

GT FrOGG SMD/LAM – Réunion du 27/11/2025

Gain et Insertion de *MECOM* : Maxime ROUBINET et Nathalie GACHARD

LAM et amplification de *MYC* : Christine LEFEBVRE

LAM et amp(21) : Nassera ABERMIL



Prochaine réunion : février 2026

Gain et Insertion de MECOM

FROGG SMD/LAM 27/11/2025

ROUBINET Maxime

GACHARD Nathalie

Histoire du patient

Homme de 75 ans, ATCD de traitement par radiothérapie (cancer prostatique en 2019)

- **30/09/24** : Myélogramme pour **pancytopénie depuis juillet**

Cytologie : **quelques arguments en faveur d'un SMD ou SMD/SMP**

Cytogénétique : **caryotype normal**

NGS : **U2AF1 13%, RUNX1 10%, SRSF2 6,5%**

- **26/11/24** : Nouveau myélogramme (cytopénies très importantes)

Cytologie : **SMD frustre** (dysplasie lignée rouge isolée)

Cytogénétique : caryotype normal et absence de délétion 7q/monosomie 7 en FISH

BOM non contributive

- **02/01/25** : BOM non contributive

- **04/02/25** :

Myélogramme : **SMD LB** n'expliquant pas la profondeur des cytopénies → **composante aplasique ?**

BOM → Moelle désertique compatible avec une aplasie médullaire

- **25/02/25** : Clone HPN < 1%

Histoire du patient

□ 05/03/25 : RCP Aplasie → diagnostic difficile entre aplasie et SMD

- Ciclosporine et Eltrombopag
- Contrôle moelle à 6 mois

□ 01/07/25 : Réponse partielle. Thrombopénie + blastes circulants

Myélogramme → **15% de blastes**

Cytogénétique : Echec

Biomol : absence de mutation FLT3, NPM, IDH1/2 et TP53

□ 24/07/25 : Myélogramme pour contrôle blastes (15%) et cytogénétique → **Bionano**

Prélèvement pauvre

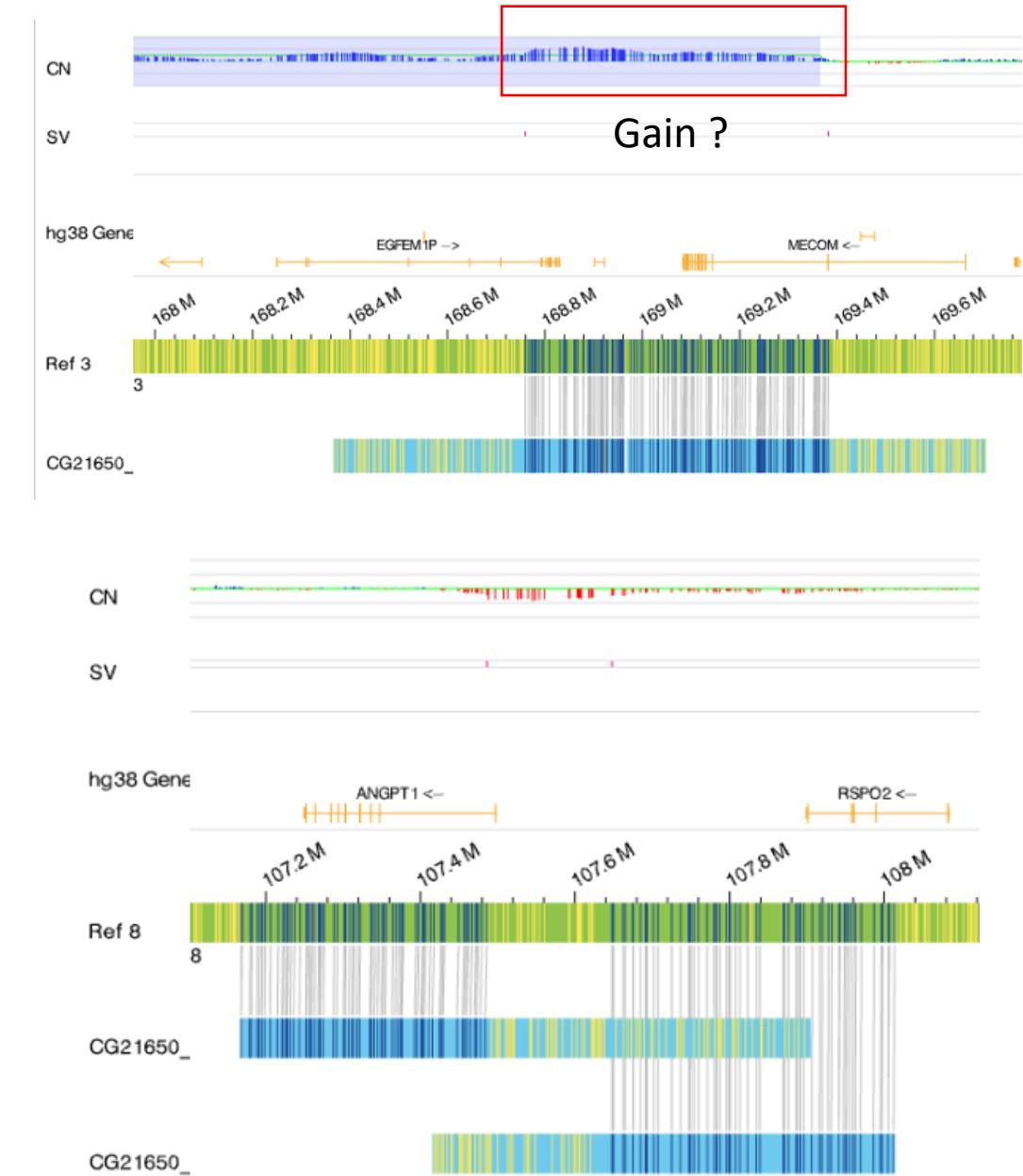
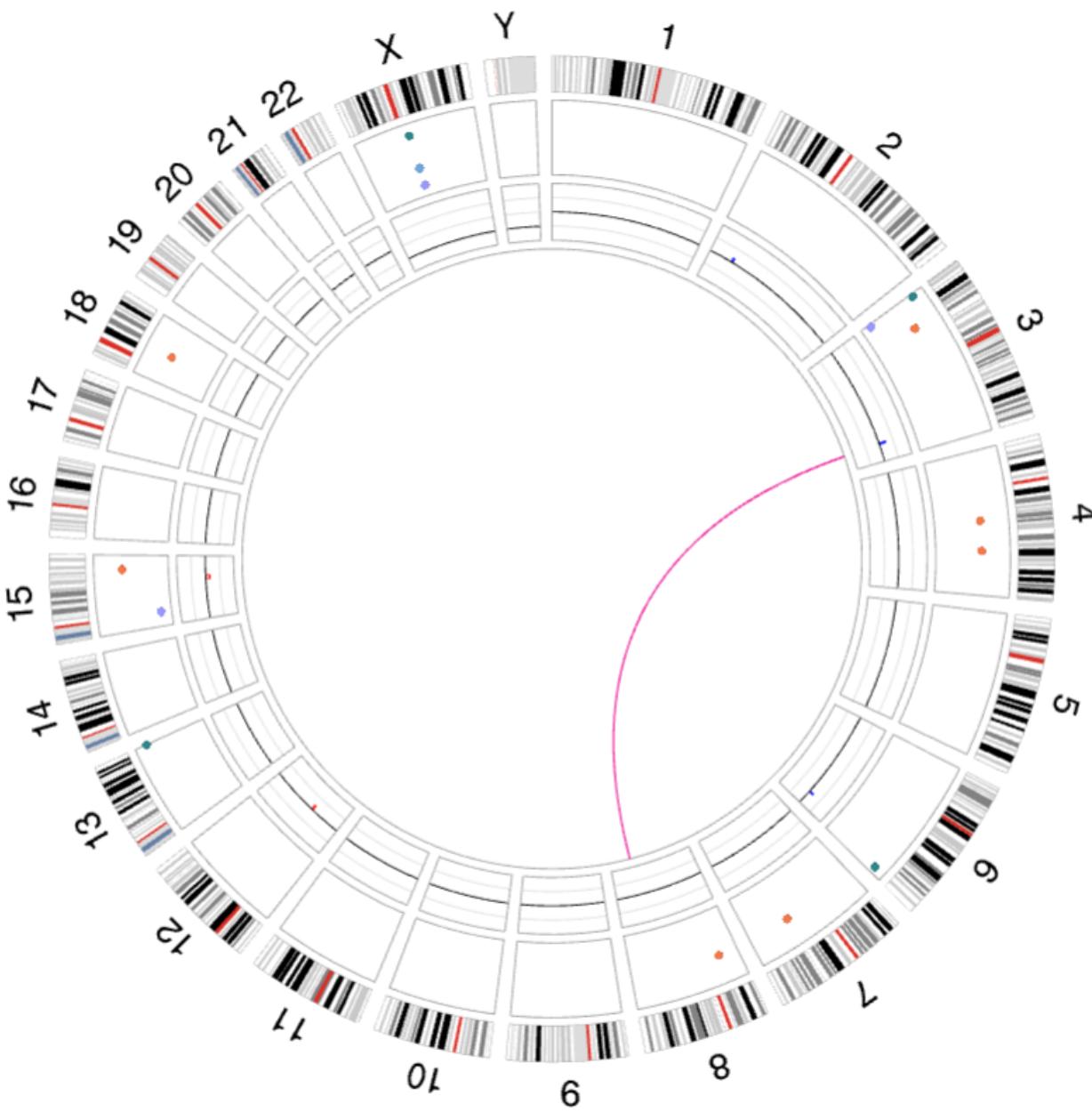
Extraction et marquage : ADN non optimal

Lancer sur puce quand même

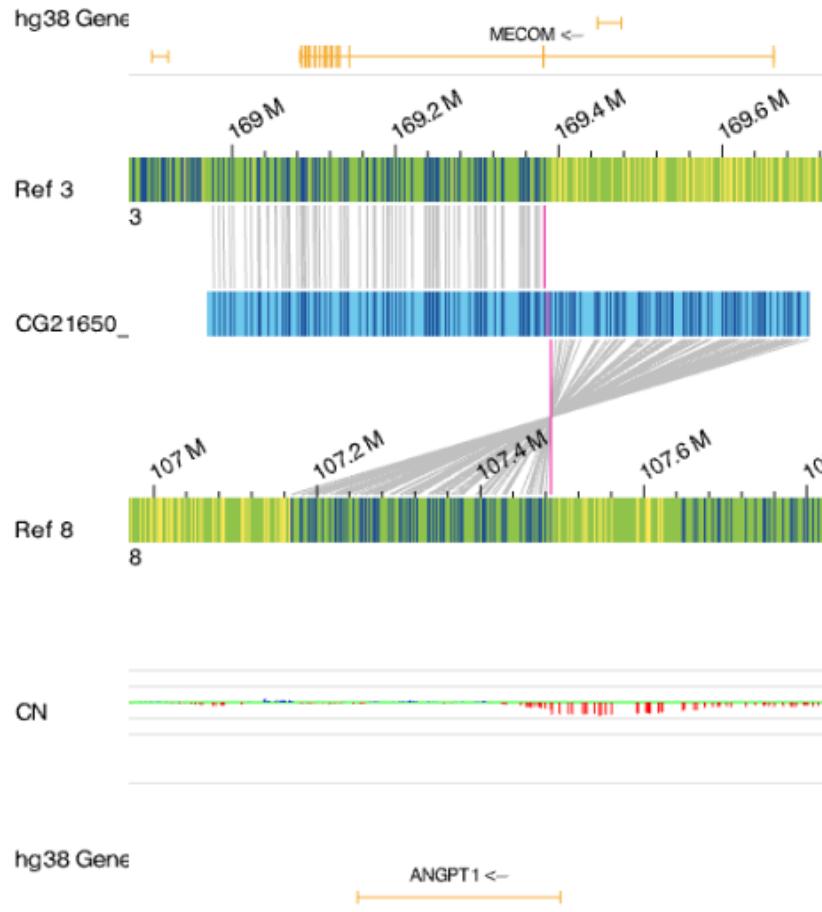
→ Seulement 650Gb

MQR QC Metric	Bilan QC Molécules :	Post-analytical QC	Bilan QC CNV :
N50 (≥ 150 kbp and sites ≥ 9)	304,13	Effective coverage of reference	117,67
Label density / 100kpb	16,91	Sexe correspondant	OUI
Effective coverage	131,44	Telomeric Coverage Bias	None
Map rate	64,3	Percent above expected (2 Mbp)	7,14
PLV	3,67	Percent above expected (6 Mbp)	18,26
NLV	19,17	Correlation with label density	0,4
Bilan QC Molécules : Sensibilité 20%		Bilan QC CNV : Biais CNV	

Résultats Bionano



Résultats Bionano



Réarrangement de MECOM

Partenaire ? ANGPT1 ? Orientation opposée

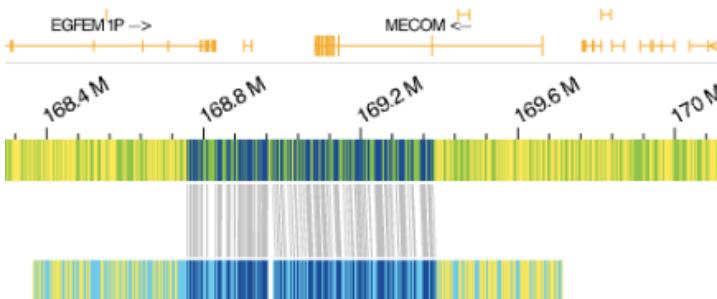
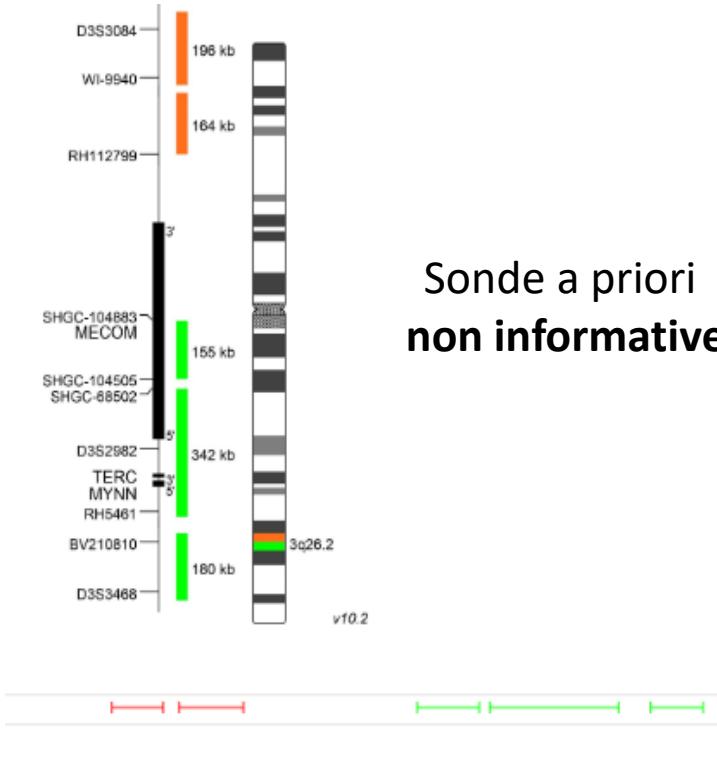
Chr	Type	SmapID	Sens	CN	ISCN ogm[GRCh38]	Size (Mb)	VAF	CONF	MOL
8;3	Translocation	663	+/-		t(3;8)(q26.2;q23.1)(169382475;107486204)	/	0,32	0,95	33
3;8	Translocation	662	-/+		t(3;8)(q26.2;q23.1)(168759306;107648259)	/	0,29	0,96	26

Overlap / Fusion Genes	BED files	Interprétation	Confirmation	Nomenclature finale ISCN	Rendu
ANGPT1(-)::MECOM(+)	AML_MDS	Insertion (gain ?) de 600kb du 3q dont MECOM dans le 8q au niveau de ANGPT1. Mécanisme ? Enhancer ?	FISH à faire	ins(8;3)(q23.1;q26.2q26.2)	OUI
EGFEM1P					

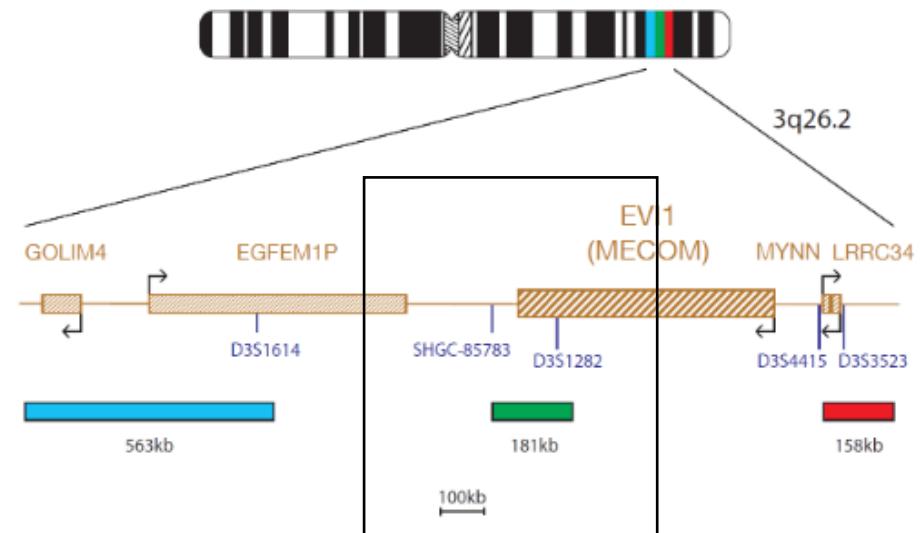
Confirmation en FISH : quelle sonde ?

Sondes disponibles au laboratoire

XL MECOM 3q26 break apart

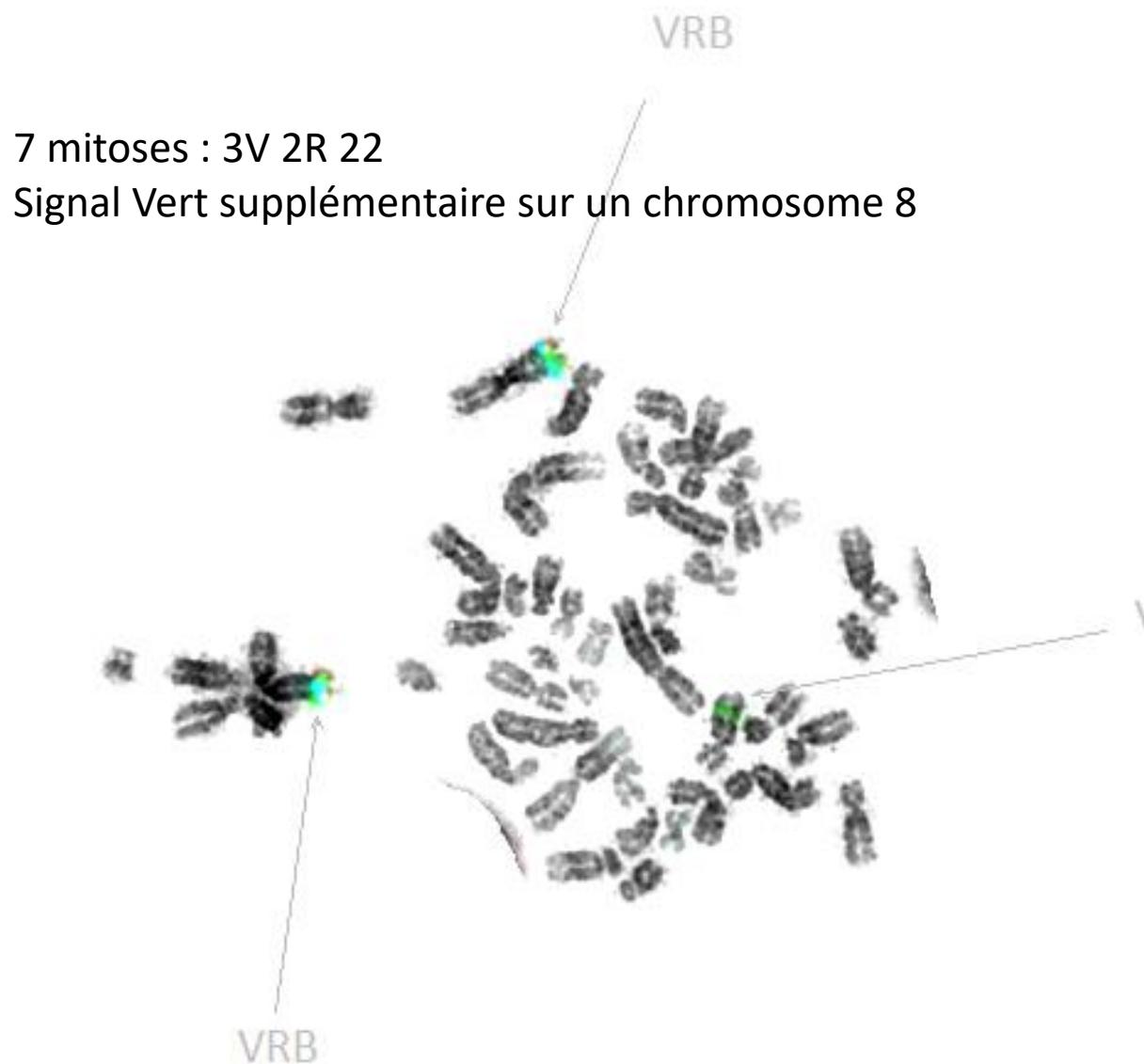


CytoCell EVI1 (MECOM) breakapart

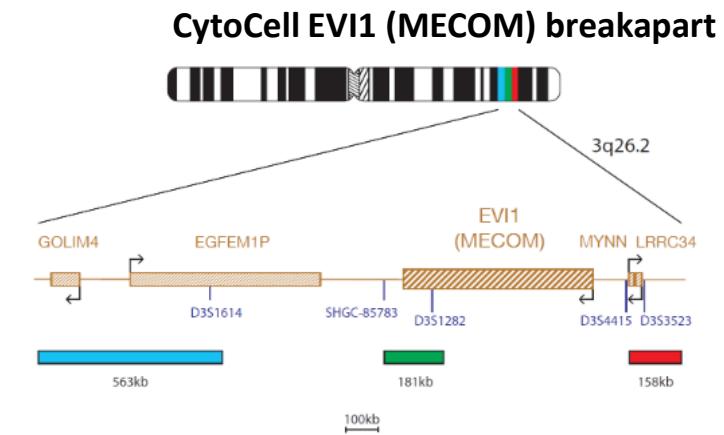


Région insérée
→ Sonde informative

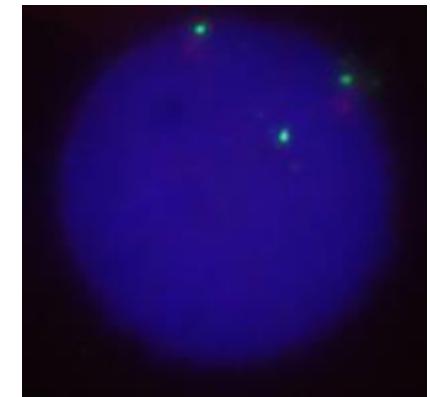
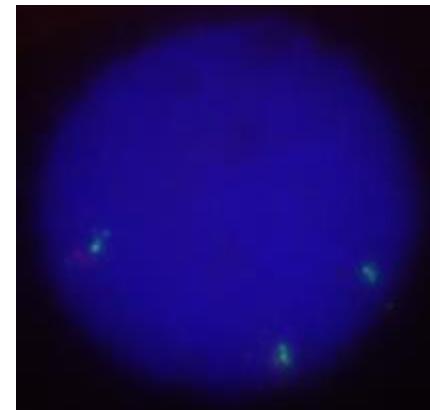
Confirmation en FISH : résultat



der(8)ins(8;3)(q23.1;q26.2q26.2)



170/220 noyaux (77%) : 3V 2R 2B



Littérature : Fréquence des insertions ?

PARTIAL ACCESS | ORIGINAL REPORTS | July 26, 2010

X in f e m v

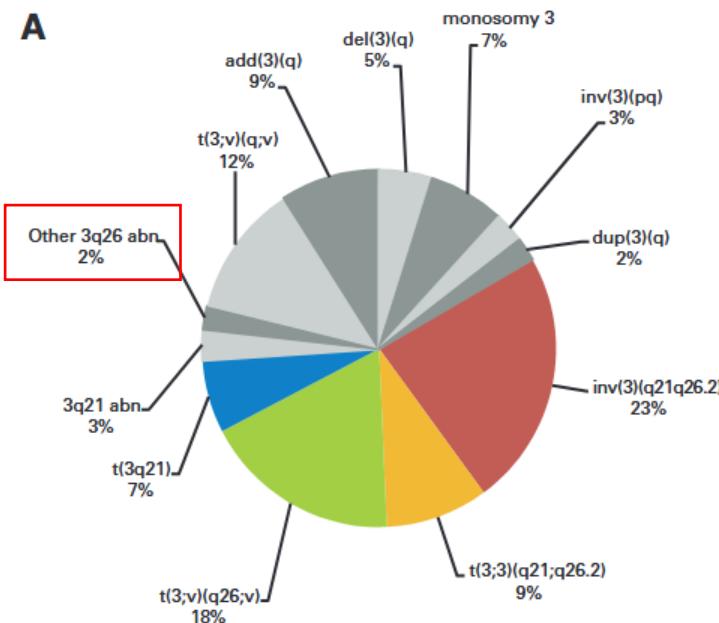
Clinical, Molecular, and Prognostic Significance of WHO Type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and Various Other 3q Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia

Authors: Sanne Lughart, Stefan Gröschel, H. Berna Beverloo, Sabine Kayser, Peter J.M. Valk, Shama Lydia van Zelderen-Bhola, Gert Jan Ossenkoppele, ...

SHOW ALL ... , and Hartmut Döhner | AUTHORS INFO & AFFILIATIONS

J Clin Oncol 28, 3890-3898(2010) • Volume 28, Number 24 • DOI: 10.1200/JCO.2010.29.2771

6515 LAM
146 anomalies 3q26



Cancer Genetics 233–234 (2019) 21–31

Genetics

ORIGINAL ARTICLE

Deciphering the complexities of *MECOM* rearrangement-driven chromosomal aberrations

Zhenya Tang ^{a,*}, Guilin Tang ^a, Shimin Hu ^a, Keyur P. Patel ^a, C. Cameron Yin ^a, Wei Wang ^a, Pei Lin ^a, Gokce A. Toruner ^a, Chi Y. Ok ^a, Jun Gu ^b, Xinyan Lu ^c, Joseph D. Khoury ^a, L. Jeffrey Medeiros ^a

^a Department of Hematopathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030, United States; ^b Cytogenetic Technology Program, School of Health Professions, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, United States; ^c Department of Pathology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL 60611, United States

Abstract

MECOM rearrangement is associated with rapid disease progression and poor prognosis in myeloid neoplasms. Previous studies were often based on 3q26.2 abnormalities without confirmation of *MECOM* status. The frequency of *MECOM* rearrangement and attribution of various chromosomal aberrations remain poorly characterized. This study presented 129 cases with confirmed *MECOM* rearrangement by karyotyping and multiple FISH methodologies. *MECOM* rearrangement arose through translocation (49.6%, $n=64$), inversion (40.3%, $n=52$), insertion (5.4%, $n=7$) or unknown mechanism(s) (4.7%, $n=6$). The classic inv(3)(q21q26.2) was dominant ($n=50$) in inversion-driven *MECOM* rearrangement; and 3 of them also had double inv(3). For translocation-driven *MECOM* rearrangement, t(3;21) was most common ($n=15$), followed by t(2;3) ($n=13$), t(3;12) ($n=10$), t(3;3) ($n=9$), t(3;8) ($n=6$), t(3;6) and t(3;17) ($n=4$ each), t(1;3) and t(3;?) ($n=1$ each). Cases with t(3;3)-, t(3;12)-, and insertion-driven *MECOM* rearrangement were prone to exhibit a complex karyotype, while cases with t(2;3)-, t(3;21)- and insertion-driven *MECOM* rearrangement were prone to have an “unbalanced” *MECOM* FISH signal pattern, likely caused by uncommon breakpoint(s) within the target of 5' *MECOM* probe. Therefore, atypical chromosomal aberrations and/or mechanisms are involved in *MECOM* rearrangement. Confirmation/exclusion of *MECOM* rearrangement is necessary in all cases with a 3q26.2 abnormality. (Word count: 190)

Keywords *MECOM* rearrangement, Myeloid neoplasms, Karyotyping, Fluorescence in situ hybridization (FISH), Map-back, aCGH.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

129 MECOMr

Insertion = 5,4%

ins(8;3)(q23.1;q26.2q26.2) non décrite

Littérature : t(3;8)(q26;q23) récurrente ?

t(3;8)(q26;q23) non décrite

En revanche t(3;8)(q26;q24) récurrente
→ Réarrangement MECOM/MYC

Points de cassure trop éloignés de MYC dans notre cas
→ Mécanisme différent

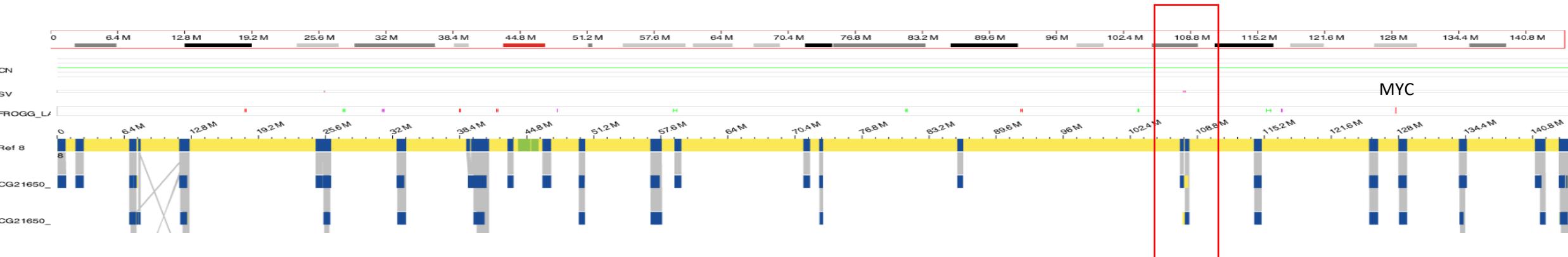
> J Mol Diagn. 2019 Mar;21(2):343-351. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.10.005. Epub 2018 Dec 19.

t(3;8)(q26.2;q24) Often Leads to MECOM/MYC Rearrangement and Is Commonly Associated with Therapy-Related Myeloid Neoplasms and/or Disease Progression

Guilin Tang ¹, Shimin Hu ², Sa A Wang ², Wei Xie ², Pei Lin ², Jie Xu ², Gokce Toruner ², Ming Zhao ³, Jun Gu ³, Madison Doty ³, Shaoying Li ², L Jeffrey Medeiros ², Zhenya Tang ²

Affiliations + expand

PMID: 30576868 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2018.10.005



Conclusion

Identification d'un **réarrangement MECOM par gain et insertion**

Pronostic défavorable

Cohérent avec cytopénies importantes et évolution clinique rapide (patient décédé en septembre)

Anomalie présente au diagnostic ?

FISH réalisée sur myélogramme du diagnostic : normale

A faire sur myélogramme intermédiaire de février

Hyperexpression MECOM ?

Pas d'ARN stocké ni de culot sec pour extraction d'ARN

Extraction ARN à partir des culots Bionano ?

Mécanisme ?

MECOM et ANGPT1 : orientation opposée

Enhancer ?



Cas de LAM avec amp(21)

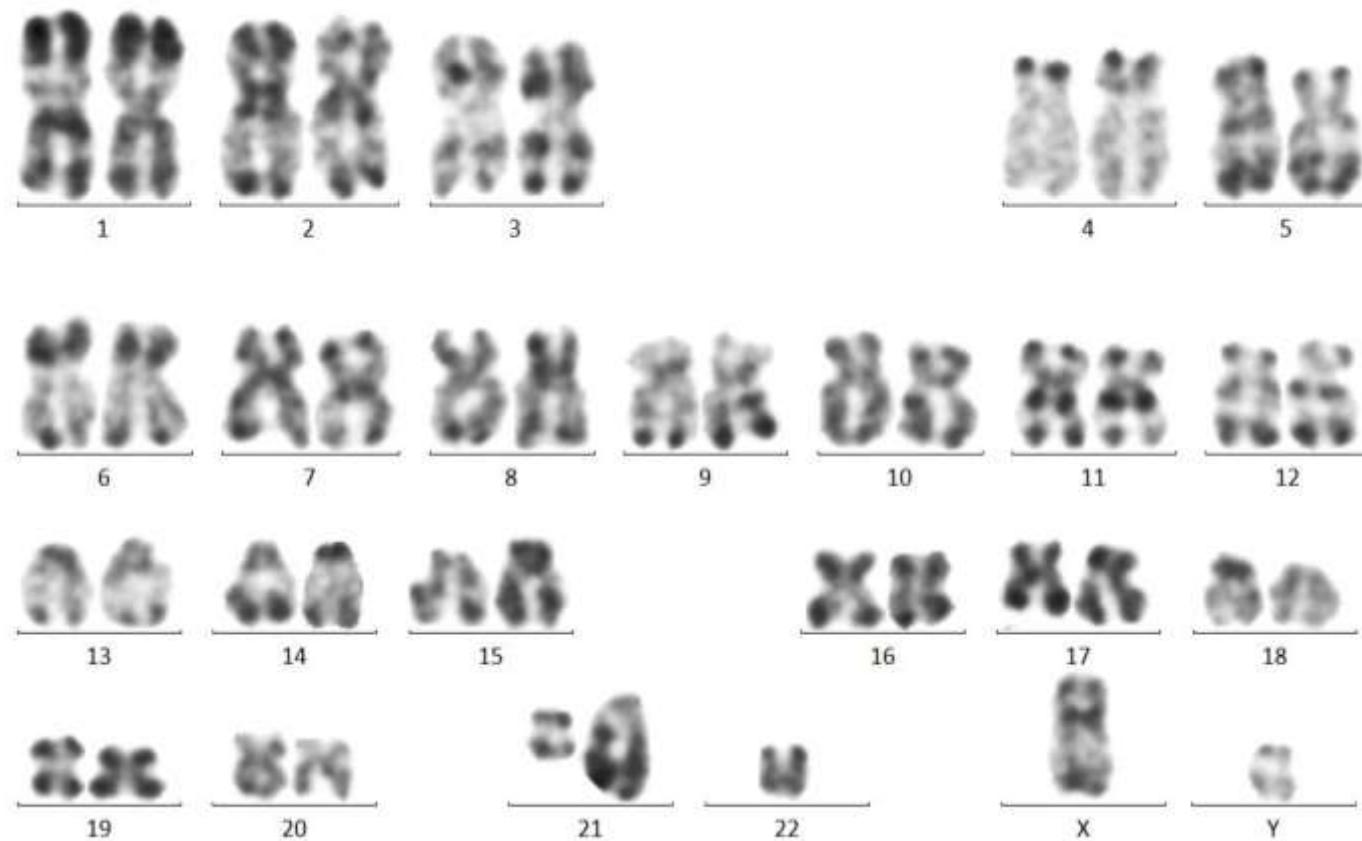
N Abermil
27/11/2025

M DAS

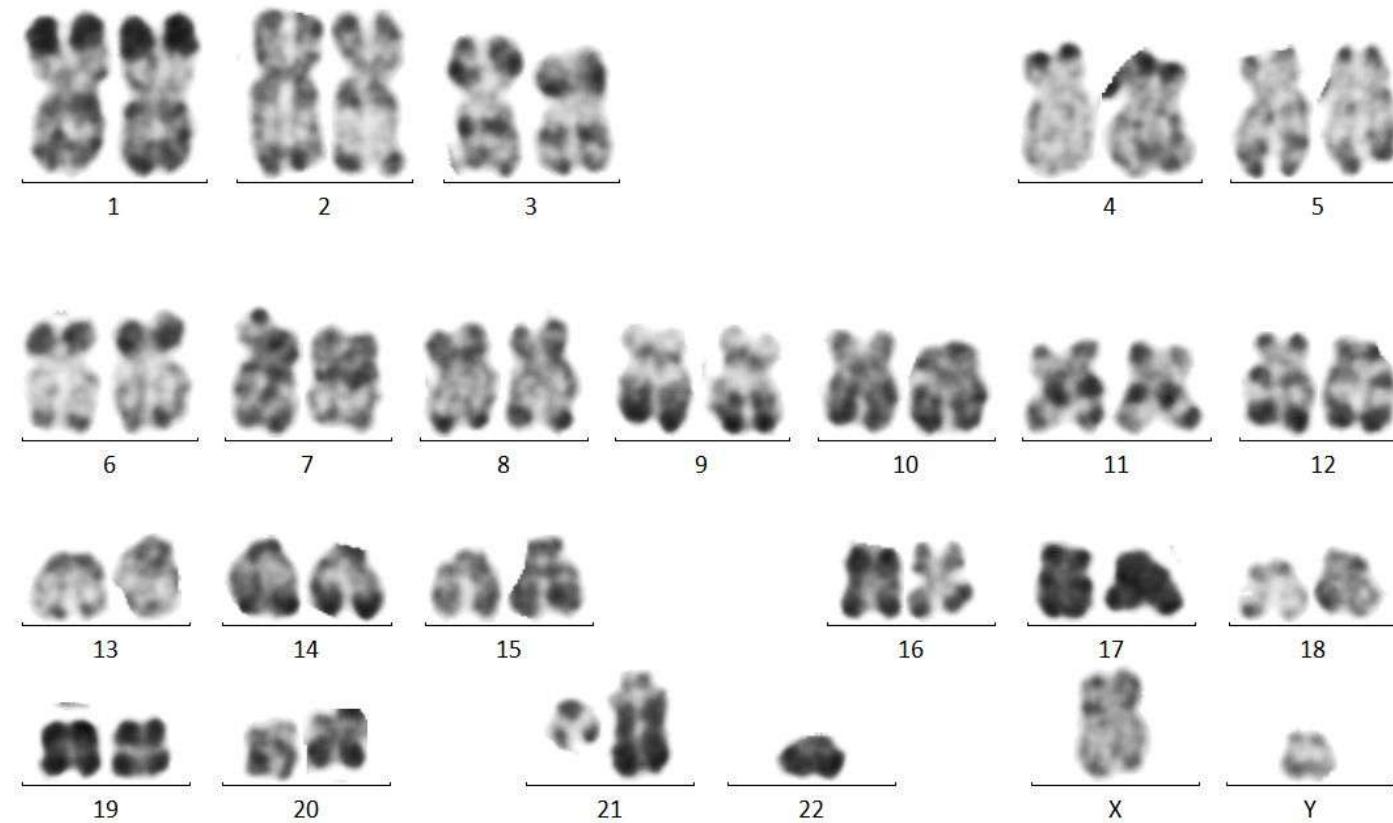
HDM

- 1997: IDM
 - Découverte d'une TE
 - TT Hydréa, puis en 2012 relais par Xagrid
- 2017 : mutation CAL-R (CALR NM_004343: c.1099_1150del - p.Leu367fs)
- 2018 : second IDM reprise de l'Hydréa (Xagrid a effets cardiaques indésirables et risque accru de saignement sous anti aggrégants)
- 12/06/2025 : acutisation en LAM 27% de blastes

Caryotype 24h

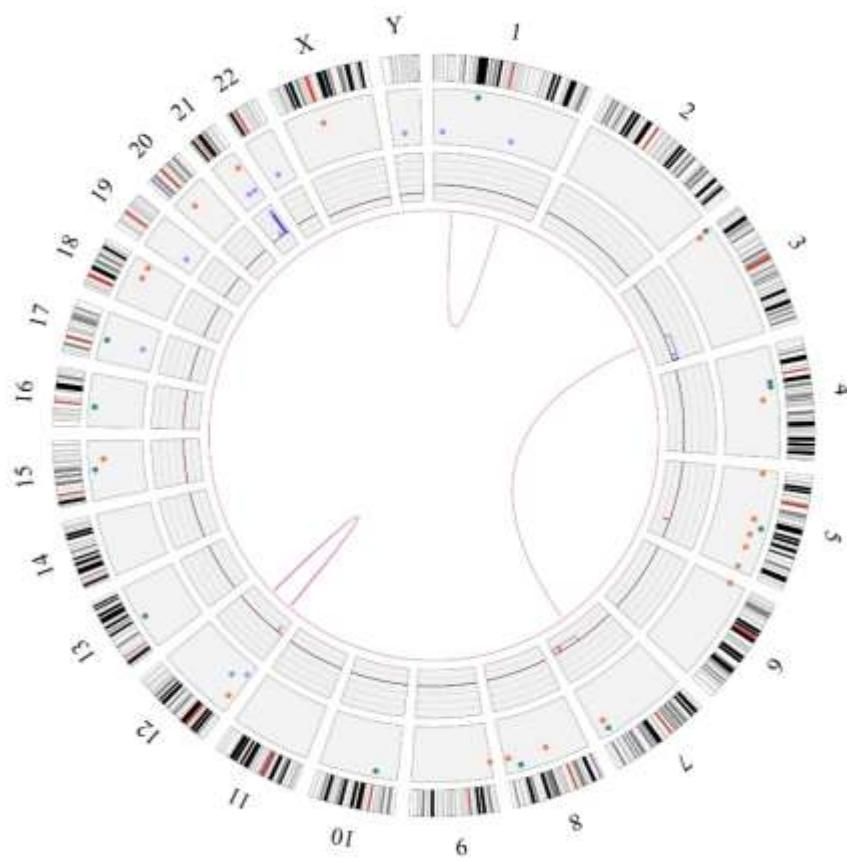


Caryotype 24h

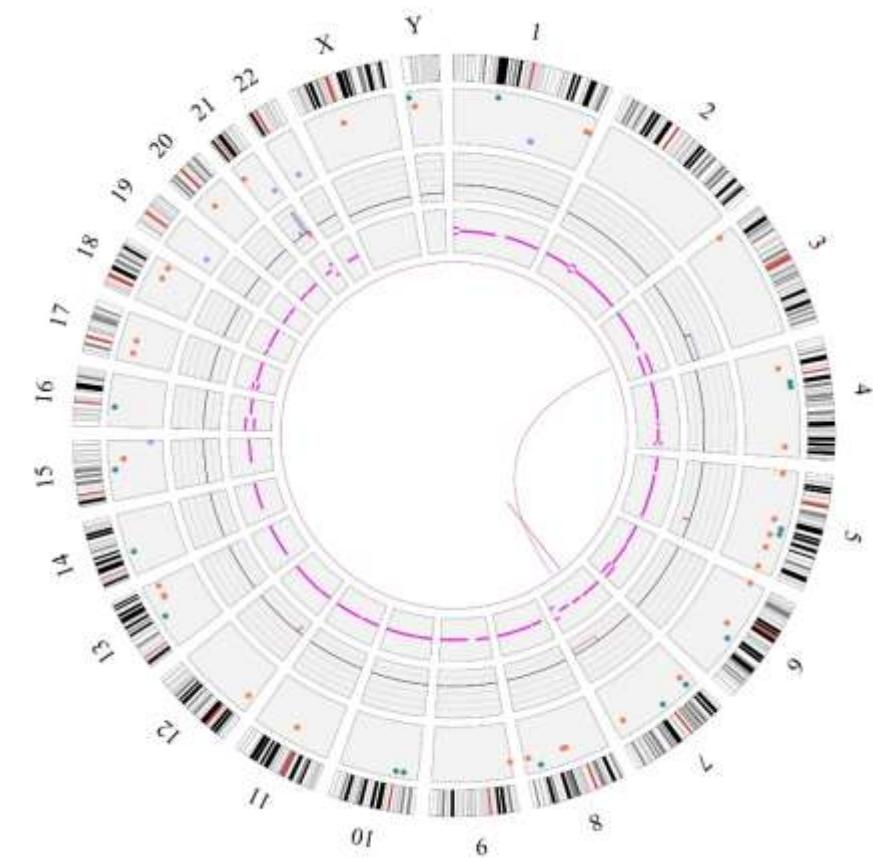


OGM (QC techniques dans les valeurs attendues)

RVA



DeNovo



Chromosome 5



Délétion de 1,6Mb Conf 0,99 VAF 0,51 en 5q31.2 emportant notamment le gène *EGR1*

Chromosome 12



Délétion de 4,3 Mb Conf 0,99 VAF 0,40 en 12p13.2p12.3 emportant notamment le gène *ETV6*

Chromosomes 7 et 3

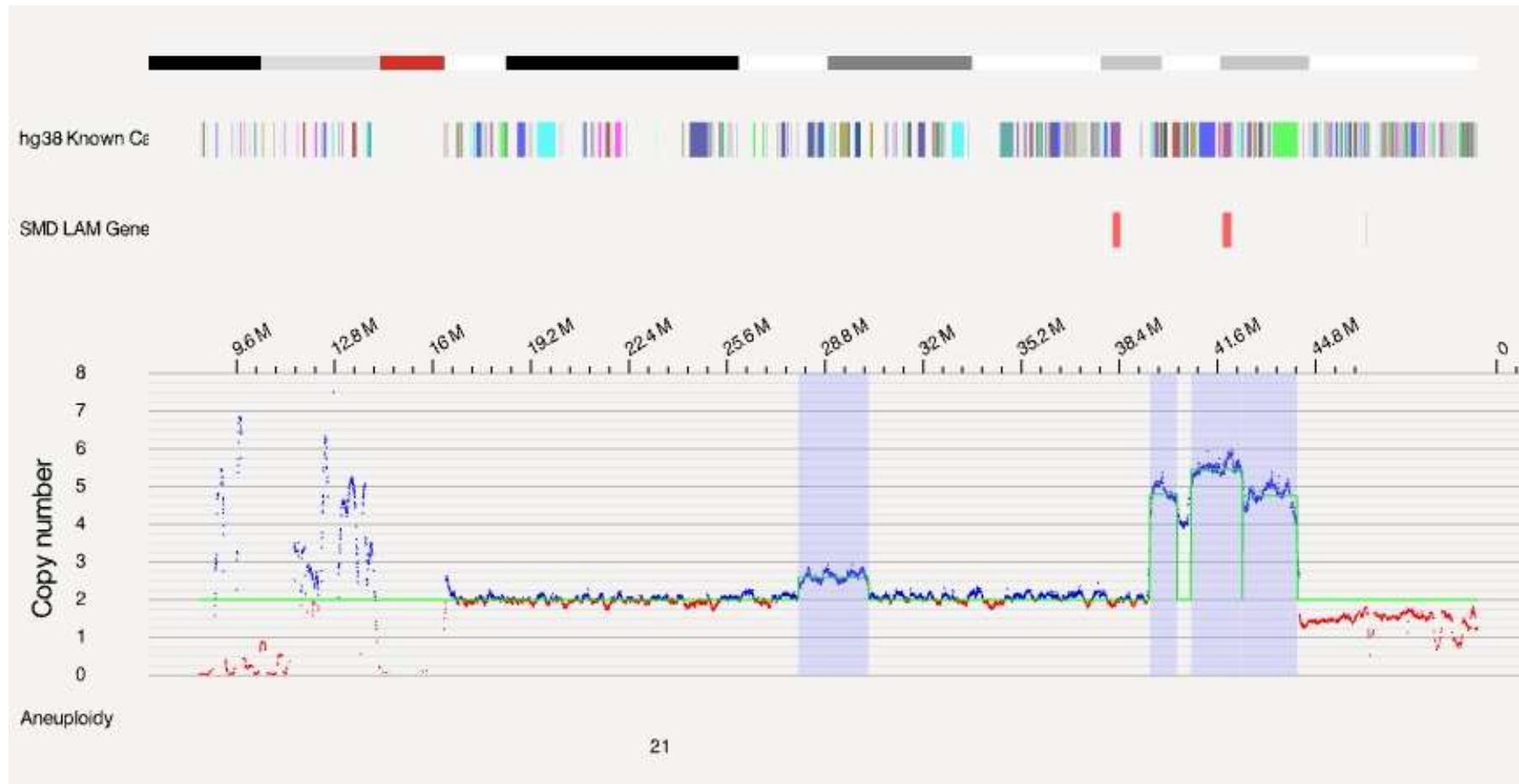
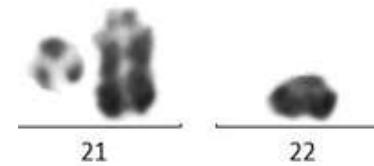


délétion de 18.4Mb en 7q33q36.3

der(7)t(3;7)(q22.3;q33)

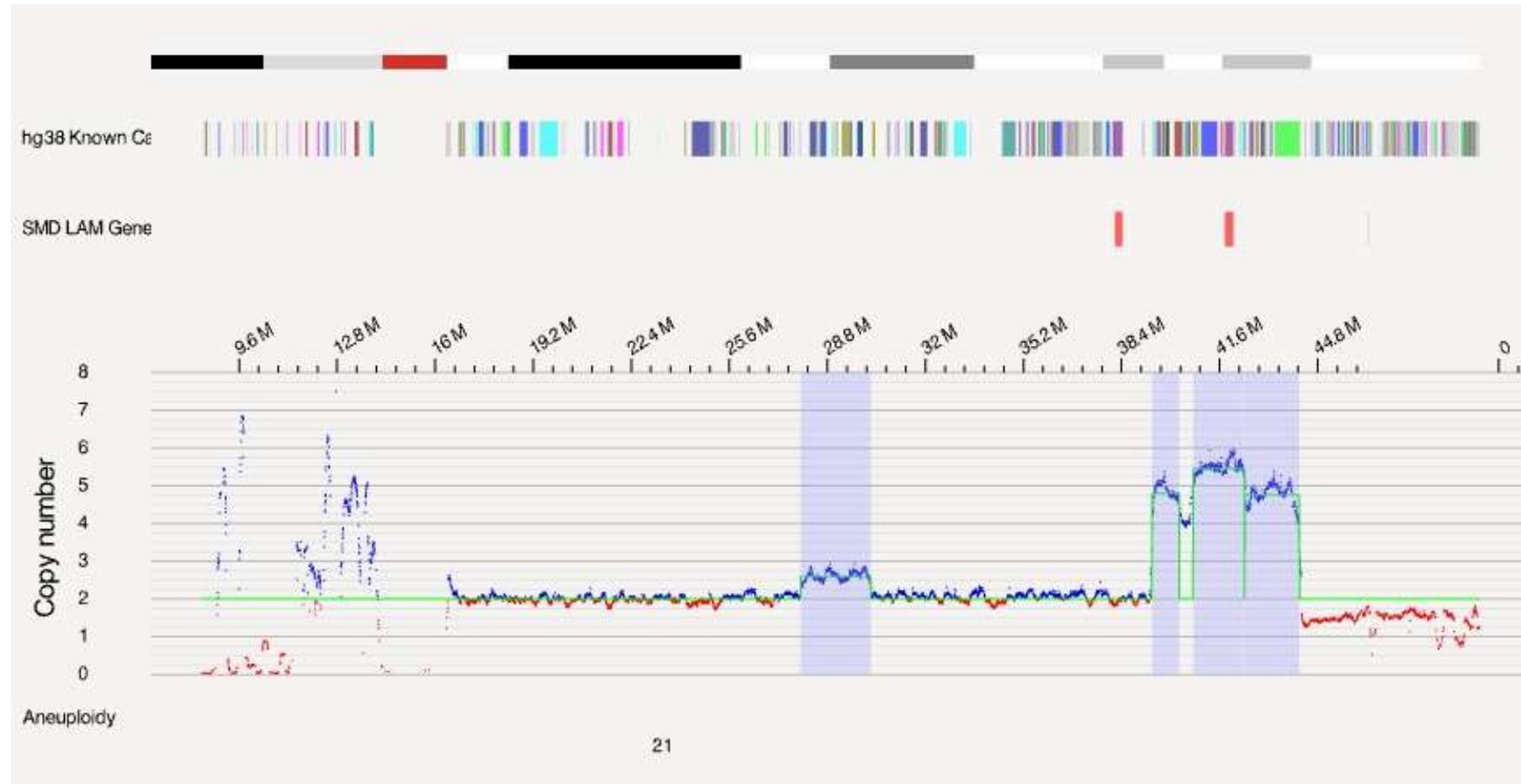
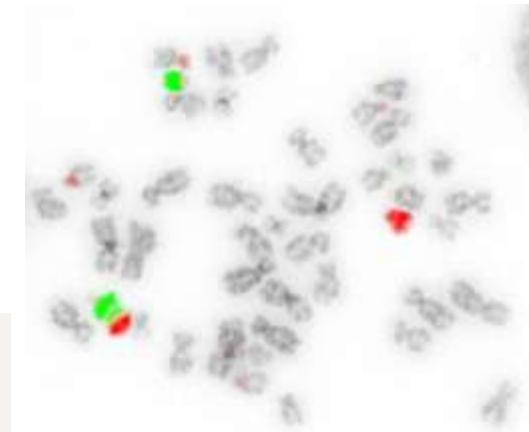
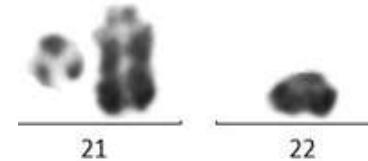
gain de 46Mb en 3q22.3q29

Chromosome 21



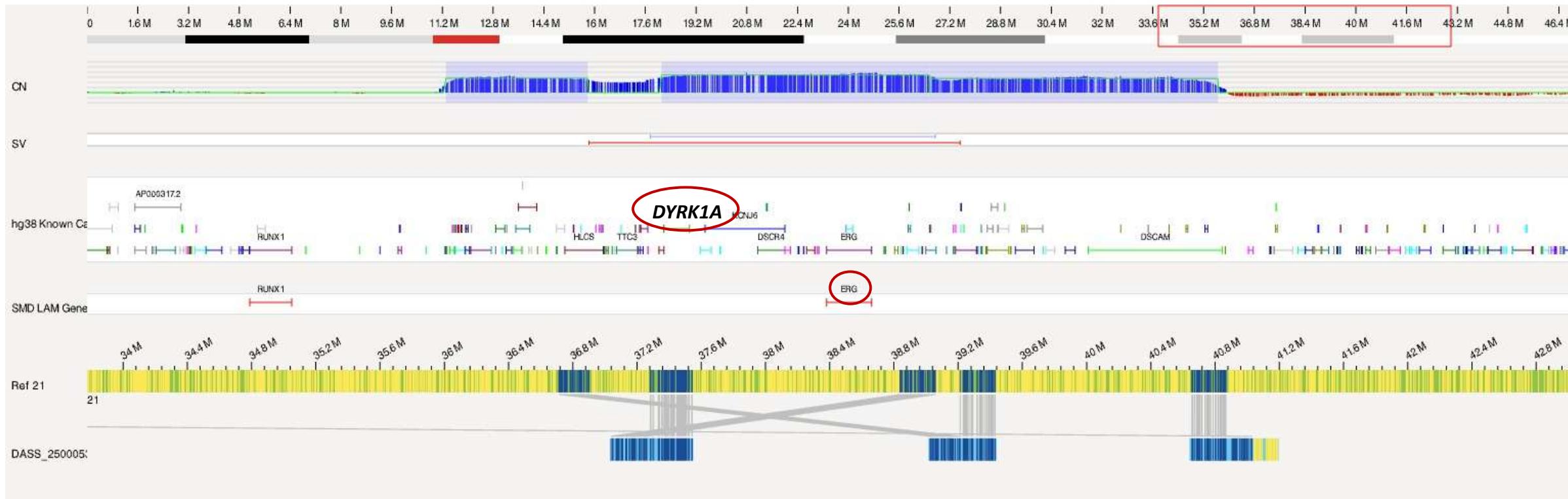
=> amp(21)

Chromosome 21



=> amp(21)

amp(21)



21q22.12q22.13(36009537_36893006)amp,
21q22.13q22.2(36900273_39212729)x1,
21q22.2(39025916_40817296)amp

- Au total, profil complexe compatible avec une LAM MR avec délétions 5q et 7q, une AMP21, de pronostic cytogénétique défavorable selon l'ELN 2022.
- Biologie moléculaire :
 - mutation TP53 NM_000546: c.329G>C - p.Arg110Pro (84.9%)

Evolution

- Greffe CSH le 11/09
- 14/10 : rechute précoce avec 12% blastes
- 29/10: Rattrapage Vidaza + Venetoclax + DLI
- 14/11 : myélogramme : frottis pauvre, blastose médullaire 40%

Cas de LMMC avec amp(21)

M Gue

28/05/25

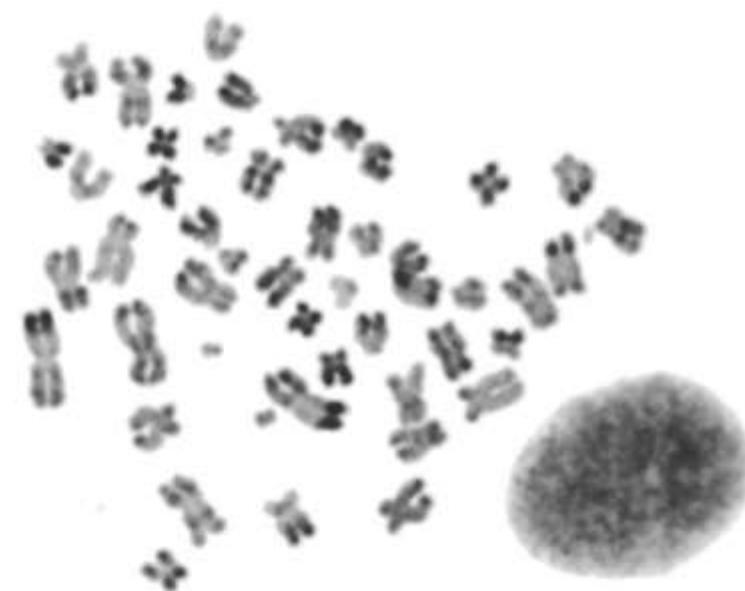
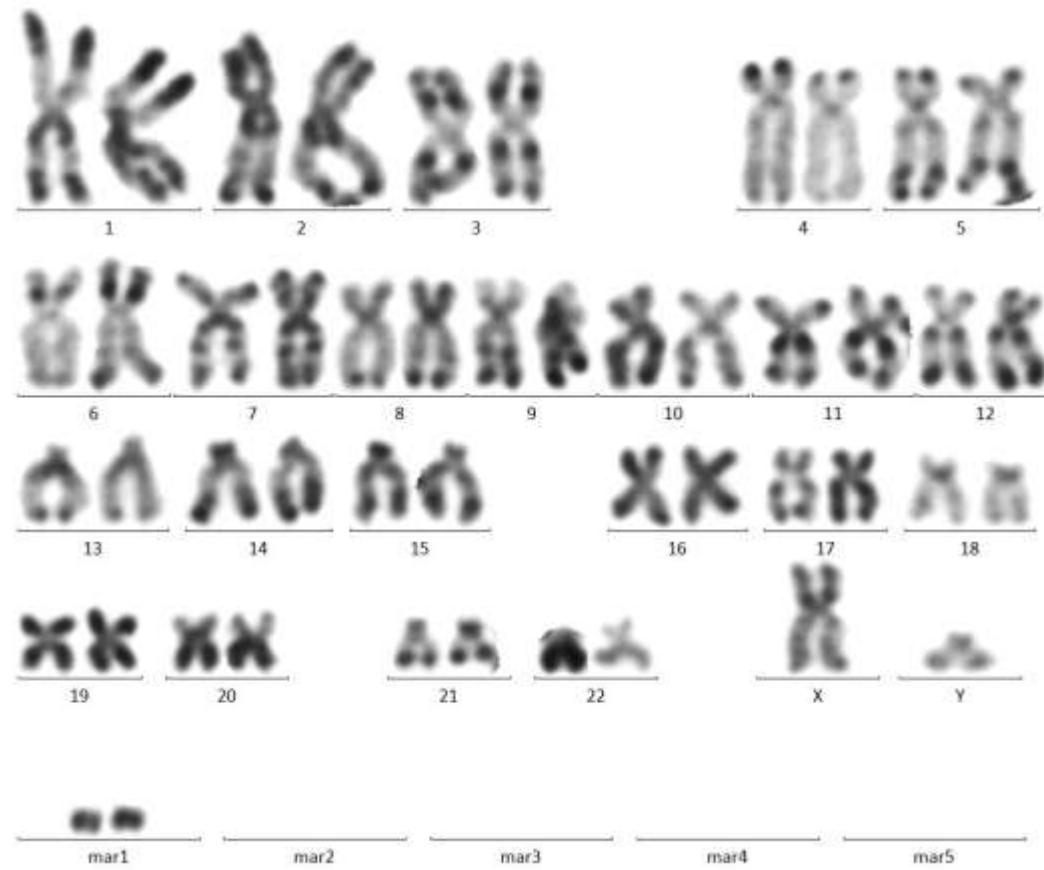
- NFS: Hb 10.3 g/dl, VGM 110 fl, GB 13.7 G/L, Monocytes 4.96 G/L, érythromyélémie à 1.1 %, Plaquettes 68 G/L

frottis sanguin :

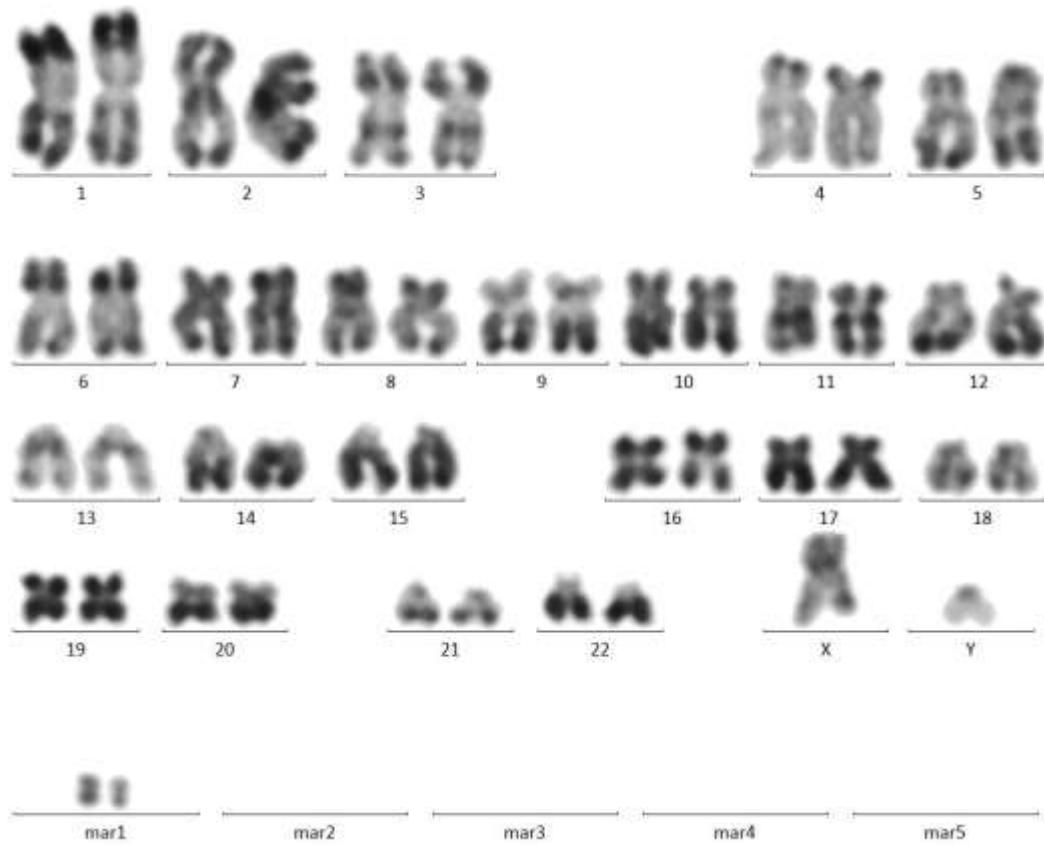
-> franche monocytose avec formes monocytaires jeunes, signes de dysgranulopoïèse et discrète myélémie dégranulée

- LDH augmentées à 1 152 UI /L
- Prélèvement médullaire riche avec mégacaryocytes présents
 - pas d'excès de blastes,
 - hypoplasie de la lignée érythrocytaire et un **excès de monocytes** (23%)
 - **signes de dysgranulopoïèse** assez important sur les précurseurs de la lignée neutrophile
- Aspect cytologique faisant évoquer une **LMMC** en premier lieu (CMML-1 selon OMS 2022).

Caryotype 24h

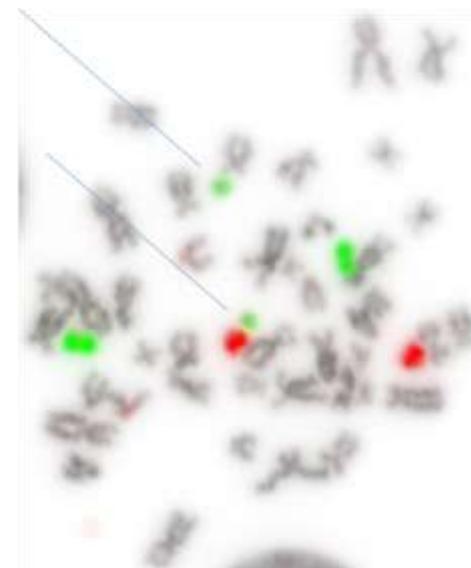


Caryotype 24h

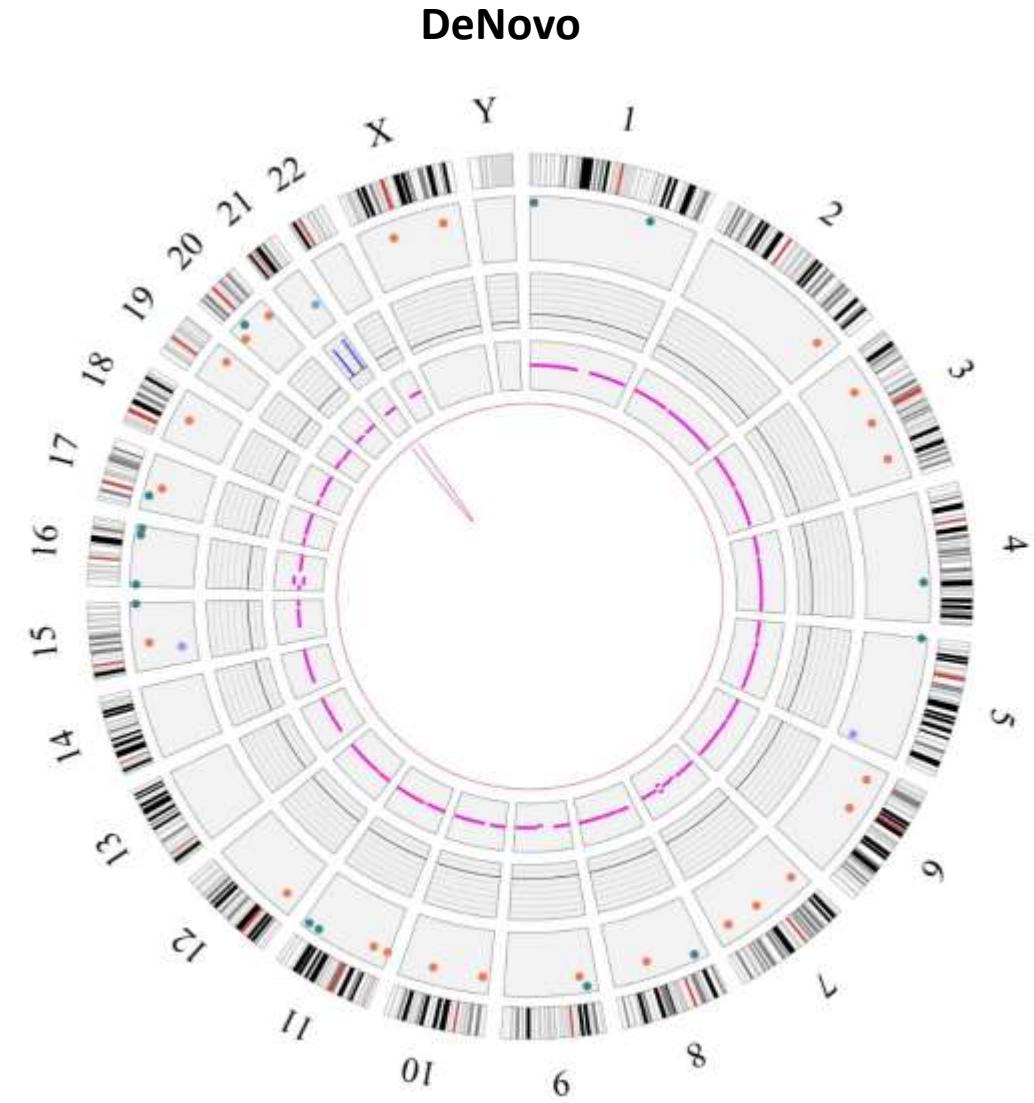
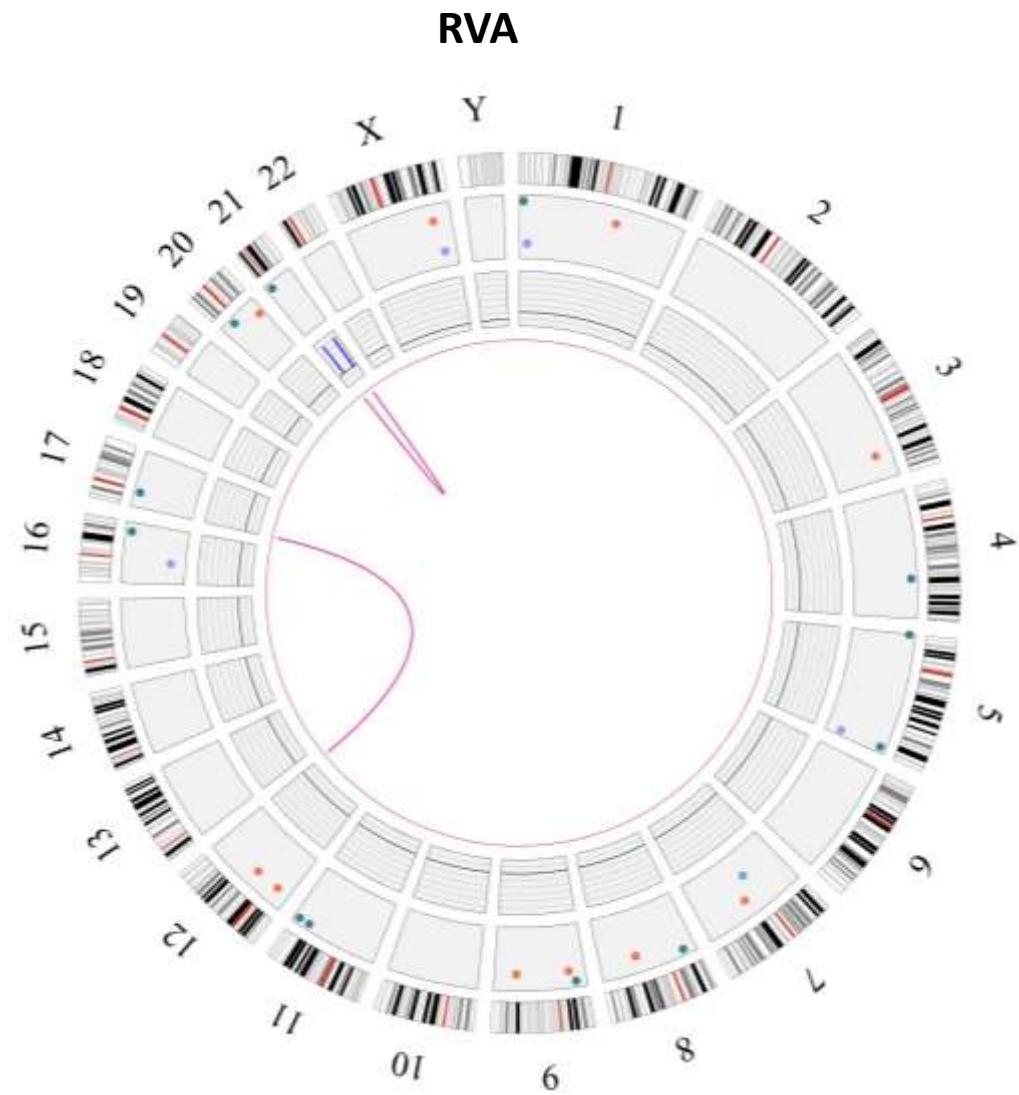


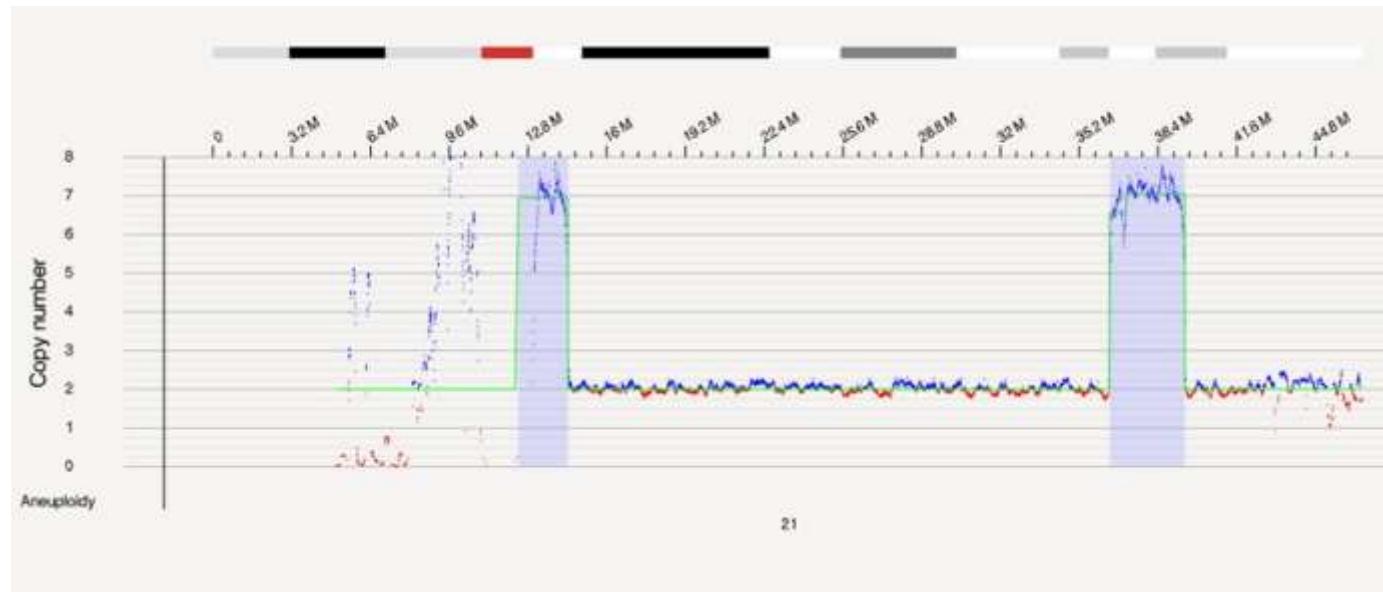
48,XY,+r(21)(::21q?->21q?::)x2[20]

WCP21 +WCP22

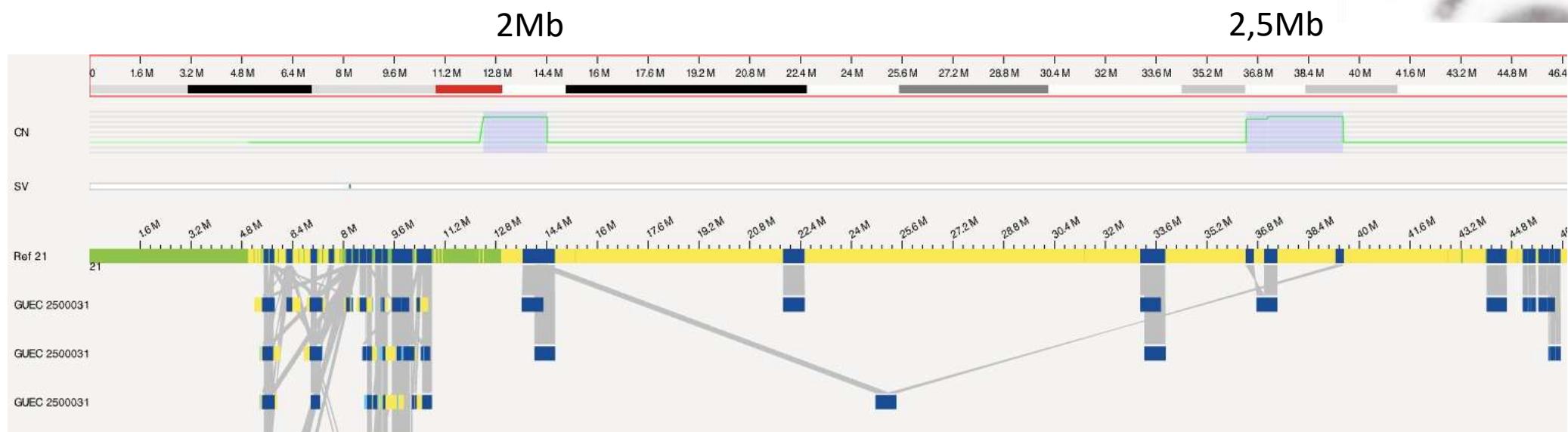
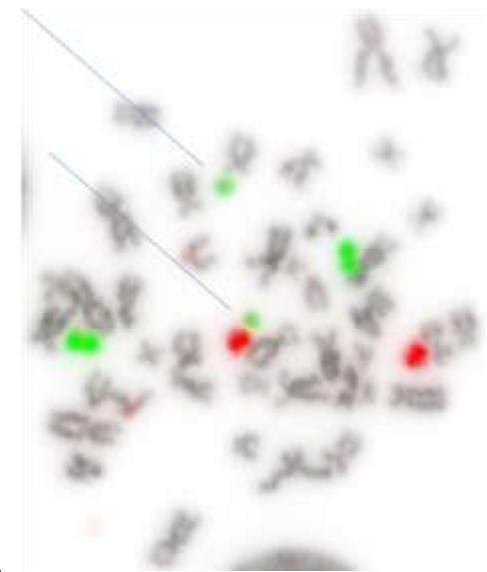


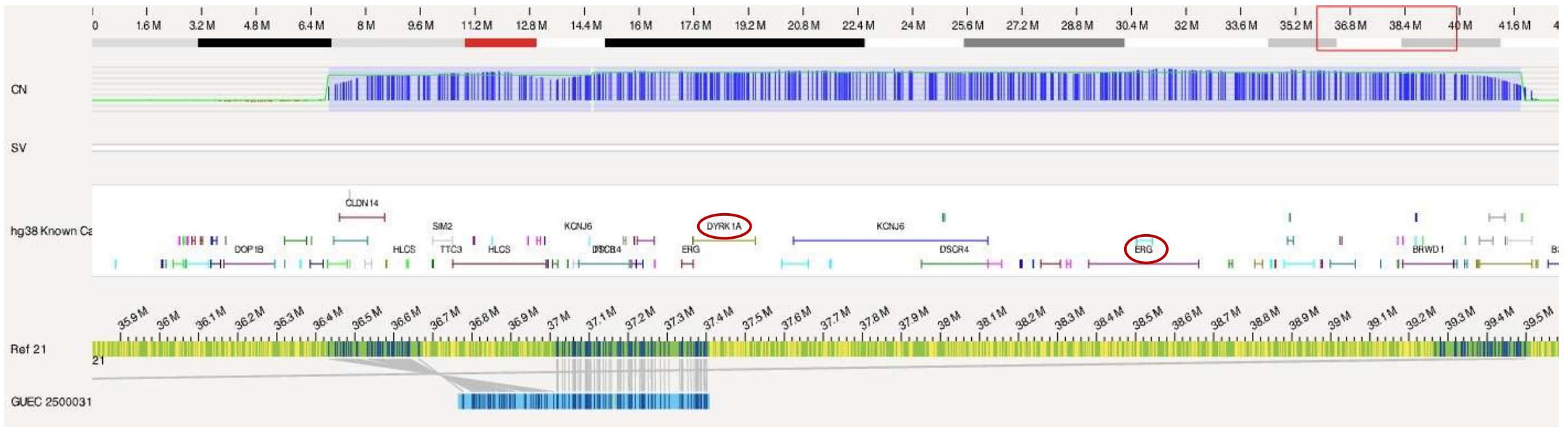
OGM (QC techniques dans les valeurs attendues)





WCP21 +WCP22





Le profil de cartographie optique du génome confirme que les chromosomes marqueurs décrits au caryotype, correspondent à des amplifications (gains de 5 copies) des régions 21q11.1-21q11.2 (2Mb) et 21q22.13-21q22.2 (2,9Mb). Cette dernière contient notamment les gènes *DYRK1A* et *ERG*. Une surveillance est préconisée devant le risque potentielle d'acutisation.

Nat Genet.2025 Jun;57(6):1478-1492. doi: 10.1038/s41588-025-02190-6.

Chromothripsis-associated chromosome 21 amplification orchestrates transformation to blast-phase MPN through targetable overexpression of DYRK1A

C K Brierley, et al

NGS

VARIANT(S) IDENTIFIE(S):

Gène	Région de gène	Nomenclature nucléotidique	Nomenclature protéique	% allèles mutés	Profondeur	Conséquences
<i>SRSF2</i>	Exon 01	c.284_307del	p.(Pro95_Arg102del)	45	998	En phase
<i>ASXL1</i>	Exon 13	c.1934dupG	p.Gly646Trpfs*12	34	968	Décalage du cadre de lecture
<i>FLT3</i>	Exon 20	c.2503G>C	p.Asp835His	2	1064	Variant faux sens
<i>IDH2</i>	Exon 04	c.419G>T	p.Arg140Leu	1	1049	Variant faux sens
<i>NF1</i>	Exon 33	c.4409del	p.(Ser1470Thrfs*13)	1	1103	Décalage du cadre de lecture

Détection de variants pathogènes et probablement pathogènes d'*ASXL1*, *FLT3* (TKD), *IDH2*, *NF1* et *SRSF2*. L'analyse de la variation de copies est sans particularité.

**Profil compatible avec un SMD/ une LMMC en cours d'acutisation.
A confronter au reste du bilan.**

Evolution

29/07/2025

- NFS: Hb 7.2 g/dL, GB 37.5 G/L, Mono 18 G/L, Blastes 2%, myélocytes 7%, Plaq 35 G/L
- Myélogramme:

Moelle riche avec présence de mégacaryocytes. Présence d'un excès de **blastes estimé à 14%**, avec une persistance d'un excès de cellules de la lignée monocytaire (43%), des signes de dysgranulopoïèse et de l'hypoplasie de la lignée érythroïde.

=> Au total, aspect cytologique de **LMMC-2**

Carotype stable : 47~48,+r(21)(::21q?->21q?::)x1~2[cp26]/46,XY[2]

Evolution

- Aout : tt par Vidaza +vénétoclax +Gilteritinib

- 1/10/25

Prélèvement médullaire riche, granuleux avec présence de quelques mégacaryocytes. Persistance d'un excès de blastes estimé à 10%

⇒ en échec thérapeutique

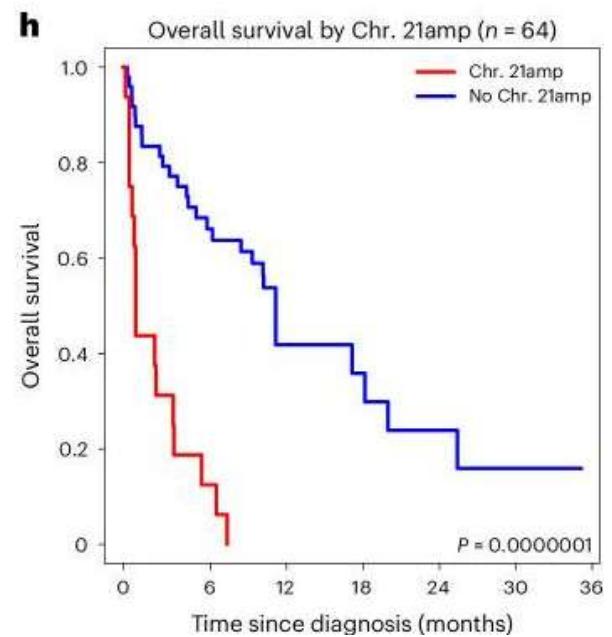
- Décès le 09/11/25

Chromothripsis-associated chromosome 21 amplification orchestrates transformation to blast-phase MPN through targetable overexpression of *DYRK1A*

- 64 patients en phase blastique de NMP
 - Age médian 70 ans
 - 21 PV, 28 TE, 15 MF
 - Suivi sur 6 mois
- SNP-CGH array
 - 84% de CNA
 - -7 65%, -5 / del(5q) 64%, del(17p) 16%, Gain 1q 16%
 - **16/64 (25%) amp(21)**
 - 17% de ctx (contre 7% dans LAM) dont 5 concernent le 21

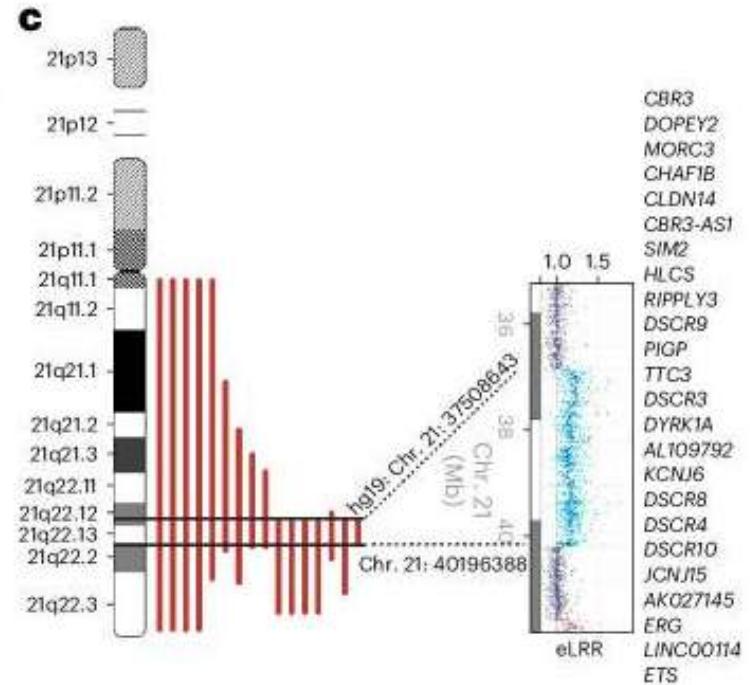
Amp(21)

- 25% présentent une « amp21 » (16/64)
 - 9 TE, 4 PV et 3 MF
 - 10 patients avec mutation *TP53*
 - 1/3 des cas avec (21)ctx
- Amp(21) moins fréquente dans les LAM de novo (3-4% selon les cohortes)
- Pathologie aggressive de mauvais prognostic



Région minimale amplifiée

- Taille de 2,7 Mb de position 37,5 à $40,4 \times 10^6$ hg19
Rappel: dans les LAL, MAR de 7,8 Mb en 32.8 à $40,6 \times 10^6$
- Mécanisme de BFB
 - Différents profils d'amplification de la simple duplication en tandem, à des ctx et des réarrangements très complexes impliquant d'autres chromosomes
 - lamp(21)
 - Médiane du CN du MAR 6,5 CN



Gène candidat : *DYRK1A*

- Parmi les gènes de la MAR, seul *DYRK1A* est up-régulé par rapport au groupe sans amp21
 - *DYRK1A* confère un avantage de survie aux cellules (études fonctionnelles)
 - Sa surexpression coexiste avec mutation des gènes *JAK2* et *TP53*
 - amp21 apparaît après les mutations
- ⇒ dans un contexte d'activation de voie JAK-STAT, la surexpression de *DYRK1A* va up-réguler cette voie et entraîner la leucémogenèse
- Lien entre surexpression de *DYRK1A* et up-régulation de *BCL2*

Conclusion

- Les phases blastiques des NMP sont réfractaires aux traitements et associées à une survie très courte (<6 mois)
- 25% d'amp(21) avec surexpression du gène *DYRK1A* :
 - Acteur de la leucémogenèse
 - Marqueur de mauvais pronostic
 - Piste pour une potentielle cible thérapeutique en association aux inhibiteurs de BCL2...

Merci



LAM Grenoble

C Lefebvre

Visio FrOGG du 27/11/2025 - groupe LA

Mme P., 83 ans

ANTÉCÉDENTS

- Asthme
- Surveillance thyroïdienne
- 1985 : Cancer du sein droit, chirurgie, curage et RT;
- récidive 2021 mammaire droite métastatique ganglionnaire (chimiothérapie taxol, herceptine, perfecta, puis exemestane, herceptine, perfecta, puis PHESGO= pertuzumab et trastuzumab)
- 2019 - 2020 : EP
- Thrombophilie mutation hétérozygote facteur V
- 2025: Rémission cancer du sein droit

Consultation en hématologie clinique le 13/08/2025 pour dyspnée d'effort et blastose périphérique sur la NFS de ville

Sang: Hb 131 g/L. GB 6 G/L. PN 1.7 G/L. Blastose 33%. Plq 105 G/L. Creat 78 µmol/L.

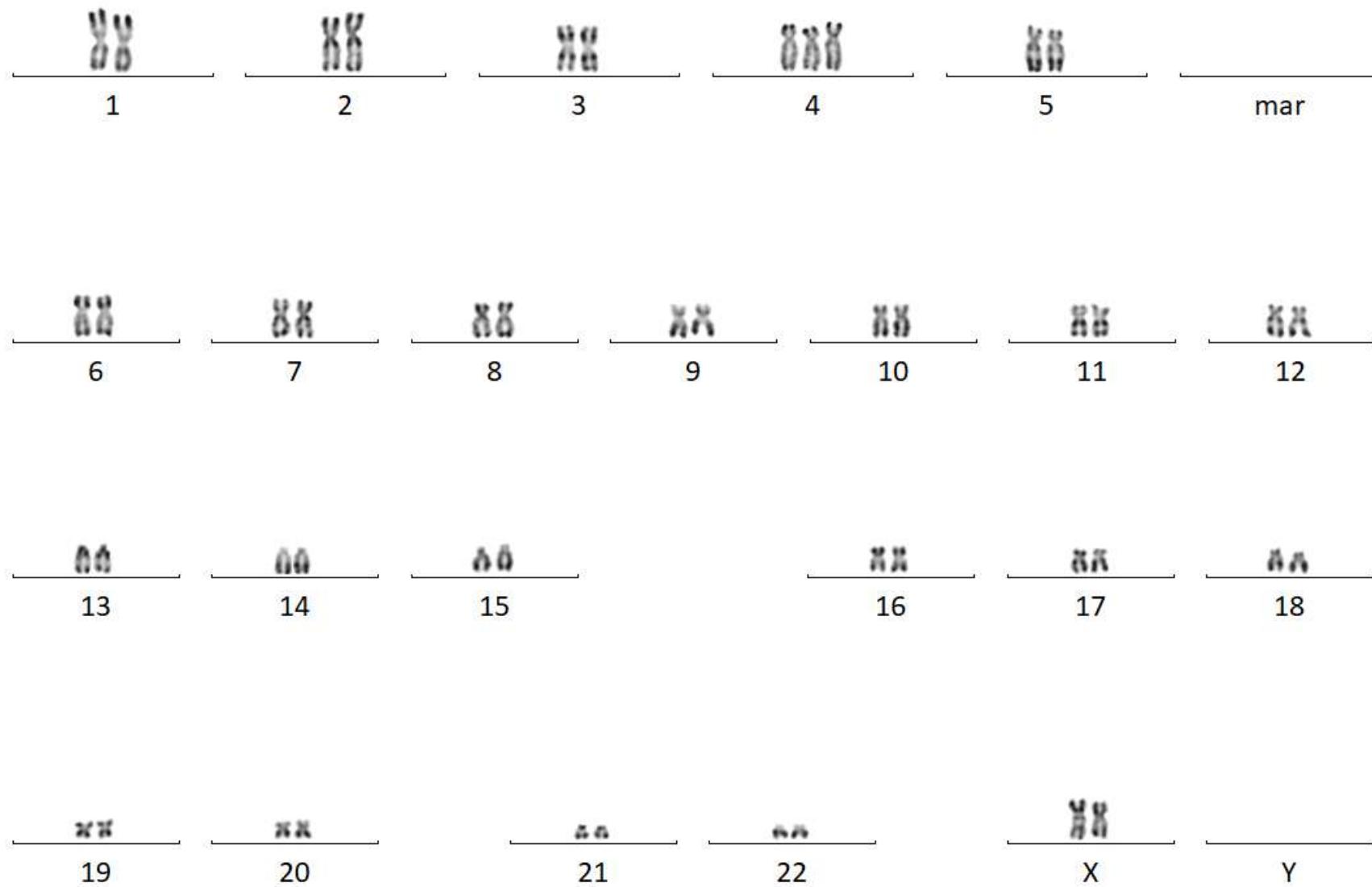
Moelle de richesse moyenne sur laquelle on observe une accumulation blastique à 52% avec des cellules de taille moyenne, évocatrices de myéloblastes.

Par ailleurs, la lignée granuleuse est assez souvent agranuleuse.

Aspects cytologiques évocateurs d'une leucémie aigüe myéloblastique (LAM2 selon la classification FAB).

Présence d'environ de 40% de cellules immatures de phénotype myéloïde
CD13+faible CD33+ CD65- CD117+ MPO+ HLA-DR+ CD34- CD133+/- CD4+/-.

M25-4207



47,XX,+4[10]/46,XX[10].nuc ish (RUNX1T1,RUNX1)x2[100],(KMT2A)x2[100]

Génotypage standard : pas de mutation FLT3 (TKD ou ITD), ni NPM1, ni IDH1, ni IDH2**Recherche de mutation par séquençage à haut débit : NGS étendu hémopathies myéloïdes****Résultats**

Gènes	Chr.	Séquence de référence	Exons	Variant nucléotide	Variant protéine	Fréquence allélique (%)
EZH2	chr 7	NM_004456	exon 20	c.2233G>A	p.(Glu745Lys)	5
TET2	chr 4	NM_001127208	exon 3	c.2926del	p.(Gln976Argfs*31)	47
TET2	chr 4	NM_001127208	exon 11	c.4750_4759del	p.(His1584Ilefs*9)	44

Conclusion

Présence des 2 mutations de TET2 identifiées en septembre 2024 sur tissu FFPE (transmis par le SACP), et à plus faible taux d'une mutation de EZH2.

L'analyse des variations du nombre de copies (CNV) retrouve le gain du chromosome 4 (TET2 notamment) et la délétion WT1 identifiées au caryotype et en cartographie optique du génome. A noter que le gène MYC n'est pas inclus dans le panel.

Recherche de transcrits de fusion : RNASeq ciblé**Conclusion**

Détection d'une fusion sur ARN impliquant MYC et une région intergénique proche de MYC sur le chromosome 8.

Région 1 : INTERGENIC(+) (breakpoint : chr8::128748020→128748081)

Gène 2 : MYC(+) NM_002467.4, exon:1 (breakpoint : chr8:128748686)

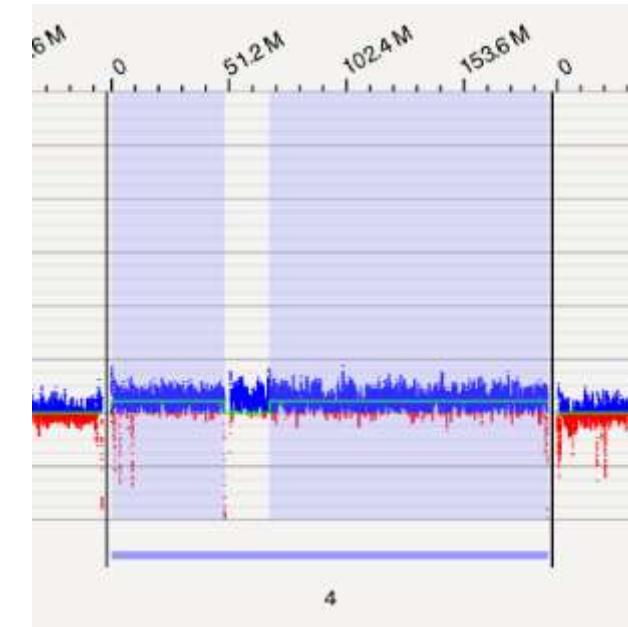
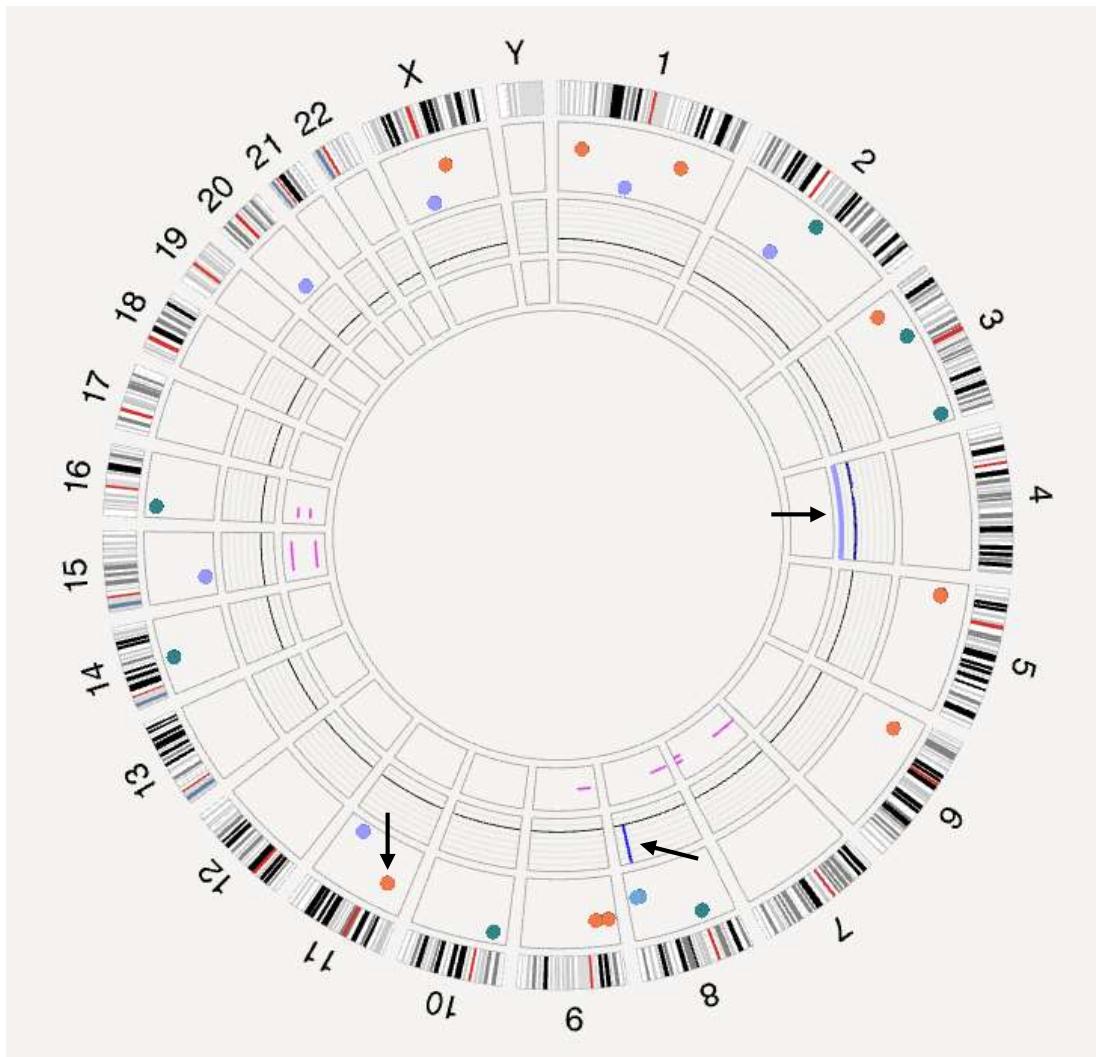
Résultat probablement en lien avec l'amplification de MYC observée en cartographie optique du génome et sur le caryotype (épisomes).

Les transcrits de fusion décrits comme associés à cette amplification 8q (CCDC26::NSMCE2, PVT1::ANGPT1) ne peuvent être mis en évidence avec cette technique de RNASeq ciblé (gènes non inclus dans le panel).

Référence : L'Abbate et al., MYC-containing amplicons in acute myeloid leukemia: genomic structures, evolution, and transcriptional consequences. Leukemia 2018.

M25-4207

52% blastes

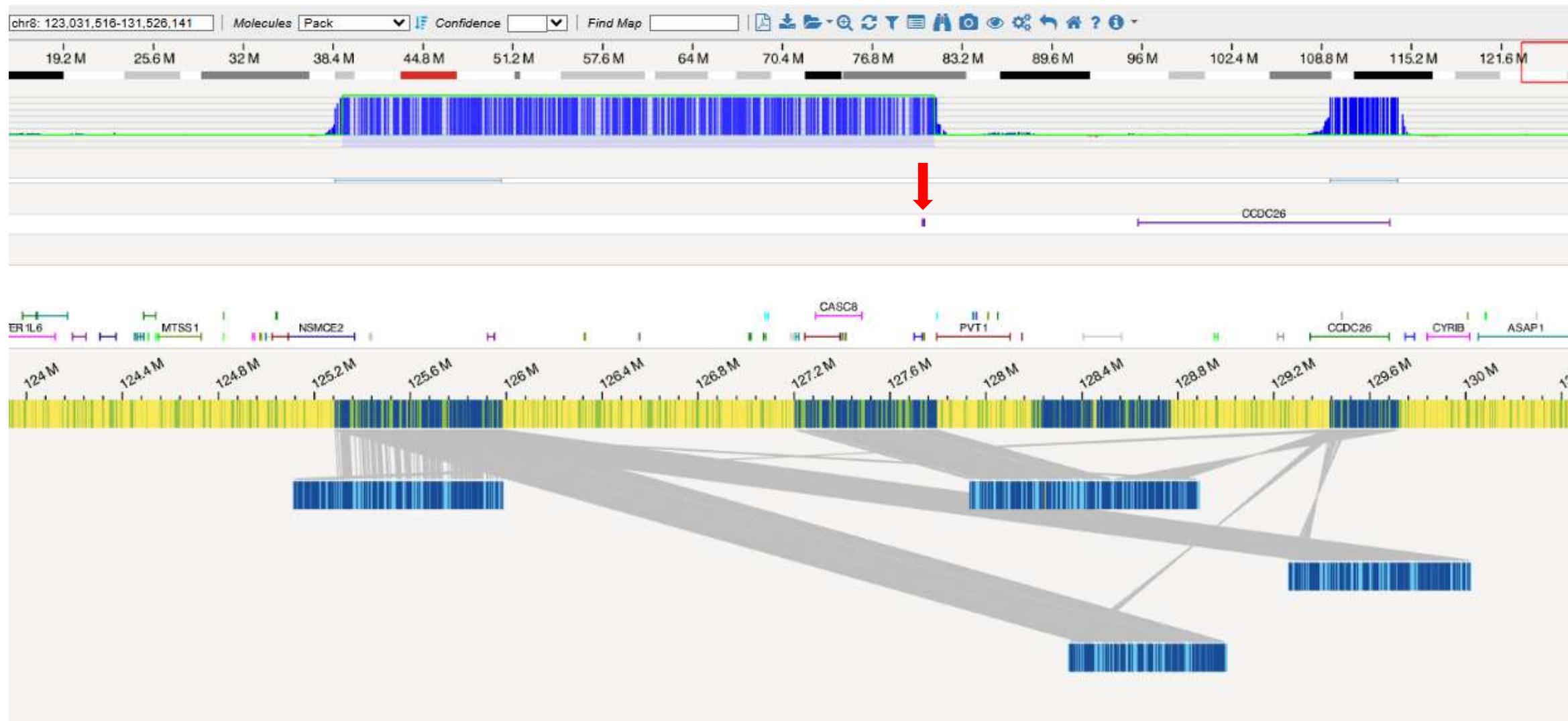


Trisomie 4: FCN = 2,22

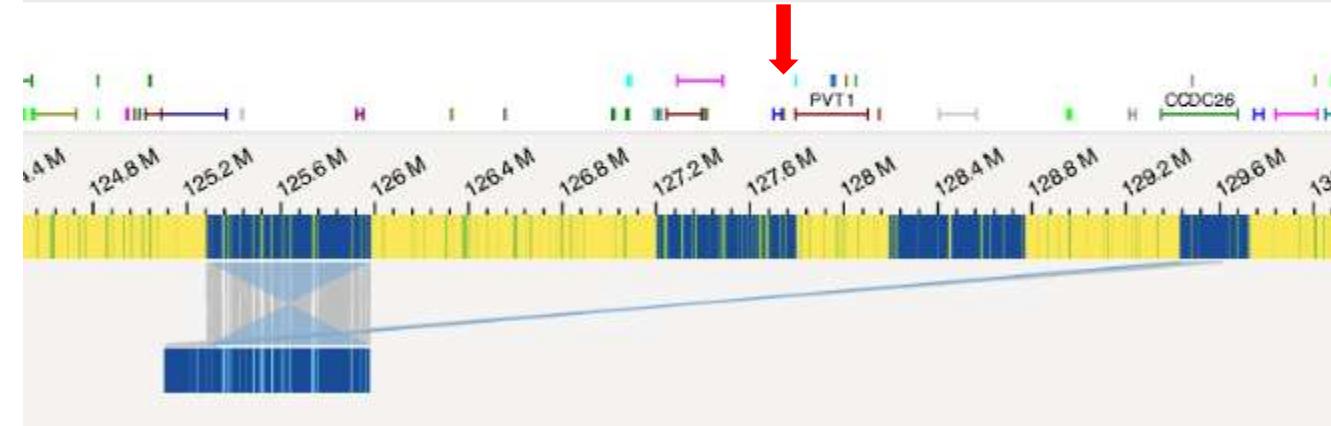
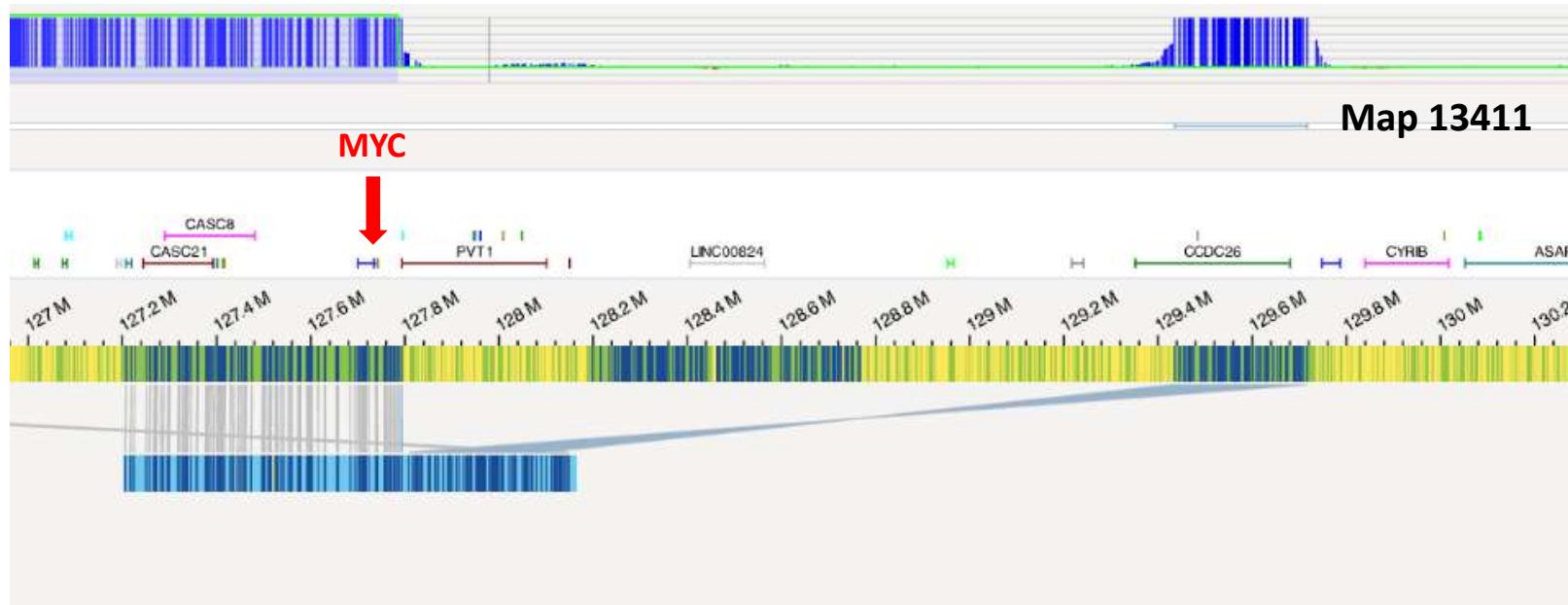
M25-4207

8q24.21

MYC : 15 copies en OGM

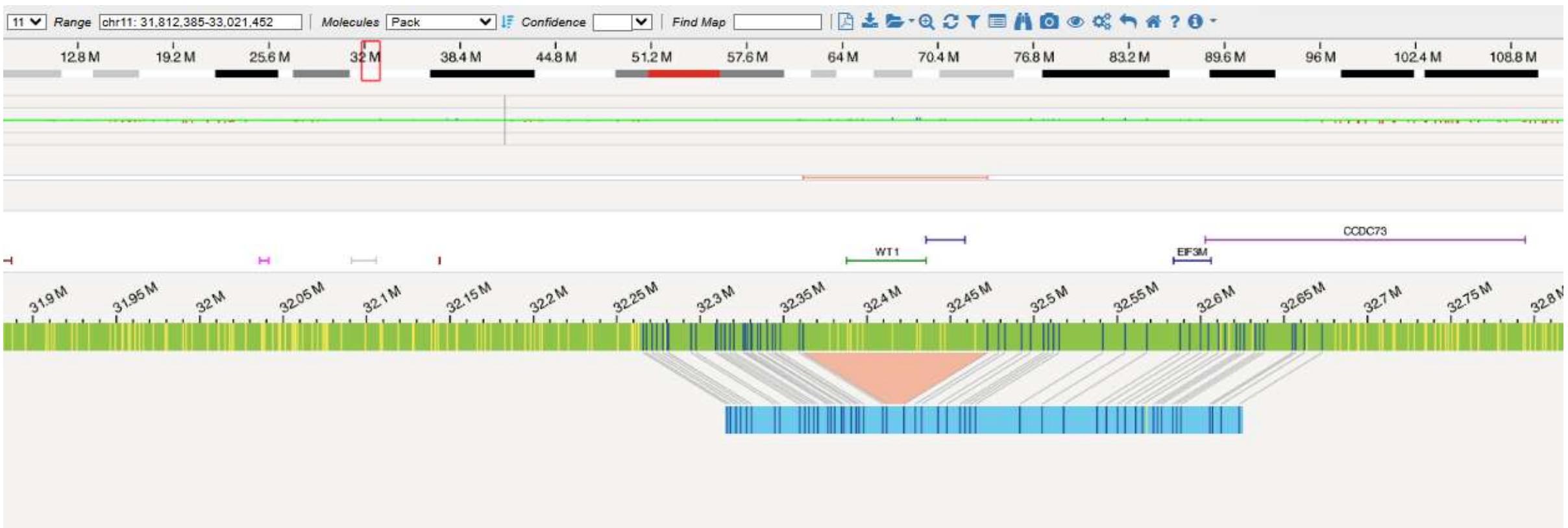


M25-4207

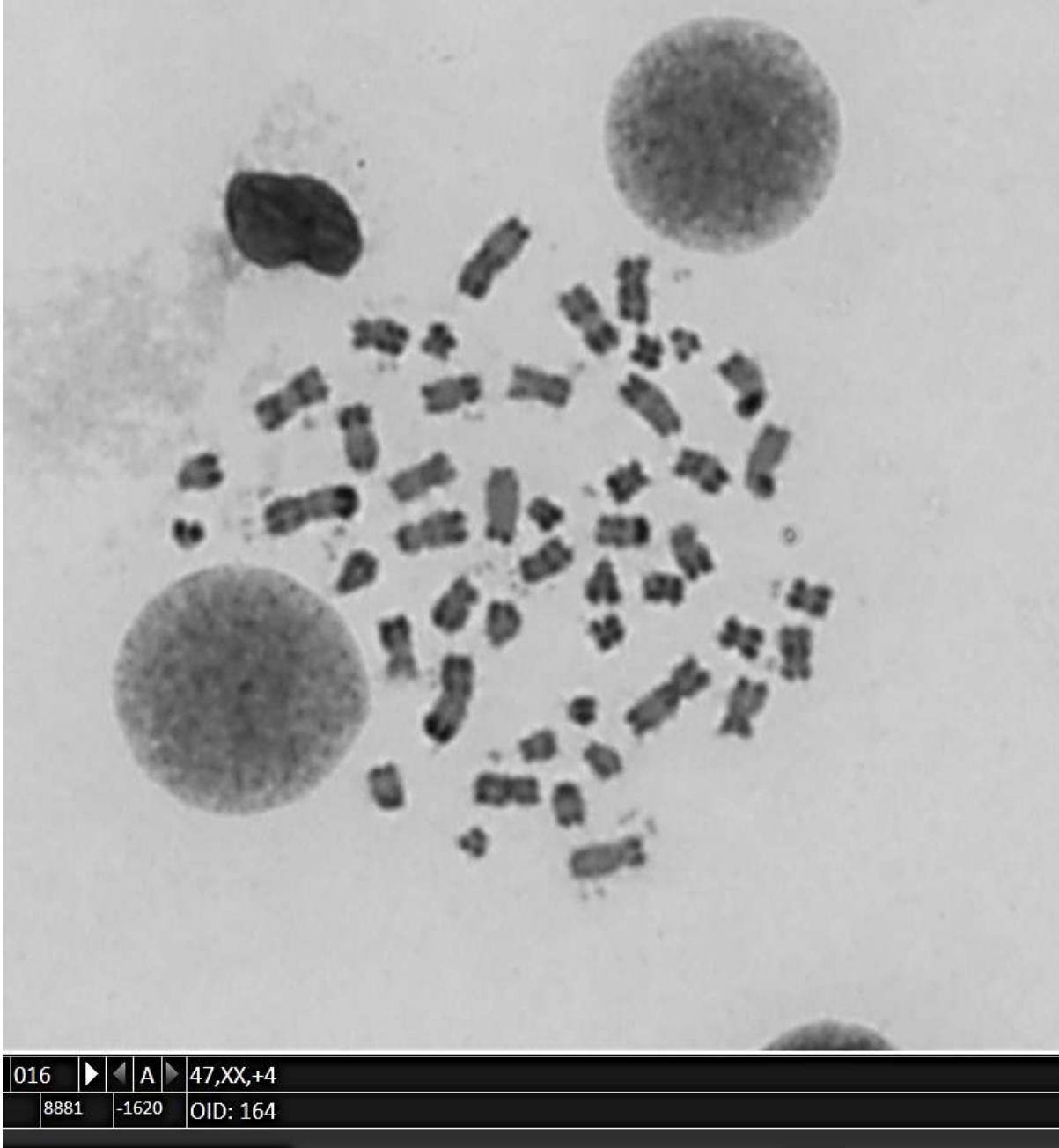


M25-4207

Délétion du locus WT1 (100 kb)



M25-4207

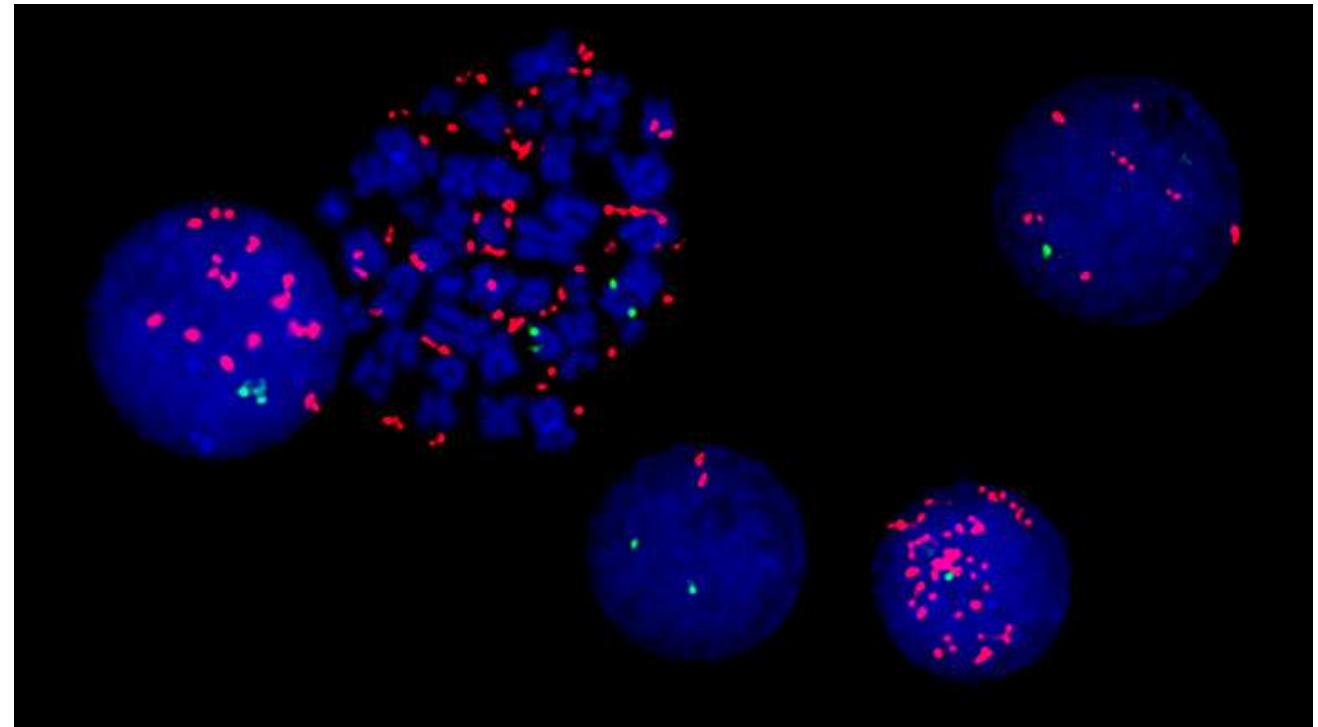
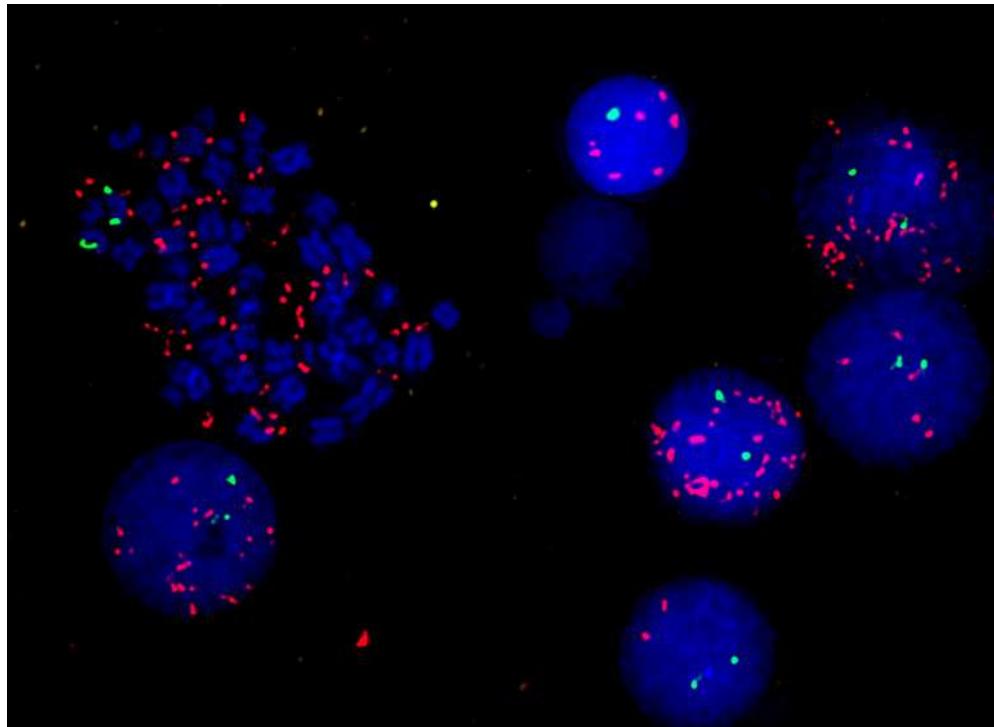


On distingue des mitoses **sans trisomie 4 avec des épisomes**

M25-4207

Sonde **IGH/MYC**

Amplification épisomale de *MYC*



LAM secondaire / induite avec amplification épisomale de *MYC*

LAM induite / therapy related

Myeloid neoplasm post cytotoxic therapy (OMS 2022)

Traitement Vidaza + venetoclax

Dern nouvelles 18/11/2025 : moelle de rémission

Présents en fin de réunion

Participants (21)		
<input type="text"/> Trouver un participant		
 HG	helene guermouche (Moi)	
 AB	audrey Bidet (Hôte)	 
 MT	Marie-Berengere Troadec	 
 NA	Nasséra Abermil	 
 0	0285630	
 CA	Canali Alban	
 M	ma1collongerame	 
 ST	Saloua Toujani	 
 TB	Thami Benboubker	
 C	clefebvre	 
 EL	Elodie Laharanne	 
 EV	Emeline Voirin	 
 GT	Giulia Tueur	 
 GS	Gwendoline Soler	 
 HL	Hadjer Lazga	 
 NG	Nathalie Gachard	 
 NN	nathalie nadal	 
 SH	Sarah Hueber	 