

# Un cas de LAM avec translocations "sauteuses" ou "jumping translocations"

calcul du nombre d'anomalies chromosomiques et revue de la  
littérature

B. Gaillard

Réunion GFCH 13/10/2022

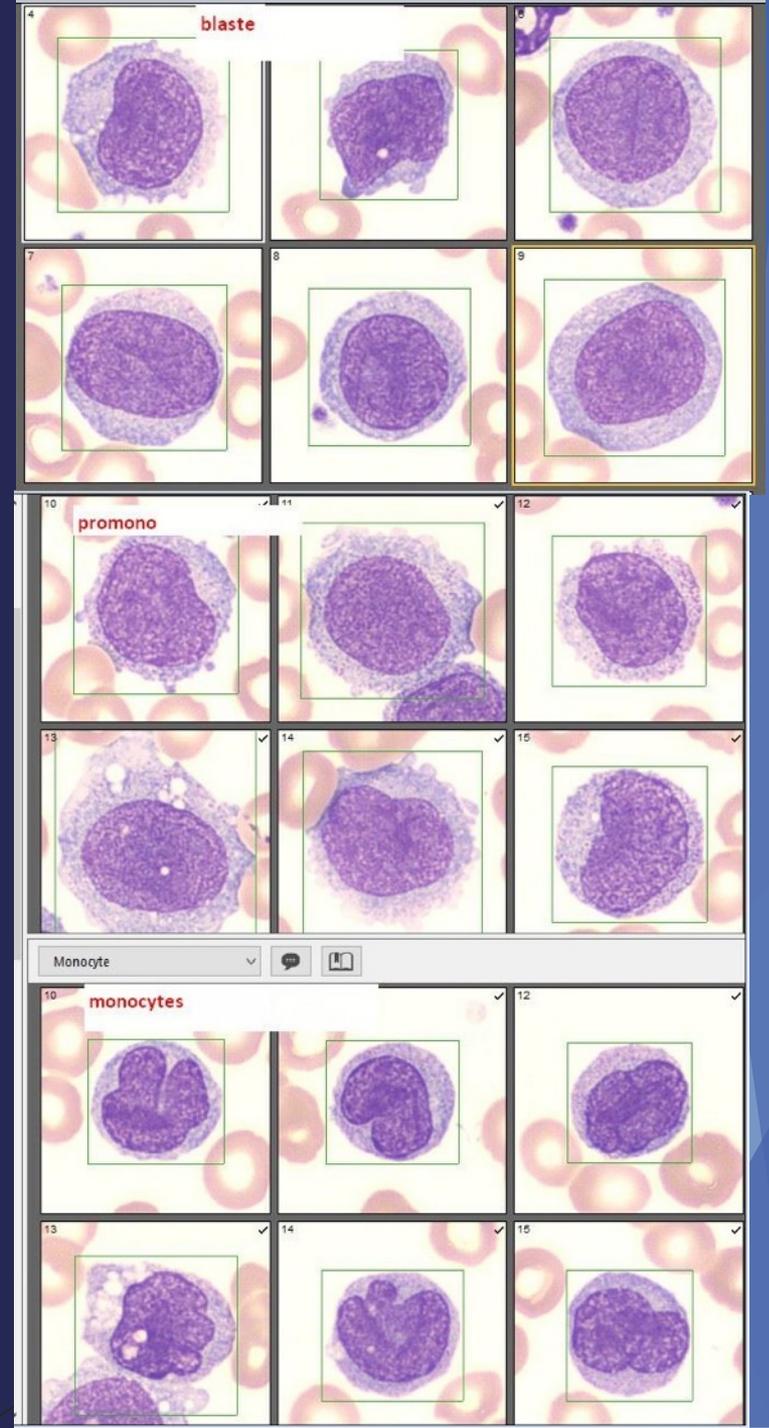
# Présentation du cas : Mme S.

- ▶ 60 ans
  - ▶ Antécédent : néoplasie thyroïde (chirurgie, irathérapie)
- ▶ Bilan d'une asthénie et anorexie
- ▶ Hypertrophie gingivale
- ▶ Pas de syndrome tumoral ganglionnaire, splénique ou cutané
- ▶ Pas de signe neurologique

# Bilan cytologique (1)

## ▶ Hémogramme

- ▶ Leucocytes 55.5 G/L
  - ▶ neutrophiles 2.2 G/L
  - ▶ blastes circulants 19%
  - ▶ éléments monocytoïdes 56%
- ▶ Hémoglobine 75 g/L
- ▶ Plaquettes 103 G/L



# Bilan cytologique (2)

## Myélogramme

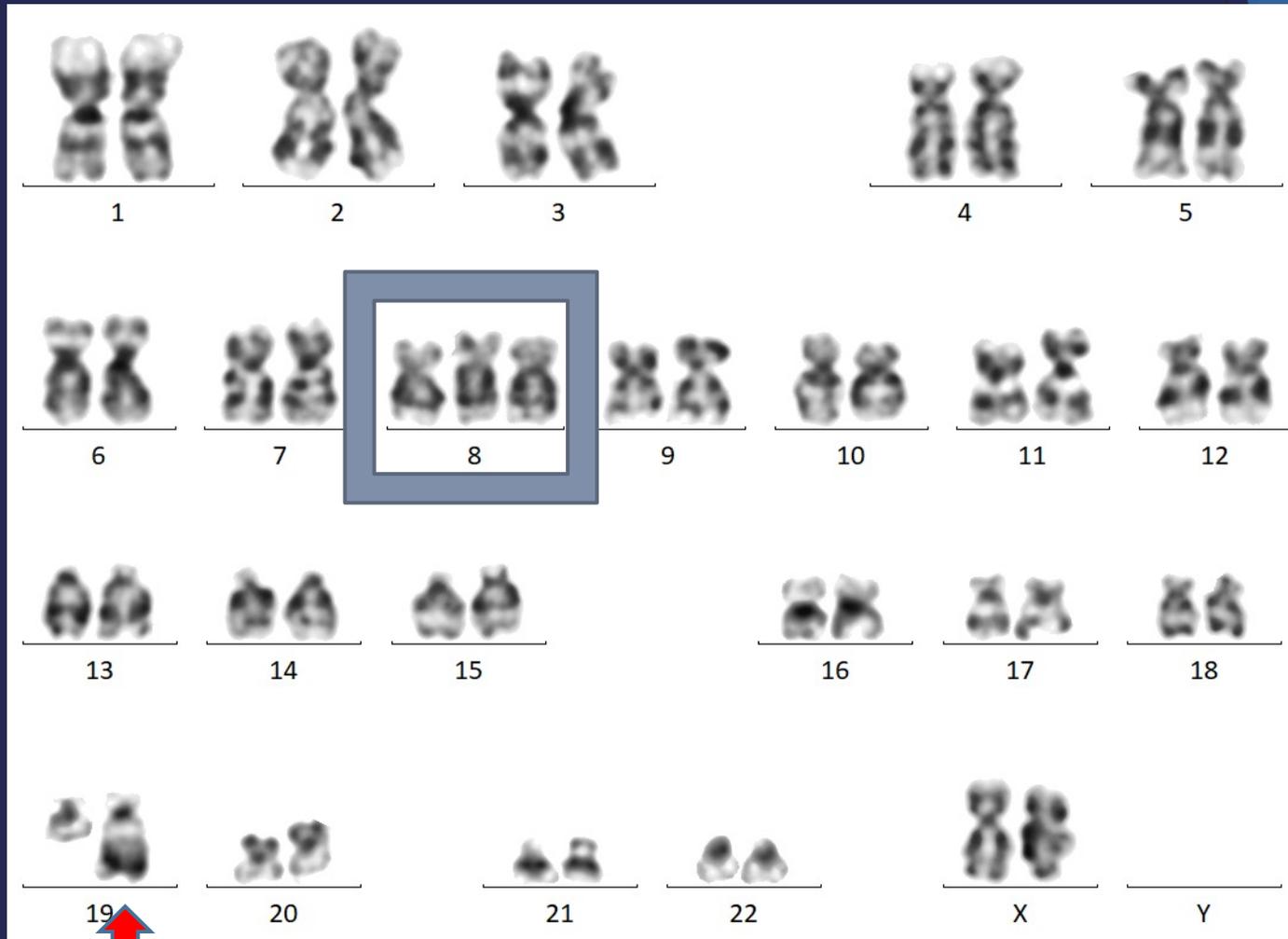
- ▶ moelle de richesse augmentée
- ▶ lignées mégacaryocytaire et érythroblastique absentes
- ▶ lignée granuleuse neutrophile 2%
- ▶ lignée monocytaire 10%
- ▶ 82% de blastes

## Cytométrie en flux

- ▶ blastes avec expression bimodale du CD45
- ▶ CD34(-) HLA-DR(+) Tdt(-) MPOcyt(-)
- ▶ CD117(-) CD13(-) CD33(+) CD65(+) CD38(+)
- ▶ CD64(+) CD11b hétérogène CD4(+) CD36(+) CD16(-)
- ▶ expression du CD56
- ▶ 8% des cellules exprimant le CD14 et/ou le CD13

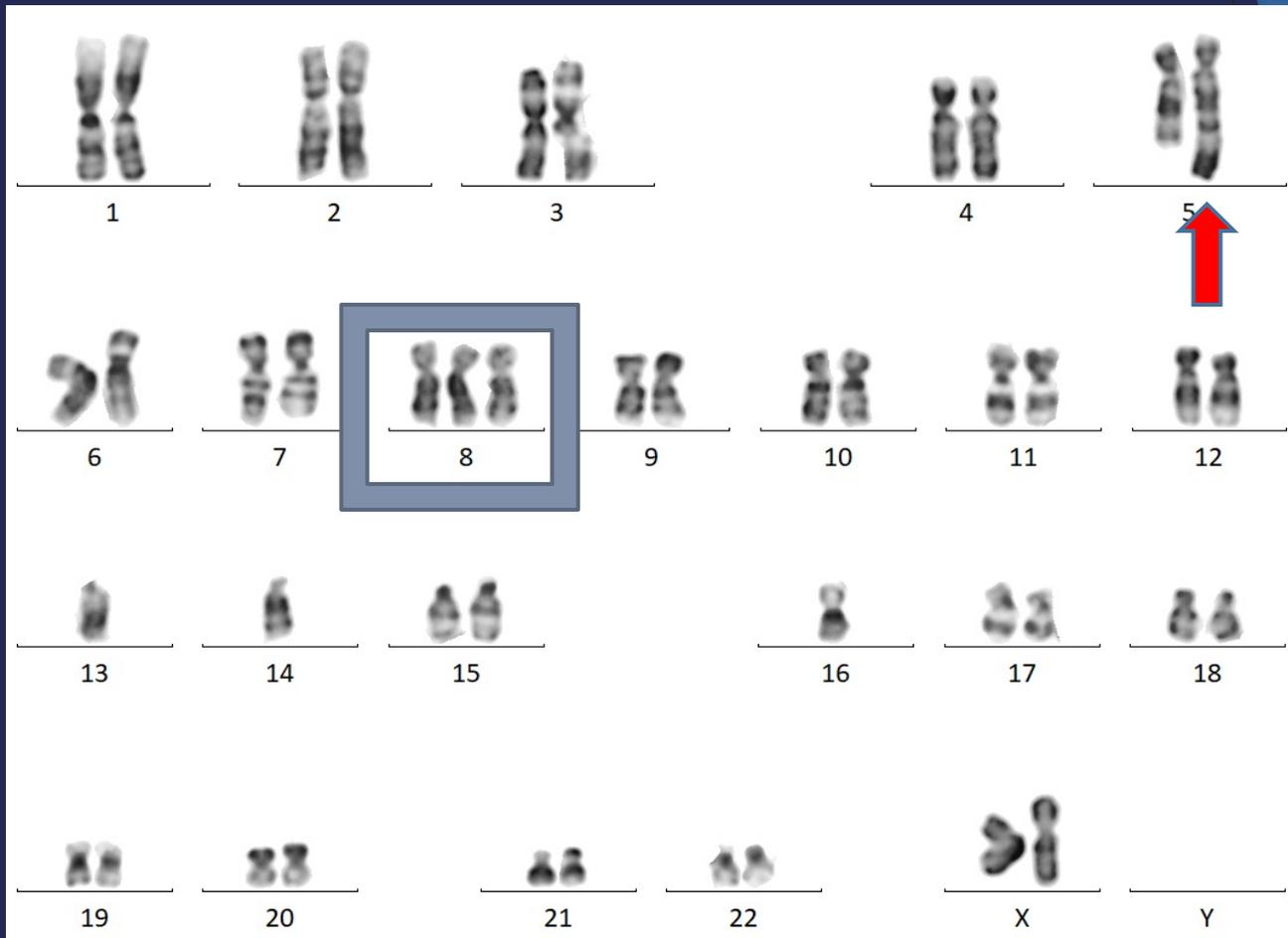
=> **LAM5a**

# Etude cytogénétique

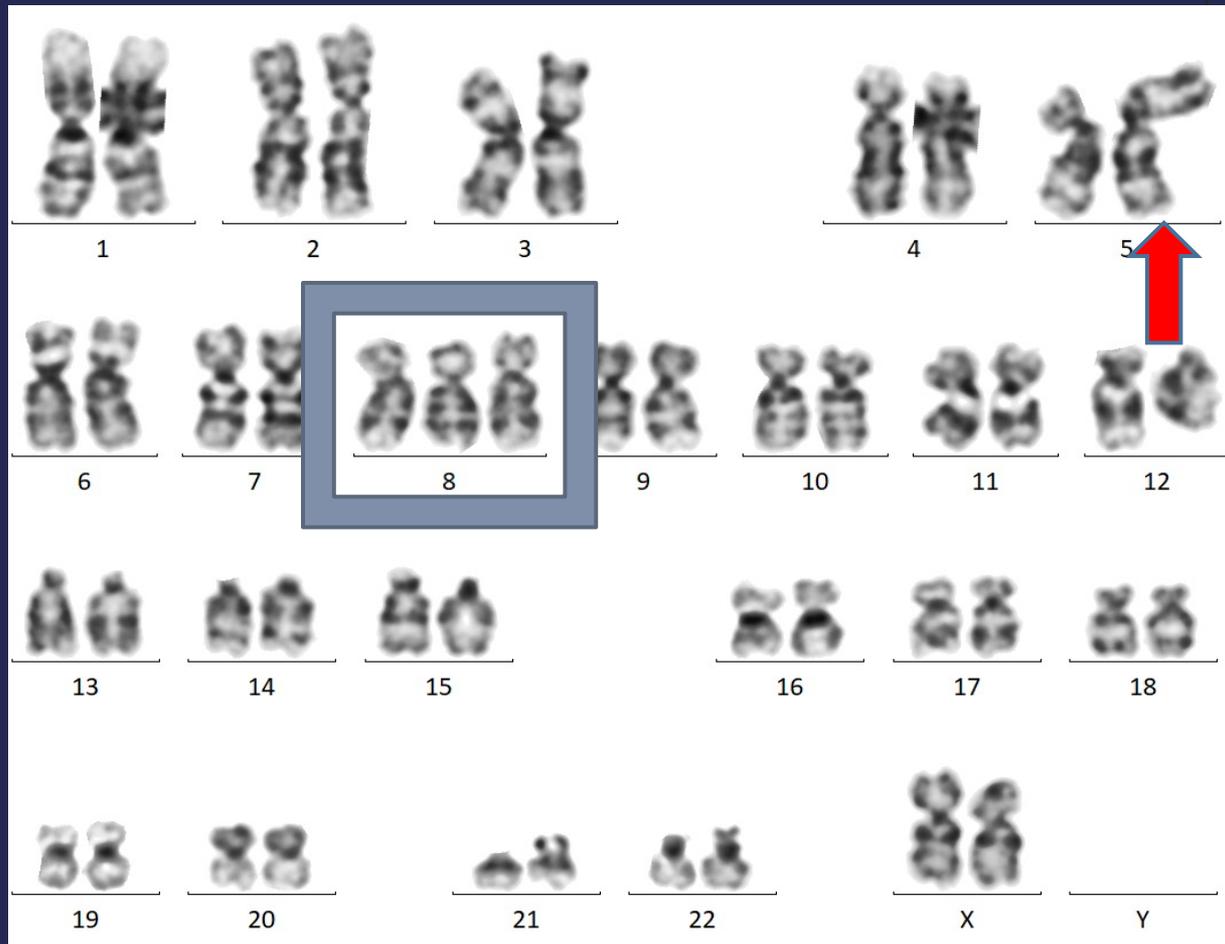


6 mitoses avec der(19)t(3;19)

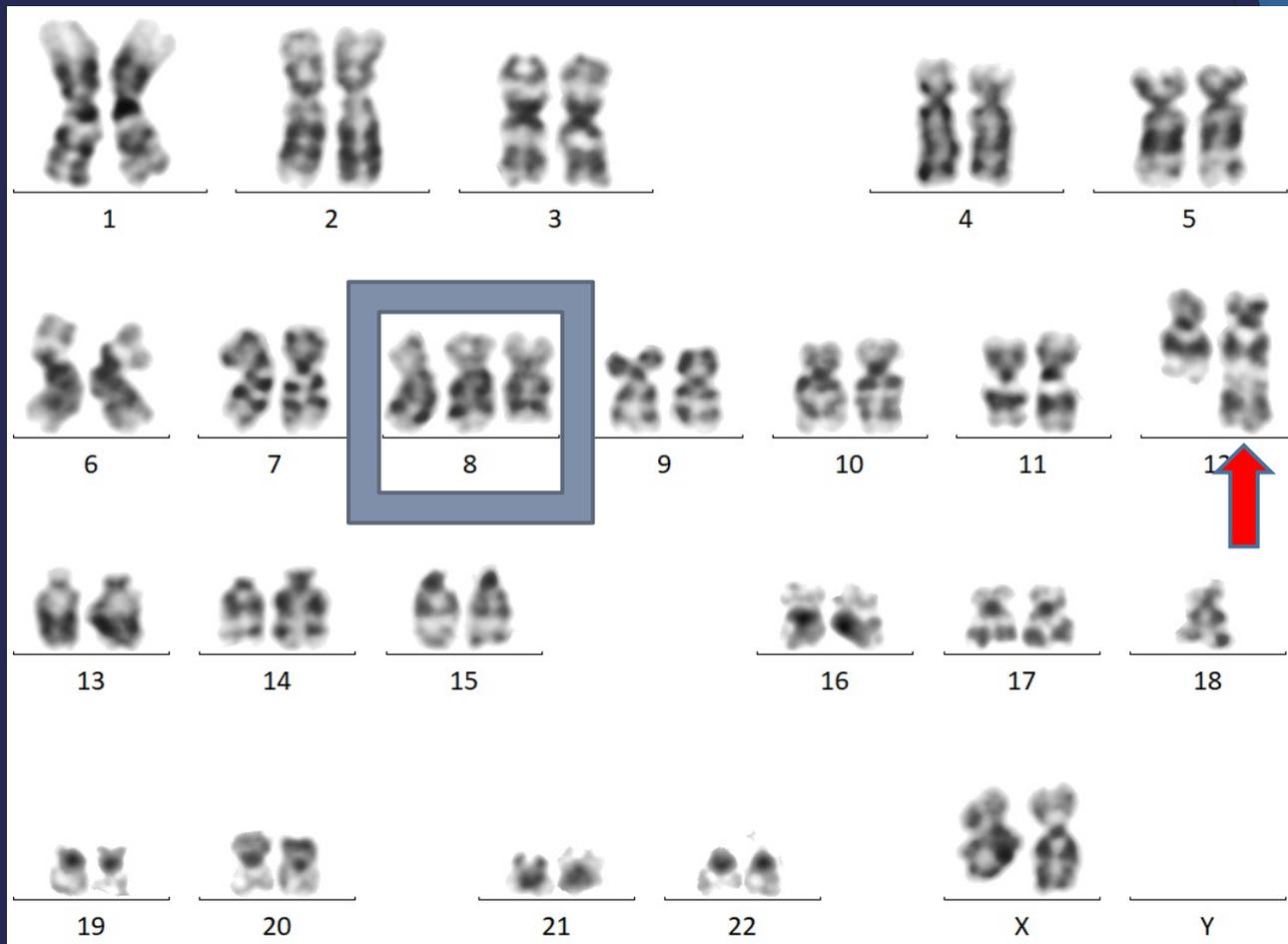
# 5 mitoses avec der(5)t(3;5q)



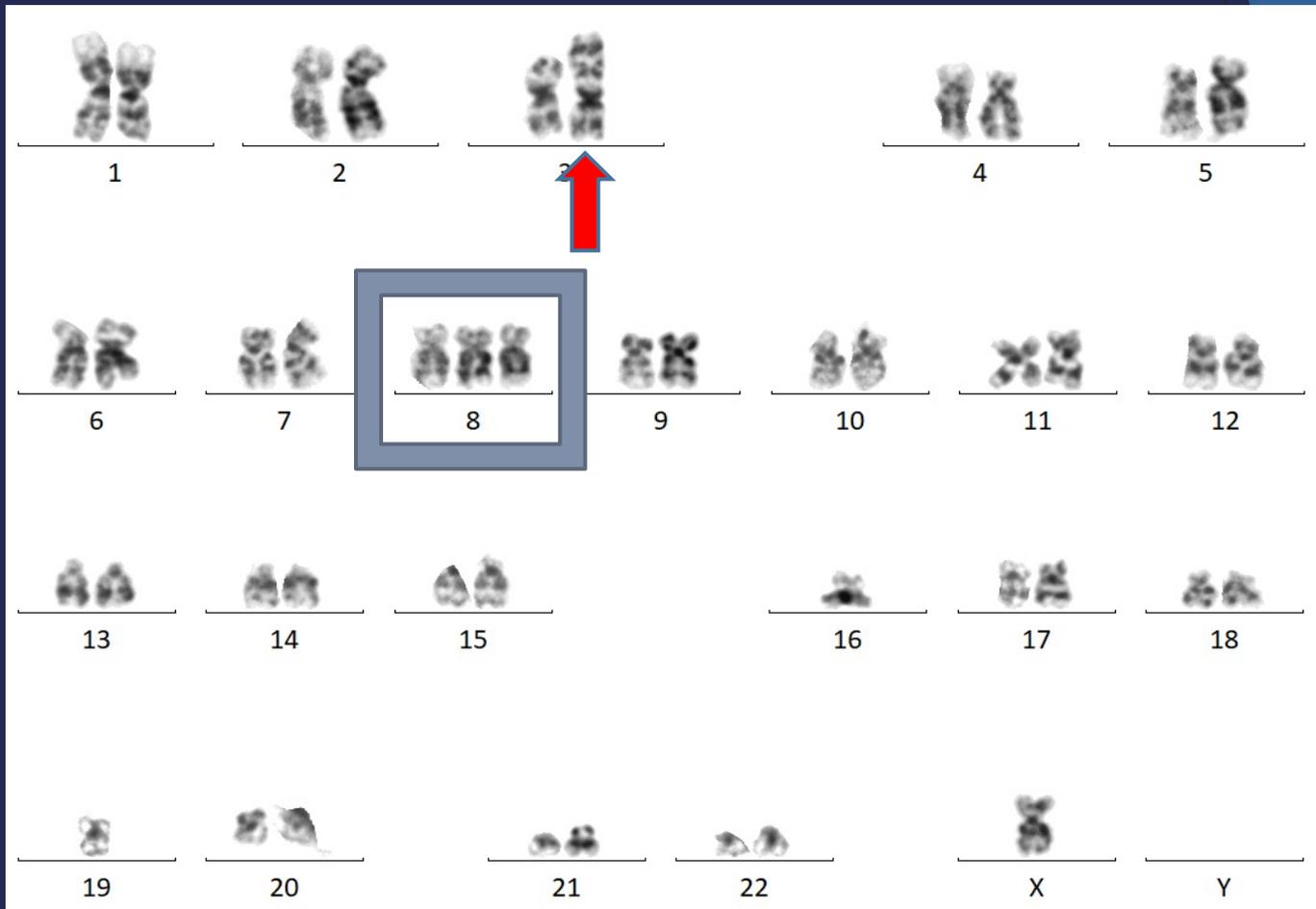
# 3 mitose avec der(5)t(3;5p)



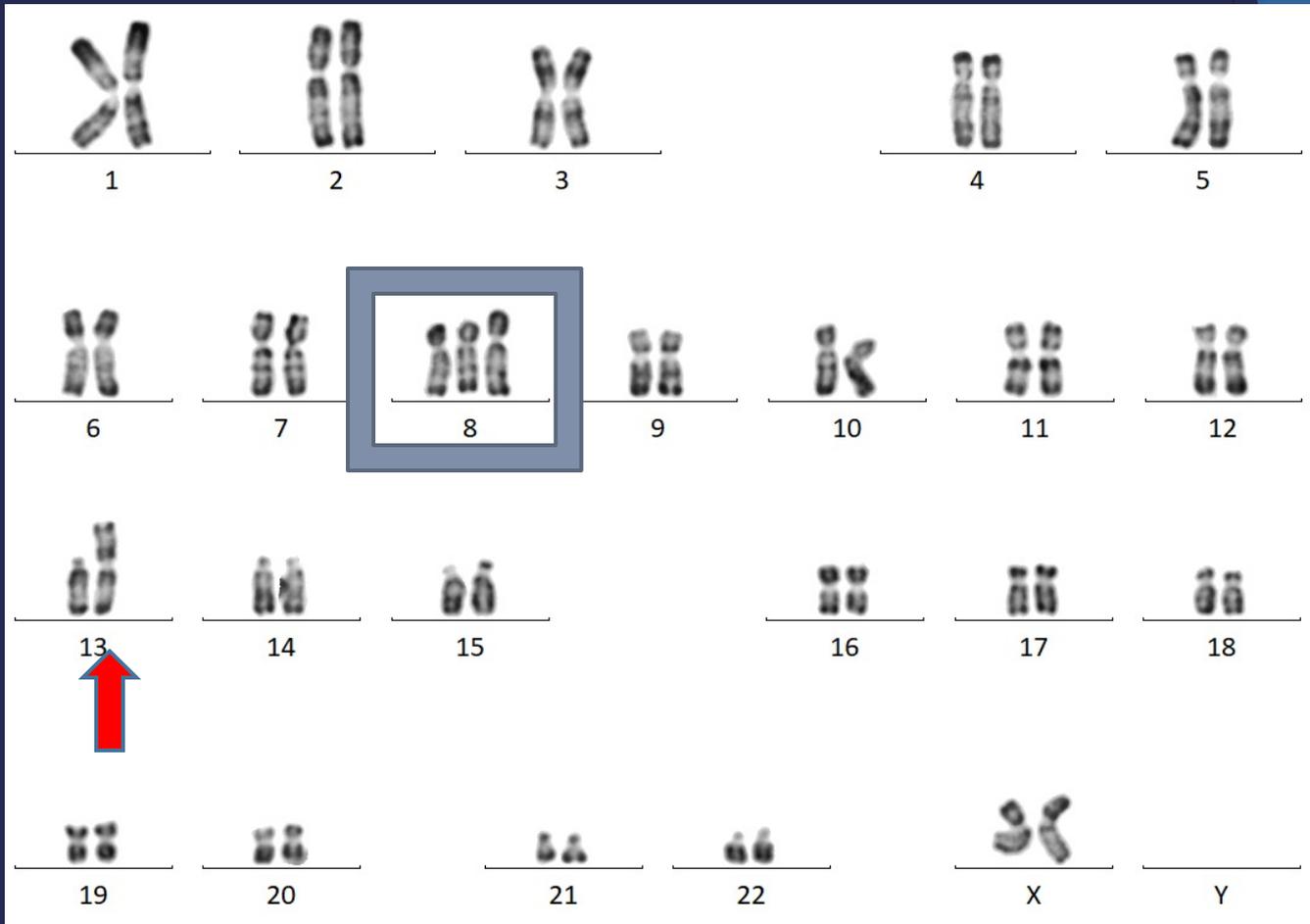
# 3 mitoses avec der(12)t(3;12)



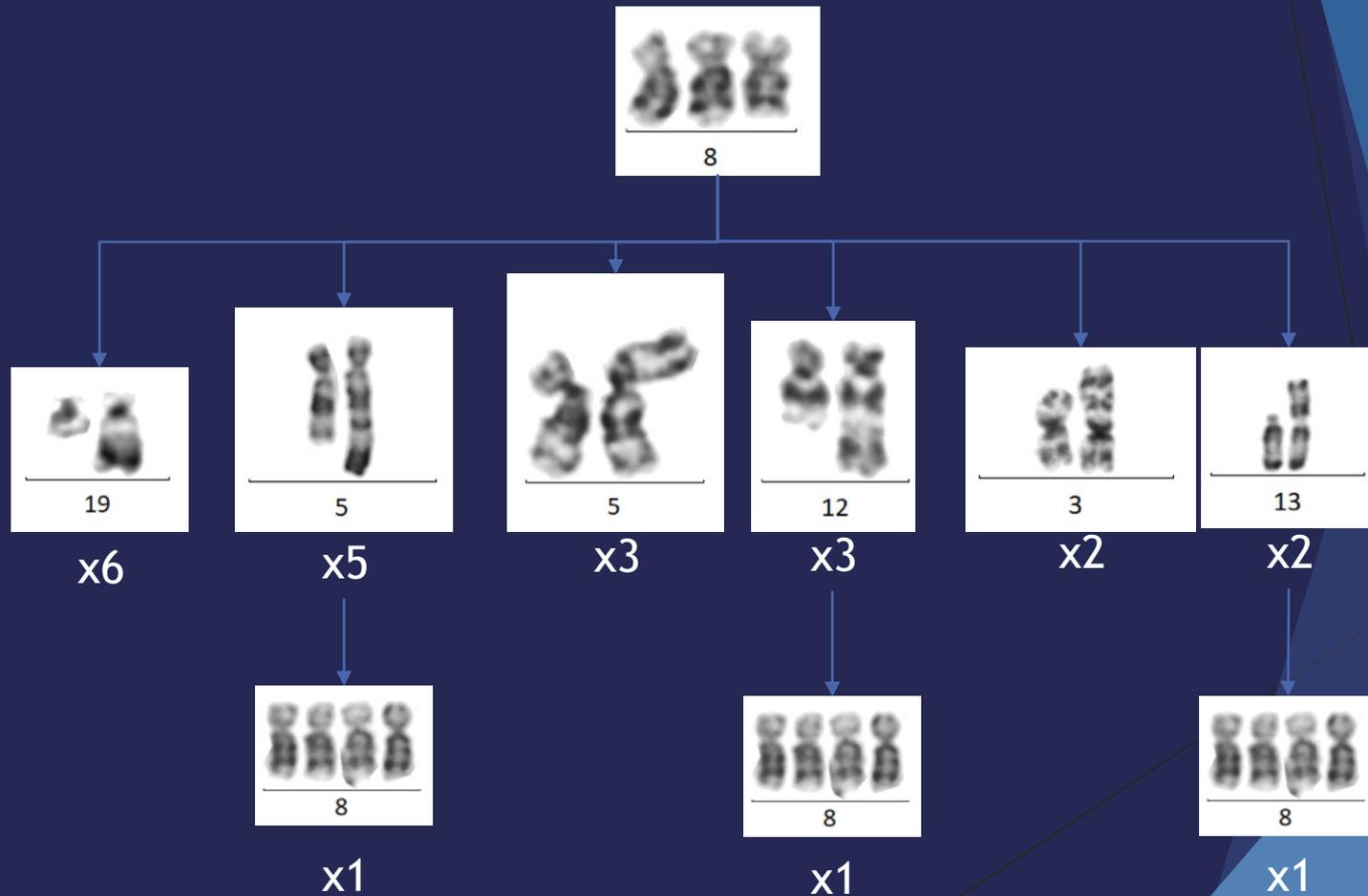
# 2 mitoses avec der(3)t(3q;3p)



# 2 mitoses avec der(13)t(3;13p)



# Résumé des anomalies au caryotype



# Ecriture de la formule selon ISCN 2020

## ISCN 2022

### 9.2.17.4 Jumping Translocations

These can be described by the standard nomenclature for translocations. The clones are presented in the same order as unrelated clones, i.e., in order of decreasing frequency (see [Section 11.1.6](#)).

46,XX,t(4;7)(q35;q11.2)[6]/46,XX,t(1;7)(p36.3;q11.2)[4]/46,XX,t(7;9)(q11.2;p24)[3]

Three clonal translocations involving band 7q11.2. The segment 7q11.2qter is translocated to bands 1p36.3, 4q35, and 9p24.

Problème = volonté de mettre en avant la présence d'au moins 3 anomalies  
= tétrasomie 8 « non clonale »  
=> Décision de rendre une formule composite

47~48,XX,der(3)t(3;3)(p26;q2?)[2],der(5)t(3;5)(q2?;p15)[3],der(5)t(3;5)(q2?;q35)[5],+8[20],+8[3],der(12)t(3;12)(q2?;q24)[3],der(13)t(3;13)(q2?;p13)[2],der(19)t(3;19)(q2?;q13)[6][cp20]

# Décomptes des anomalies pour le pronostic cytogénétique

- ▶ Selon l'ELN 2022
  - ▶ doute sur le décomptes des translocations sauteuses = 1 ou 4 ?
  - ▶ Mais ici, pas de soucis car au minimum 3 anomalies
    - ▶ Trisomie 8
    - ▶ Tétrasomie 8
    - ▶ Jumping translocations 3q
- ▶ Donc pronostic défavorable

**Table 6. 2022 ELN risk classification by genetics at initial diagnosis\***

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡</li> <li>• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡</li> <li>• Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD</li> <li>• bZIP in-frame mutated CEBPA  </li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD</li> <li>• Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions)</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶</li> <li>• Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse</li> </ul>
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged#</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP</li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>• t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged</li> <li>• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Complex karyotype,** monosomal karyotype††</li> <li>• Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡</li> <li>• Mutated TP53<sup>a</sup></li> </ul>

\*\*Complex karyotype:  $\geq 3$  unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.

# Décomptes des anomalies pour le pronostic cytogénétique

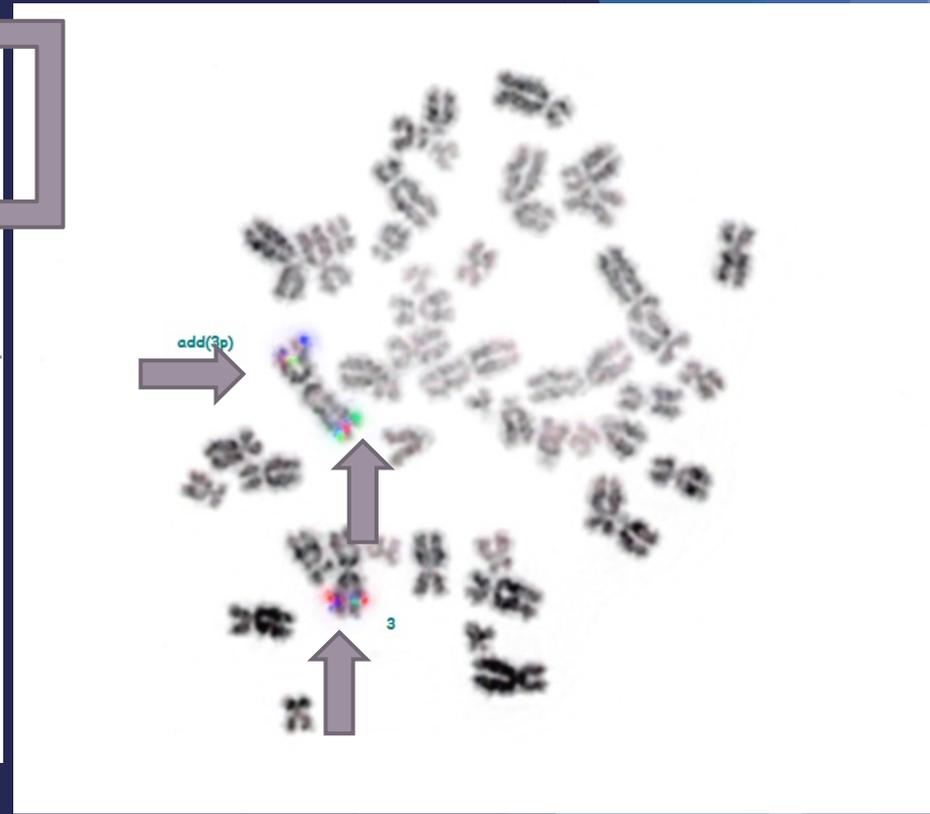
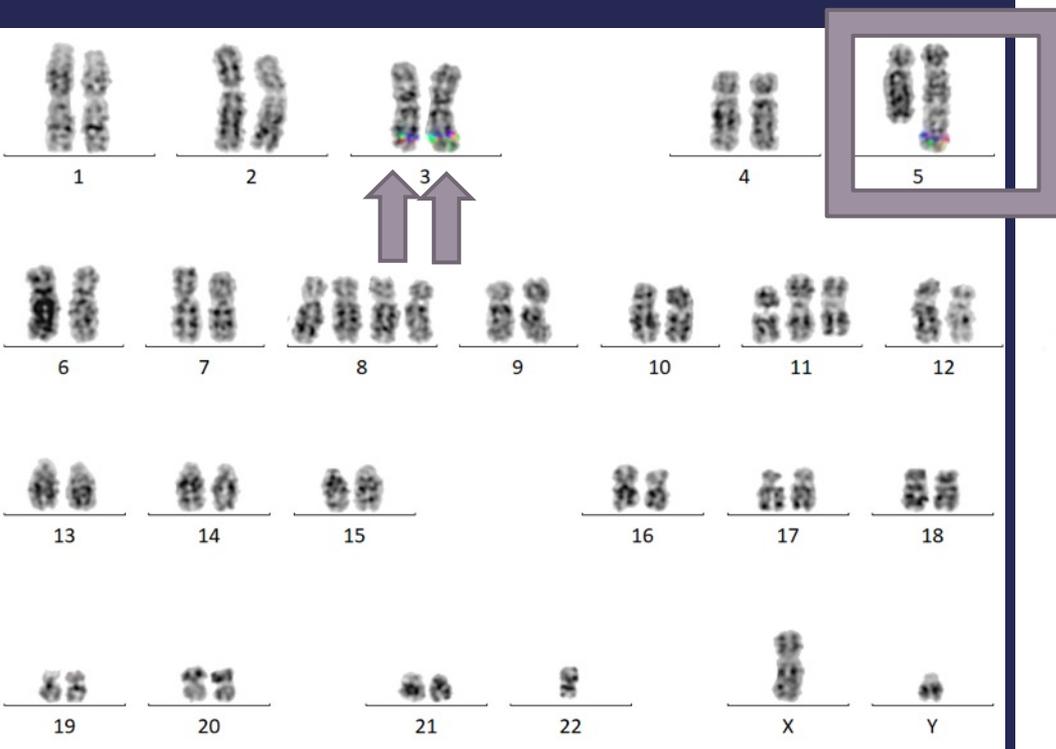
- ▶ Selon le protocole BIG
  - ▶ doute sur le décomptes des translocations sauteuses = 1 ou 4 ?
  - ▶ Minimum 3 anomalies mais impossible de le classer en défavorable comme pour l'ELN
- ▶ Donc pronostic intermédiaire ?

**Tableau 1 : Groupes de risque pour l'essai BIG-1, classification au diagnostic (avant résultat de la maladie résiduelle NPM1 ou en l'absence de possibilité de suivre la maladie résiduelle NPM1)**

Classification	Caractéristiques	Survie globale	Allogreffe / type donneur / conditionnement
Risque favorable	mutation <i>NPM1</i> et absence de mutation <i>FLT3-ITD</i> ou ratio <i>FLT3-ITD</i> < 0,5  mutation bi-allélique <i>CEBPA</i> et absence de mutation <i>FLT3-ITD</i> ou ratio <i>FLT3-ITD</i> < 0,5  <i>ET une seule cure pour obtenir la RC</i>	60-70 %	Allogreffe : non
Risque intermédiaire	mutation <i>FLT3-ITD</i> (ratio <i>FLT3-ITD</i> ≥ 0,5) et mutation <i>NPM1</i>  absence de mutation <i>FLT3-ITD</i> (ou ratio <i>FLT3-ITD</i> < 0,5) et absence de mutation <i>NPM1</i> et absence d'anomalie cytogénétique défavorable  t(3;5)(q21-25;q31-35)  t(9;11)(p21.3;q23) ; <i>MLL3-KMT2A</i>  t(11;19)(q23;p13)  t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK-NUP214</i> (en l'absence de <i>FLT3-ITD</i> )  caryotypes hyperdiploïdes (sans anomalies de pronostic défavorable)  autres anomalies cytogénétiques non classées comme défavorables  <i>OU patient initialement classé dans le groupe de risque favorable mais nécessité de 2 cures pour obtenir la RC</i>	25-40 %	Allogreffe : oui Type de donneur : HLA généo-identique HLA phéno-identique 10/10 Conditionnement : RIC selon âge et score de Sorror
Risque défavorable	t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK-NUP214</i> et mutation <i>FLT3-ITD</i>  t(v;11q23)/ <i>KMT2A</i> sauf t(9;11)(p21.3;q23) et t(11;19)(q23;p13)  t(9;22)(q34;q11) ; <i>BCR-ABL1</i>  inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) ; <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i>  autres anomalies 3q [excluant t(3;5)(q21-25;q31-35)]  monosomie 5 ou add(5q)/del(5q)  monosomie 7 ou add(7q)/del(7q)  monosomie 17 ou anomalies 17p  caryotype complexe avec anomalie(s) défavorable(s) <sup>a</sup>  caryotype monosomique <sup>b</sup> (complexe ou non)  mutation <i>FLT3-ITD</i> (ratio <i>FLT3-ITD</i> ≥ 0,5) et absence de mutation <i>NPM1</i>	10-15 %	Allogreffe : oui  Type de donneur : HLA généo-identique HLA phéno-identique 10/10 ou 9/10 Conditionnement : FLAMSA RIC  Ou hors BIG-1, les recommandations SFGM-TC sont : - Greffe HLA haplo-identique selon ou dans le protocole <i>Altergreff</i> ; - ou, en l'absence de donneur haplo-identique, sang de cordon selon le protocole <i>TBF-cord</i> .

<sup>a</sup> Défini selon la classification révisée du MRC par au minimum 4 anomalies chromosomiques indépendantes et en l'absence de l'un des remaniements récurrents désignés par l'OMS (t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)/*KMT2A*, t(6;9), inv(3) ou t(3;3), t(9;22)). Les caryotypes avec au moins 4 anomalies mais n'ayant pas d'anomalies de risque défavorable (ex : LAM hyperdiploïde) seront classés dans le groupe de risque intermédiaire.

# FISH MECOM (MetaSystems)



# NGS Miseq (panel capture Sophia Genetics custom Myéloïde)

Gènes du panel (Genes (NM transcript/Exons analysés)) : *ASXL1* (NM\_015338/9,11,12,14), *BRAF* (NM\_004333/15), *CALR* (NM\_004343/9), *CBL* (NM\_005188/8,9), *CEBP alpha* (NM\_004364/full), *CSF3R* (NM\_156039/full), *DNMT3A* (NM\_022552/full), *ETV6* (NM\_001987/full), *EZH2* (NM\_004456/full), *FLT3* (NM\_004119/13-15,20), *IDH1* (NM\_005896/full), *IDH2* (NM\_002168/full), *JAK2* (NM\_004972/full), *KIT* (NM\_000222/2,8-11,13,17,18), *KRAS* (NM\_004985 /full), *MPL* (NM\_005373/full), *NPM1* (NM\_002520/11-12), *NRAS* (NM\_002524/full), *PTPN11* (NM\_002834/3,7-13), *RUNX1* (NM\_001754/full), *SETBP1* (NM\_015559/4), *SF3B1* (NM\_012433/10-12,13-16), *SRSF2* (NM\_003016/1), *TET2* (NM\_017628/full), *TP53* (NM\_000546/full), *U2AF1* (NM\_006758/2,6), *WT1* (NM\_024426/6-10), *ZRSR2* (NM\_005089/full), *ATM* (NM\_000051/full), *BCOR* (NM\_017745/full), *BCORL1* (NM\_021946/full), *GATA2* (NM\_032638/full), *NF1* (NM\_000267/full), *PHF6* (NM\_032458/full), *RAD21* (NM\_006265/full), *SH2B3* (NM\_005475/full), *SMC1A* (NM\_006306/full), *SMC3* (NM\_005445/11-12), *STAG1* (NM\_005862/full), *STAG2* (NM\_006603/full), *ASXL2* (NM\_018263/full), *FBXW7* (NM\_033632/9-12), *NOTCH1* (NM\_017617/26-28,34), *PTEN* (NM\_000314/5,7), *BIRC3* (NM\_001165/6,7,8,9), *CARD11* (NM\_032415/4,5,6,7,8), *CD79B* (NM\_000626/5), *MYD88* (NM\_002468/3,4,5), *CD79A* (NM\_001783/5), *NOTCH2* (NM\_024408/26,27,28,34), *TNFAIP3* (NM\_006290/full)

## Liste des gènes retenus (pathogénie certaine (5), très probable (4) ou douteuse (3))

Gene	type	Conséquence	Profondeur	VAF (%)	Exon	c.DNA	Proteine	NM	dbSNPs	Cosmic COS	id_clinvar	Pathogénie
DNMT3A	SNP	mis sense	6271	44,83	23	c.2644C>T	p.(Arg882Cys)	022552	377577594	V53036332	375882	5
TET2	SNP	mis sense	5455	43,72	4	c.3499A>G	p.(Arg1167Gly)	001127208	1356919272	V54428993		4
NPM1	INDEL	frame shift	4275	38,69	11	c.860_863dup	p.(Trp288Cysfs*?)	002520	587776806		13998	5
TET2	SNP	sense	6700	10,3	3	c.2725C>T	p.(Gln909*)	017628	754287180	V54425093		5
KRAS	SNP	mis sense	5340	13,28	2	c.38G>A	p.(Gly13Asp)	004985	112445441	V55497388	12580	5
NRAS	SNP	mis sense	5887	10,11	2	c.34G>T	p.(Gly12Cys)	002524	121913250	V54736487	40468	5
PTPN11	SNP	mis sense	6252	8,21	3	c.227A>G	p.(Glu76Gly)	002834	121918465	V61005372	13338	5
NRAS	SNP	mis sense	5887	2,46	2	c.34G>A	p.(Gly12Ser)	002524	12191325	V54736621	177778	5

# Impact sur le pronostic des LAM NPM1 des anomalies cytogénétiques ou moléculaires additionnelles

Anomalie(s) additionnelle(s)	2022 ELN recommandations  Döhner Blood 2022
Cytogénétiques	<p>« The presence of adverse-risk cytogenetic abnormalities in NPM1-mutated AML now defines adverse risk. A meta-analysis has shown that <b>NPM1-mutated AML with adverse cytogenetic abnormalities is associated with a poor outcome</b> “</p> <p><i>Angenendt L, Röllig C, Montesinos P, et al. Chromosomal abnormalities and prognosis in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a pooled analysis of individual patient data from nine international cohorts. J Clin Oncol. 2019;37(29):2632-2642.</i></p>
Moléculaires	<p><b>Whether other genetic abnormalities (eg, myelodysplasia-related gene mutations) also confer unfavorable outcome to NPM1-mutated AML is under investigation.</b></p>

# Revue de la littérature

- ▶ Pubmed : (jumping translocations) AND AML
  - ▶ Environ 20 résultats de 1994-2022
    - ▶ Majorité de cas cliniques

Année de publication	Pathologie	Gain	Points de cassure	Pronostic	Doi	Remarques
2021	MFI secondaire à une TE	1q	Téломère/c entromère acrocentriques	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.001">https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.001</a>	
2000	AML	11q	Téломères	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00149-1">https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00149-1</a>	
	3 cas de SMD		Téломère des acrocentriques		<a href="https://doi.org/10.1155">https://doi.org/10.1155</a>	Revue de la littérature des SMD ou

# Jumping translocations: Short telomeres or pathogenic *TP53* variants as underlying mechanism in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome?

Yvonne Lisa Behrens, Kathrin Thomay, Maike Hagedorn, Juliane Ebersold, Gunnar Schmidt, Jana Lentes, Claudia Davenport, Brigitte Schlegelberger, Gudrun Göhring ✉

First published: 07 January 2019 | <https://doi.org/10.1002/gcc.22665> | Citations: 2

- ▶ Analyse de 11 LAM et 5 SMD
- ▶ Chromosomes donneurs : 3, 15, 17 et 1
- ▶ Chromosomes receveurs : 5 et 7
- ▶ Télomères plus courts par rapport aux contrôles
- ▶ 8 cas avec des cassures dans les régions centromériques = tous avec un variant pathologique du gène TP53 (délétion et/ou mutations)
- ▶ Par contre, si cassure dans les régions télomériques = pas d'anomalie de TP53
- ▶ 2 groupes déterminés qui influencent le type de translocations sauteuses

## **Jumping translocations in myeloid malignancies associated with treatment resistance and poor survival**

David Sanford<sup>1</sup>, Courtney D. DiNardo<sup>1</sup>, Guilin Tang<sup>2</sup>, Jorge E. Cortes<sup>1</sup>, Srdan Verstovsek<sup>1</sup>, Elias Jabbour<sup>1</sup>, Farhad Ravandi<sup>1</sup>, Hagop Kantarjian<sup>1</sup>, and Guillermo Garcia-Manero<sup>1</sup>

- ▶ 10 patients dont 4 cas de LAM
- ▶ Chromosome donneur : chr 1
- ▶ Acquisition tardive des « jumping translocations »
- ▶ Pauvre réponse au traitement
- ▶ Médiane de survie globale = 9 mois après l'identification des JT

# Conclusion

Pour ce cas :

- ▶ Cas de LAM avec mutation de NPM1 et « jumping translocations » impliquant le chromosome 3
- ▶ 04/10/2022 : en rémission cytologique et cytogénétique (FISH MECOM)
- ▶ Inclusion dans le protocole BIG dans le groupe intermédiaire

« Jumping translocations » et LAM :

- ▶ Chr 1q/chr 3q = donneurs les plus fréquents
- ▶ 1q
  - ▶ Peu de réponse au traitement
  - ▶ Survie globale courte
- ▶ En cas de remaniements avec les extrémités télomériques = à l'origine du déclenchement de l'instabilité chromosomique

Merci pour votre attention

Et merci à Isabelle Luquet pour son avis sur le  
décompte des anomalies

Année de publication	Pathologie	Gain	Point de casure	Pronostic	Doi	Remarques
2022	LAM CBF (inv(16))	13q	NP	Actuellement en RC post-allo	<a href="https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2022.05.041">https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2022.05.041</a>	Avec maladie de Crohn
2021	MFI secondaire à une TE	1q	Télomère/centromère acrocentriques	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.001">https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.001</a>	
2021	LAM	3q	Télomères	NP	<a href="https://doi.org/10.3343/alim.2021.41.3.342">https://doi.org/10.3343/alim.2021.41.3.342</a>	Cas proche de celui de la patiente rémoise
2020	LAM	1q	NP	Évolution défavorable	<a href="https://doi.org/10.1159/000508999">https://doi.org/10.1159/000508999</a>	
2020	SMD secondaire à une greffe de sang de cordon	1q	NP	NP	<a href="https://doi.org/10.3892/mco.2020.1995">https://doi.org/10.3892/mco.2020.1995</a>	Revue de la littérature des LA et SMD dérivant des cellules de donneurs
2019	LAM Ilaire à un SMD	1q	NP	NP	<a href="https://doi.org/10.1186/s13039-019-0460-2">https://doi.org/10.1186/s13039-019-0460-2</a>	Apparition des Kt lors de la progression SMD en LAM
2018	3 cas de SMD puis LAM	1q	Télomère des acrocentrique le plus souvent	NP	<a href="https://doi.org/10.1155/2018/8296478">https://doi.org/10.1155/2018/8296478</a>	Revue de la littérature des SMD ou LAM avec Kt 1q
2017	3 cas LAM	3q	Caractérisation par CGH	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/j.dib.2017.06.043">https://doi.org/10.1016/j.dib.2017.06.043</a>	Caractérisation du gain 3q par CGH array
2014	LAM de novo	1q	NP	décès en 2 mois	<a href="https://doi.org/10.1002/psc.24636">https://doi.org/10.1002/psc.24636</a>	
2010	23 cas de SMP ou SMD	1q	NP	Haut risque de transformation en LAM	<a href="https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08355.x">https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08355.x</a>	
2010	LAM	11q avec KMT2A	NP	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2009.12.005">https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2009.12.005</a>	
2009	LAM	1q	NP	Rémission complète durable a priori	<a href="https://doi.org/10.1007/s00277-009-0855-y">https://doi.org/10.1007/s00277-009-0855-y</a>	
2010	SMD en LAM 5b	3q	3q12-3q21	NP	<a href="https://doi.org/10.1007/s12032-009-9266-0">https://doi.org/10.1007/s12032-009-9266-0</a>	Cassure proximale en 3q et pas au niveau du centromère
2008	5 cas dont 3 LAM	1q/13q	NP	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.07.010">https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.07.010</a>	
2008	10 cas dont 3 LAM	1q	NP	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.05.003">https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.05.003</a>	
2000	2cas dont 1 LAM	11q	Télomères	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00149-1">https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00149-1</a>	
2000	LAM	1q	Q21	Pronostic défavorable	<a href="https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00137-x">https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00137-x</a>	
1999	NP	Jt comportant MYC	NP	NP	<a href="https://doi.org/10.1269/jr.1999.40.159">https://doi.org/10.1269/jr.1999.40.159</a>	Exposition à la bombe atomique
1999	LAM5b	11q	Q23	NP	<a href="https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2264(199904)24:4%3C295::aid-gcc1%3E3.0.co;2-8">https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2264(199904)24:4%3C295::aid-gcc1%3E3.0.co;2-8</a>	
1999	LAM5b	1q	Q31-q32	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/s0165-4608(98)00162-9">https://doi.org/10.1016/s0165-4608(98)00162-9</a>	
1999	LAM	1q	NP	NP	<a href="https://doi.org/10.1016/s0165-4608(98)00162-9">https://doi.org/10.1016/s0165-4608(98)00162-9</a>	
1993	LAM	1q	NP	Décès 7 mois après le daognostic	<a href="https://doi.org/10.1016/0165-4608(93)90198-u">https://doi.org/10.1016/0165-4608(93)90198-u</a>	Et deux cas (un Burkitt et un Burkitt like)