

SMD-EB2 avec translocation cryptique

Journée du GFCH – 03/06/2021

Giulia TUEUR – AHU – Laboratoire d'hématologie

Hôpital Saint-Louis, Paris

Jeune fille de 14 ans

- **Octobre 2013** : Diagnostic de syndrome myélodysplasique avec excès de blastes de type 2.
 - Myélogramme : 12 % de blastes myéloïdes
 - Biologie moléculaire *GATA2*, *FLT3*, *NPM1* et *NRAS* non mutés

Traitement selon protocole ELAM02.

- **Avril 2014** : Allogreffe 10/10^e phéno-identique.

Suites de greffe simples avec absence de réplication virale hormis une cystite à BK virus, pas de GVH.

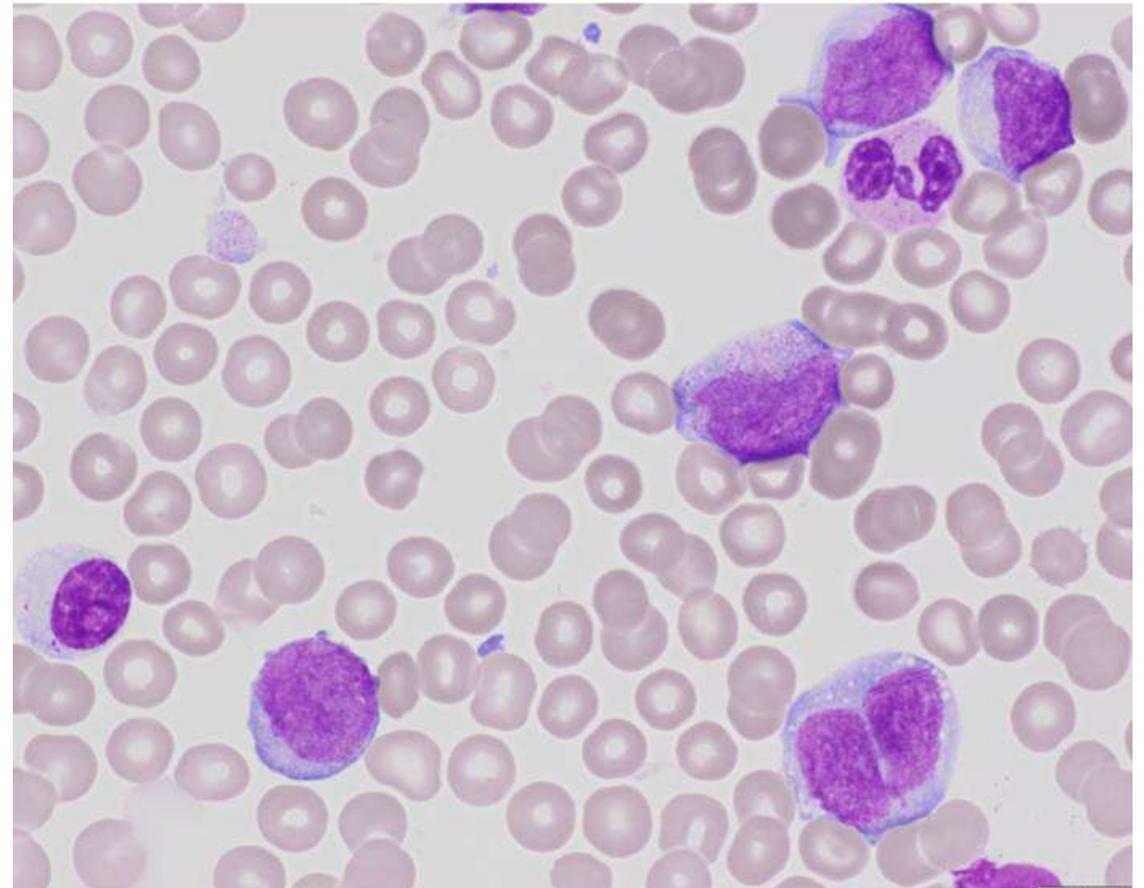
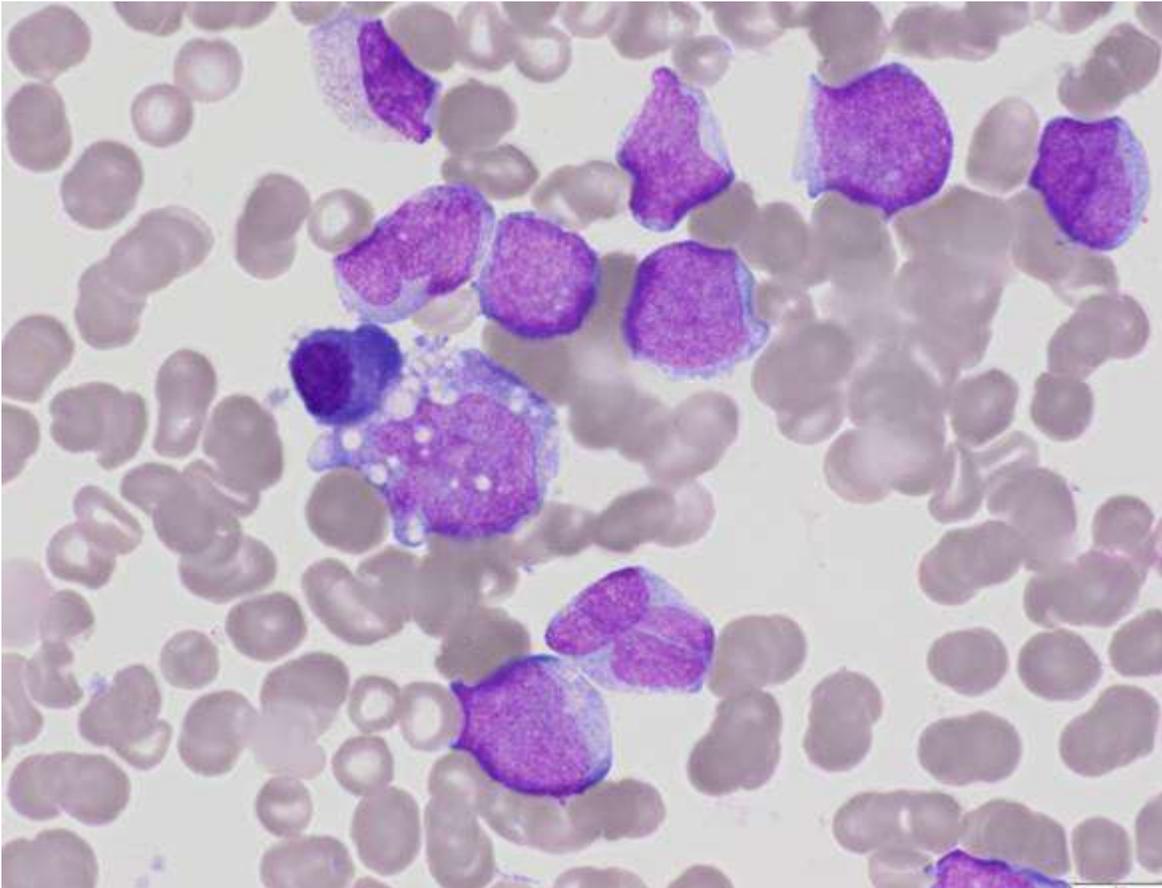
Cas clinique : cytogénétique au diagnostic

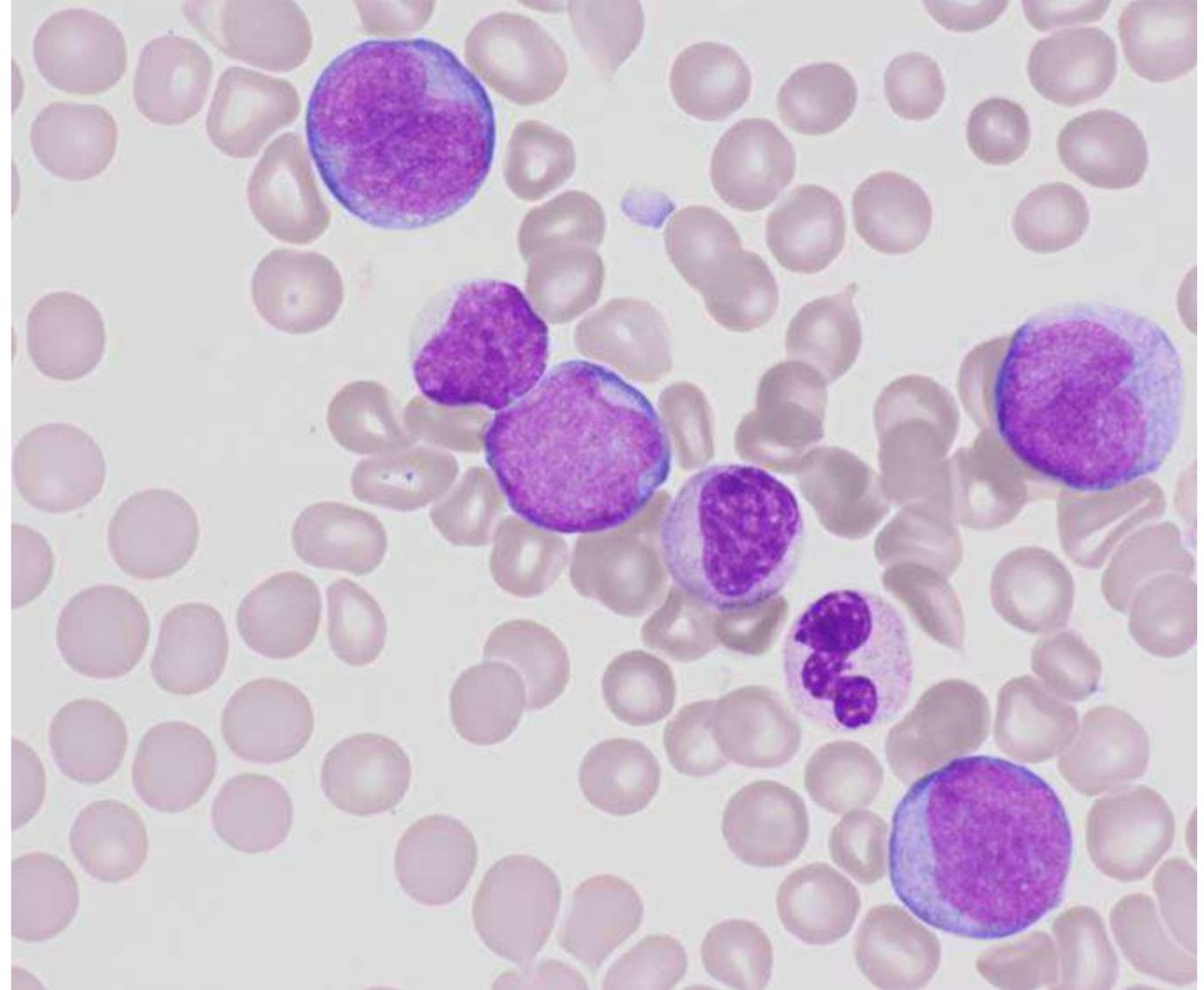
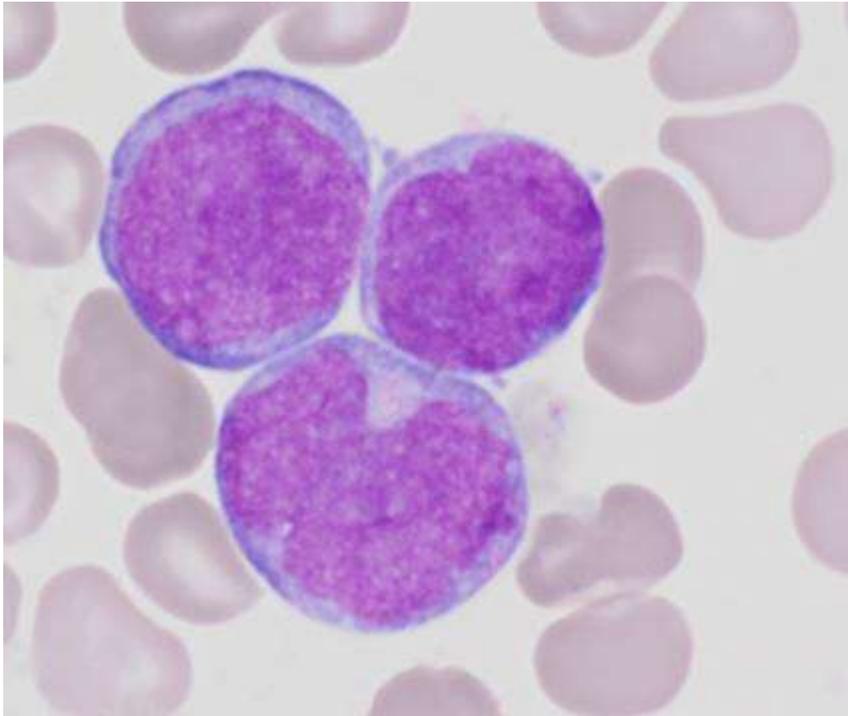
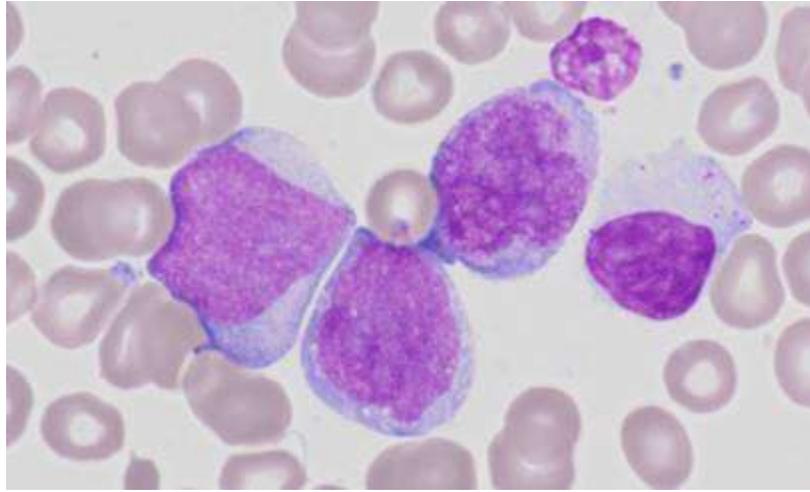
Laboratoire de cytogénétique, Hôpital Saint-Antoine
Drs C. Bilhou-Nabéra, N. Abermil et H. Guermouche



46,XX[20]

- Juillet 2016 :
 - Métrorragies, thrombopénie
 - Myélogramme 26/07/2016 : 57% de blastes myéloïdes





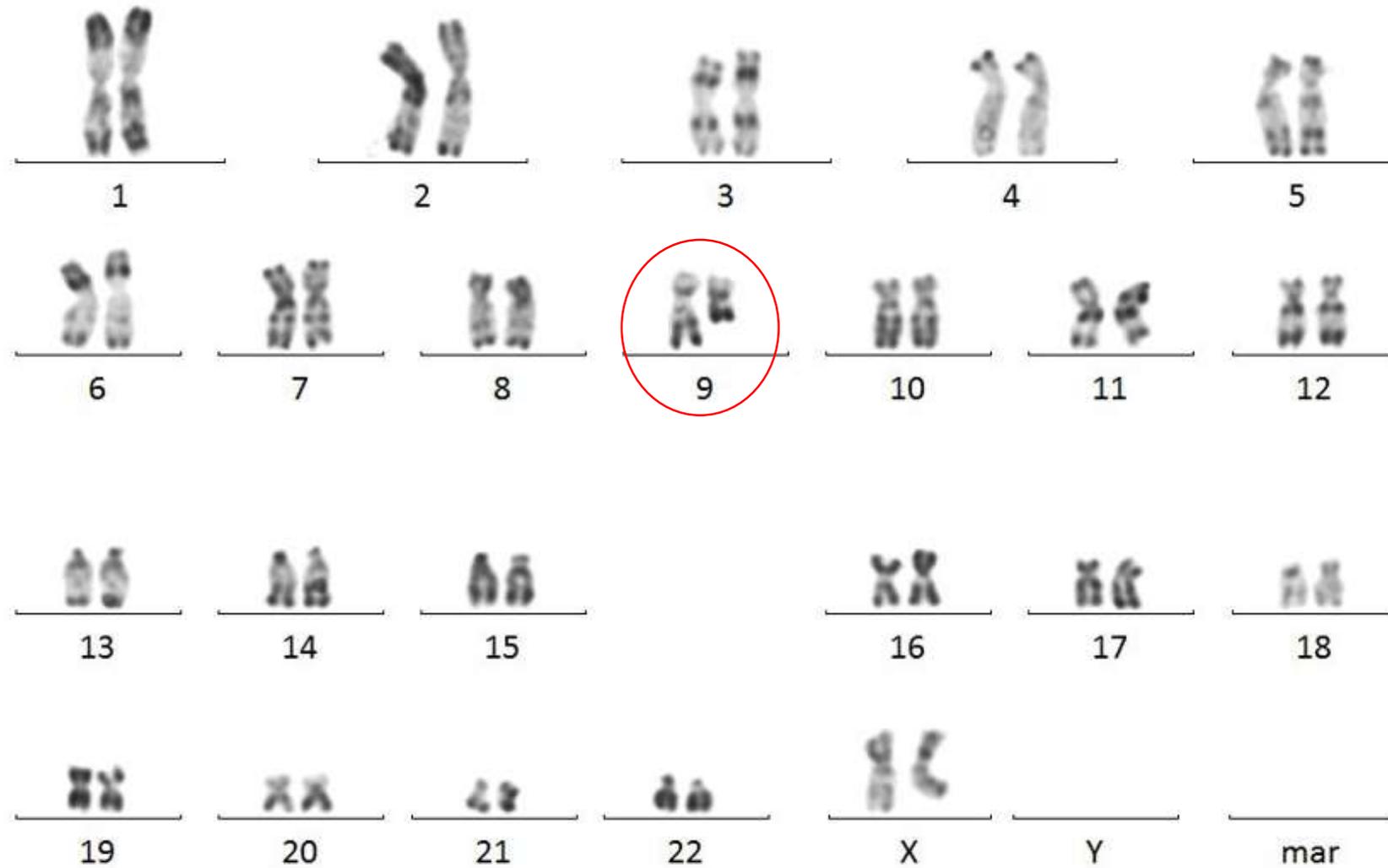
- Juillet 2016 :

Présence de chloromes sous cutanés disséminés, mammaires et périnéo-vaginaux.

TEP scan :

- Lésions hyper métaboliques ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques
- Nodules mammaires bilatéraux, sous cutanés, musculaires, digestifs, utérins, vaginaux et ostéo-médullaires diffus.

Cas clinique : cytogénétique à la rechute n°1



46,XX,del(9)(q2?2q3?3)[21]

- Juillet 2016 à décembre 2019 :

- Traitement par protocole FLAG (fludarabine + cytarabine + G-CSF) + IDA + MYLOTARG (+/- 2ème greffe non apparentée) dans le cadre d'une prise en charge curative.
- Administration de DLI devant la persistance de lésions extra-médullaires.
- Persistance/progression des lésions motivant l'ajout de VIDAZA.
- ➔ Absence d'efficacité : rattrapage par Aracytine sous-cutanée + vénetoclax

Arrêt des traitements en décembre 2019

- Juin 2020 :

- Nouvelle évolution cutanée

- Chimiothérapie ambulatoire par étoposide : sans efficacité

- AraC + idarubicine PO en octobre 2020 : toxicité hémato +++

Décision inclusion plan France Médecine Génomique (SeqOIA) pour recherche de cibles thérapeutiques.

- SeqOIA :
 - Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
 - Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

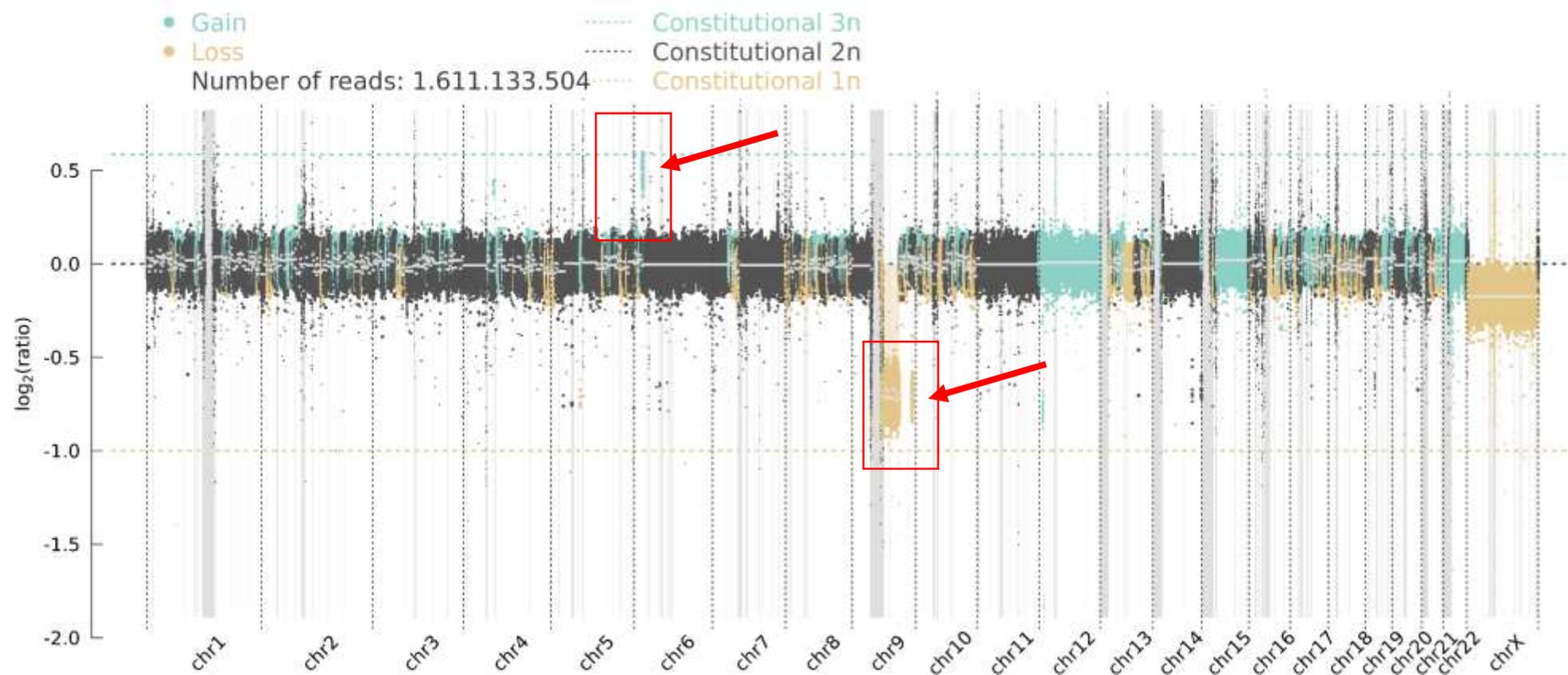
- SeqOIA :

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

Gène	Nomenclature codante	VAF	Classification
NRAS	c.35G>C p.(Gly12Ala)	36%	Pathogène
WT1	c.1131_1138dupTCTTGT AC p.(Arg380fs)	42%	Pathogène
BRAF	c.1742A>T p.(Asn581Ile)	37%	Probablement pathogène
<i>CNTNAP2</i>	c.2717G>A p.(Arg906His)	38%	Variant de signification indéterminée (VUS)
<i>MYC</i>	c.327dupC p.(Ser110fs)	37%	VUS
<i>STAT5A</i>	c.188G>C p.(Gly63Ala)	36%	VUS
<i>PLCB2</i>	c.2779C>G p.(Leu927Val)	38%	VUS

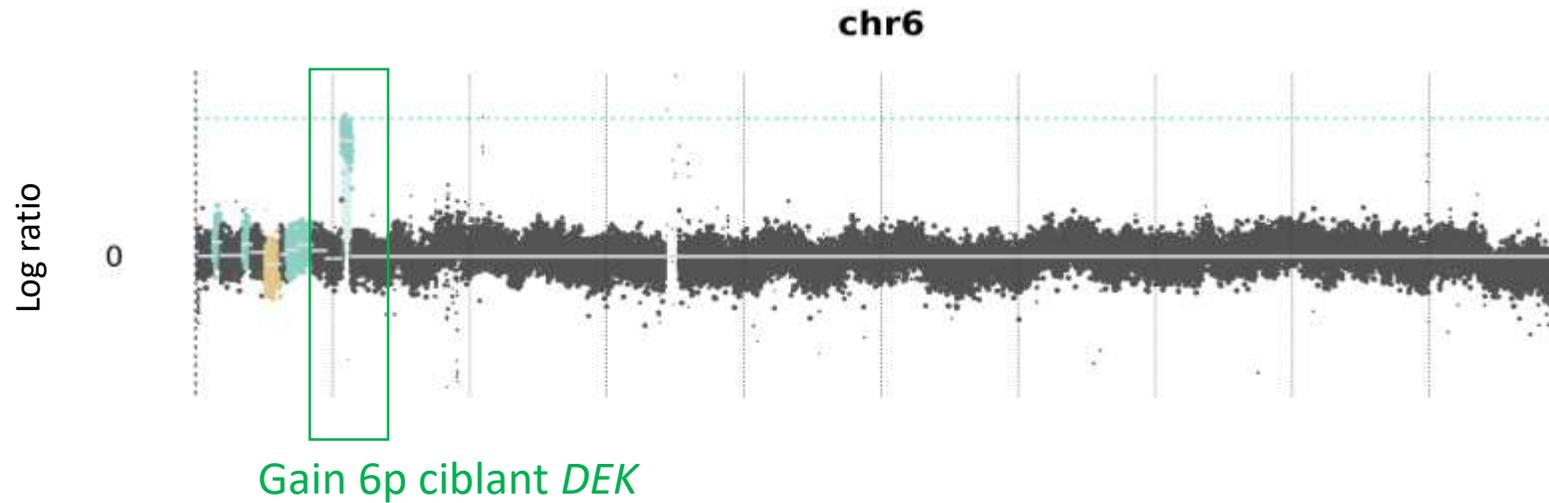
- SeqOIA :

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal



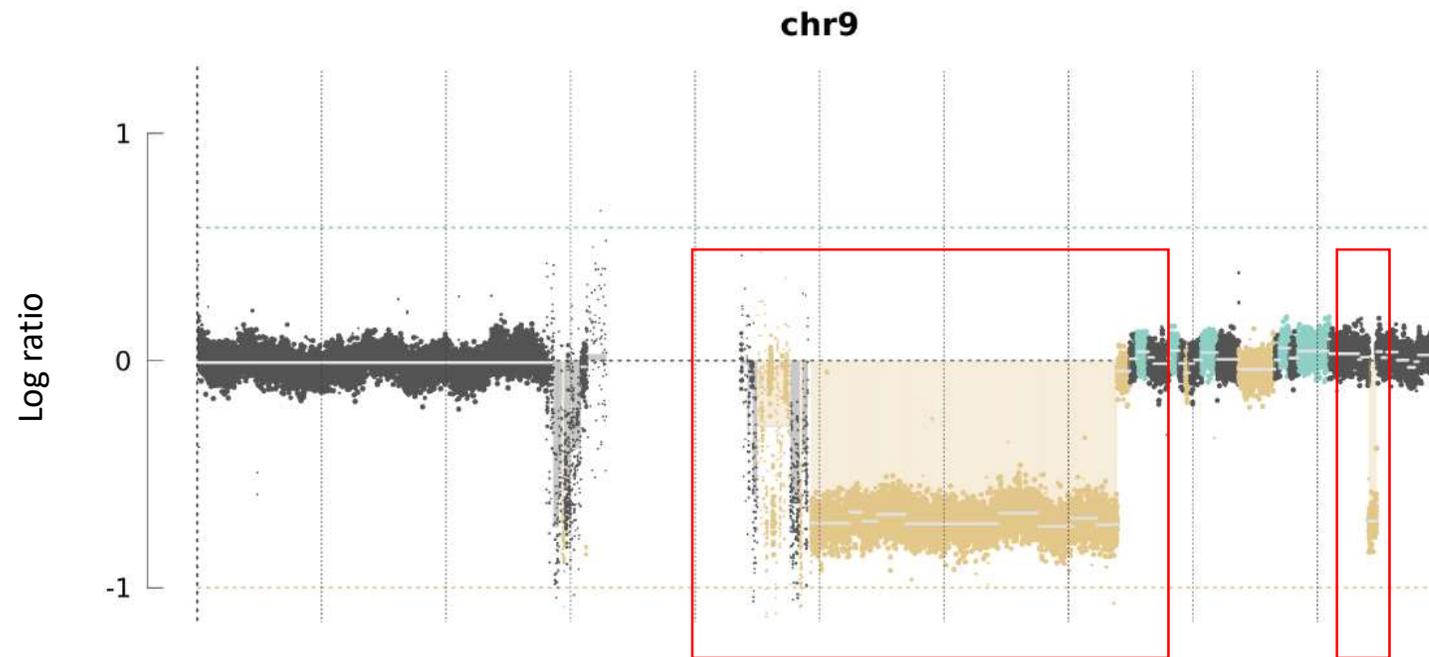
- SeqOIA :

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal



- SeqOIA :

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

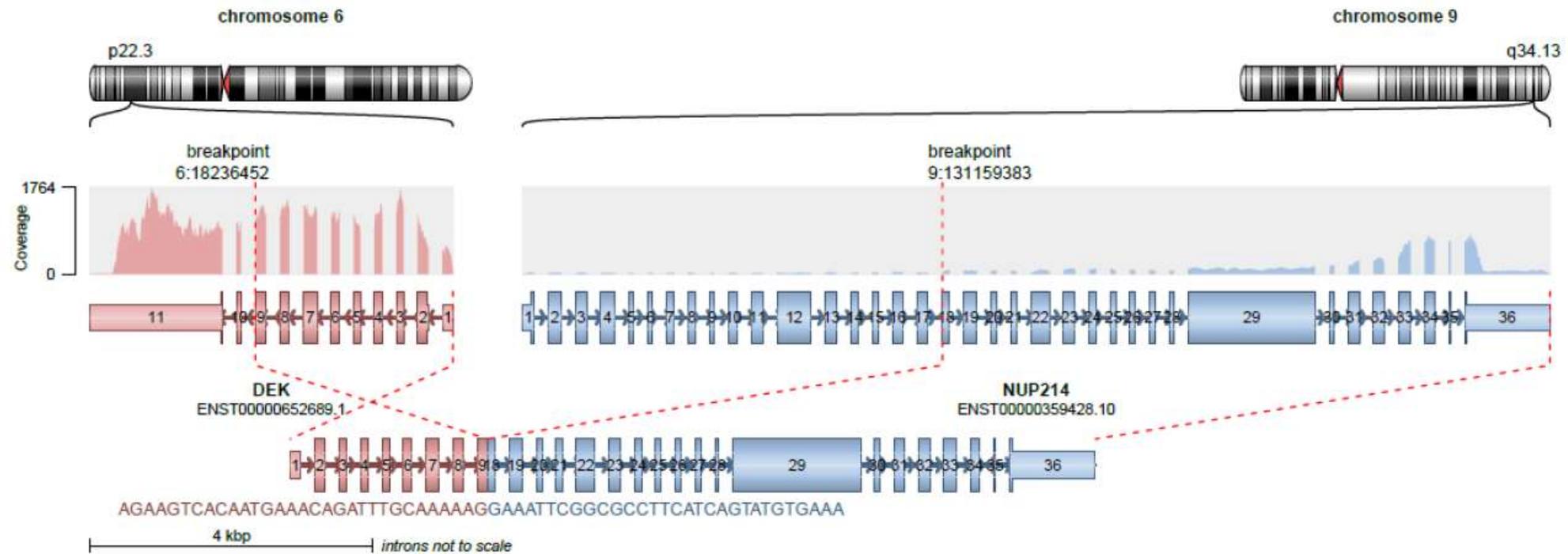


Large délétion 9q vue au caryotype

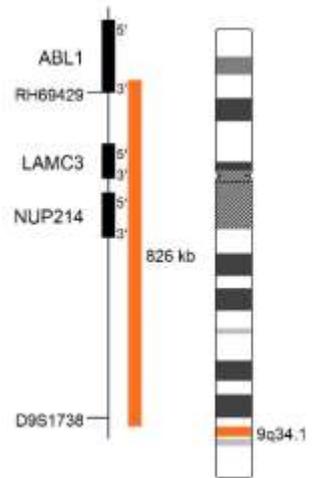
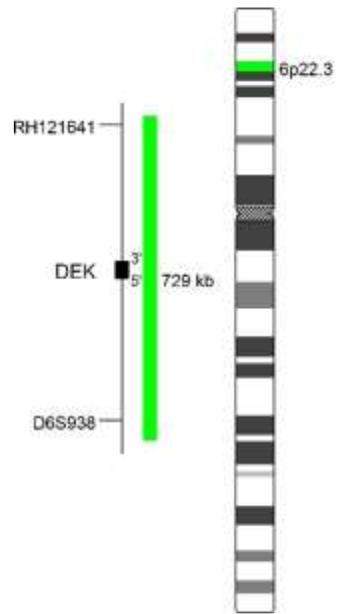
Délétion 9q ciblant *NUP214*

- SeqOIA :

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal



FISH rétrospective : diagnostic (octobre 2013)

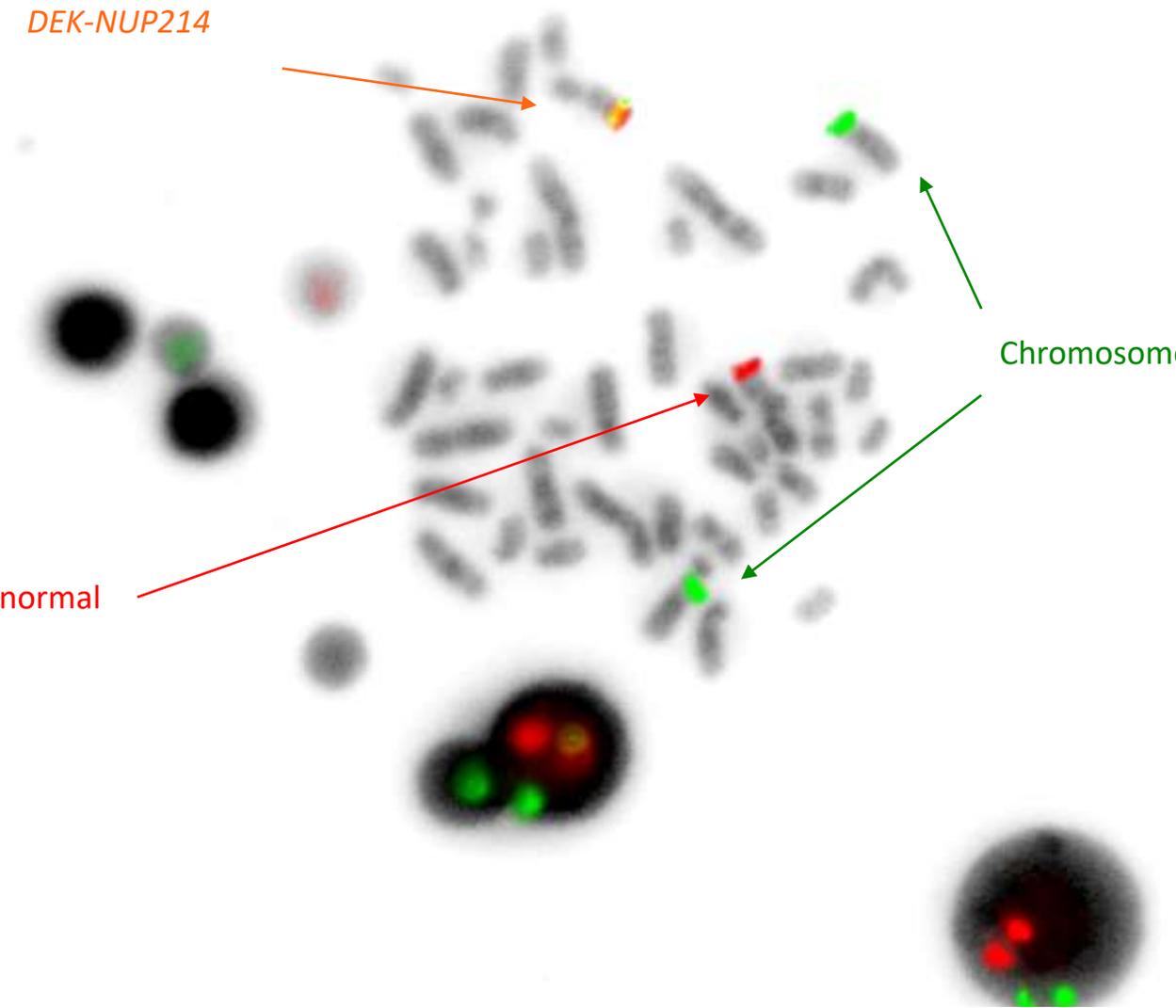


v10.1

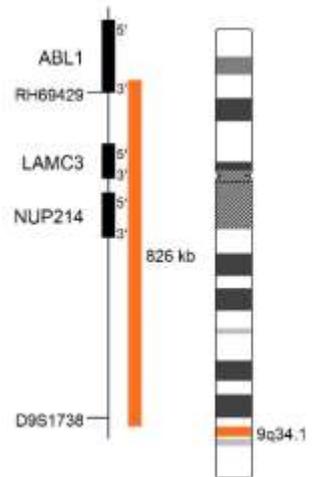
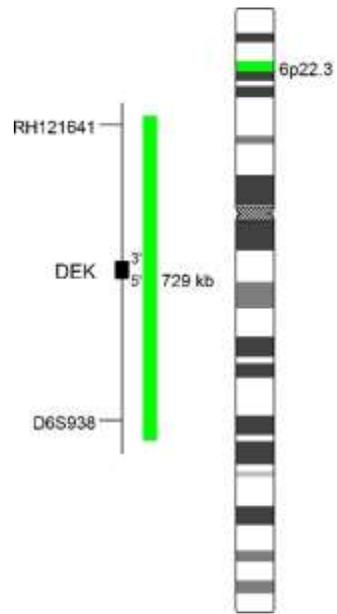
Dérivé 9 avec fusion cryptique
DEK-NUP214

Chromosome 9 normal

Chromosomes 6 normaux



FISH rétrospective : rechute (juillet 2016)

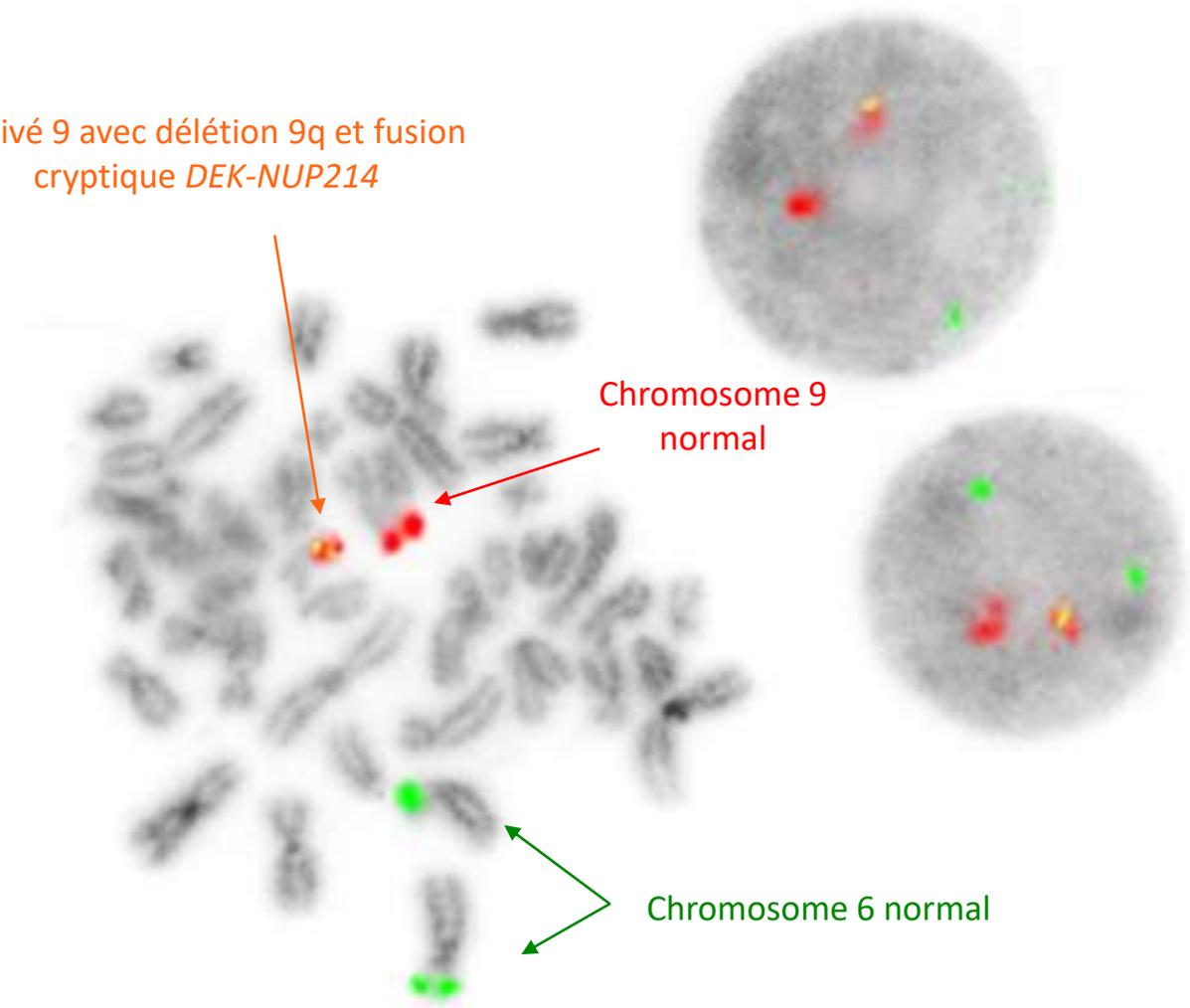


v10.1

Dérivé 9 avec délétion 9q et fusion cryptique *DEK-NUP214*

Chromosome 9 normal

Chromosome 6 normal



- **SeqOIA :**

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

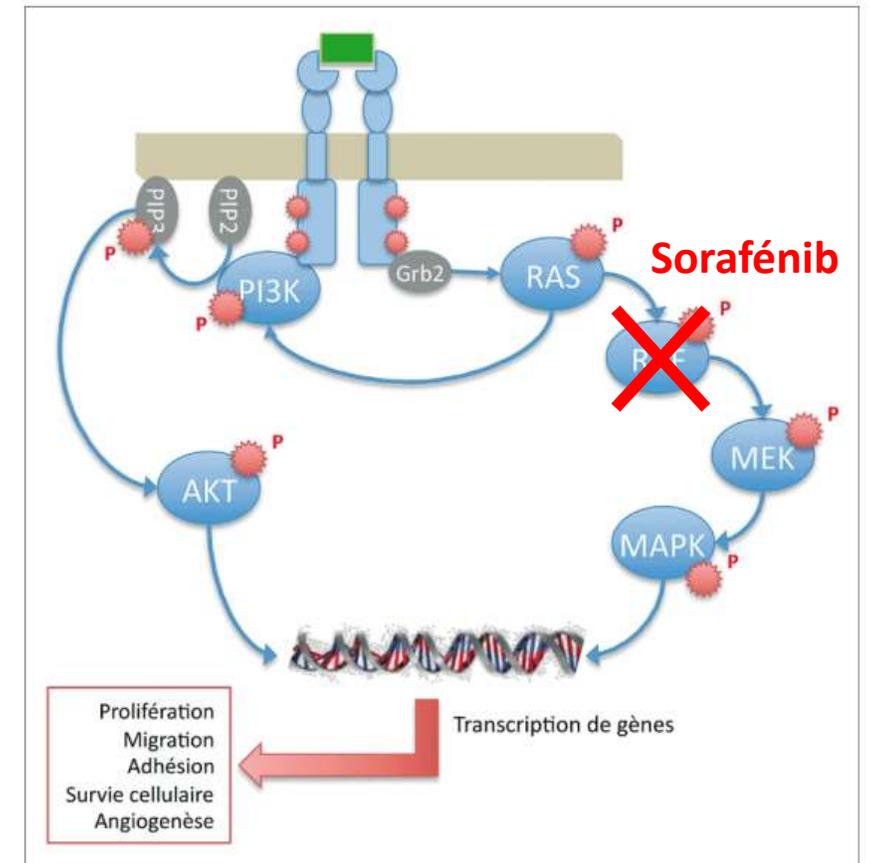
RCP d'aval SeqOIA :

Propositions de molécules :

- **Sorafénib**

- Inhibiteur multi-kinases (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3 VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β)

Niveau de preuve 3B : preuve clinique que le biomarqueur prédit la réponse mais ni la molécule, ni le biomarqueur ne sont approuvés dans l'indication



- SeqOIA :

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

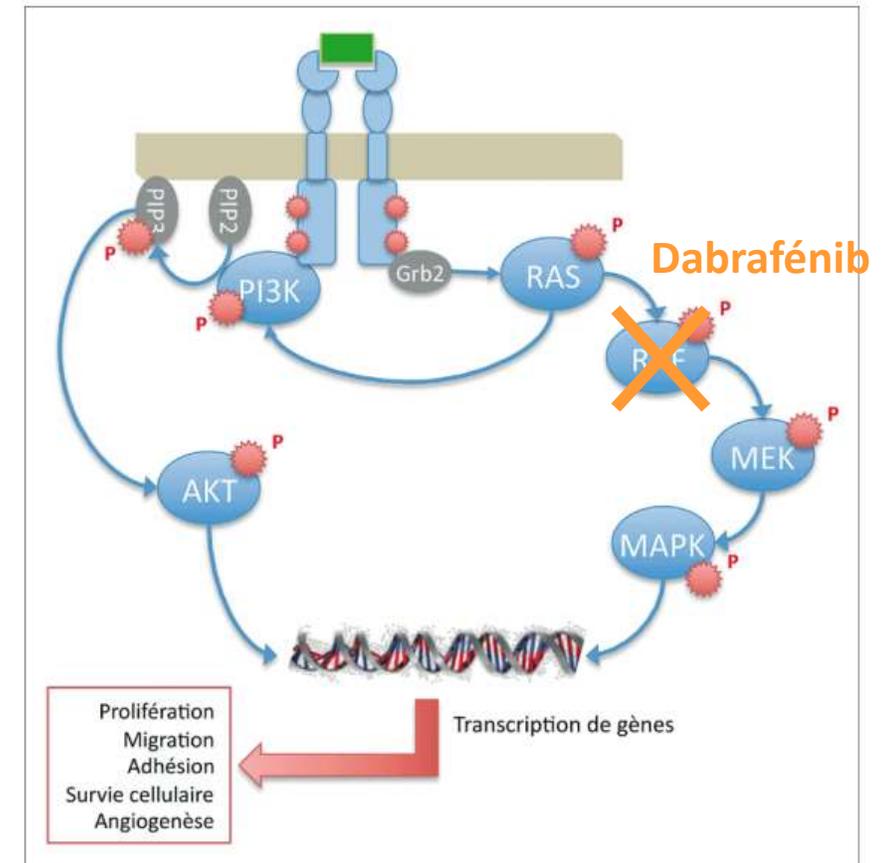
RCP d'aval SeqOIA :

Propositions de molécules :

- **Dabrafénib**

- Inhibiteur de BRAF

Niveau de preuve 4 : preuve biologique que le biomarqueur prédit la réponse mais ni la molécule, ni le biomarqueur ne sont approuvés dans l'indication



- **SeqOIA :**

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

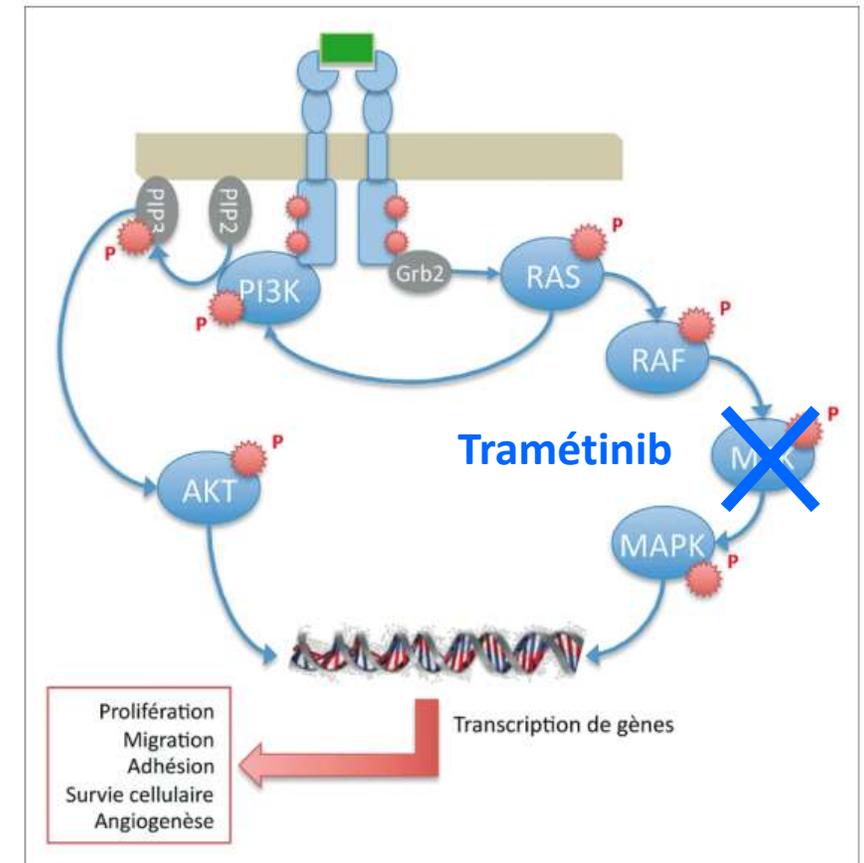
RCP d'aval SeqOIA :

Propositions de molécules :

- **Tramétinib**

- Inhibiteur de MEK

Niveau de preuve 4 : preuve biologique que le biomarqueur prédit la réponse mais ni la molécule, ni le biomarqueur ne sont approuvés dans l'indication



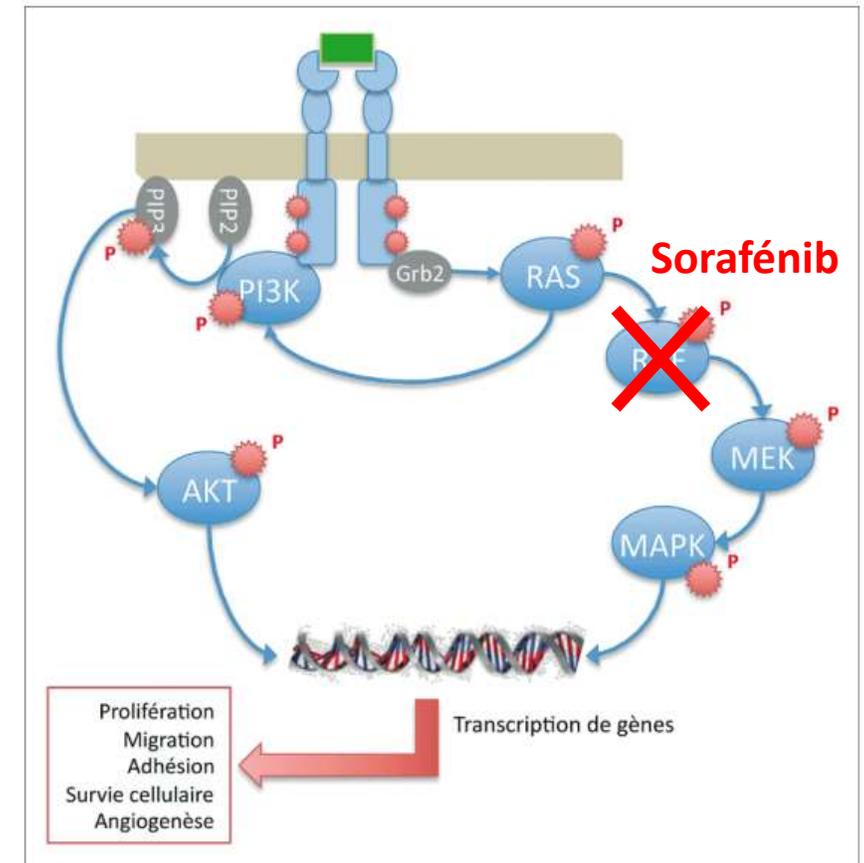
- **SeqOIA :**

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

RCP d'aval SeqOIA :

Propositions de traitement :

- **Sorafénib seul**



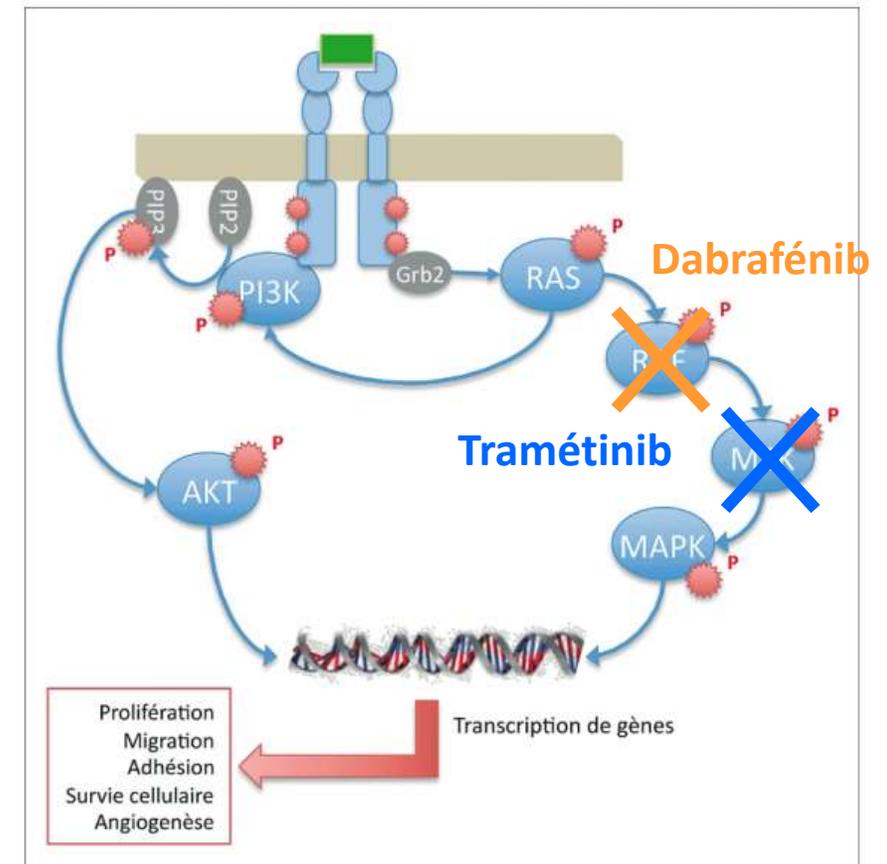
- SeqOIA :

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

RCP d'aval SeqOIA :

Propositions de traitement :

- **Sorafénib seul**
- Combinaison **dabrafénib** + **tramétinib**



Research Paper

Non-V600 BRAF mutations recurrently found in lung cancer predict sensitivity to the combination of Trametinib and Dabrafenib

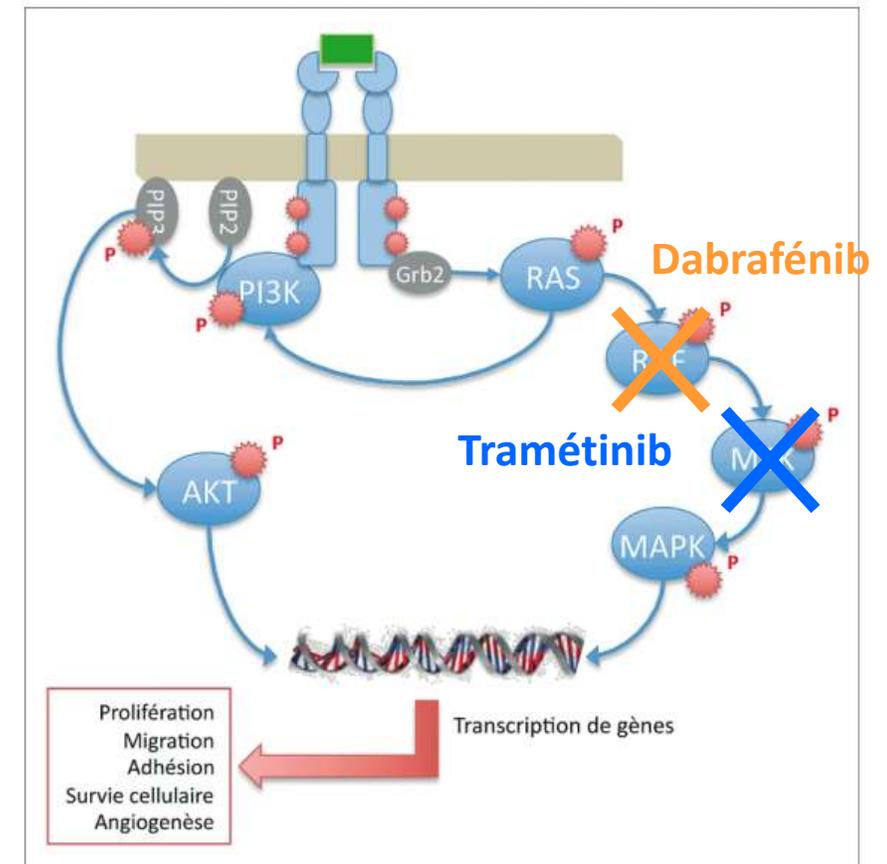
Amir Noeparast¹, Erik Teugels¹, Philippe Giron¹, Gil Verschelden¹, Sylvia De Brakeleer¹, Lore Decoster¹, Jacques De Grève¹

¹Laboratory of Molecular Oncology and Department of Medical Oncology, Oncologisch Centrum, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

- Combinaison **dabrafénib** + **tramétinib**

- Mutations non V600 de BRAF → effet variable sur l'activité BRAF (augmentation ou diminution) mais activation d'ERK conservée via CRAF
- Activation ERK → Association toxicité cutanée

Combinaison inhibiteur BRAF/ERK : activité anti-proliférative et pro-apoptotique in vitro sur cellules avec mutation non V600 de BRAF, quel que soit l'impact sur l'activité BRAF



- **SeqOIA :**

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

RCP d'aval SeqOIA :

Propositions de traitement :

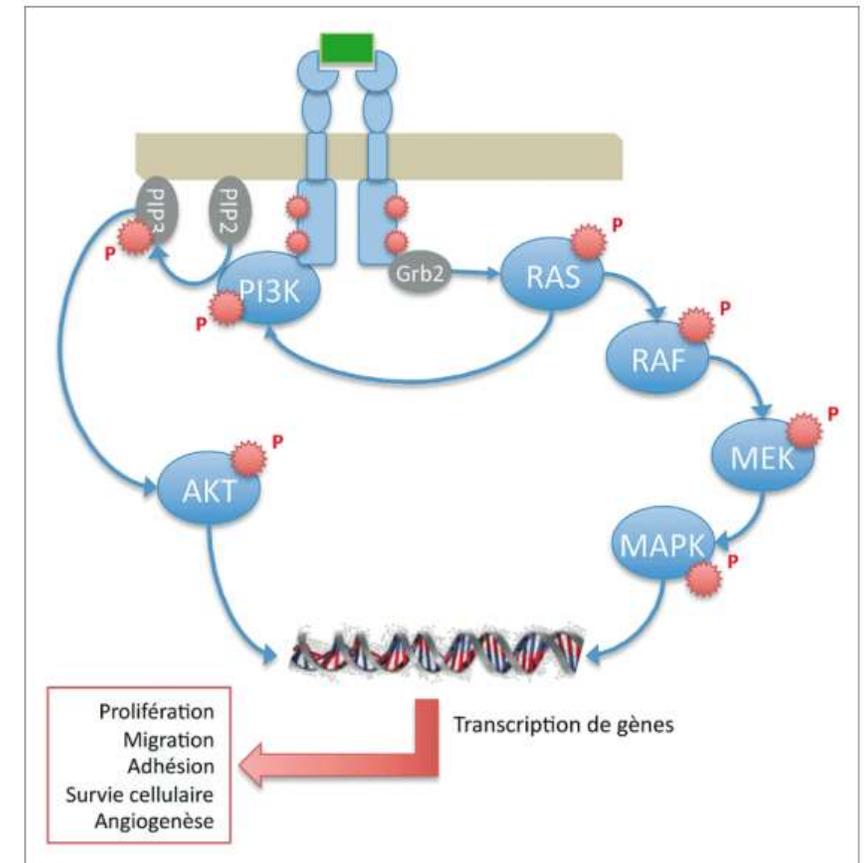
- **Sorafénib seul**
- Combinaison **dabrafénib** + **tramétinib**

Proposition retenue :

- **Sorafénib** après radiothérapie sur le chlorome pubien.

Très bonne évolution du chlorome pubien.

Augmentation taille nodule sternal → augmentation doses de sorafénib.



- **SeqOIA :**

- Analyse génome entier constitutionnel sur biopsie cutanée
- Analyse exome entier + analyse des variations de nombre de copies + RNAseq tumoral sur biopsie du chlorome inguinal

RCP d'aval SeqOIA :

Propositions de traitement :

- **Sorafénib seul**
- Combinaison **dabrafénib** + **tramétinib**

Proposition retenue :

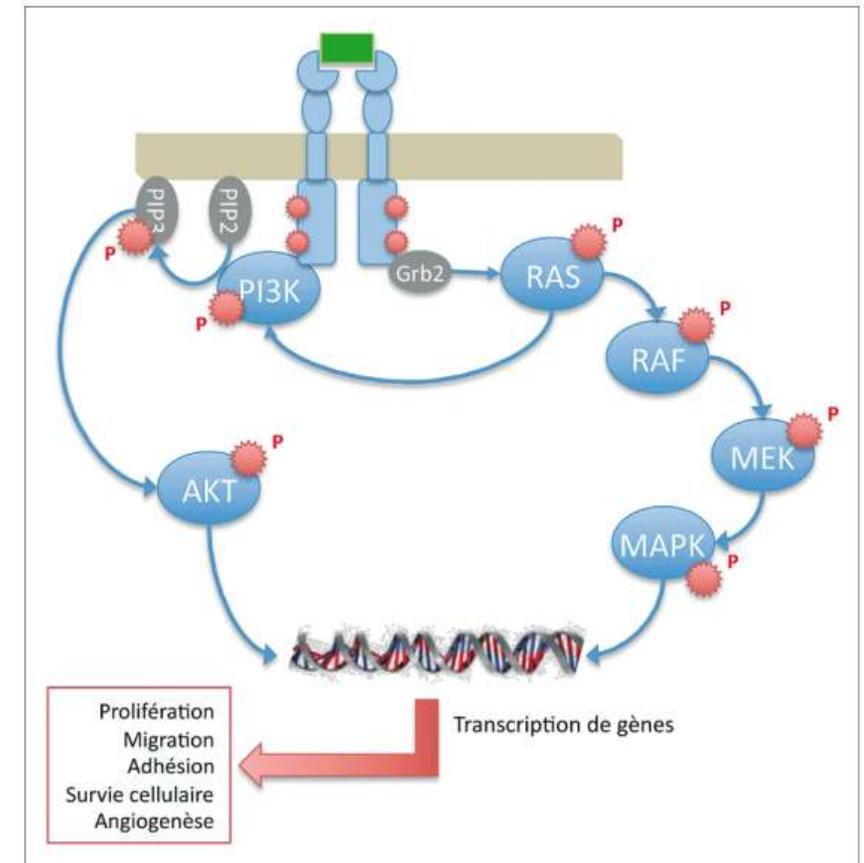
- **Sorafénib** après radiothérapie sur le chlorome pubien.

Très bonne évolution du chlorome pubien.

Augmentation taille nodule sternal → augmentation doses de sorafénib.

Mai 2021 : Apparition toxicité cutanée du sorafénib

Début combinaison **dabrafénib** + **tramétinib** le 27/05/21.



Merci pour votre attention !