement CD 13+, CD 117+, HLA DR+, CD33-, MPO- de type LAM0

# Caryotype médullaire

46,XX,del(6)(q21q26)[18]/46,XX[4]

de pronostic intermédiaire selon BIG-1 et l'ELN

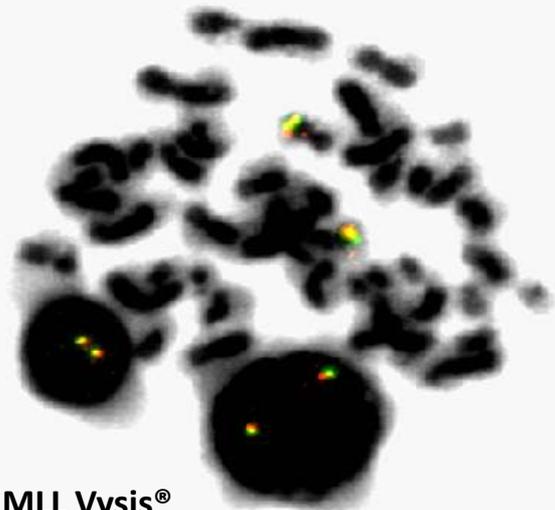




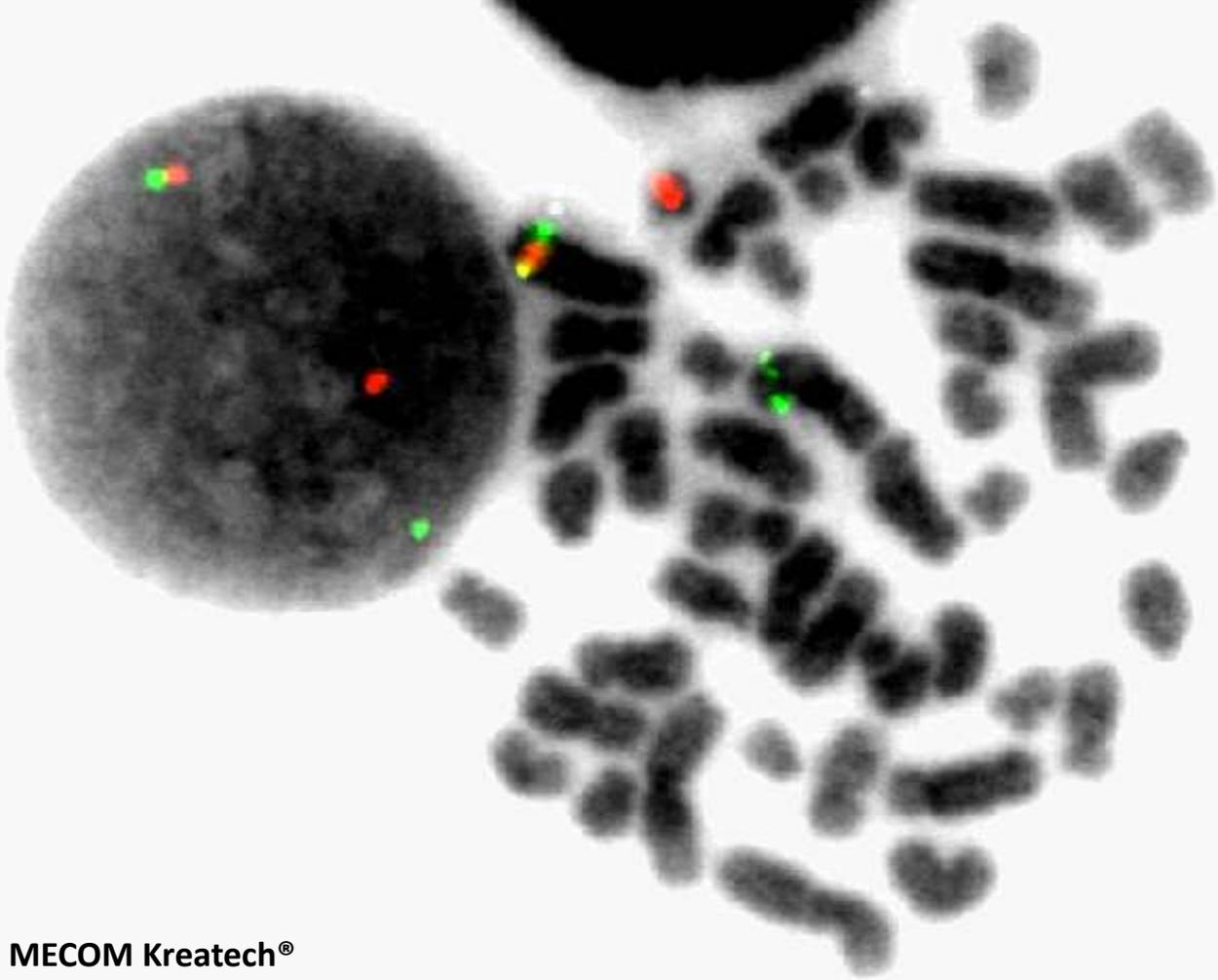
⇒ FISH :

- *KMT2A/MLL*
- *MECOM/EVI1*

FISH



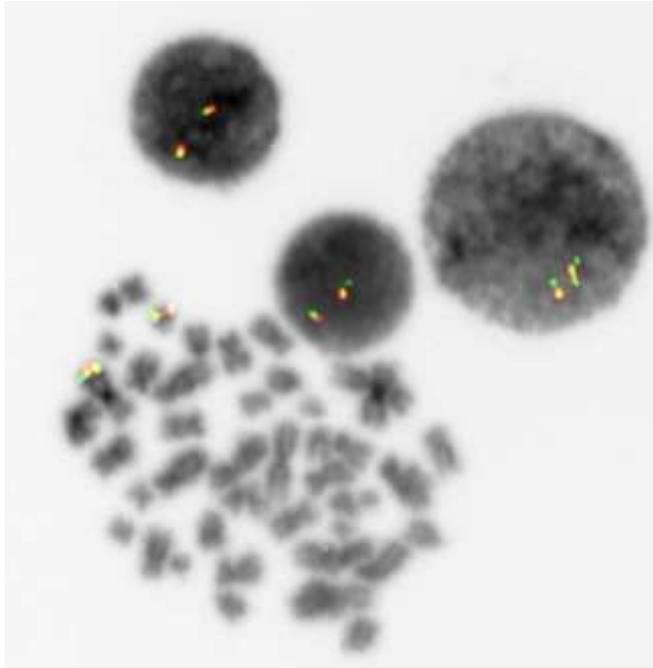
MLL Vysis®



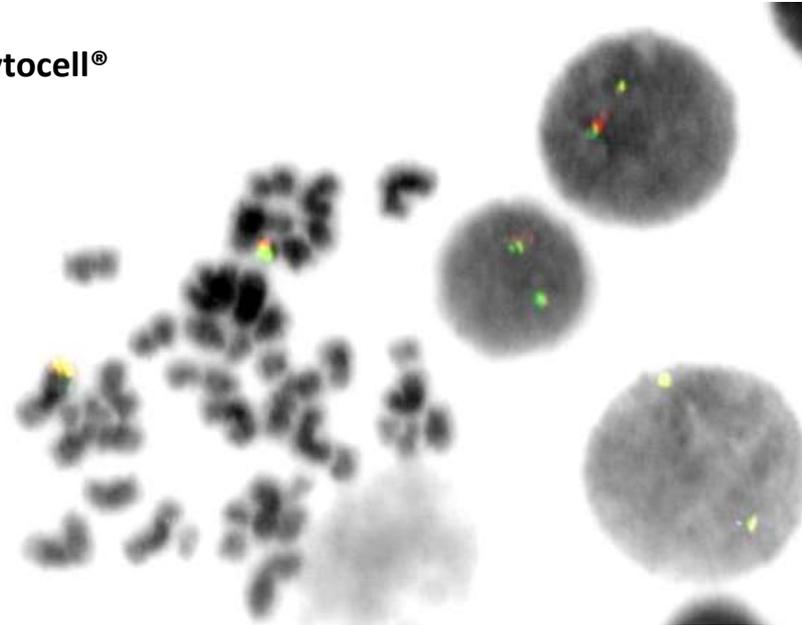
MECOM Kreatech®

# FISH

ish t(3;21)(q26;q21)(3'MECOM+,RUNX1+;5'MECOM+,RUNX1-)



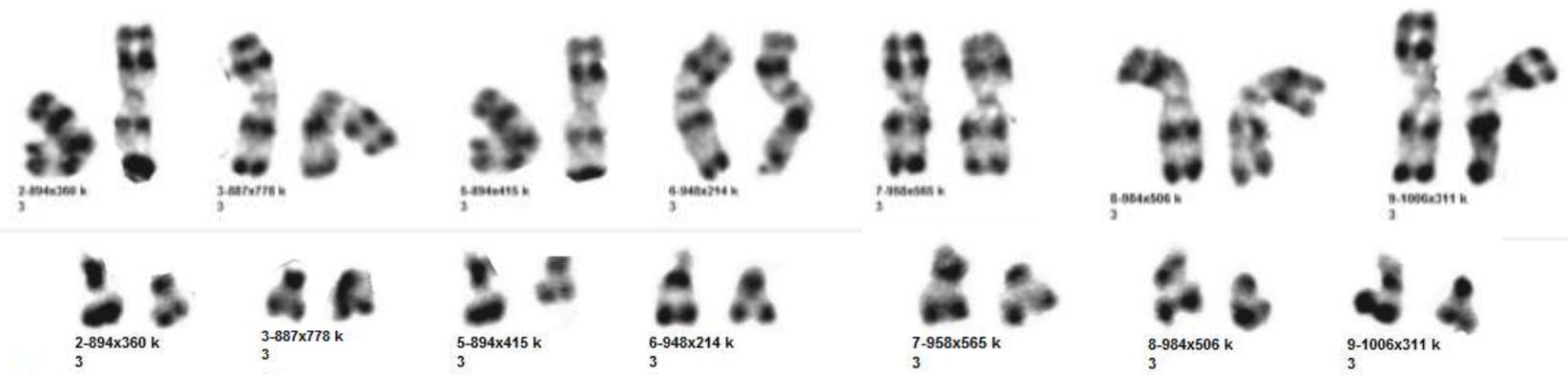
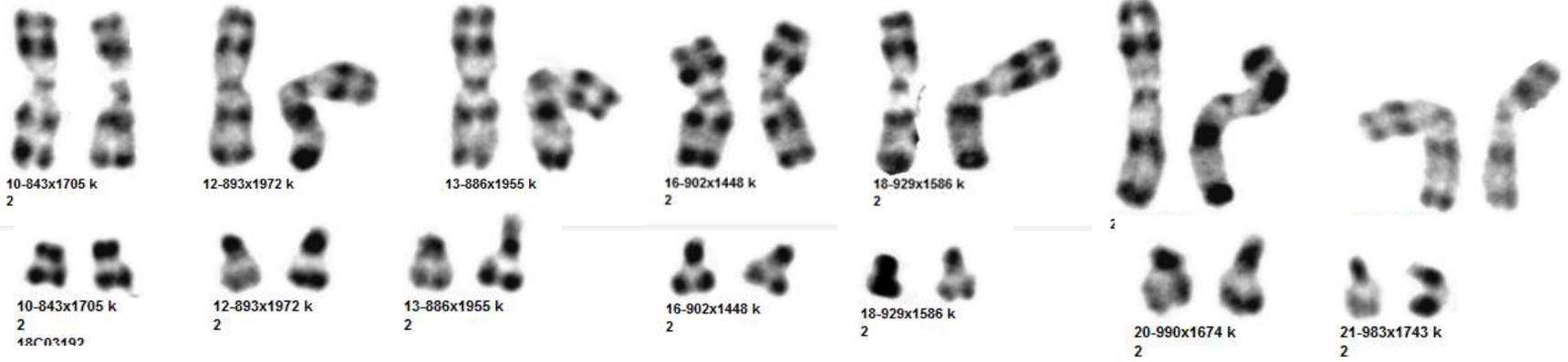
RUNX1 Cytocell®



## t(3;21)(q26;q11) NRIP1/MECOM

### Clinics and Pathology

Note	Ten cases available, but with almost no data (Bobadilla et al., 2007; Haferlach et al., 2012).
Phenotype / cell stem origin	Out of ten cases, there were four acute myeloid leukemia (AML) cases, and six myelodysplastic syndromes (MDS)
Epidemiology	t(3;21)(q26;q11) represented about 1% of a cohort of 606 AML and 377 MDS patients with normal karyotypes (n = 594) or chromosome 7 alterations (-7/7q-; n = 389). Median age was 49 years (range 25-76) (Haferlach et al., 2012).
Clinics	Median WBC count was $60.0 \times 10^9/L$ (range 2.4-15.0)
Cytogenetics	Cryptic rearrangement.
Prognosis	Survival outcomes in 22 patients with cryptic MECOM rearrangements (t(3;21)(q26;q11), <a href="#">inv(3)(p24q26)</a> , and <a href="#">der(7)t(3;7)(q26;q21)</a> altogether) and were compared with <a href="#">inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)</a> cases. Median overall survival was 9.4 months in the subgroup with cryptic MECOM rearrangements which was not significantly different from the 21.8 months in patients with an <a href="#">inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)</a> (Haferlach et al., 2012).



# Cas 1

- Pronostic défavorable ?
- Inclusion dans le protocole BIG, **échec d'induction** avec 12% de blastes, tentative **rattrapage** par HDAC avec **échec** et présence de 6% de blastes au bilan pré-greffe  
⇒ **allogreffe** de CSH à partir d'un donneur apparenté HLA 10/10 (frère)
- Bon état général en RC à 5,5 mois post allogreffe

## Conséquence

Mise en place en « systématique » de la FISH EVI1/MECOM pour tous les nouveaux diagnostics de LAM :

- Non CBF
- Non défavorables (complexes, monosomiques)

## Cas 2 (novembre 2018)

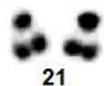
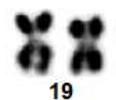
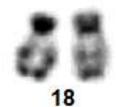
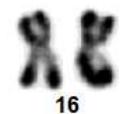
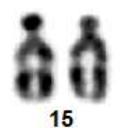
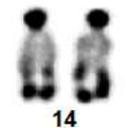
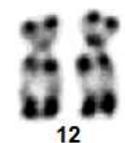
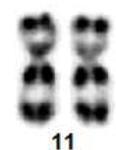
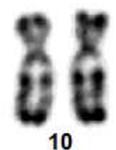
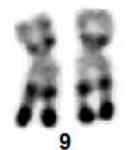
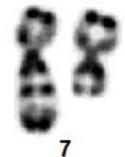
### Histoire de la maladie

- Femme de 65 ans avec **ATCD en 2016 d'un adécarcinome mammaire** traité par chimiothérapie néo adjuvante, chirurgie et radiothérapie, sous hormonothérapie depuis un an (Femara<sup>®</sup>), en RC
- **Anémie** d'apparition progressive macrocytaire non régénérative (myélo août 2018 : compatible MDS ?), nécessité de transfusion en octobre (Hb à 6,8g/dL) ; suivi en consultation à l'IPC pour avis.
- Myélogramme du 29/11/2018 : cytologie de **LAM-MRC (dysplasie mégaK)**, 33% de blastes (105 G/L de plaquettes) ⇒ **Pas de thrombocytose**

# Caryotype médullaire

46,XX,del(7)(q22q36)[22]

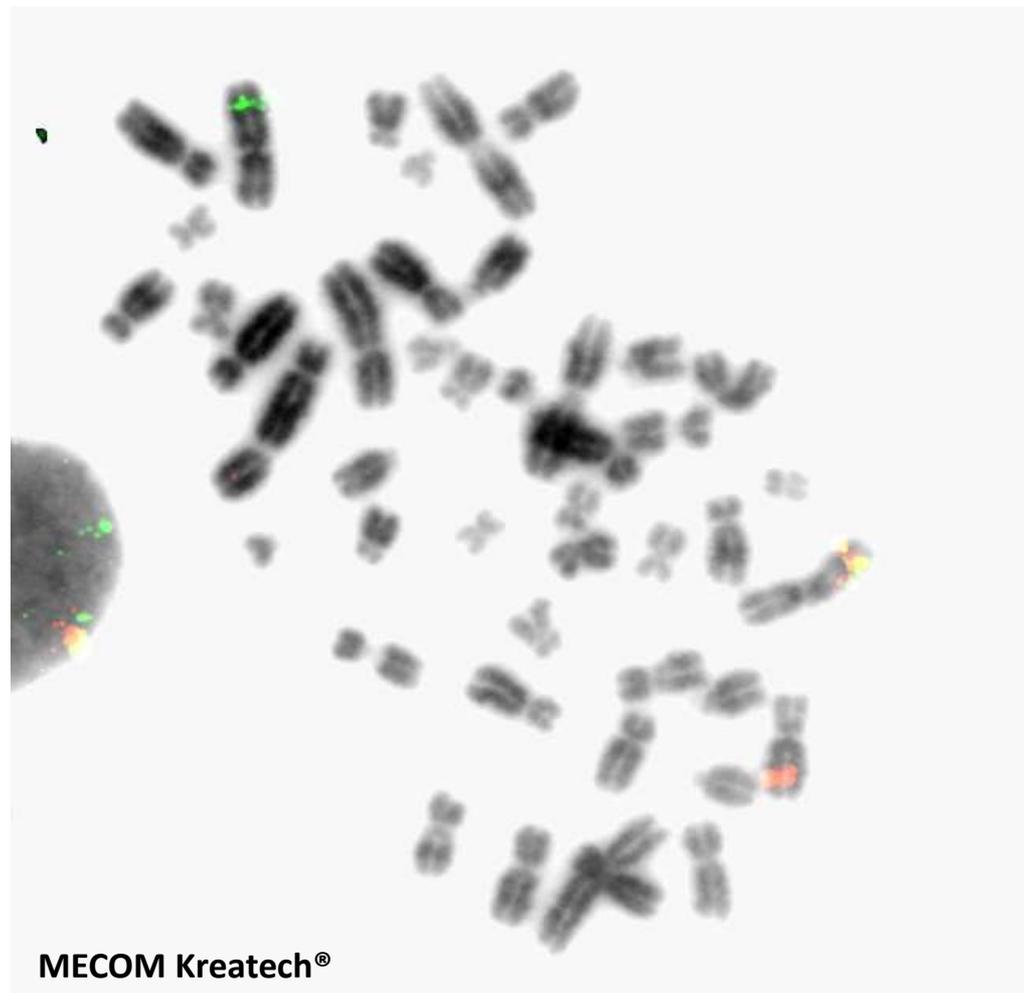
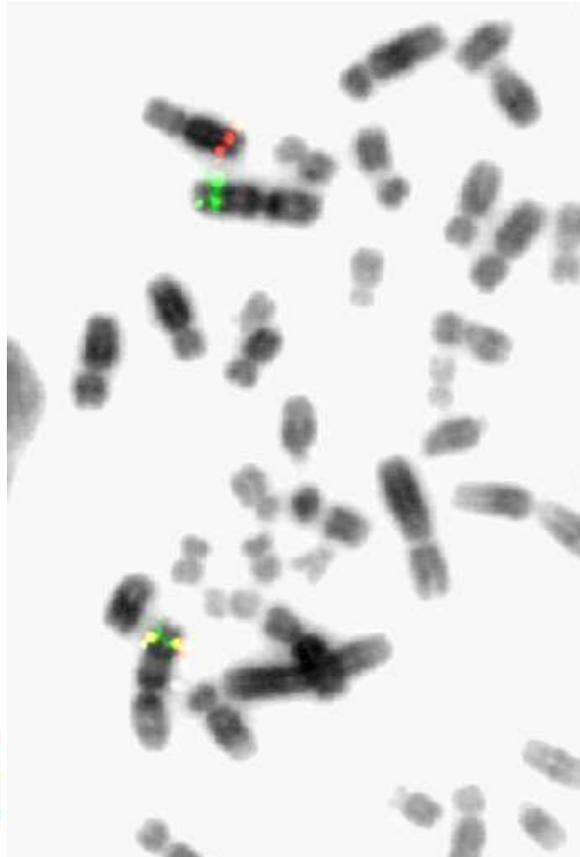
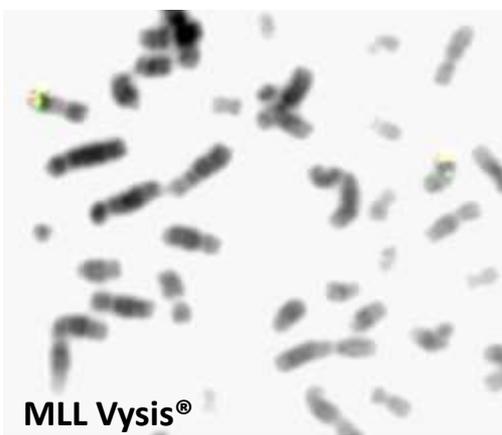
Caryotype compatible avec une LAM-MRC de **pronostic intermédiaire selon l'ELN**

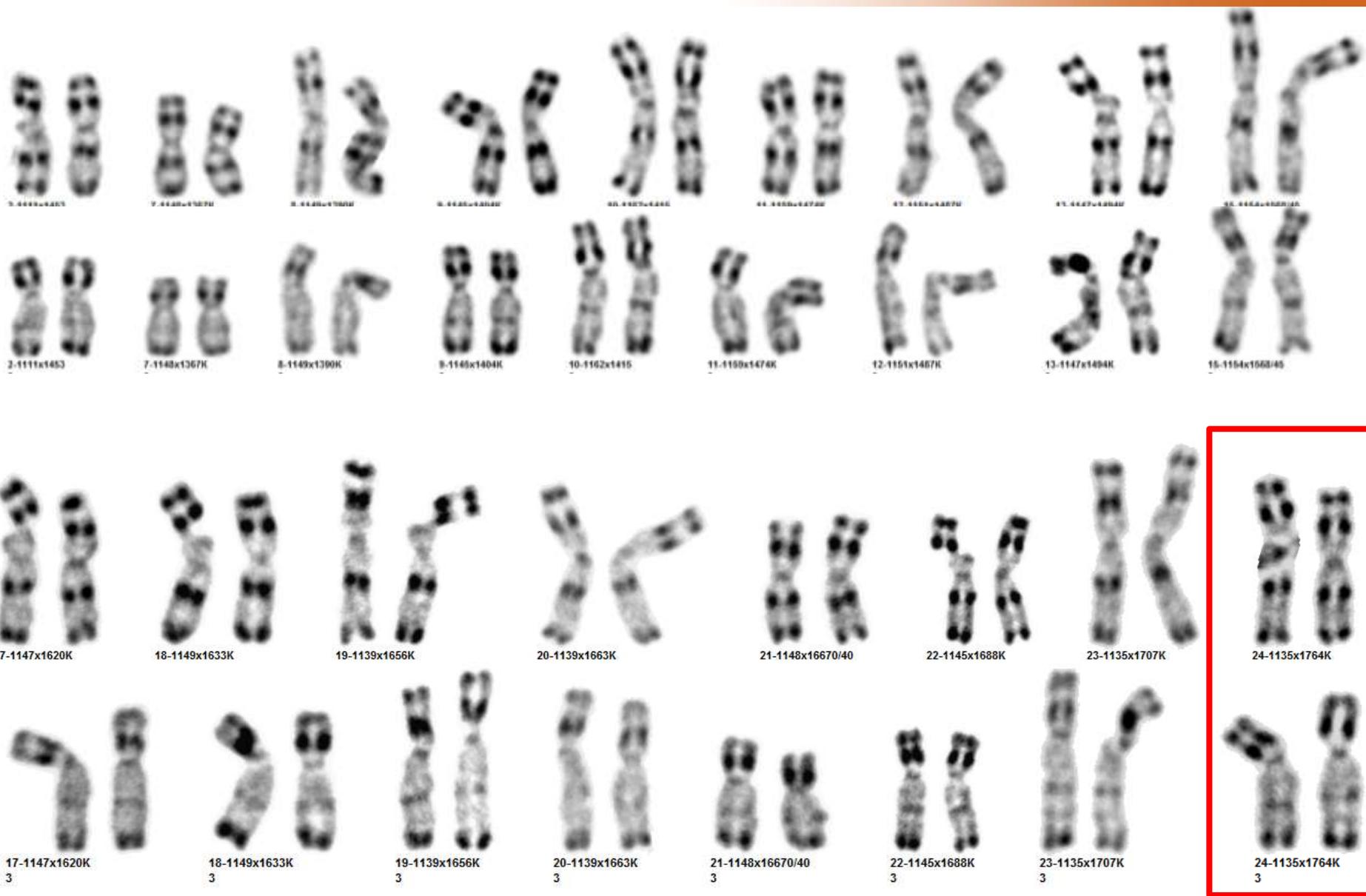


⇒ FISH systématique:

- *KMT2A/MLL*
- *MECOM/EVI1*

# FISH





ish t(3;6)(q26;q2?4)(3'MECOM+;5'MECOM+)

⇒ Pronostic défavorable (??)

Atlas : t(3;6)(q25;q26) ?/MECOM

## Cas 2

- Pronostic défavorable ?
- Induction Vyxeos le 04/12/2019
- Myélogramme J36 le 08/01/2019 : réfractaire avec 70 % de blastes ; le 22/01 30% de blastes dans une moelle diluée (caryo : apparition d'une trisomie 12 surajoutée)
- Protocole CPDR001X2105 bras 2 (décitabine + MBG453 J8 et J22), allogreffe prévue mi février

*Drug: MBG453*

*MBG453 is a high-affinity, humanized anti-TIM-3 IgG4 monoclonal antibody which blocks the binding of TIM-3 to phosphatidylserine (PtdSer).*

## Réarrangement *EVI1*/*MECOM* en 2018 à l'IPC

IPP	Diagnostic	Caryotype	FISH
1411358	SMD	46,XX,t(3;21)(q26;q22)[2]/46,XX[20]	+
1614359	anémie macrocytaire	46,XY,t(3;8)(q26;q24)[21]/46,XY[1]	+
1806678	SMD-EB2	46,XY,del(2)(p12p22),dup(3)(q25q29) or ins(3;?)(q26;?)[6] / 45,sl,-7[1] / 46,sdl,+mar[2] / 46,sl,del(6)(q11q27)[11] / 46,XY[2]	+
1813304	LAM	45,XX,add(3)(q21) or del(3)(q21q28),der(3)ins(3;?)(q13;?)-7[20]/ 44,sl,der(1;22)(q10;p10),add(18)(p11)[2]/46,XX[1]	+
1813408	LAM	46,XX,del(6)(q21q26)[18]/46,XX[4]	+
1816964	LAM	46,XX,t(3;12)(q26;p13)[9]/46,sl,del(11)(q14-21q21-22)[11]/46,XX[2]	+
1827584	LAM	46,XX,t(3;12)(q26;p13)[22]	+
1612445	LAM	46,XX,del(7)(q22q36)[22]	+
1820925	LAM (TA de LMC ?)	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[3]/46,idem,inv(3)(q21q26),del(7)(q22q35)[20]	
1802742	LAM	46,XY,inv(3)(q21q26)[25]	
1827286	SMD-EB2 a minima	46,XY,inv(3)(q21q26)[22]	
1806261	LAM	45,XY,t(3;12)(q26;p13),-7[21]/46,XY[2]	
1833511	SMD-EB2	47,XY,t(3;21)(q26;q22),+13[16]/46,XY[7]	

### 13 nouveaux cas de réarrangement d'*EVI1* dont :

- 3 inversions « classiques » impliquant *GATA2* ;
- 3 translocations t(3;12) impliquant *ETV6* ;
- 2 translocations t(3;21) impliquant *RUNX1* ;
- 2 anomalies 3q (dup ? ins ?)
- 1 translocation t(3;8) impliquant *PVT1* (??) ;
- 1 translocation t(3;21) n'impliquant pas *RUNX1*
- 1 translocation t(3;6)

# LAM au diagnostic à l'IPC en 2018

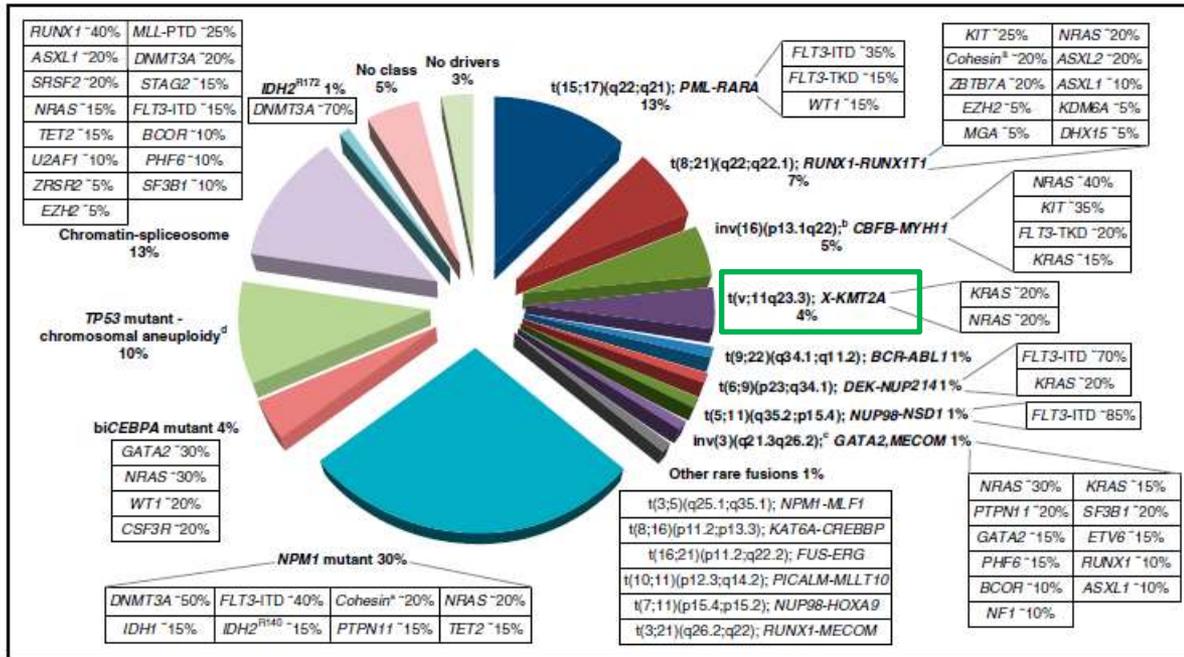
ELN, Blood 2017

216 nouveaux diagnostics de LAM dont :

- **9 réarrangements *MLL/KMT2A*** soit 4,2%

- 5x t(9;11)
- 3x t(6;11)
- 1x t(11;19)

⇒ Tous vus au caryotype



- **8 réarrangements *EVI1/MECOM*** soit 3,7%

- Dont 2 rattrapés en FISH
- ⇒ Sous estimation ?

## Clinical, Molecular, and Prognostic Significance of WHO Type *inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)* and Various Other 3q Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia

### Results

3q abnormalities were detected in 4.4% of AML patients (288 of 6,515). Four distinct groups were defined: A: *inv(3)/t(3;3)*, 32%; B: balanced *t(3q26)*, 18%; C: balanced *t(3q21)*, 7%; and D: other 3q abnormalities, 43%. Monosomy 7 was the most common additional aberration in groups (A), 66%;

Lugthart S., JCO 2010

# Recommandations GFCH 2014

**Tableau 4.** Recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique des LAM au diagnostic : caryotype obligatoire (sur moelle).

Caryotype Informatif avec anomalie(s) pronostique(s)	Caryotype Informatif mais	Echec du caryotype
<p>t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>            inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22);  <i>CBFB-MYH11</i>            t(15;17)(q24;q21); <i>PML-RARA</i>            t(9;11)(p23;q23) <i>KMT2A-MLL3</i>            t(11q23;V); <i>KMT2A(MLL)-V</i>            -5/del(5q)            -7/del(7q)            -17/del(17p)            inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26);  <i>RPN1-MECOM(EVI1)</i>            t(3q;V)            t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>            t(8;16)(p11;p13); <i>KAT6A-CREBBP</i>            t(9;22)(q34;q11); <i>BCR-ABL1</i>            t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>            12p chez l'enfant (translocation, délétion)            Caryotype complexe <sup>a</sup>            Caryotype monosomique <sup>b</sup></p>	<p>Caryotype normal <math>\geq</math> 20 mitoses (1)            Anomalie de pronostic intermédiaire : anomalie non listée précédemment (2)            Point de cassure récurrent évocateur d'une translocation variante (3)            Discordance caryotype/cytologie évocatrice d'anomalie spécifique (4)</p>	<p>Nouvelle tentative de caryotype sur moelle            ou            caryotype sur sang si blastose circulante            Si nouvel échec : FISH</p>
<p><b>FISH <i>KMT2A (MLL)</i></b> recommandée pour vérifier l'implication du gène dans les t(11q23 ;V)</p>	<p>(1) et (2)  <b>FISH <i>KMT2A (MLL)</i> obligatoire dans tous les cas:</b> l'identification du partenaire peut modifier le pronostic  <b>+ chez l'enfant :</b>  <i>NUP98</i> dans tous les cas,  <i>ETV6 (TEL)</i> surtout avant 2 ans ou quand trisomie 19,  <i>GLIS2</i> si LAM7 (pas de sonde commerciale)            (3)            Gène d'intérêt localisé au niveau du point de cassure            (4)            Idem morphologie évocatrice et échec du caryotype</p>	<p><b>FISH et/ou autre technique Avec orientation morphologique</b>  <i>PML-RARA</i> si aspect LAM3  <i>RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO)</i> si aspect de LAM avec t(8;21)  <i>CBFB / MYH11 / CBFB-MYH11 (inv(16)/t(16;16)</i> si aspect LAM4 éosino  <b>EVI1 (inv(3)/t(3;3))</b> si thrombocytose et dysmégacaryopoïèse  <b>Sans orientation morphologique :</b>  <i>KMT2A (MLL)</i>, <i>EGR1 (del5q)</i>,  <i>7q22/7q31 (del7q)</i>, <i>TP53 (del17p)</i>            avec sonde contrôle pour les délétions</p>

a) supérieur ou égal à 3 ou 4 anomalies selon les protocoles et les groupes de travail ; b) au moins 2 monosomies autosomiques ou une monosomie autosomique et une anomalie(s) de structure sans tenir compte des marqueurs et des anneaux [25].

# Réarrangements *EVI1* dans les classifications

## Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLL3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with *BCR-ABL1*

OMS, *Blood* 2016

« Other cytogenetic aberrations involving 3q26.2, such as t(3;21)(q26.2;q22;1), resulting in a *MECOM-RUNX1* fusion and usually seen in therapy-related disease, are not included in this disease category. »

⇒ Pas de pronostic concernant les autres réarrangements *MECOM*

Table 5. 2017 ELN risk stratification by genetics

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low</sup> † Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high</sup> † Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low</sup> † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i> -5 or del(5q), -7, -17/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotype   Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high</sup> † Mutated <i>RUNX1</i> ¶ Mutated <i>ASXL1</i> ¶ Mutated <i>TP53</i> #

Table 4. Revised MRC prognostic classification based on multivariable analyses

Cytogenetic abnormality	Comments
<b>Favorable</b>	
t(15;17)(q22;q21)	
t(8;21)(q22;q22)	Irrespective of additional cytogenetic abnormalities*
inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	
<b>Intermediate</b>	
Entities not classified as favorable or adverse	
<b>Adverse</b>	
abn(3q) [excluding t(3;5)(q21~25;q31~35)], inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), add(3q), del(3q), -5, -7, add(7q)/del(7q),	Excluding cases with favorable karyotype†
t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11~13;q23), t(11q23) [excluding t(9;11)(p21~22;q23) and t(11;19)(q23;p13)]	
t(9;22)(q34;q11), -17/abn(17p),	
Complex (≥ 4 unrelated abnormalities)	

\*All favorable-risk abnormalities.

†All adverse-risk abnormalities.

ELN, *Blood* 2017

MRC, *Blood* 2010

American Journal of Hematology 72:135–137 (2003)

# Acute Myelogenous Leukemia With the t(3;12)(q26;p13) Translocation: Case Report and Review of the Literature

Ioannis A. Voutsadakis\* and Natacha Maillard

Service d'Hématologie, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

**Hematopathology** / t(3;21)-ASSOCIATED T-MDS/AML 2012

## **Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia With t(3;21)(q26.2;q22) Is Commonly a Therapy-Related Disease Associated With Poor Outcome**

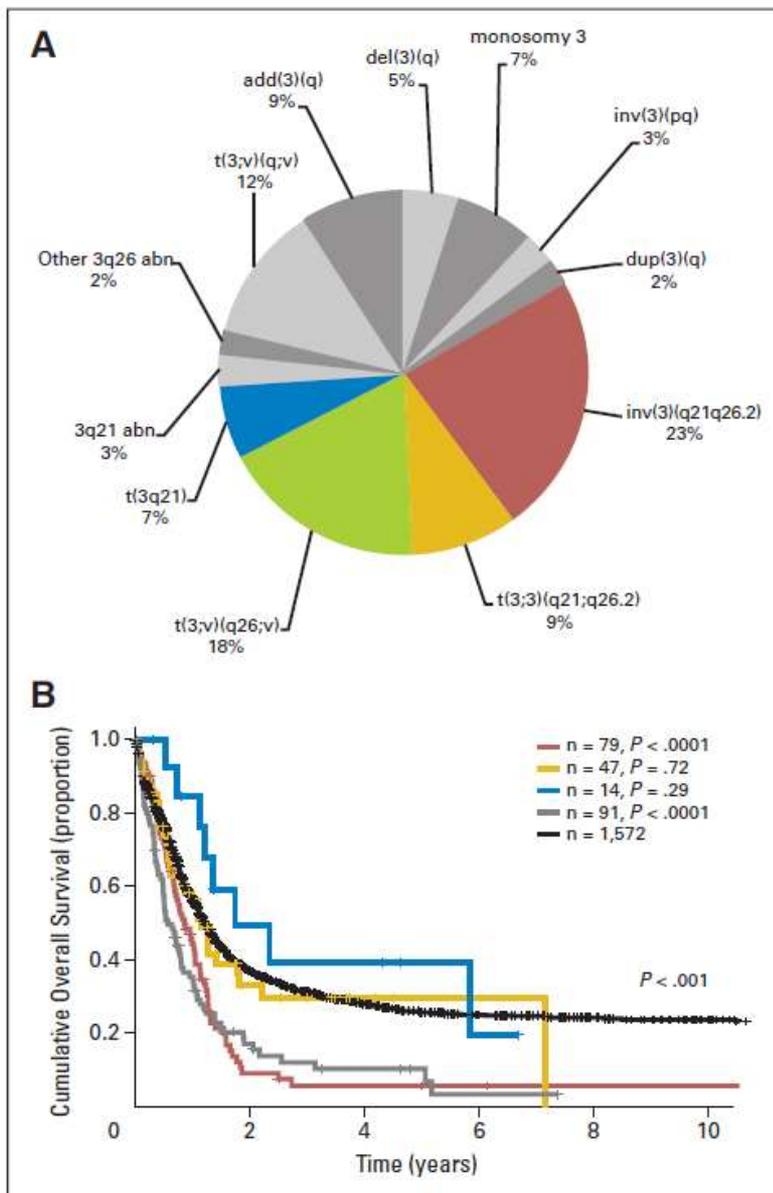
*Shaoying Li, MD, C. Cameron Yin, MD, PhD, L. Jeffrey Medeiros, MD, Carlos Bueso-Ramos, MD, PhD, Gary Lu, MD, and Pei Lin, MD*

## Clinical, Molecular, and Prognostic Significance of WHO Type $inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)$ and Various Other 3q Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia

*Sanne Lugthart, Stefan Gröschel, H. Berna Beverloo, Sabine Kayser, Peter J.M. Valk, Shama Lydia van Zelderen-Bhola, Gert Jan Ossenkoppele, Edo Vellenga, Eva van den Berg-de Ruijter, Urs Schanz, Gregor Verhoef, Peter Vandenberghe, Augustin Ferrant, Claus-Henning Köhne, Michael Pfreundschuh, Heinz A. Horst, Elisabeth Koller, Marie von Lilienfeld-Toal, Martin Bentz, Arnold Ganser, Brigitte Schlegelberger, Martine Jotterand, Jürgen Krauter, Thomas Pabst, Matthias Theobald, Richard F. Schlenk, Ruud Delwel, Konstanze Döhner, Bob Löwenberg, and Hartmut Döhner*

Although the CR rate was significantly lower in the  $t(3q26)$

group compared with that in the reference group, there was no impact on survival (Fig 1B). Additionally, in multivariable analysis,  $t(3q26)$  had no impact, indicating that in terms of outcome, these AML patients are different from classical  $inv(3)/t(3;3)$  patients. Although the



**Fig 1.** Distribution of cytogenetic characteristics and survival according to 3q aberrant acute myeloid leukemia (AML) groups. (A) Distribution of 3q abnormalities and (B) overall survival of 3q abnormal AML patients classified as  $inv(3)/t(3;3)$  (group A), balanced  $t(3q26)$  (group B), balanced  $t(3q21)$  (group C), and remaining 3q abnormalities (group D). A corresponding log-rank  $P$  value per comparison to the non-3q cytogenetically abnormal (CA) reference group is shown.

⇒ **Intérêt de la FISH MECOM en  
systématique dans les LAM ?**

⇒ **Pour quel type de LAM ?**

⇒ **Quel message pour nos cliniciens ?**