

Hémopathies associées à un réarrangement de *FGFR1* chez un même patient Discussion autour d'un cas

Journée du GFCH – 05/11/2020

Giulia TUEUR – AHU, Hôpital Saint-Louis

Cas clinique

Homme, 69 ans

ATCD :

- Hyper-uricémie responsable de goutte depuis quelques années
- Fibrillation auriculaire ralentie et anti-coagulée
- Diabète de type 2, compliqué de cataracte bilatérale, équilibré sous régime seul
- Dyslipidémie

Histoire de la maladie :

- Décembre 2018 : Colite infectieuse, AEG (perte de 10 kg en 1 mois)
- Découverte SMP et SLP

Cas clinique

Homme, 69 ans

ATCD :

- Hyper-uricémie responsable de goutte depuis quelques années
- Fibrillation auriculaire ralentie et anti-coagulée
- Diabète de type 2, compliqué de cataracte bilatérale, équilibré sous régime seul
- Dyslipidémie

Histoire de la maladie :

- Décembre 2018 : Colite infectieuse, AEG (perte de 10 kg en 1 mois)
- Découverte SMP et SLP

	12/2018
GB (G/L)	62
Hb (g/dL)	12,6
Plq (G/L)	100
PNN (G/L)	21,1
Ly (G/L)	13,6
Mono (G/L)	6,8
PNE (G/L)	2,5
Myélémie	28% (équilibrée)

Hyperleucocytose

Polynucléose neutrophile
Myélémie
Monocytose
Hyperéosinophilie
Lymphocytose

Anémie modérée

Thrombopénie

Cas clinique

Homme, 69 ans

ATCD :

- Hyper-uricémie responsable de goutte depuis quelques années
- Fibrillation auriculaire ralentie et anti-coagulée
- Diabète de type 2, compliqué de cataracte bilatérale, équilibré sous régime seul
- Dyslipidémie

Histoire de la maladie :

- Décembre 2018 : Colite infectieuse, AEG (perte de 10 kg en 1 mois)
- Découverte SMP et SLP

	05/2017	06/2018	12/2018
GB (G/L)	7,6	11	62
Hb (g/dL)			12,6
Plq (G/L)			100
PNN (G/L)			21,1
Ly (G/L)	5,27	8,2	13,6
Mono (G/L)			6,8
PNE (G/L)			2,5
Myélémie			28% (équilibrée)

- Myélogramme :

Moelle très riche, sans excès de blastes.

Hyperplasie de la lignée granuleuse, discret excès des éléments les plus immatures.

Hypo-granulation de certains PNN.

Discrète monocytose.

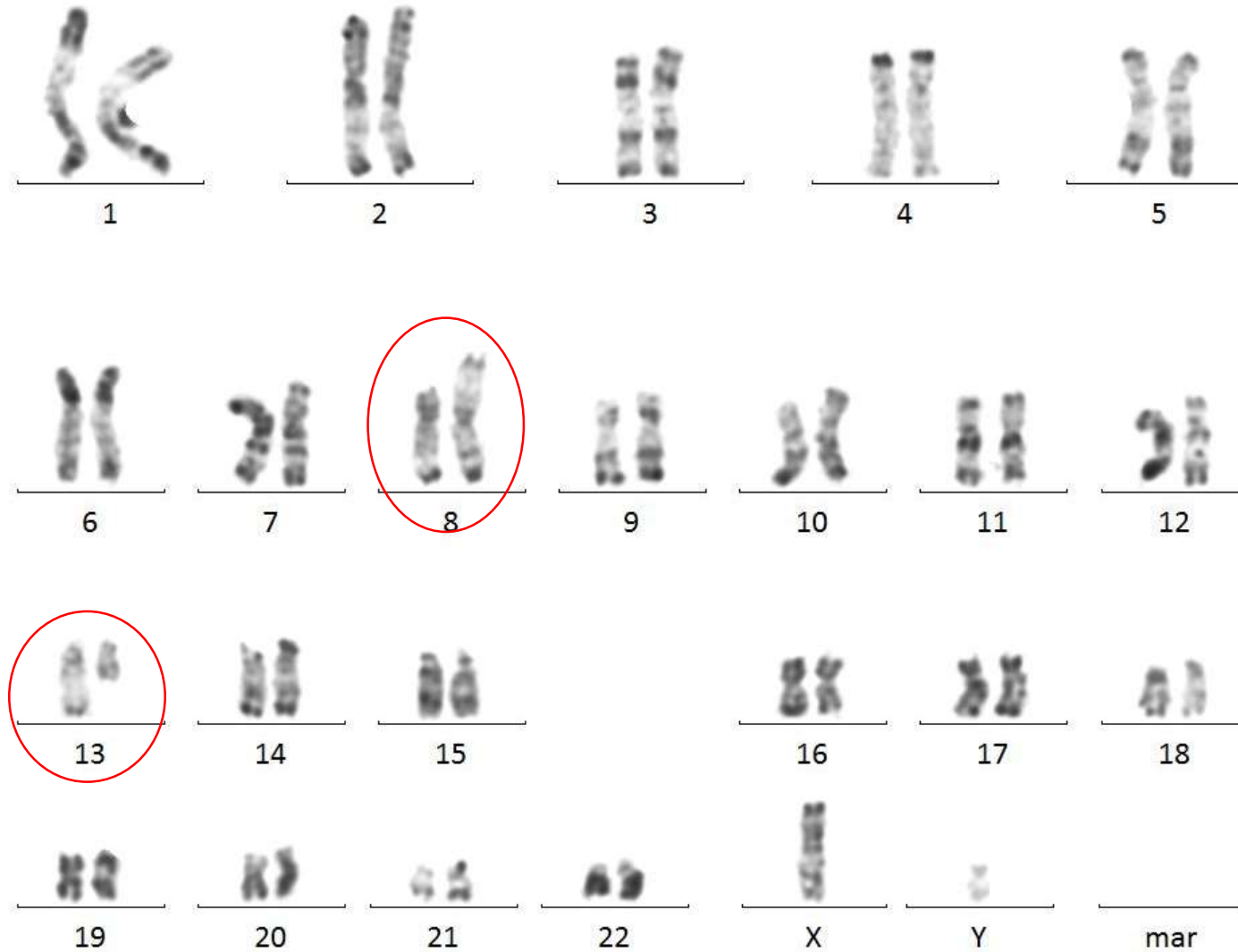
- CMF Lymphocytes sanguins :

Hyperlymphocytose B, Matutes 5/5 → LLC

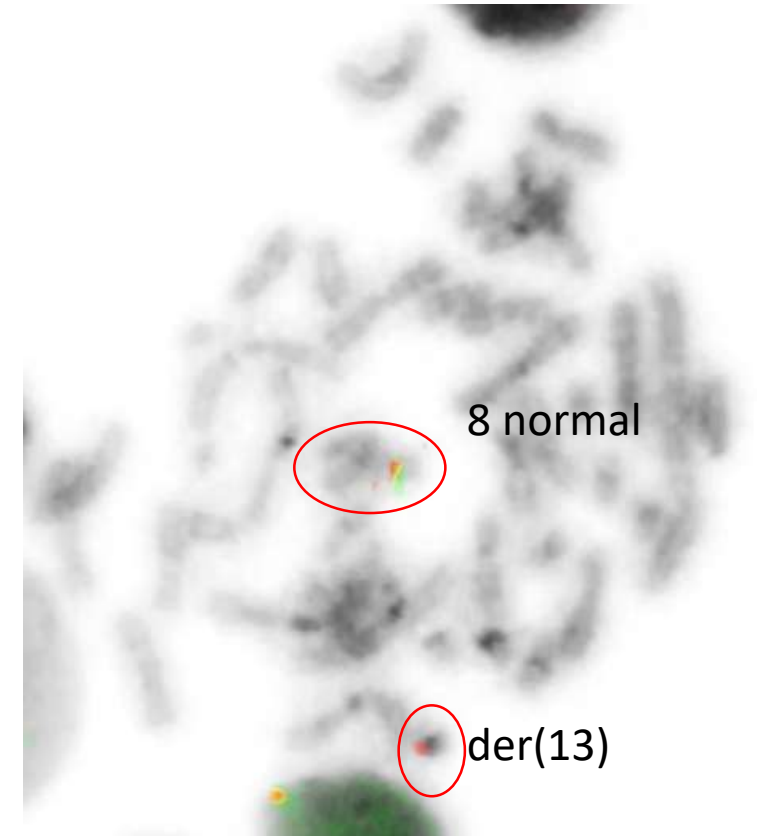
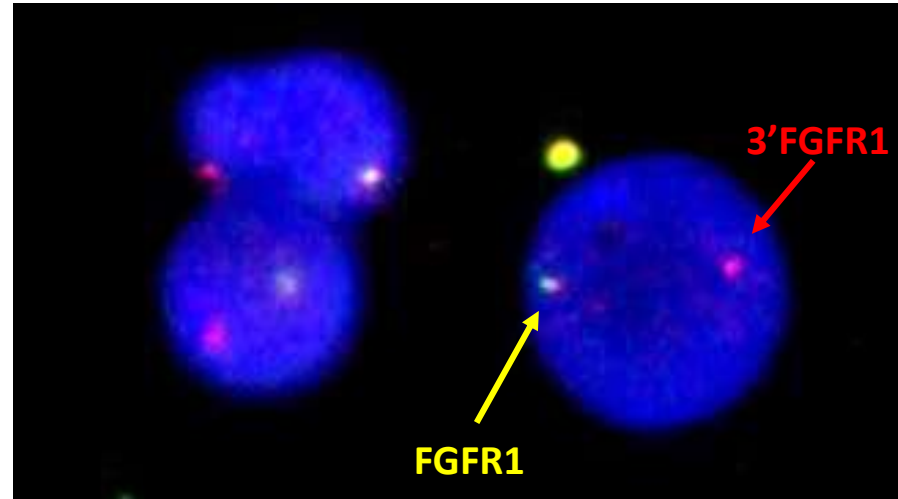
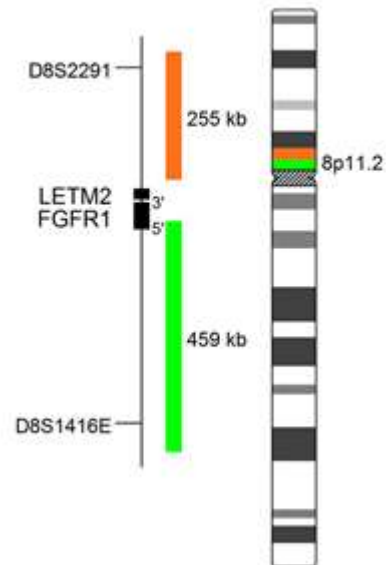
- CMF Monocytes sanguins :

Répartition équilibrée des monocytes

Cytogénétique (29/01/2019) : Caryotype 17/24h



46,XY,t(8;13)(p1?1;q1?2)[23]/47,sl,+15[2]/46,XY[3]



Réarrangement de *FGFR1*

- Perte de la partie 5' centromérique de *FGFR1* (sur le dérivé 8)
- Translocation de la partie 3' télomérique de *FGFR1* sur le dérivé 13

- Absence de transcrit *BCR-ABL1*
- Absence de mutation de *CALR, JAK2*
- Absence de mutation ou duplication de *FLT3*
- Absence de mutation de *CEBPA, NPM1, IDH1* et *IDH2*
- Absence de surexpression *MECOM*
- **Présence du transcrit de fusion *ZMYM2-FGFR1***

Prise en charge et évolution

- Cytoréduction initiale par Hydrea
- 11/02/2019 : Inclusion protocole de traitement par Pemigatinib (inhibiteur de FGFR1)
- Evolution à M3 du Pemigatinib :

	05/2017	06/2018	12/2018	27/05/2019
GB (G/L)	7,6	11	62	11
Hb (g/dL)			12,6	10,2
Plq (G/L)			100	323
PNN (G/L)			21,1	3,29
Ly (G/L)	5,27	8,2	13,6	6,7
Mono (G/L)			6,8	0,45
PNE (G/L)			2,5	0,05
Myélémie			28% (équilibrée)	-

Prise en charge et évolution

- Cytoréduction initiale par Hydrea
- 11/02/2019 : Inclusion protocole de traitement par Pemigatinib (inhibiteur de FGFR1)
- Evolution à M3 du Pemigatinib :

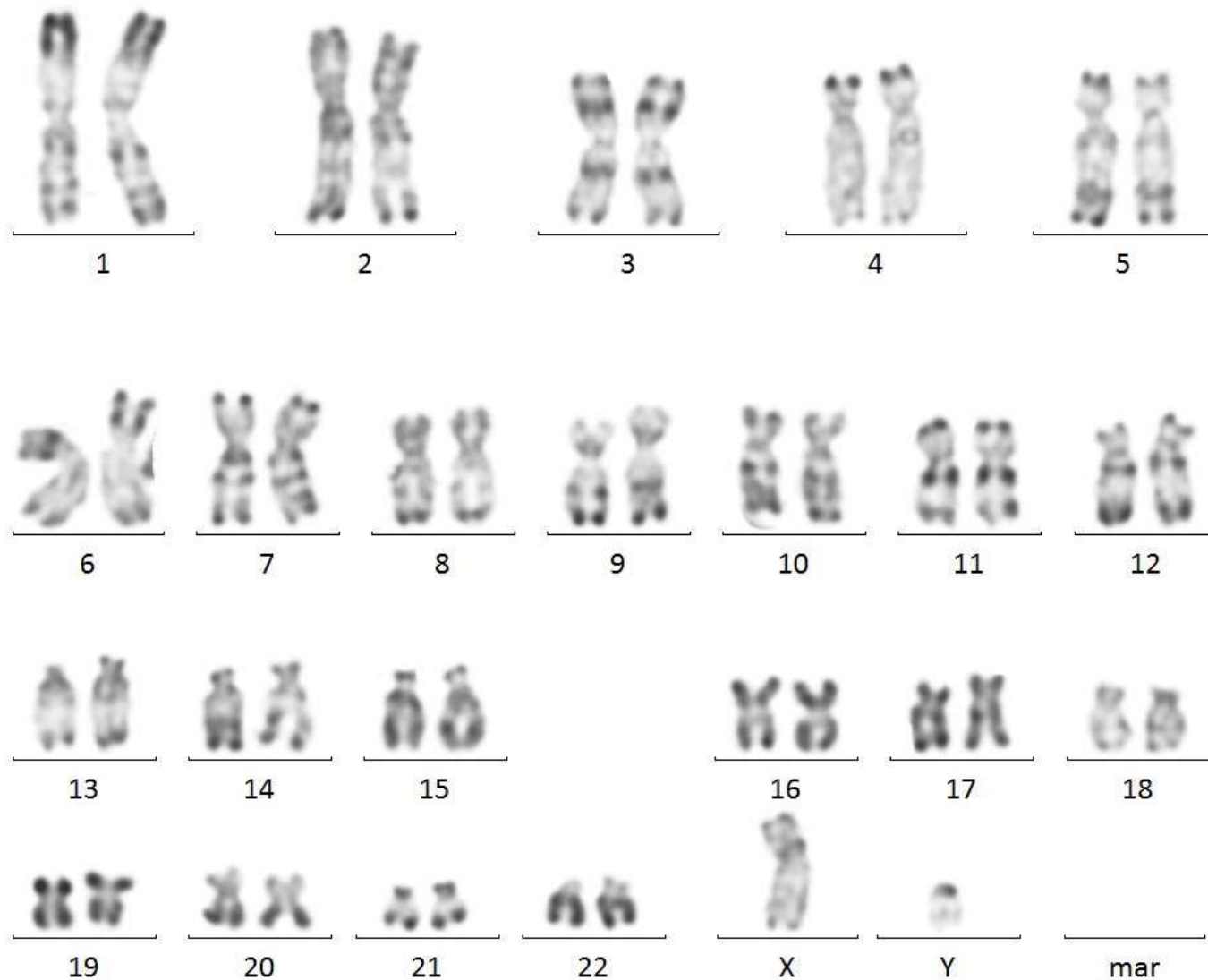
	05/2017	06/2018	12/2018	27/05/2019
GB (G/L)	7,6	11	62	11
Hb (g/dL)			12,6	10,2
Plq (G/L)			100	323
PNN (G/L)			21,1	3,29
Ly (G/L)	5,27	8,2	13,6	6,7
Mono (G/L)			6,8	0,45
PNE (G/L)			2,5	0,05
Myélémie			28% (équilibrée)	-

**Bonne réponse
hématologique du SMP**

Persistance de la LLC

- Myélogramme (27/05/19) :
- Moelle de richesse normale, équilibrée, sans excès de blastes.
- Précurseurs plaquettaires normalement représentés.
- Infiltration lymphocytaire (30%) en rapport avec sa LLC connue.
- Persistance des anomalies de la lignée granuleuse (dégranulation, persistance de la basophilie).

Cytogénétique (27/05/2019) : Caryotype médullaire myéloïde, 17/24h

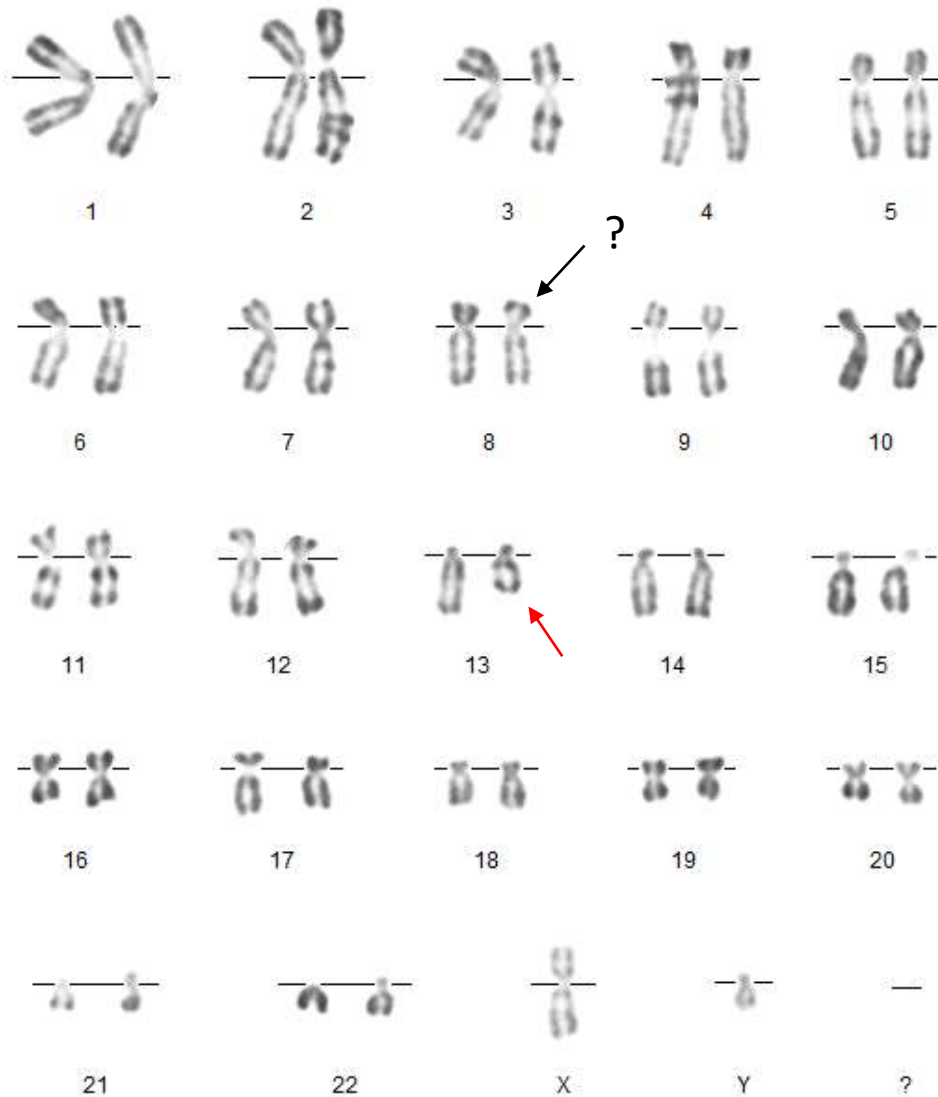


**Bonne réponse
cytogénétique du
SMP**

46,XY[20]

Cytogénétique (27/05/2019) : Caryotype sanguin, 72h+DSP30+IL2

LABORATOIRE de cytogénétique- hôpital Avicenne

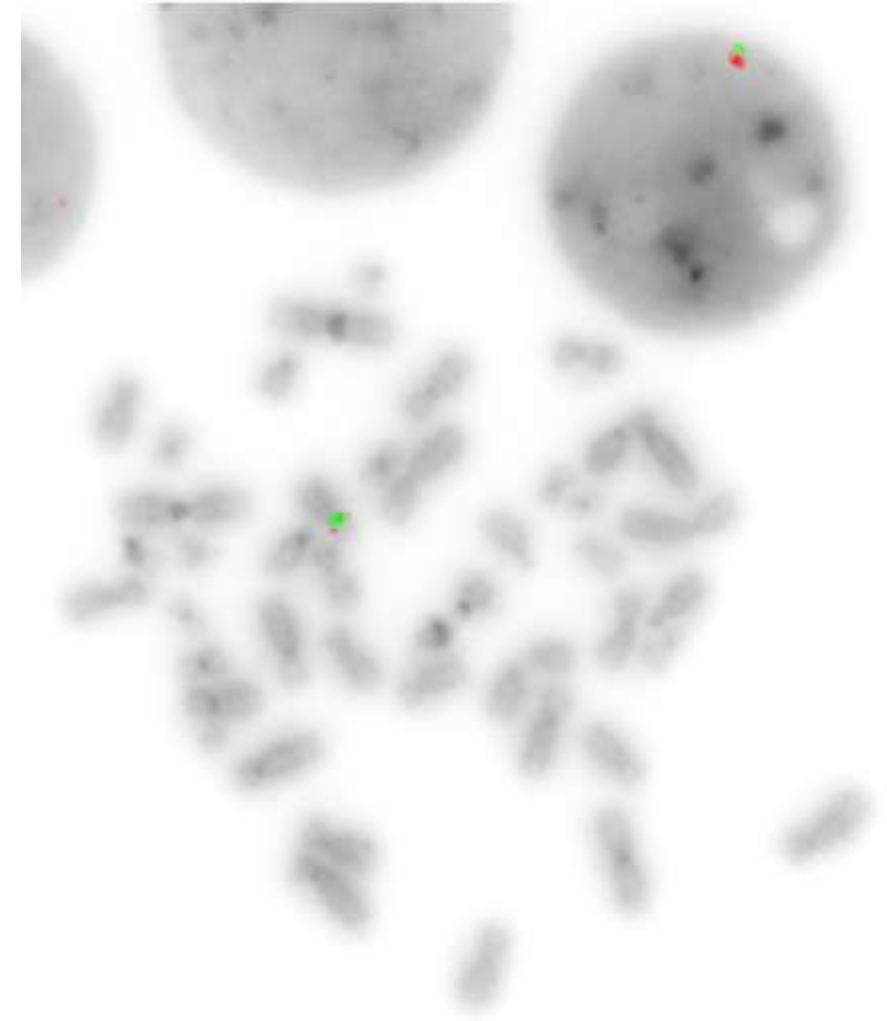
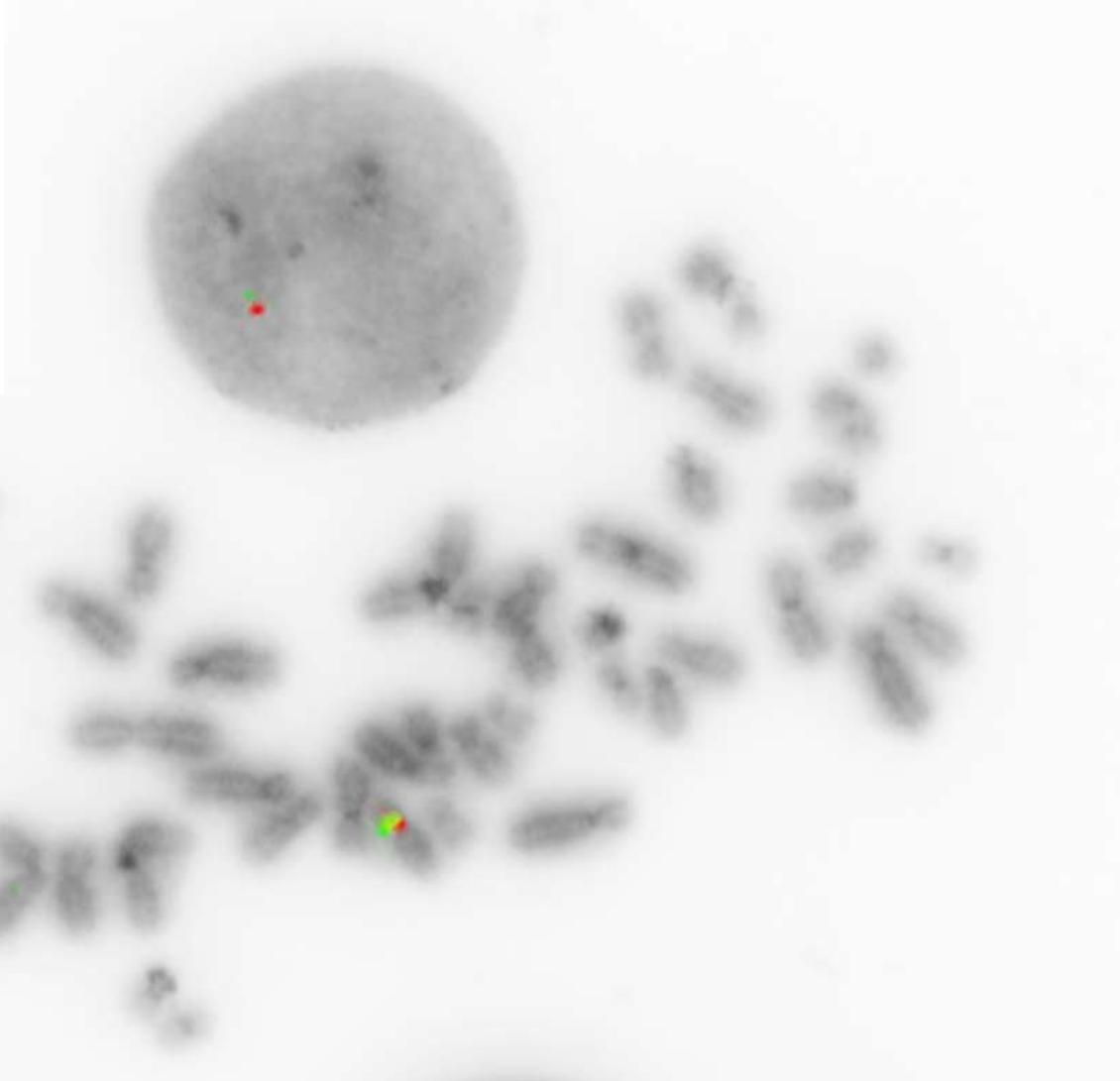
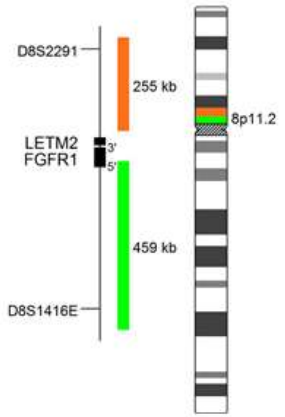


Persistence de la LLC

46,XY,del(13)(q13q22)[14]/46,XY[9]

Dr Virginie ECLACHE

Cytogénétique (27/05/2019) : FISH sur culot 72h+DSP30-IL2



- Absence de délétion des loci 11q22 (ATM) et 17p13 (TP53).
- FGFR1 : Perte d'un signal de FGFR1

Evolution

- 12/06/20 :

Réponse hématologique et cytogénétique depuis mars 2019.

Persistance de la LLC.

6,7	05/2017	06/2018	12/2018	27/05/2019	12/06/20
GB (G/L)	7,6	11	62	11	17
Hb (g/dL)			12,6	10,2	14,6
Plq (G/L)			100	323	115
PNN (G/L)			21,1	3,29	2,21
Ly (G/L)	5,27	8,2	13,6	6,7	14,5
Mono (G/L)			6,8	0,45	0,34
PNE (G/L)			2,5	0,05	0
Myélémie			28% (équilibrée)	-	-

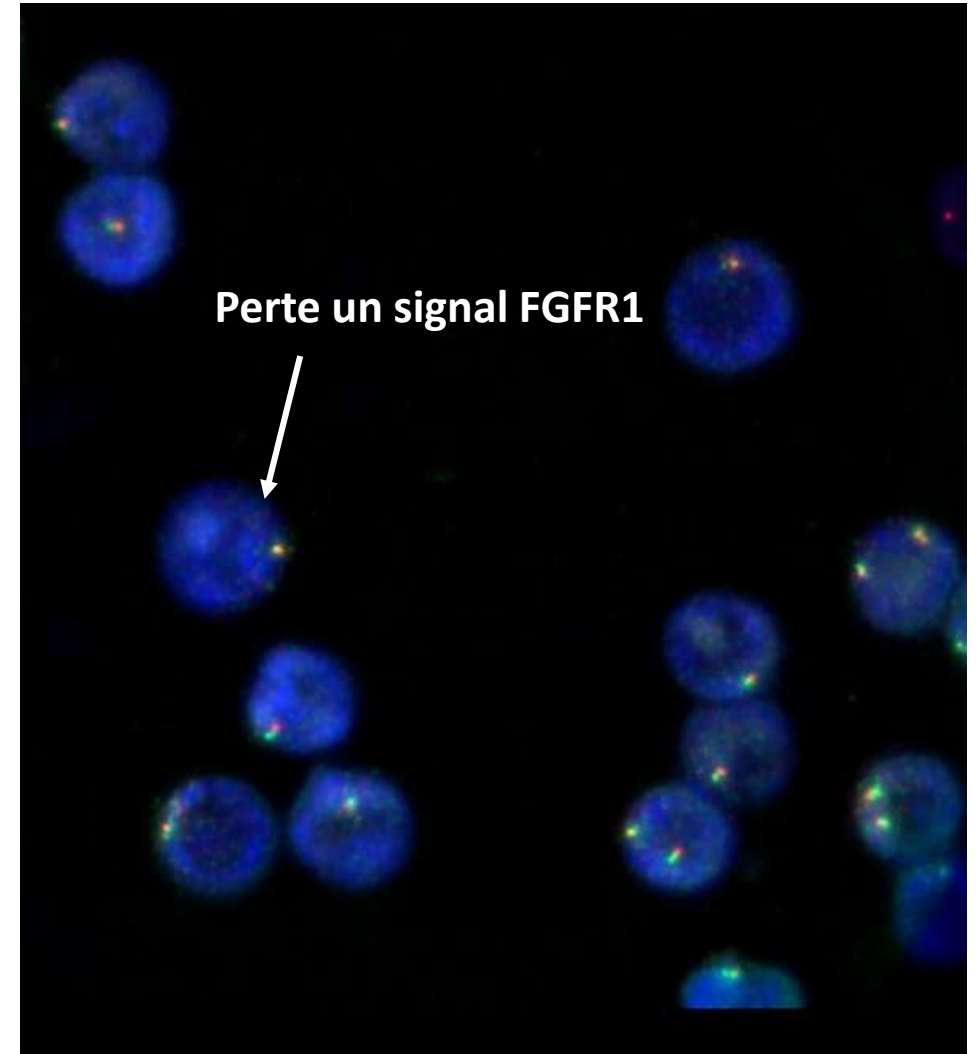
- Myélogramme (12/06/2020) :
- Moelle de richesse moyenne, avec de rares mégacaryocytes.
- Présence de nombreux lymphocytes matures (42%) en rapport avec une infiltration médullaire de sa LLC connue.
- Persistance de rares PNN dégranulés.

- Caryotype : Normal (culture myéloïde 17/24h)
- FISH *FGFR1* :
 - Absence de réarrangement de *FGFR1*
 - Perte d'un signal de *FGFR1* dans 30% des noyaux



Lymphocytes de LLC ?

= Profil de FISH correspondant au résultat obtenu en avril 2019



Conclusion cas clinique

Patient avec 2 néoplasies myéloïde et lymphoïde impliquant *FGFR1* + anomalie du chromosome 13

SMP

- t(8;13)(p11;q12) avec réarrangement atypique de *FGFR1*
- Transcrit de fusion *FGFR1-ZMYM2*

Réponse au traitement anti-FGFR1

LLC

- Absence de réarrangement de *FGFR1*
- Perte mono-allélique *FGFR1* + délétion 13q

Absence de réponse voire expansion de la maladie sous traitement anti-FGFR1

Conclusion cas clinique

Patient avec 2 néoplasies myéloïde et lymphoïde impliquant *FGFR1* + anomalie du chromosome 13

SMP

- t(8;13)(p11;q12) avec réarrangement atypique de *FGFR1*
- Transcrit de fusion *FGFR1-ZMYM2*

Réponse au traitement anti-FGFR1

LLC

- Absence de réarrangement de *FGFR1*
- Perte mono-allélique *FGFR1* + délétion 13q

Absence de réponse voire expansion de la maladie sous traitement anti-FGFR1



Lien entre les deux pathologies ?

Anomalie de la CSH ?

Quelle anomalie est survenue en premier ?

Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec réarrangement de FGFR1 : revue bibliographique

LEUKEMIA & LYMPHOMA
2018, VOL. 59, NO. 7, 1672–1676
<https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1397663>



ORIGINAL ARTICLE: RESEARCH



Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

Paolo Strati^a, Guilin Tang^b, Dzifa Y. Duose^c, Saradhi Mallampati^b, Rajyalakshmi Luthra^b, Keyur P. Patel^b, Mohammad Hussaini^c, Abu-Sayeeef Mirza^c, Rami S. Komrokji^c, Stephen Oh^d, John Mascarenhas^e, Vesna Najfeld^f, Vivek Subbiah^g , Hagop Kantarjian^a, Guillermo Garcia-Manero^a, Srdan Verstovsek^a and Naval Daver^a

^aDepartment of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ^bDepartment of Hematopathology The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ^cDepartment of Malignant Hematology, H Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA; ^dDepartment of Hematology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA; ^eDepartment of Hematology/Oncology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ^fDepartment of Pathology Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ^gDepartment of Investigational Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

17 patients avec
réarrangement de
FGFR1

LEUKEMIA & LYMPHOMA
2018, VOL. 59, NO. 7, 1520–1522
<https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1429607>



COMMENTARY



FGFR1 rearranged hematological neoplasms – molecularly defined and clinically heterogeneous

Mrinal M. Patnaik^a , Rhett P. Ketterling^b and Ayalew Tefferi^a

^aDepartment of Internal Medicine, Mayo Clinic, MN, USA; ^bDepartment of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, MN, USA

Revue bibliographique
des cas publiés
65 cas

Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec réarrangement de FGFR1 : revue bibliographique

LEUKEMIA & LYMPHOMA
2018, VOL. 59, NO. 7, 1672–1676
<https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1397663>



ORIGINAL ARTICLE: RESEARCH



Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

Paolo Strati^a, Guilin Tang^b, Dzifa Y. Duose^c, Saradhi Mallampati^b, Rajyalakshmi Luthra^b, Keyur P. Patel^b, Mohammad Hussaini^c, Abu-Sayef Mirza^c, Rami S. Komrokji^c, Stephen Oh^d, John Mascarenhas^e, Vesna Najfeld^f, Vivek Subbiah^g, Hagop Kantarjian^a, Guillermo Garcia-Manero^a, Srdan Verstovsek^a and Naval Daver^a

^aDepartment of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ^bDepartment of Hematopathology The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ^cDepartment of Malignant Hematology, H Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA; ^dDepartment of Hematology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA; ^eDepartment of Hematology/Oncology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ^fDepartment of Pathology Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ^gDepartment of Investigational Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

LEUKEMIA & LYMPHOMA
2018, VOL. 59, NO. 7, 1520–1522
<https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1429607>



COMMENTARY



FGFR1 rearranged hematological neoplasms – molecularly defined and clinically heterogeneous

Mrinal M. Patnaik^a, Rhett P. Ketterling^b and Ayalew Tefferi^a

^aDepartment of Internal Medicine, Mayo Clinic, MN, USA; ^bDepartment of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, MN, USA

Table 2. Treatment characteristics.

Diagnosis	Karyotype
AML	46,XY,t(8;9)(p21;p22) [19]
AML	46,XX,t(8;22)(p11.2; q11.2) [20]
B-ALL	46,XY,t(8;13)(p12;q11.2) [20]
B-ALL	47 ~ 48,XX,+der(8)r(8;?)(p21.1q13;?), +der(8)[cp18]/46,XX[2]
B-ALL	46,XX,t(8;22)(p11;q11)[5]/80 ~ 83,XXXX,del(1)(p22p36), +del(1)(p22p36), -3,-4,-8,t(8;22)(p11;q11)x2,-9,-9,-9,i(9)(q10),-11,-16,-18,-20,-21[cp15]
Biphenotypic-AL	46,XY,t(8;13)(p11.2;q12)[6]/47,idem,+21[2]/46,XY[12]
CEL	46,XX,t(6;8)(q27;p11.23)[20]
CEL	46,XY,t(8;9)(p11.2;q33)[20]
MPN	46,XX,t(8;22)(p21;q13)[20]
MPN	46,XX,t(6;8)(q27;p11.23)[20]
MPN and B-ALL	46,XX,t(8;22)(p11.2;q11.2)[20]
MPN and B-ALL	46,XX,t(8;22)(p11.2;q11.2)[7]/46,XX[13]
MPN and T-LL	46,XX,t(8;13)(p11.2;q12)[15]/46,XY[5]
MPN and T-LL	46,XY,t(8;13)(p11.2;q12)[19]/46,XY[1]
MPN and T-LL	46,XY,t(8;13)(p11.2;q12)[15]/47,idem,+21[3]/46,XY[2]
MPN and T-LL	46,XY,t(8;13)(p12;q11.2)[20]
T-LL	46,XX,t(8;13)(p12;q11.2)[20]

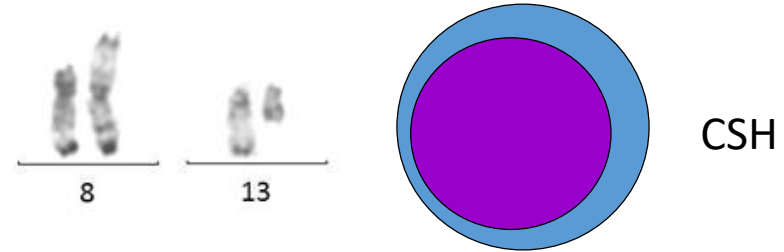
LA
NPM
LA + NPM

→ 0 cas de LLC

Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



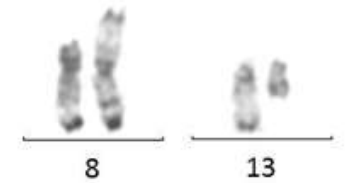
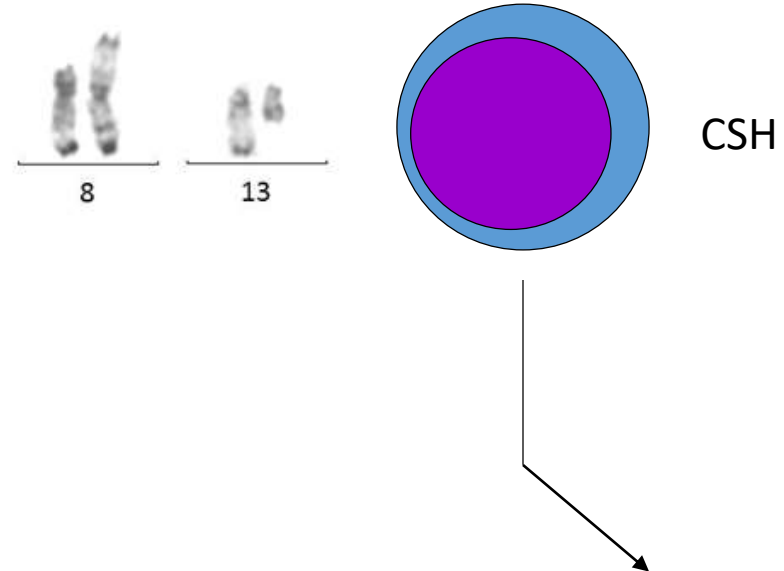
t(8;13)(p11;q12) initiale dans la CSH



Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



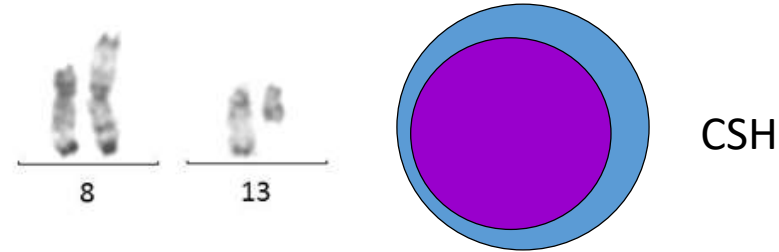
t(8;13)(p11;q12) initiale dans la CSH



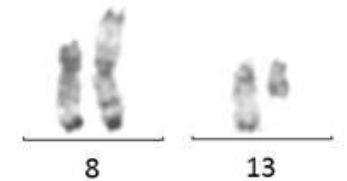
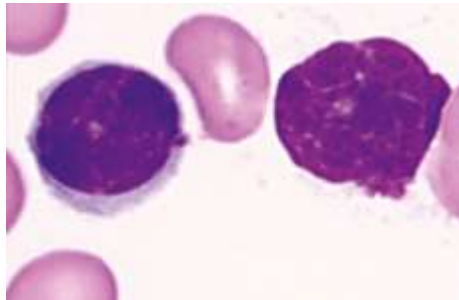
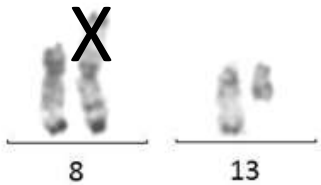
Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



$t(8;13)(p11;q12)$ initiale dans la CSH puis remaniement du der(8) entraînant une $del(13)q$ dans les lymphocytes



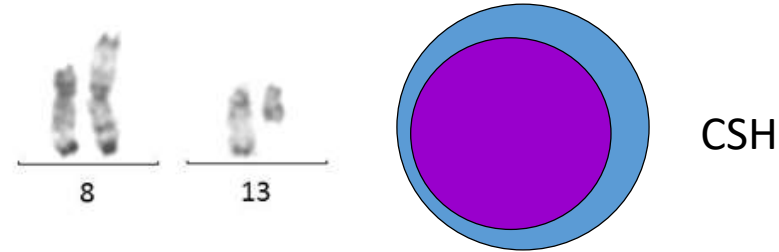
Remaniement du der(8) entraînant une $del(13)q$ dans les lymphocytes



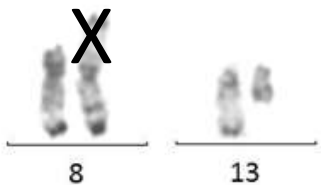
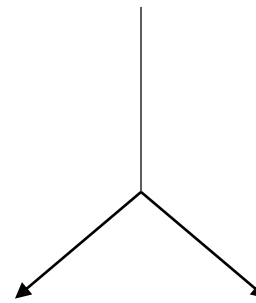
Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



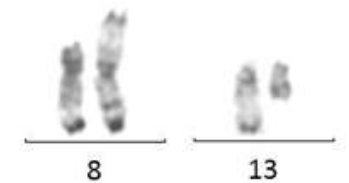
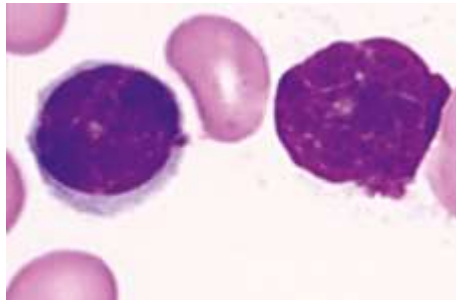
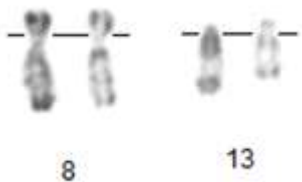
$t(8;13)(p11;q12)$ initiale dans la CSH puis remaniement du der(8) entraînant une $del(13)q$ dans les lymphocytes



Remaniement du der(8) entraînant une $del(13)q$ dans les lymphocytes



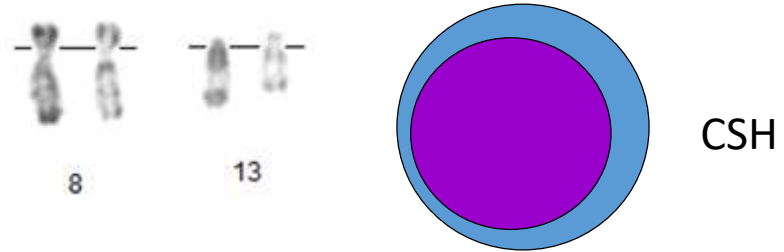
≠



Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



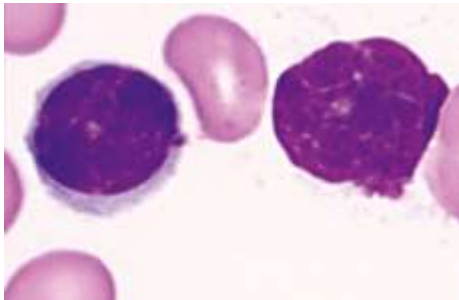
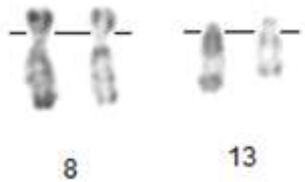
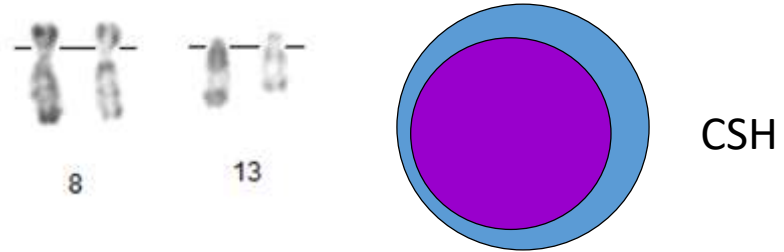
del(13)q initiale dans la CSH



Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



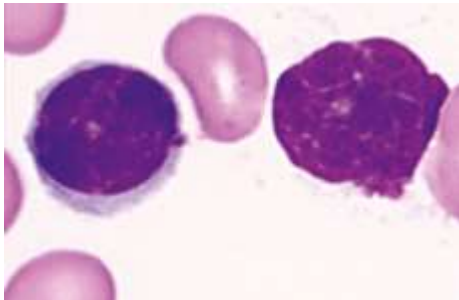
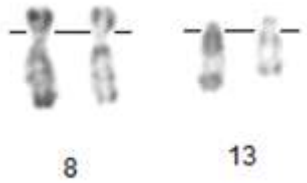
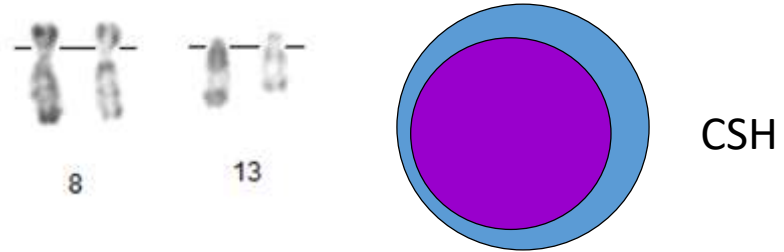
del(13)q initiale dans la CSH



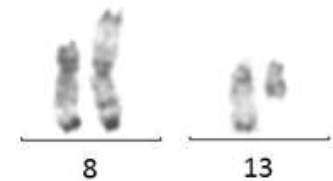
Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



del(13)q initiale dans la CSH



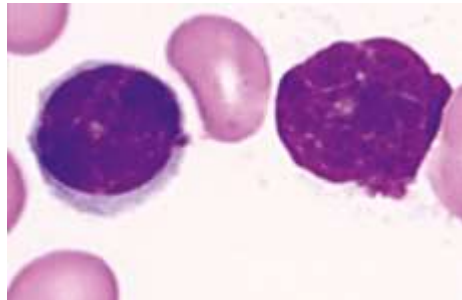
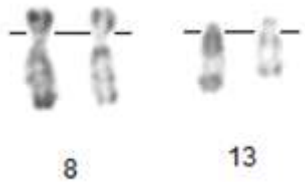
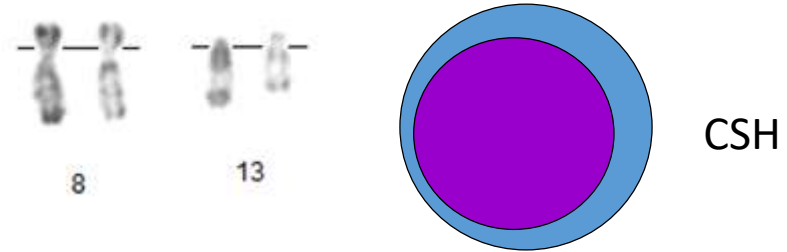
t(8;13) secondaire dans les
cellules myéloïdes



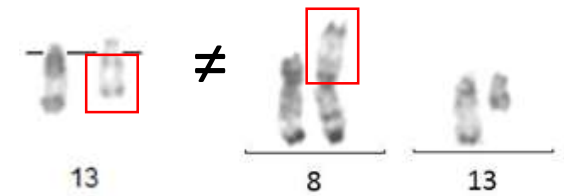
Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques



del(13)q initiale dans la CSH



t(8;13) secondaire dans les
cellules myéloïdes

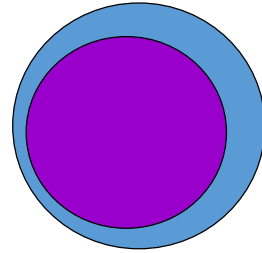


Pas de del(13)q identifiée au
diagnostic en FISH

Pathologies liées ? Hypothèses mécanistiques

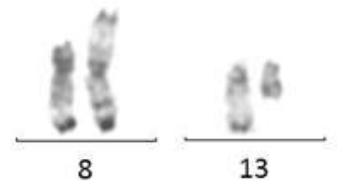
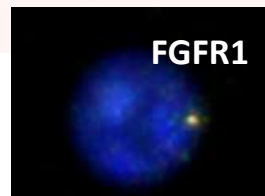
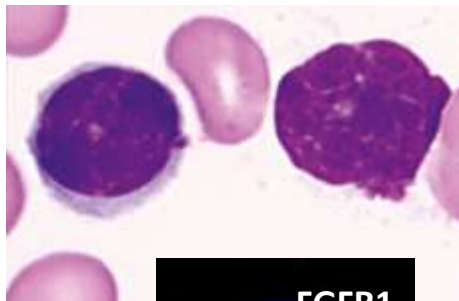
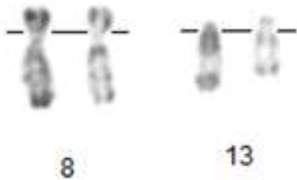
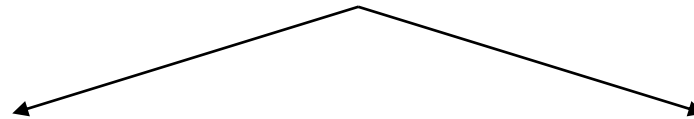


Anomalie du 8p en lien avec une fragilité = point commun initiateur ?



CSH

Anomalies différentes entre le clone myéloïde et le clone lymphoïde mais communes aux 2 pathologies (et pas observées dans les LLC habituellement).





Hypothèses mécanistiques ?

Cas similaires ?