

# *KMT2A-PTD et ETV6::NTRK3 :* association de deux remaniements rares dans un cas de LAM

---

Hadjer LAZGA – AHU – Hôpital Saint-Antoine, APHP

Journée GFCH 19/06/2024

# Histoire clinique

---

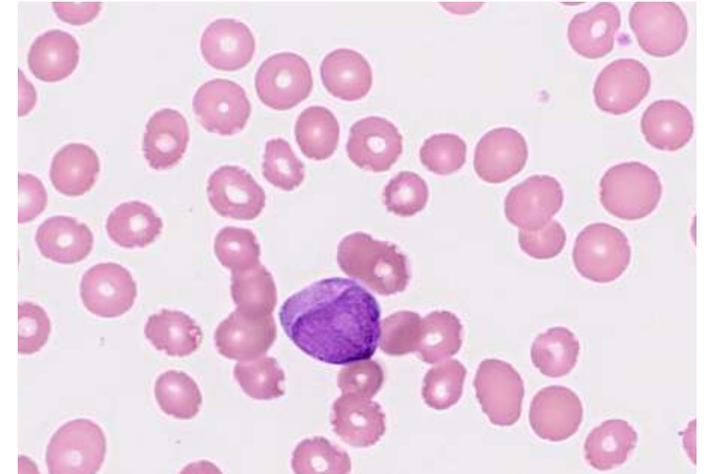


- Patiente de 76 ans
- ATCD médicaux et chirurgicaux :
  - Cardiopathie ischémique avec un IDM
  - HTA
  - Cholécystectomie
  - Exérèse de kystes utérins
- Diagnostic de LAM

# Bilan biologique

- **NFS :**

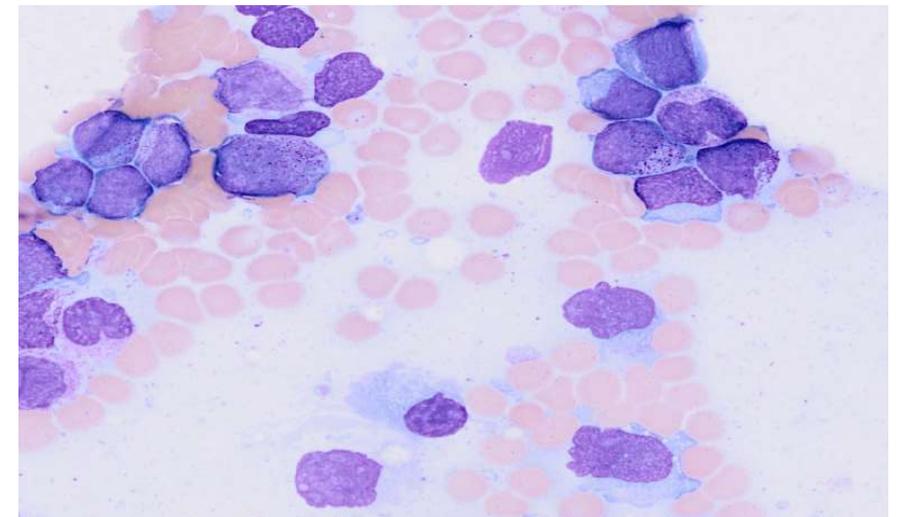
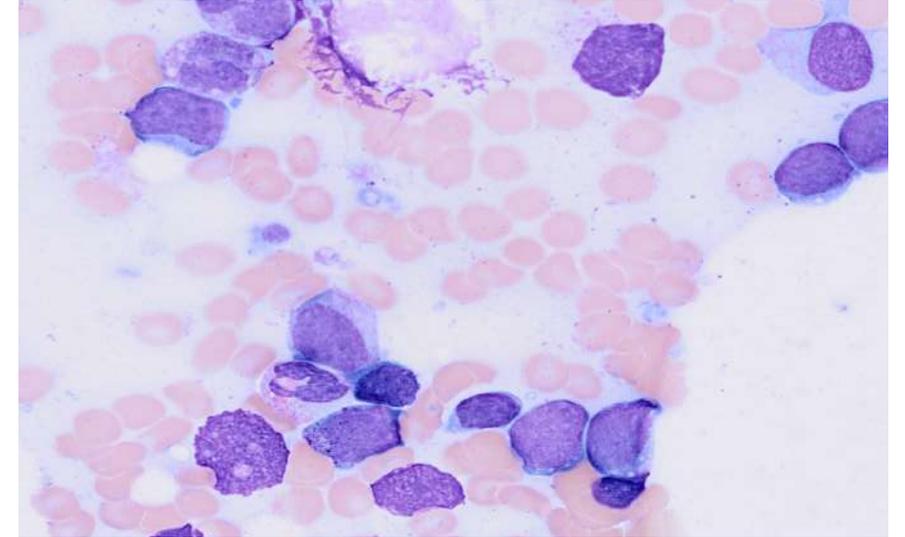
- GB : 19,1 G/L
- GR : 4,5 T/L
- HB : 13,6 g/dL
- VGM : 90 fL
- PQ : 135 G/L
- PNN : 11,5 G/L
- Blastes : **14% de blastes**
  - Blastes de taille moyenne à grande, au noyau irrégulier le plus souvent nucléolé, au cytoplasme abondant basophile, parfois vacuolé, renfermant parfois de fines granulations azurophiles.





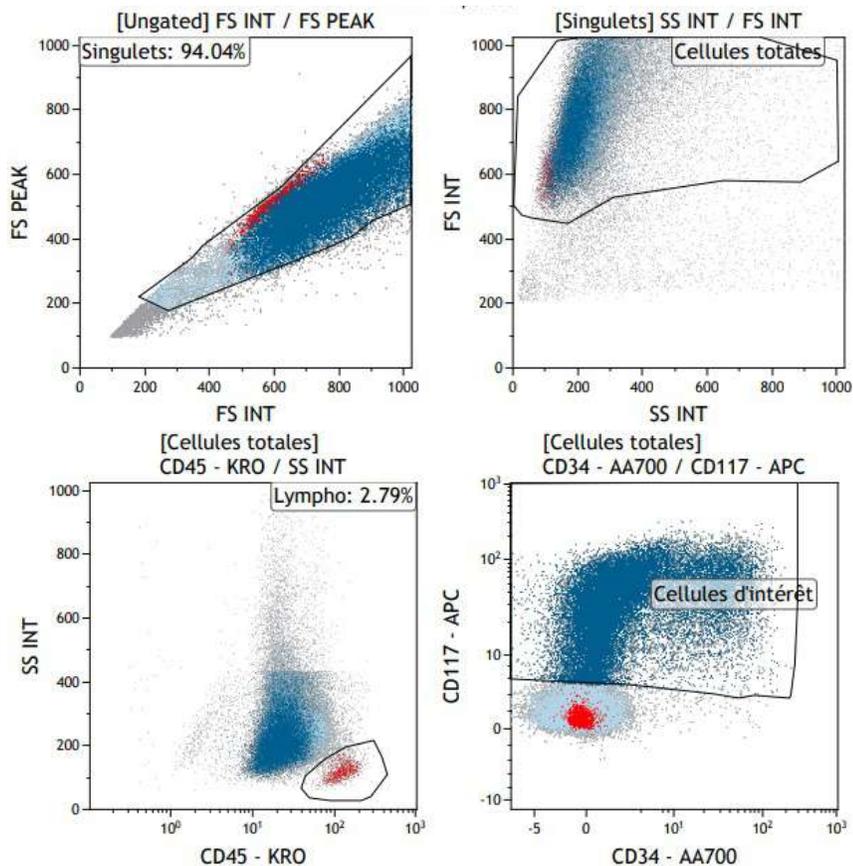
# Myélogramme

- Aspiration difficile avec une fibrose médullaire possible
- Moelle de richesse moyenne, avec difficile évaluation de la dysplasie cellulaire
- Présence de **45% de blastes d'aspect myéloïde**
  - taille moyenne à grande, au noyau irrégulier le plus souvent nucléolé, au cytoplasme abondant basophile, parfois vacuolé, renfermant parfois de fines granulations azurophiles.

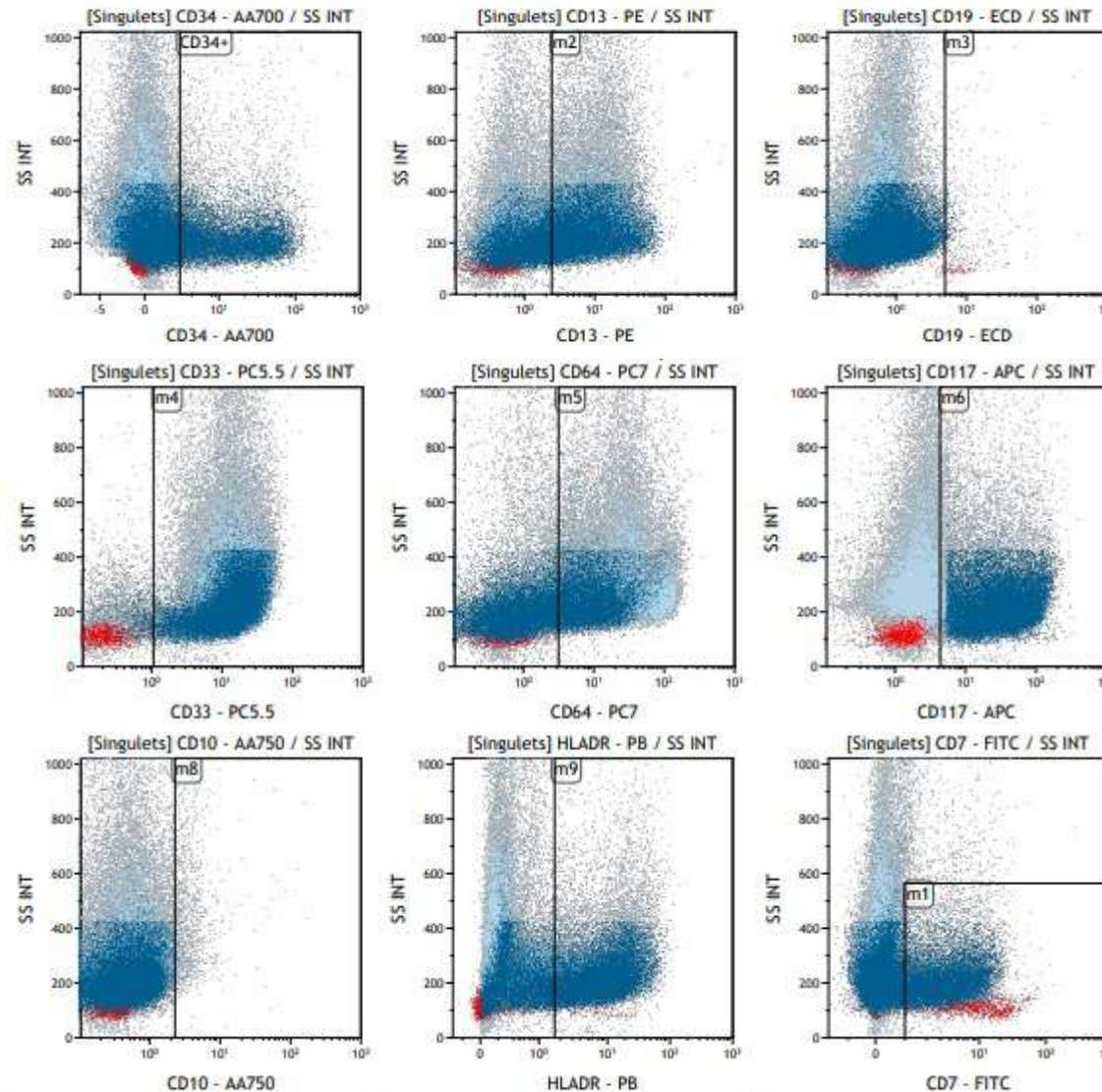




# Immunophénotypage cellulaire



CD45+, CD34-, CD117+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, cyMPO+faible, cyCD79a-, cyCD3- avec une **expression aberrante du marqueur CD7**.  
Immunophénotypage compatible avec le diagnostic de **LAM**





# Biologie moléculaire & NGS

---

## Recherche de mutations :

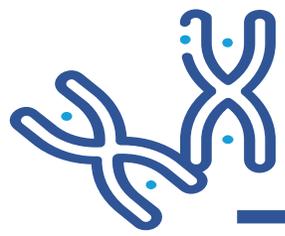
- *FLT3-ITD* : négatif
- Mutation Asp 835 de *FLT3* : négatif
- Mutations *IDH1* et *IDH2* : négatif
- Mutation *CEBPA* : négatif
- Mutation *NPM1* : négatif

## Recherche de transcrits :

- *RUNX1::RUNX1T1* : négatif
- *CBFb::MYH11* : négatif
- *KMT2A::MLLT3* : négatif

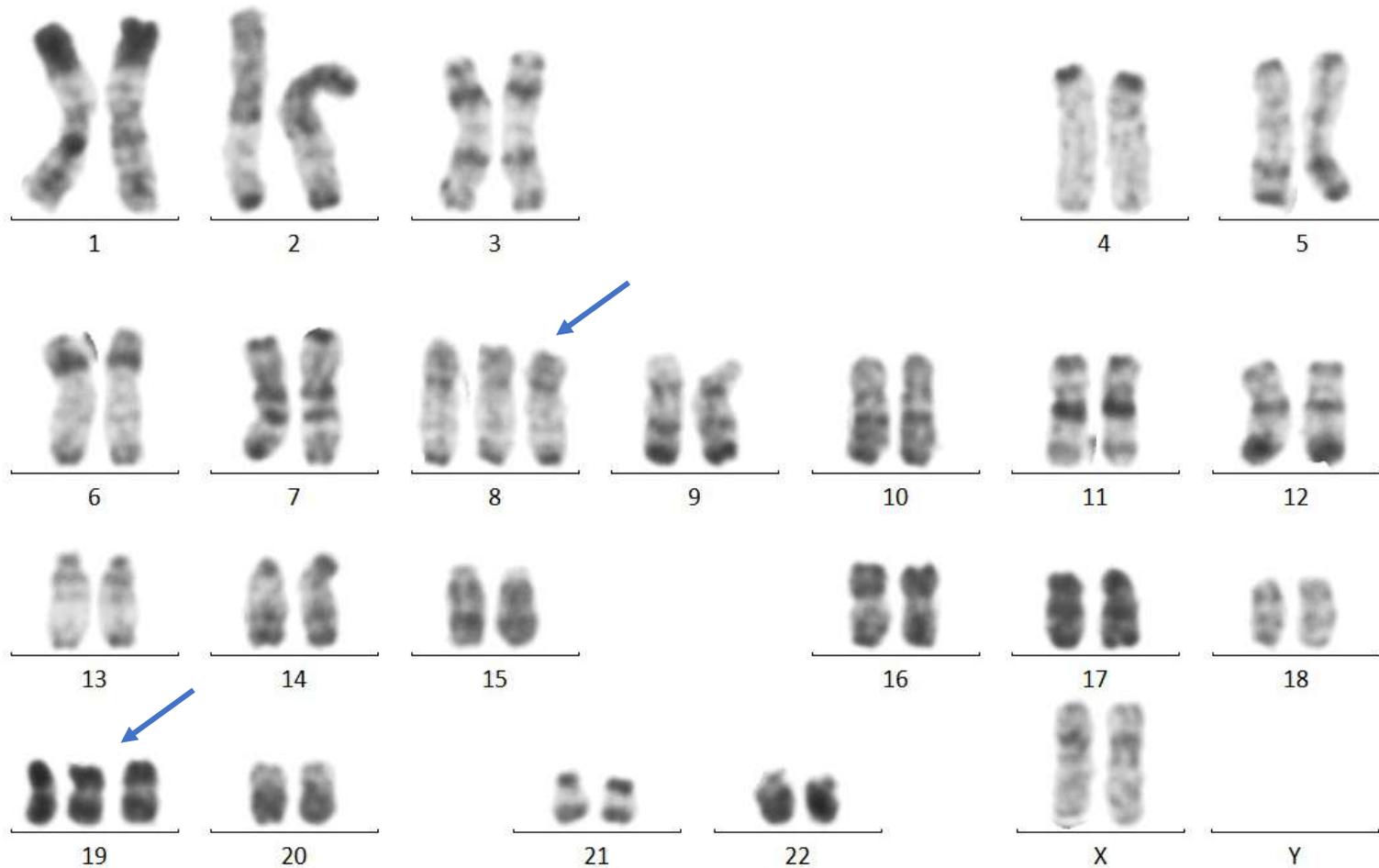
## NGS :

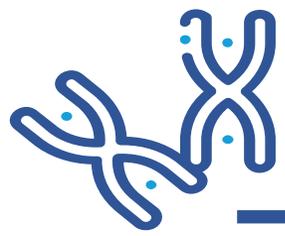
- Mutation de *STAG2* (VAF 23,5%)
- Absence d'autre mutation additionnelle



# Caryotype médullaire

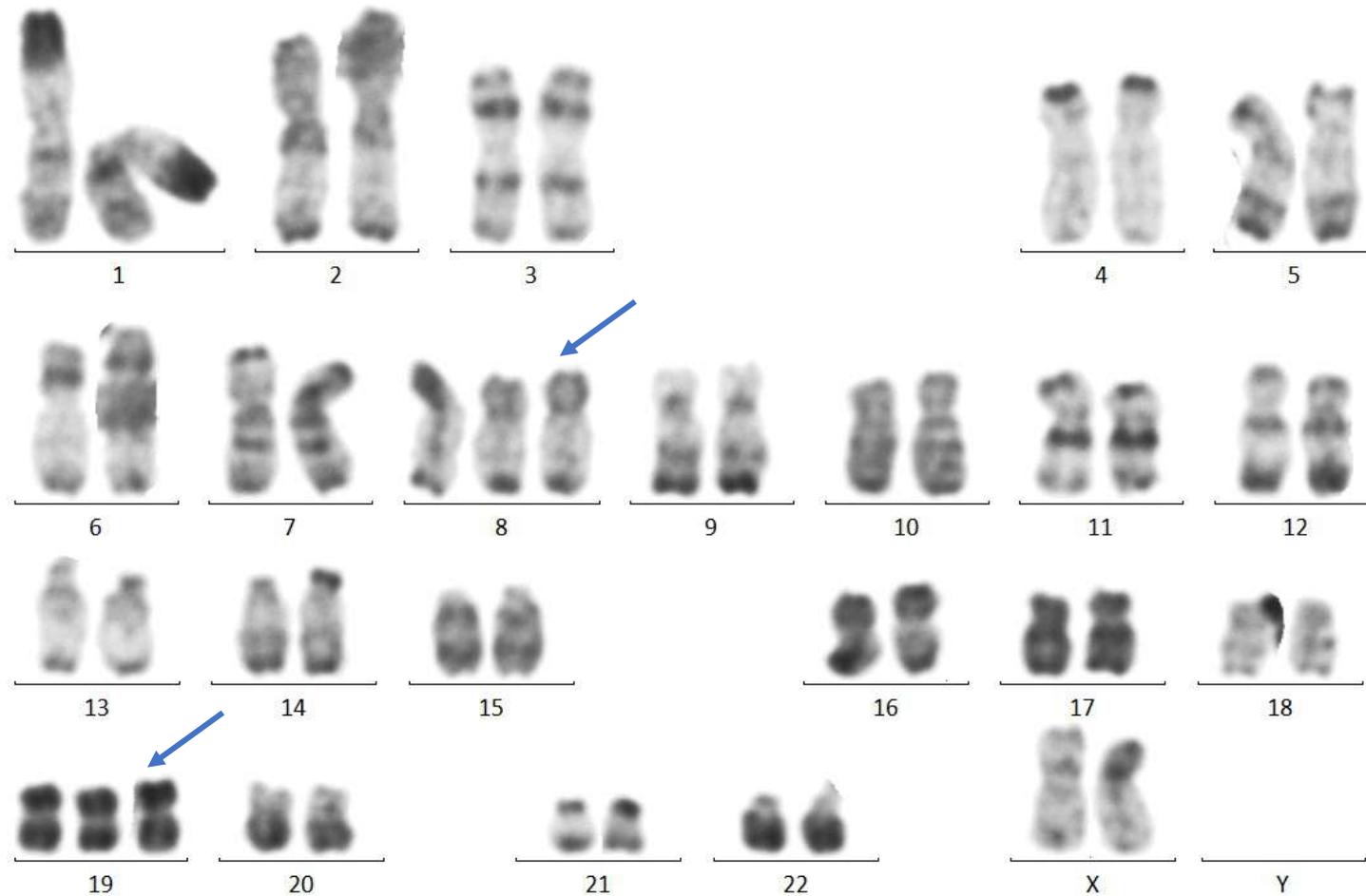
Culture 24H, dénaturation RHG





# Caryotype médullaire

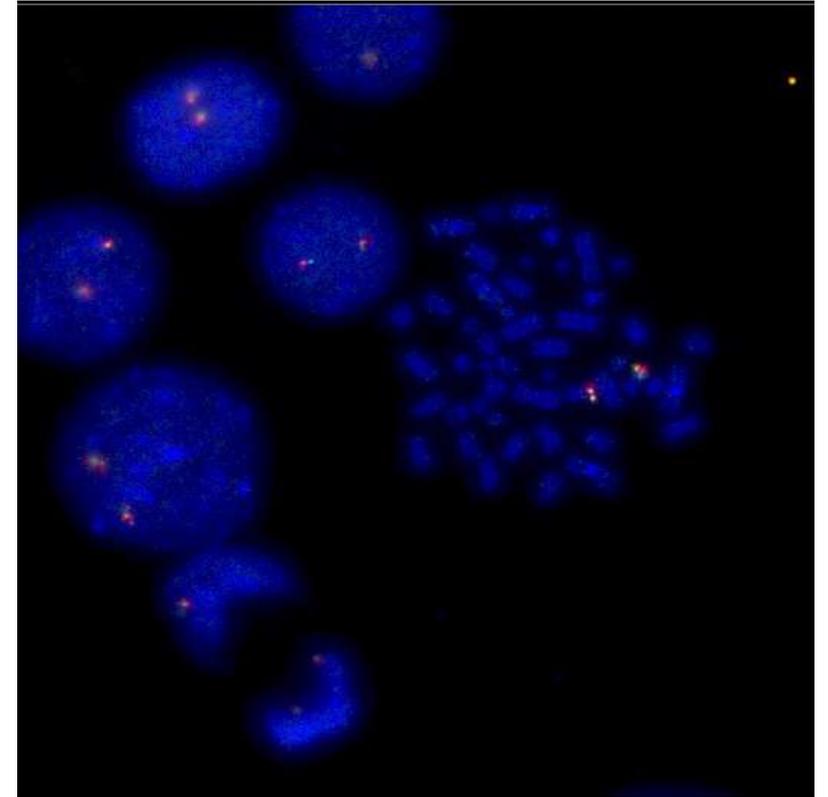
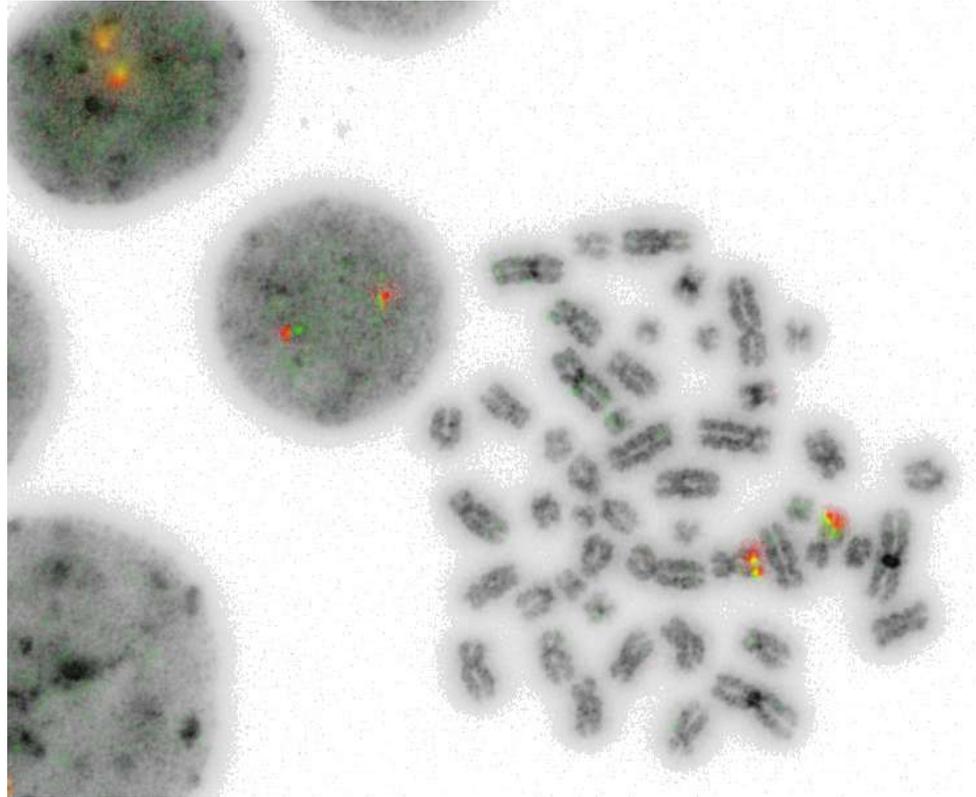
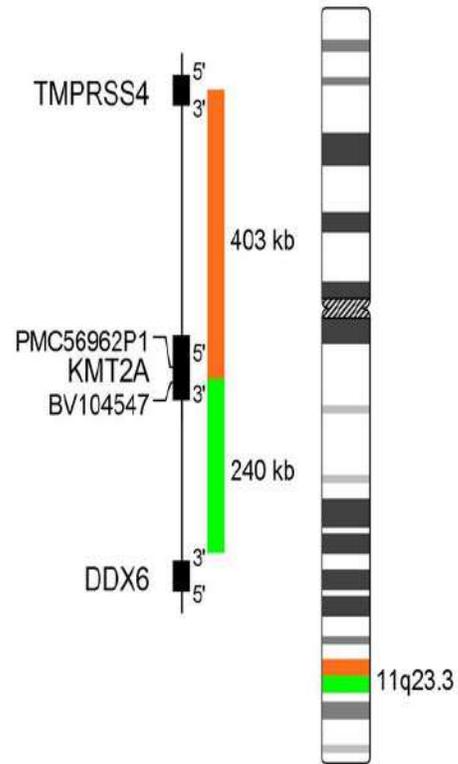
Culture 24H, dénaturation RHG



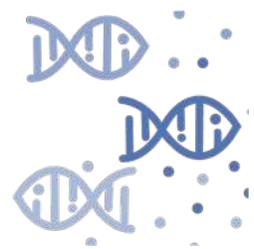


# FISH *KMT2A* BA

XL *KMT2A* Plus Breakapart probe (MetaSystems)

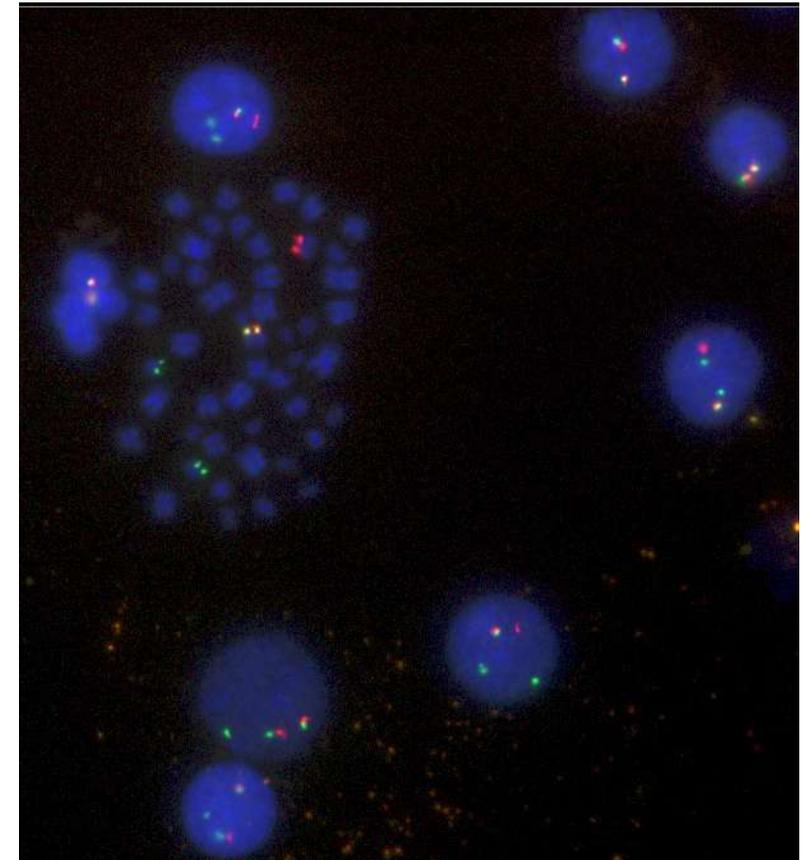
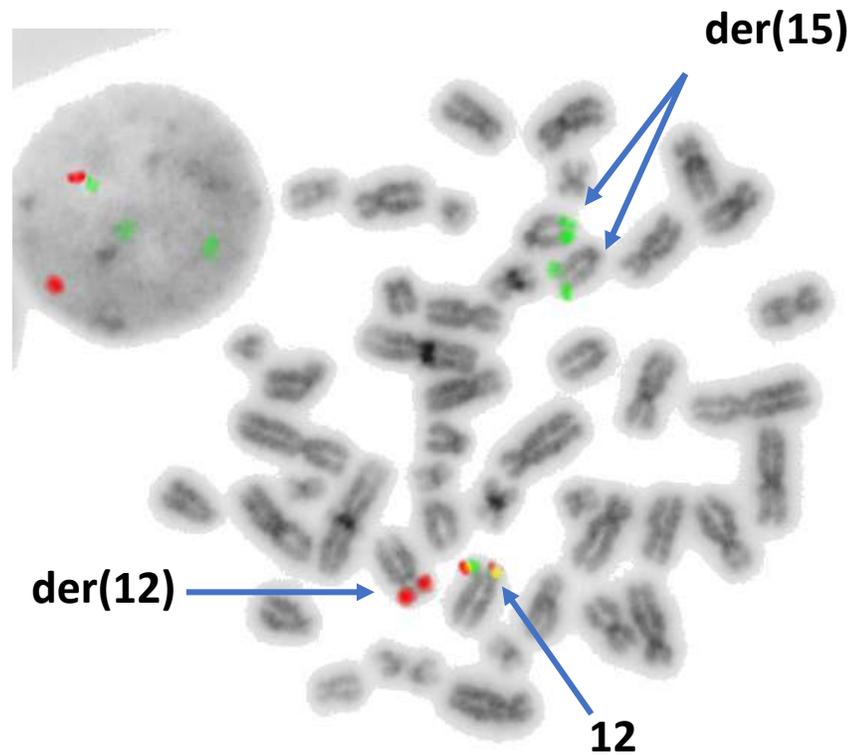
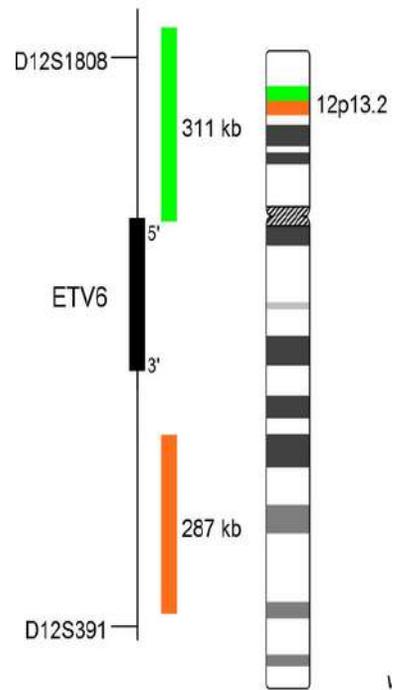


**Absence de remaniement du gène *KMT2A***



# FISH *ETV6* BA

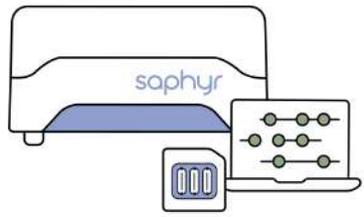
## XL *ETV6* Break Apart (MetaSystems)



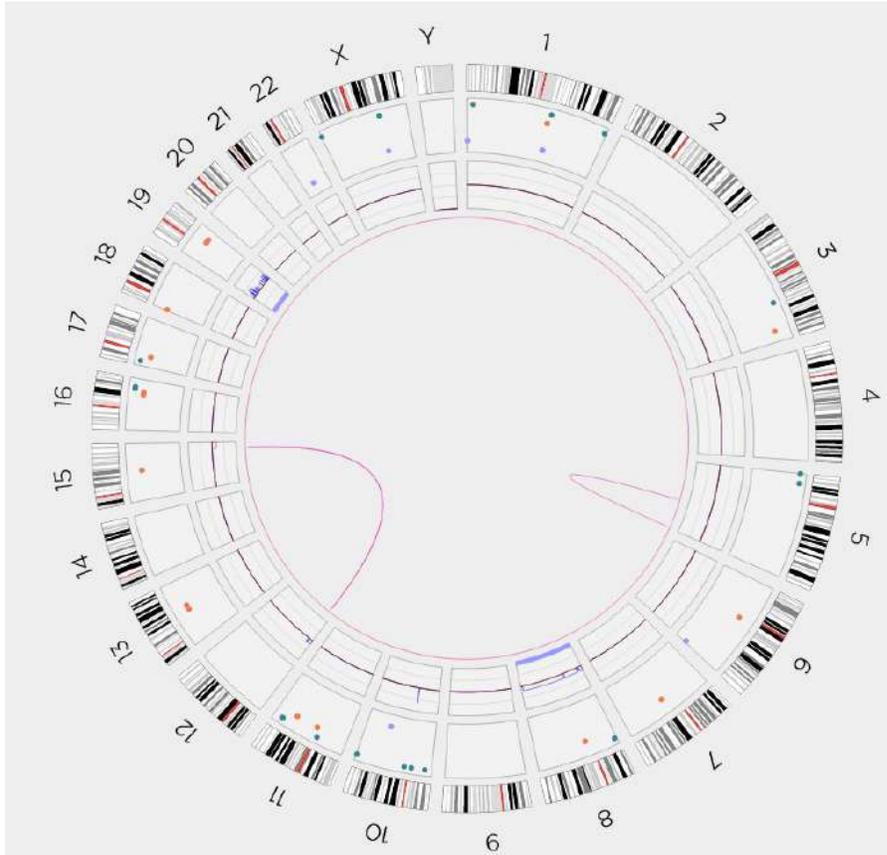
**48,XX,+8,+19[8]/46,XX[13]**

.ish t(12;15)(3'ETV6+;5'ETV6+),der(15)t(12;15)(5'ETV6+)[6]

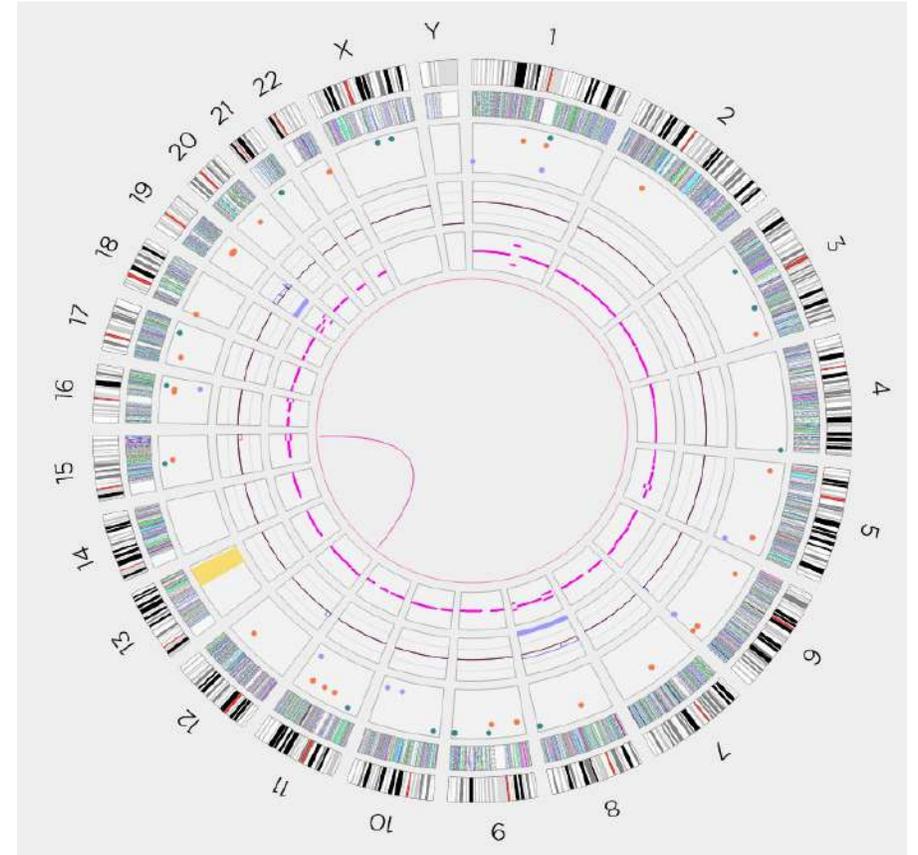
.nuc ish(5'ETV6x3,3'ETV6x2)(5'ETV6 con 3'ETV6x1)[43/200]



# OGM

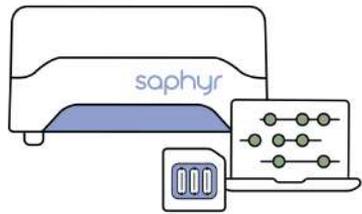


Pipeline RVA

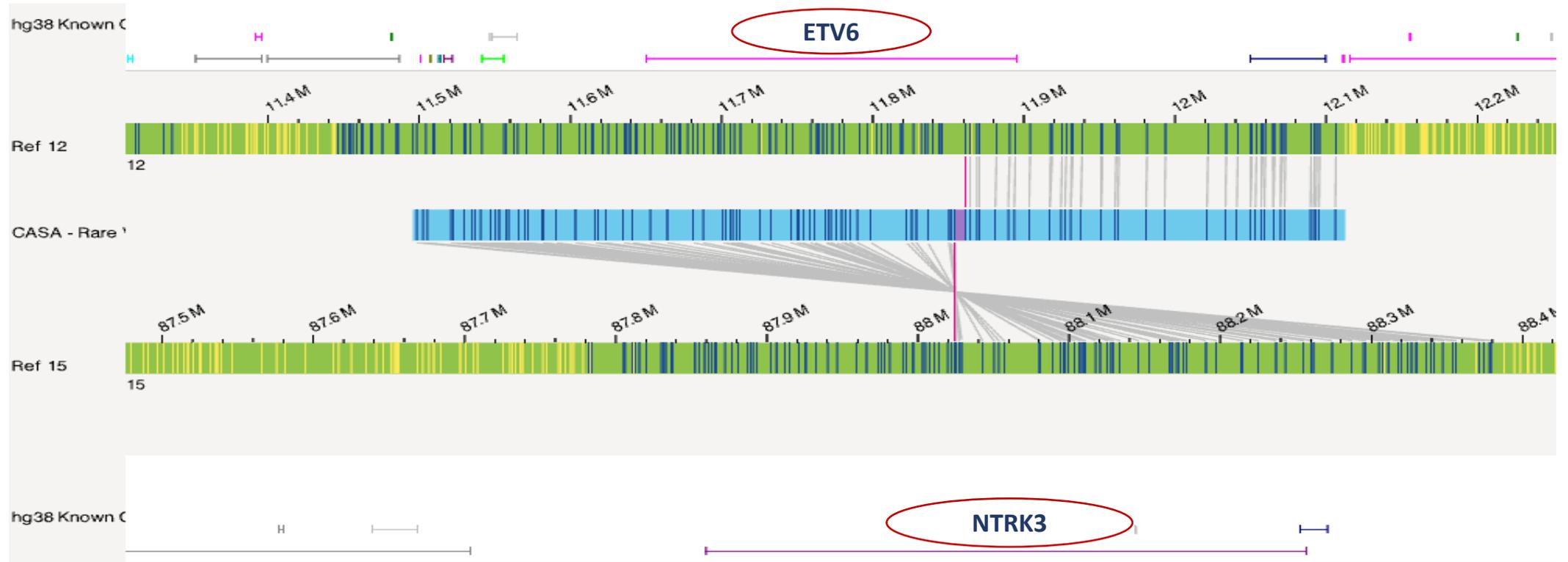


Pipeline *De Novo*

Génome de référence GRCh38 (hg38), selon les filtres recommandés par *Bionano*

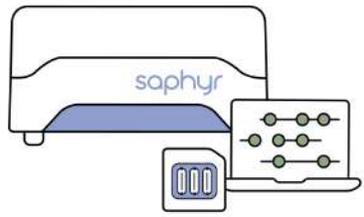


# OGM



SV Annotation	Match	Copy Number	Feature										
Type	R	R	RefSt...	RefE...	Siz	Or	Confidence	Sn	VAF	Pi	P	Overlap Genes	
transloca...	12	15	11 845 929	88 022 186	-1	+/-	0,99	4779	0,350	0,0	0,0	ETV6,NTRK3	

Remaniement *ETV6::NTRK3*



# OGM

## Pipeline RVA Insertion



SV Annotation	Match	Copy Number	Feature									
Type	Ref...	R	RefStar...	RefEn...	Si...	Or	Conf...	Sn	VAF	Present in %...	Present...	Overlap Genes
insertion	11	11	118 470 405	118 479 068	29 150	NA	0.99	4746	0.570	0.0	0.0	AP001267.5;KMT2A

## Pipeline De Novo Duplication



SV Annotation	Match	Copy Number	AOH/LOH Regions	Feature								
Type	R	R	RefSt...	RefE...	Siz	Or	Cc	Sn	VA	Pi	P	Overlap Genes
duplicati...	11	11	118 461 867	118 479 068	17 201	NA	-1.00	10291	0.270	0.0	0.0	AP001267.5;KMT2A

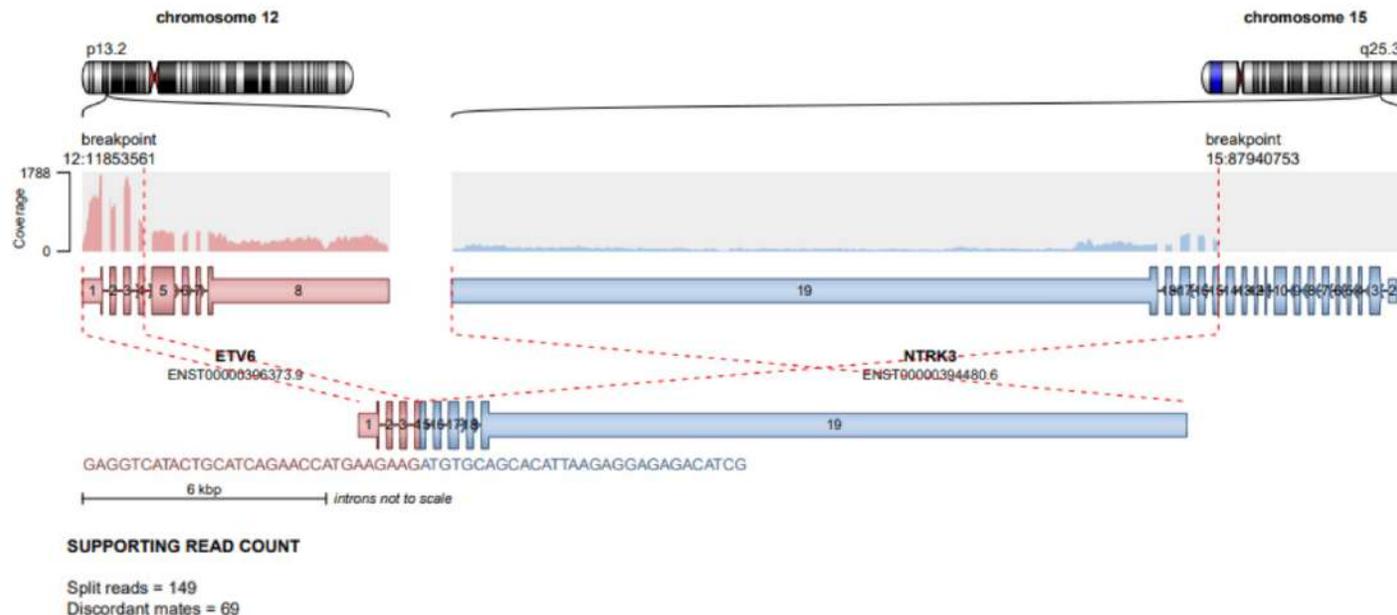
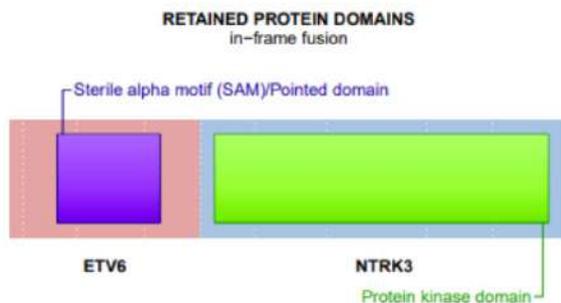
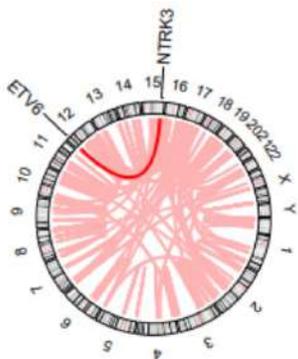
**Profil évocateur d'une duplication en tandem du gène  
*KMT2A***



# RNA sequencing



Fragment Analyzer® (Agilent®)



Gène 1	Gène 2	SplR/SpnR	Phase	Census
ETV6 chr12:11853561:+ ENST00000396373.9	NTRK3 chr15:87940753:- ENST00000626019.2	149 / 69	inframe	tier 1 TSG F / tier 1 OG F

Identification d'une duplication en tandem de *KMT2A* (*KMT2A*-PTD).

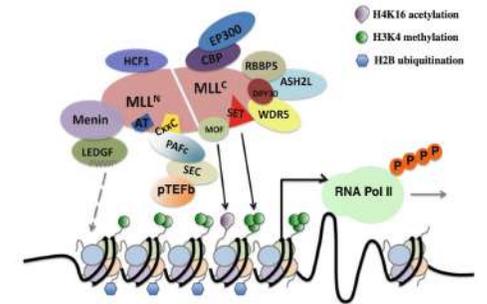
Gène 1	Gène 2	SplR/SpnR	Phase	Census
KMT2A chr11:118484975:+ ENST00000534358.7	KMT2A chr11:118468775:- ENST00000534358.7	6 / 2	inframe	tier 1 OG F / tier 1 F

# Revue de la littérature

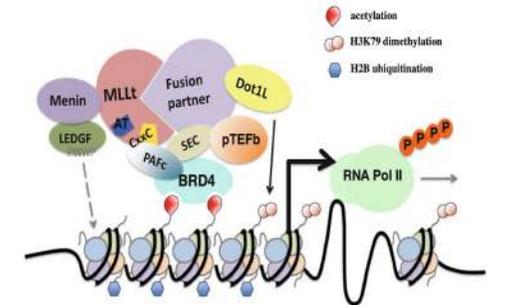
## *KMT2A-PTD* dans les LAM

- Décrit uniquement dans les LAM et les SMD
  - 3 à 10% des LAM
  - Jusqu'à 25% si trisomie 11
- Cytogénétique conventionnelle : le plus souvent caryotype normal ou trisomie 11 isolée
- Duplication interne en tandem sans décalage du cadre de lecture

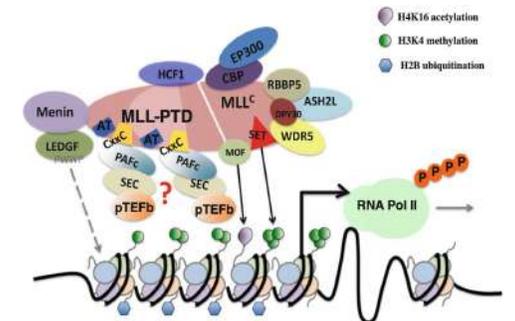
*KMT2A*<sup>WT</sup>



*KMT2A*<sup>R</sup>



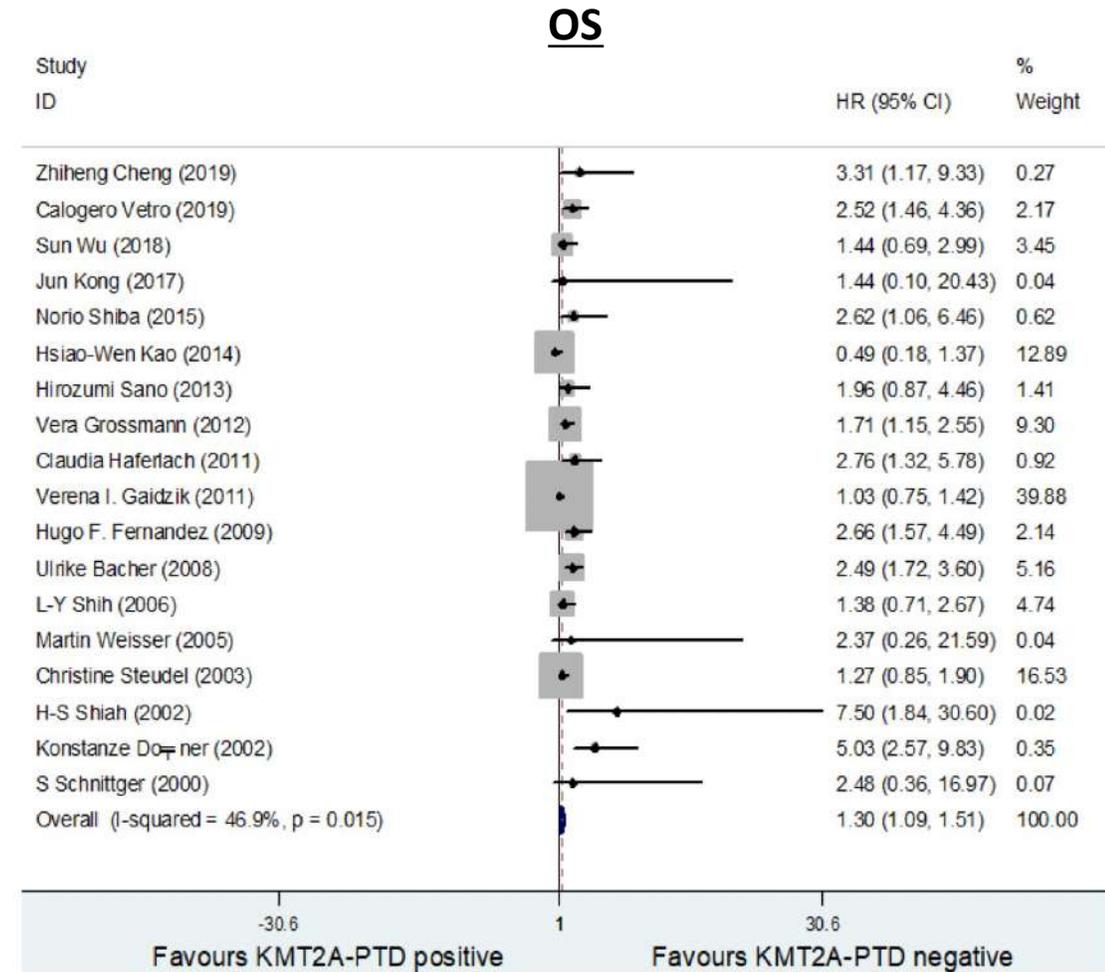
*KMT2A-PTD*  
?



# Revue de la littérature

## **KMT2A-PTD dans les LAM**

- Décrit uniquement dans les LAM et les SMD
  - 3 à 10% des LAM
  - Jusqu'à 25% si trisomie 11
- Cytogénétique conventionnelle : le plus souvent caryotype normal ou trisomie 11 isolée
- Duplication interne en tandem sans décalage du cadre de lecture



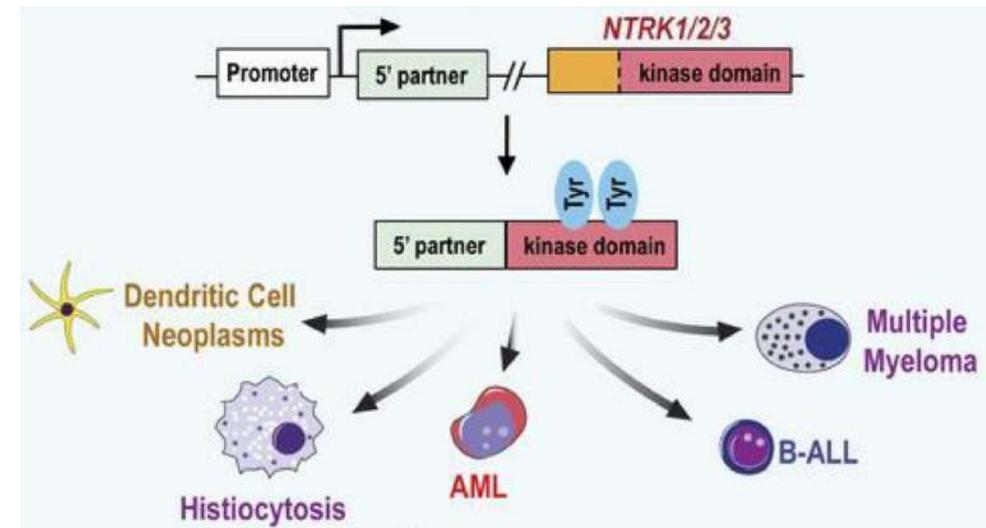
# Revue de la littérature

- **ETV6 :**

- 12p13.2, *ETS Variant Transcription Factor 6, TEL*
- Code pour un facteur de transcription
- Thrombopénies familiales, fibrosarcome congénital, LMMC, cancer différencié de la thyroïde, néphrome mésoblastique congénital, LAL et LAM
- Multi-partenaires

- **NTRK3 :**

- 15q25.3
- *Neurotrophic Tyrosine Kinase, Receptor, type 3, TRKC*
- Fibrosarcome congénitale
- *NTRKr : 0,1% des hémopathies malignes*
- Multi-partenaires



# Revue de la littérature

## Cas avec *ETV6::NTRK3* & Hémopathies

Article	LAM/LAL	Age, Sexe	Caryotype	Fusion	BM	
Kralik <i>et al.</i> Diagnostic Pathology 2011	LAM (FAB M0)	55 ans, H	-7, t(10;12)(q24;p13)	<i>ETV6</i> : exon 5 <i>NTRK3</i> : exon13	<i>NPM1</i> , <i>FLT3</i> , <i>AML1-ETO</i> et <i>CBFb- MYH11</i> : négatif	Décédé, pas de thérapie ciblée
Zhao <i>et al.</i> , . OncoTargets and Therapy 2023	LAM (FAB- M5b)	46 ans, H	47, XY, t(2;15;3) (p23;q24;q26.2), +16 [7]/48, idem, +8[6]/46, idem, -7[3]/48, idem, +21[2]/46, XY[2].	NR	NR	Thérapie ciblée à la 2 <sup>ème</sup> rechute, après HSCT
Coster L <i>et al.</i> , <i>eJHaem.</i> 2023	LAM (FAB- M5)	88 ans, F	t(6;21;8)(q11;q22;q22)	NR	<b><i>RUNX1::RUNX1T1</i></b> <b><i>ETV6::NTRK3</i></b>	Soins palliatifs
Taylor J <i>et al.</i> , J Clin Investigation 2018	LAL-B	11 ans, F	NR	<i>ETV6</i> : intron 5 <i>NTRK3</i> : intron 14	<b><i>CRLF2::P2RY8</i></b> , del <b><i>CDKN1/2B</i></b>	NR
	LAM	77ans, M	NR	<i>ETV6</i> : intron 5 <i>NTRK3</i> : intron 15	<b><i>ETV6::MECOM</i></b>	NR

# Revue de la littérature

## Place de la thérapie ciblée

- **Larotrectinib (PubChem CID: 46188928)**

Approuvé en 2018 par FDA

Indications : tumeurs solides avec un remaniement NTRK.

- **Entrectinib (PubChem CID: 25141092)**

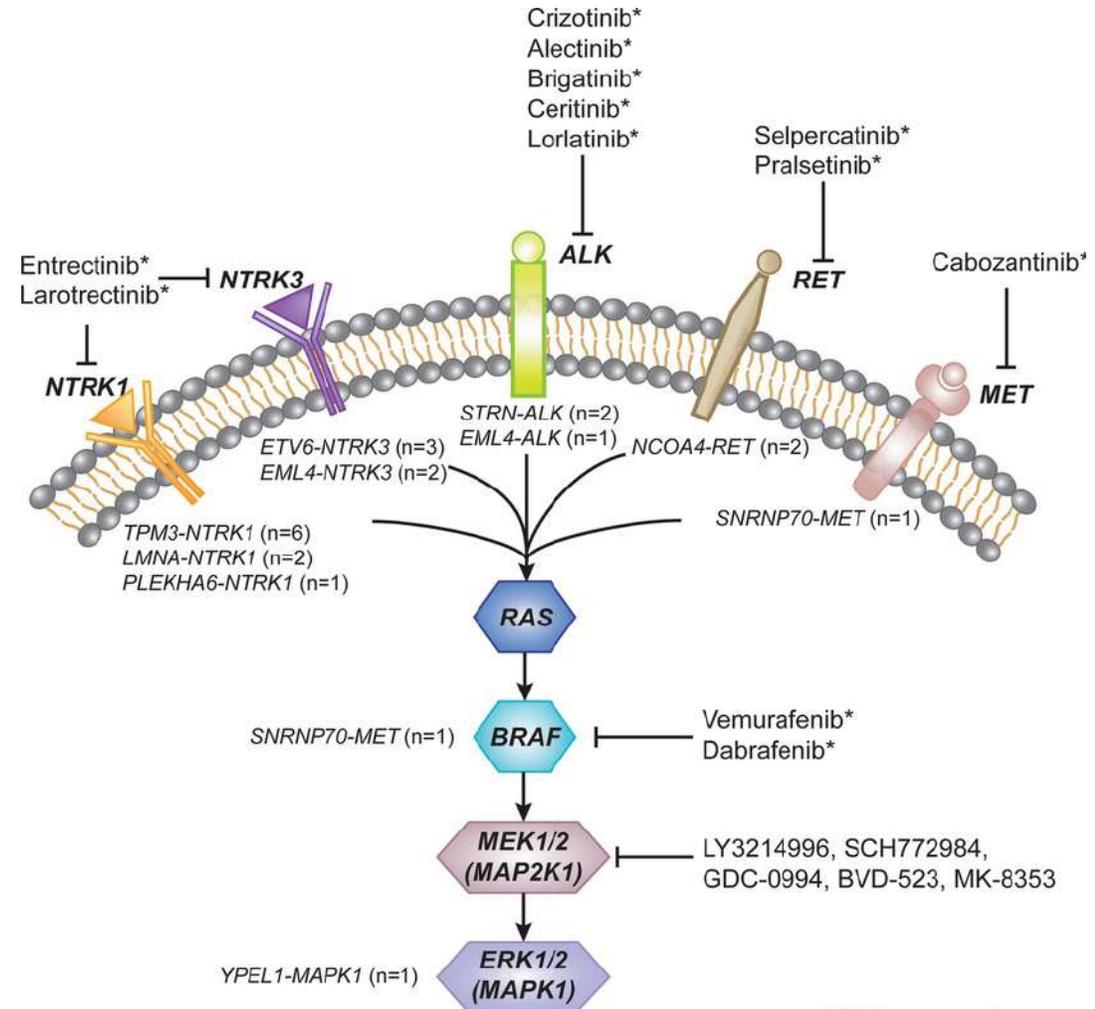
Approuvé en 2019 par FDA

Indications : tumeurs solides avec un remaniement NTRK, cancers pulmonaires NSCLC ROS1+.

- **Crizotinib (PubChem CID: 9033117)**

Approuvé en 2011 par FDA, commercialisé en France

Indications : NSCLC ROS1+, lymphomes ALK+, tumeur myofibroblastique inflammatoire, hors AMM pour les LA en association avec une chimiothérapie



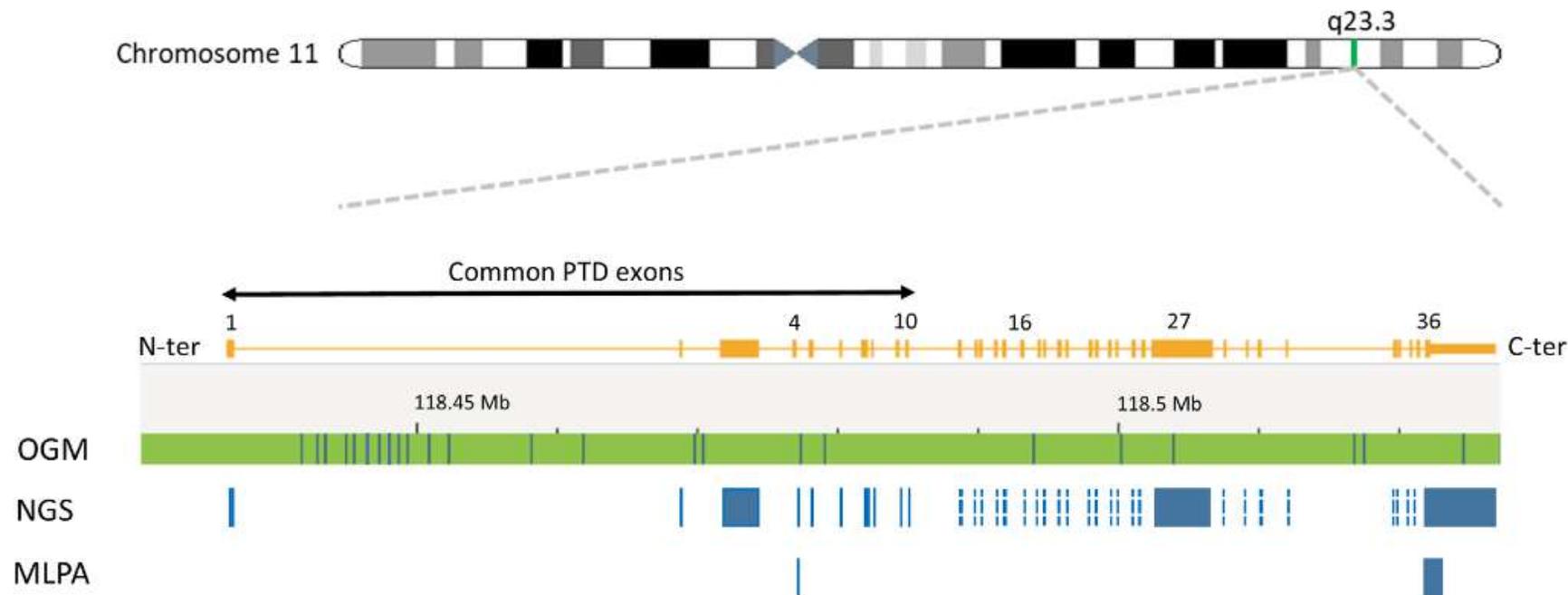
# PEC & Evolution

---

- **1<sup>ère</sup> ligne de traitement**
  - 3 cycles de Vidaza + Vénétoclax
  - Rechute à la fin du C3
- **2<sup>ème</sup> ligne de traitement**
  - Aracytine faible dose (LDAC) + Crizotinib
  - Trois hospitalisations pour une aplasie fébrile
- **Soins de support**
  - Transfusions CGR et CPA

# Conclusion

- Intérêt de l'OGM pour détecter certains remaniements *KMT2A-PTD*
  - non recherchés systématiquement en BM lors du diagnostic
  - et/ou parfois difficiles à détecter en NGS



# Conclusion

---

- Intérêt de l'OGM pour détecter certains remaniements *KMT2A-PTD*
  - non recherchés systématiquement en BM lors du diagnostic
  - et/ou parfois difficiles à détecter en NGS
- Remaniement du gène *ETV6* : Y penser devant une trisomie 19 au caryotype
- Grâce à l'OGM :
  - meilleure stratification du pronostic ?
  - Proposition d'une thérapie ciblée

**Merci de votre attention**

