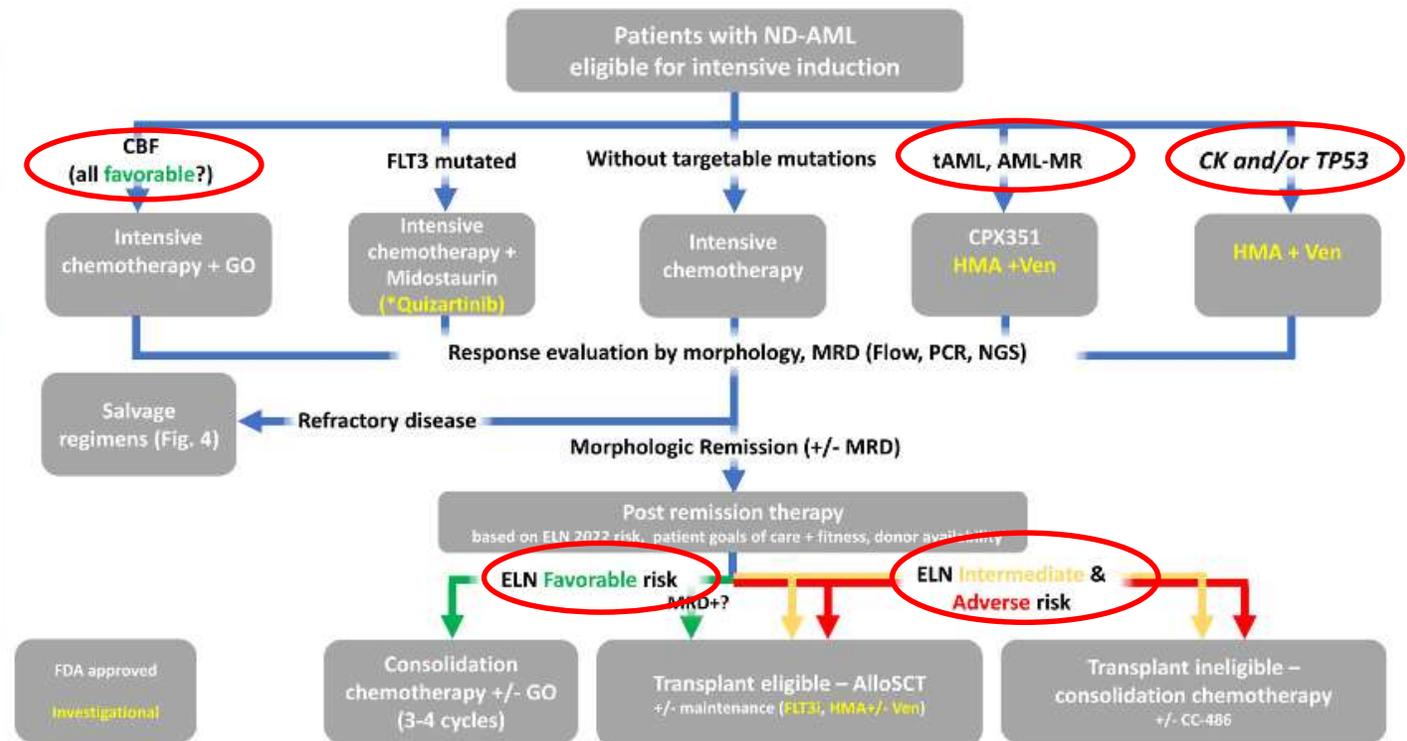


**Apport diagnostique, pronostique et théranostique de la
Cartographie Optique de l'ADN dans les LAM
Résultats de l'étude COALA**

Contexte

Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1^{a,c} inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11^{b,c} Mutated NPM1^{b-d} without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA^a
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated NPM1^{b-d} with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL T3::KMT2A^{b,f} Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged^a t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11) t(3q26.2:v)/MECOM(EV11)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,^g monosomal karyotype^g Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2^g Mutated TP53^g



Limites du caryotype

- Sensibilité/ Résolution : > 5 Mb
- Echec de culture
- Anomalies cryptiques, petits clones

Objectifs

- **Objectif principal** : estimer la proportion de patients atteints de LAM pour lesquels la COA détecte **au moins une anomalie supplémentaire** par rapport aux techniques conventionnelles
- **Objectifs secondaires**
 - **Nombre moyen d'anomalies supplémentaires** détectées en COA par rapport aux techniques conventionnelles
 - Proportion de patients reclassés en **caryotype de pronostic défavorable** selon les définitions de l'ELN en vigueur et donc pour qui une **modification de la prise en charge thérapeutique** aurait pu être proposée
 - Evaluation du **devenir** des patients reclassés « défavorable »

ETUDE RÉTROSPECTIVE MONOCENTRIQUE



1400 diagnostics de LAM
Échantillon de moelle osseuse
disponible au CRB cancer

-> 18 ans
-Inclus dans DATAML
-Une ou deux anomalies cytogénétiques*
-Données moléculaires disponible



105 échantillons-patients

5 exclus, échec extraction
d'ADN

**100 échantillons
analysés en COA**

9 patients exclus, pas de
chimiothérapie intensive

**91 patients inclus dans
l'étude de survie**

* à l'exception des anomalies récurrentes de l'OMS ou assignées par elles-même à un pronostic défavorable

Matériels et méthodes

Caryotype: Bandes R, 20 mitoses, ISCN 2020

NGS: SureSelect XT HS capture panel (Agilent, Santa Clara, CA, USA). Panel panmyeloide de 58 genes.

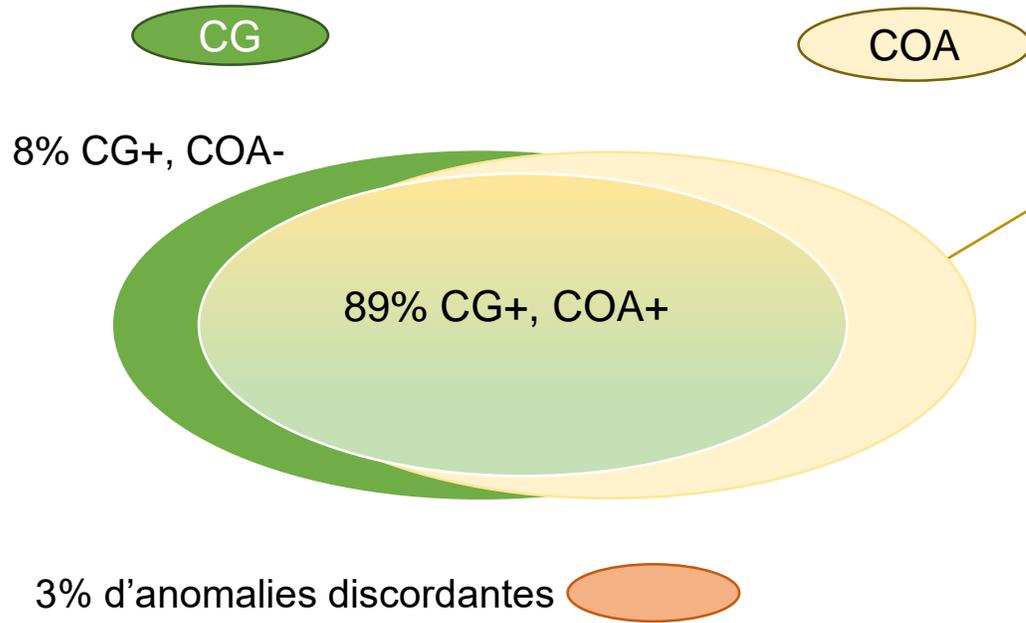
FISH: Les cas discordants ou les anomalies cryptiques ont été validés par FISH en utilisant les sondes appropriées lorsqu'elles étaient disponibles (Calibre Scientific-Amplitech, France)

COA:

- **Reference :** GRCh38
- **Analysis pipeline :** Rare Variant Analysis (RVA : coverage 350x)
- **Résolution :**
 - Anomalies équilibrées
 - Anomalies déséquilibrées >5Mb
 - Anomalies structurales submicroscopiques entre 500kb et 5Mb, affectant des régions d'intérêt dans les LAM
 - Variants non retrouvés dans la base de données Bionano Solve 3.6 de génomes de référence
- **Software version:** Access Version 1.7.2

	All (n=100)
Demographics and Clinical Variables	
Age (years), median (min-max)	63 (19-80)
Female n(%)	36 (36)
WBC (Giga/L), median (IQR)	54 (1.3-359)
Platelets (Giga/L), median (IQR)	57 (10-451)
<i>de novo</i> AML n(%)	76 (74.5)
Gene mutation	
<i>NPM1</i> n(%)	26 (26)
<i>CEBPA (in frame bZIP)</i> n(%)	7 (7)
<i>FLT3-ITD</i> n(%)	23 (23)
<i>FLT3-TKD</i> n(%)	8 (8)
<i>TP53</i> n(%)	2 (2)
MDS-related genes mutation n(%)	43 (43)
ELN 2022 Risk Category (Karyotype +Mutations)	
Favorable n(%)	26 (26)
Intermediate n(%)	33 (33)
Unfavorable n(%)	41 (41)

Concordance entre le caryotype (CG) et la Cartographie (COA)



Dans 37 % des cas, la COA a fourni des informations supplémentaires

Nombre d'anomalies additionnelles	
médiane	1
moyenne	1.3
écart	[1-4]

14% reclassés en caryotype défavorable

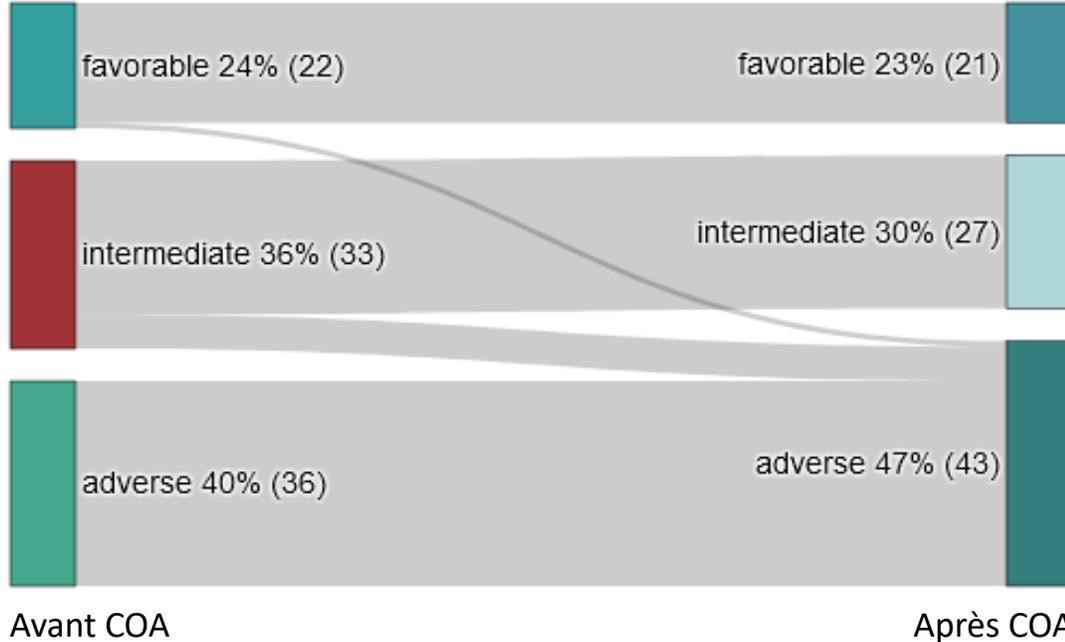
10% éligibles à un inhibiteur de ménin

	Tous (n=100)
Anomalies additionnelles classantes ELN 2022	
Caryotype complexe (CK), n (%)	10 (10)
Caryotype monosomique (MK), n (%)	2 (2)
<i>DEK::NUP214</i> , n (%)	1 (1)
Anomalies impliquant 3q, n (%)	1 (1)
Anomalies additionnelles non classantes ELN 2022	
<i>NUP98</i> , n (%)	3 (3)
<i>KMT2A-PTD</i> , n (%)	7 (7)
Anomalies supplémentaires (non CK, non MK), n (%)	10 (10)
Identification d'un partenaire, d'un marqueur, d'un dérivé, n(%)	7 (7)

La COA reclasse 8 % des patients dans le groupe défavorable selon l'ELN 2022



	ICT (n=91)	ELN 2022 Karyotype + Mutations			OGM ELN upgrade (n=7)
		ELN 2022 favorable (n=22)	ELN 2022 Intermediate (n=33)	ELN 2022 unfavorable (n=36)	
CR/CRI, n (%)	64 (70.3)	18 (81.8)	25 (75.7)	21 (58.3)	3 (42.8)
Death related to AML, n (%)	51 (56)	11 (50)	15 (45.4)	25 (69.4)	4 (57.1)
AlloSCT, n(%)	31 (34.1)	3 (13.6)	15 (45.4)	13 (36.1)	4 (57.1)
Median OS (months)	23	41	26	17	13
Median EFS (months)	12	14	15	8	9



ELN 2022

	MDS-related gene mutations
P1	<i>RUNX1, SF3B1</i>
P2	<i>RUNX1, U2AF1, BCOR, STAG2</i>
P3	<i>ASXL1, RUNX1</i>
P4	<i>ZRSR2</i>
P5	<i>ASXL1, RUNX1, EZH2, ZRSR2</i>

Messages principaux

- ✓ Démonstration de la performance de la COA dans les LAM
- ✓ Apport diagnostique

Anomalies supplémentaires pertinentes dans les LAM détectées dans 37% des échantillons contre 13% dans l'étude de Levy et al. (Blood Advances, 2023) avec 46% de caryotypes sans anomalie clonale.

Table 7. Acute myeloid leukaemia.

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities
Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML::RARA</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>CBFB::MYH11</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>DEK::NUP214</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RBM15::MIR15A</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>KMT2A</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>MECOM</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NUP98</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NPM1</i> mutation
Acute myeloid leukaemia with <i>CEBPA</i> mutation
Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related
Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations
Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation
Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation
Acute myeloid leukaemia without maturation
Acute myeloid leukaemia with maturation
Acute basophilic leukaemia
Acute myelomonocytic leukaemia
Acute monocytic leukaemia
Acute erythroid leukaemia
Acute megakaryoblastic leukaemia

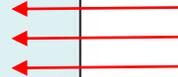
Table 8. Cytogenetic and molecular abnormalities defining acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related.

Defining cytogenetic abnormalities
Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)
5q deletion or loss of 5q due to unbalanced translocation
Monosomy 7, 7q deletion, or loss of 7q due to unbalanced translocation
11q deletion
12p deletion or loss of 12p due to unbalanced translocation
Monosomy 13 or 13q deletion
17p deletion or loss of 17p due to unbalanced translocation
Isochromosome 17q
idic(X)(q13)
Defining somatic mutations
<i>ASXL1</i>
<i>BCOR</i>
<i>EZH2</i>
<i>SF3B1</i>
<i>SRSF2</i>
<i>STAG2</i>
<i>U2AF1</i>
<i>ZRSR2</i>

✓ Apport pronostique

La COA reclasse 14% des patients en caryotype défavorable et *in fine* 8% des patients selon l'ELN 2022.

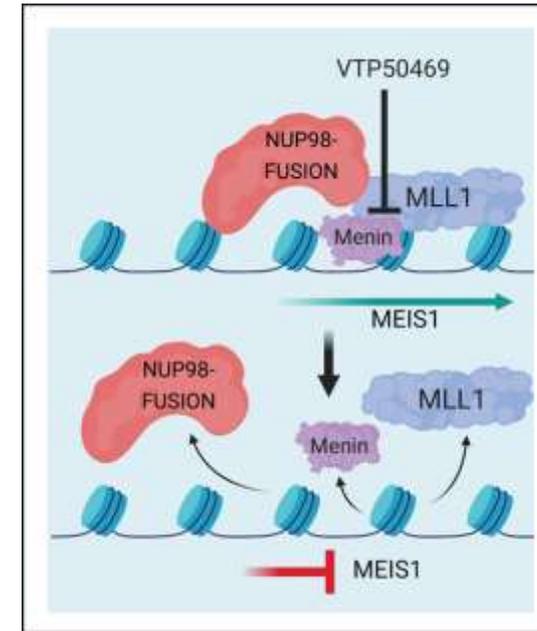
Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none">• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1^{h,c}• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11^{h,c}• Mutated NPM1^d without FLT3-ITD• bZIP in-frame mutated CEBPA^g
Intermediate	<ul style="list-style-type: none">• Mutated NPM1^d with FLT3-ITD• Wild-type NPM1 with FLT3-ITD• t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL T3::KMT2A^{h,f}• Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none">• t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214• t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged^g• t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1• t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11)• t(3q26.2;v)/MECOM(EV11)-rearranged• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)• Complex karyotype,^h monosomal karyotypeⁱ• Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2• Mutated TP53^g



✓ Apport théranostique

Importance de la détection des réarrangements de *KMT2A* et *NUP98* mais aussi toutes les anomalies génétiques entraînant une surexpression des gènes *HOX*

=> cibles potentielles pour les **inhibiteurs de la ménine (Revumenib)**



EB Heikamp et al., Blood, 2022

VTP-50469, précurseur préclinique du *revumenib* (SNDX-5613)

Recruiting

A Phase II Study of the Menin Inhibitor Revumenib in Leukemia Associated With Upregulation of HOX Genes

ClinicalTrials.gov ID [NCT06229912](#)

Sponsor [M.D. Anderson Cancer Center](#)

Information provided by [M.D. Anderson Cancer Center \(Responsible Party\)](#)

Last Update Posted [2024-06-26](#)

Anomalies retenues : *KMT2A*-PTD = Normal karyotype; *NPM1-MLF1* = t(3;5)(q25;q34); *NUP98r* = 11p15 rearrangements; *SET-NUP214* = t(9;9)(q34;q34); *RUNX1-EVI1* = t(3;21)(q26;q22); *MYST3-CREBBP* = t(8;16)(p11;p13); *CDX2-ETV6* = t(12;13)(p13;q12); *CALM-AF10* = t(10;11)(p13;q14-21); *MN1-ETV6* = t(12;22)(p13;q12); *UBTF*-TD = Normal karyotype

Remerciements

Merci à vous pour votre attention

Merci à l'équipe du laboratoire de cytogénétique hématologique et au Service d'hématologie clinique / DATAML

Dr Audrey Bidet

Dr Elodie Laharanne

Dr Emilie Klein

Sandrine Achard

Stéphanie Dupont-Moufakkir

Manon Giraudon

Marion Socco-Lucca

Pr Pierre-Yves Dumas

Pr Arnaud Pigneux

Anne-Charlotte De Grande

DRCi CHU Bordeaux

Dr Eric Frison, USMR

Les membres du FROGG

Financements

CHU Bordeaux

Région Nouvelle-Aquitaine

