



Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

Dans le cadre des LLC, deux panels NGS sont proposés au laboratoire Eurofins Biomnis :

- ▶ Le panel NGS « **LLCTR** » à visée thérapeutique (statut *TP53* et recherche de mutations de résistance aux BTKi, BCL2i et anti CD20).
- ▶ Le panel NGS « **LLC** » à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Le panel NGS « **LLCTR** » consiste en une analyse de 10 gènes : *TP53*, *BTK*, *PLCG2*, *BCL2*, *CARD11*, *SF3B1*, *EP300*, *BAX*, *NOTCH1* et *MCL1*. Il doit être associé, dans le cadre de la **décision thérapeutique**, à une recherche de délétion del(17p) par FISH (délétion *TP53*) et une recherche du statut mutationnel IGHV.

Le statut *TP53* guide la décision thérapeutique des LLC symptomatiques (critères iwCLL). La présence d'une mutation *TP53* permet la prescription d'un BTKi (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton) : ibrutinib ou acalabrutinib. Des mutations secondaires de résistance aux BTKi sont classiquement rapportées dans les gènes *BTK* et *PLCG2* et plus exceptionnellement dans les gènes *CARD11*, *SF3B1* ou *EP300*.

En l'absence de mutation *TP53*, la détermination du statut mutationnel IGHV permet la priorisation du traitement entre une association inhibiteur de *BCL2* (venetoclax) et anti-CD20 (obinutuzumab) ou un BTKi. Des mutations de résistance au Venetoclax sont rapportées dans les gènes *BCL2*, *BAX*, *TP53* ou *MCL1*. Des mutations dans le gène *NOTCH1* ont été rapportées comme prédictives d'une faible réponse aux anti CD20 de 1ère et 2ème génération.

A ce jour, il existe peu de données dans la littérature sur la notion de mutations de résistance secondaires aux PI3Ki (idelalisib).

Le panel NGS « **LLC** » consiste en une analyse de 28 gènes : *ARID1A/ATM/BAX/BCL2/BCOR/BIRC3/BRAF/BTK/CARD11/EGR2/EP300/FBXW7/HRAS/KRAS/MAP2K1/MCL1/MGA/MYD88/NFKBIE/NOTCH1/NRAS/PLCG2/POT1/RPS15/SAMHD1/SF3B1/TP53/XPO1*.

Il présente un triple intérêt **diagnostique, pronostique et théranostique** et doit être associé à une étude cytogénétique sanguine et une recherche du statut mutationnel IG-HV.

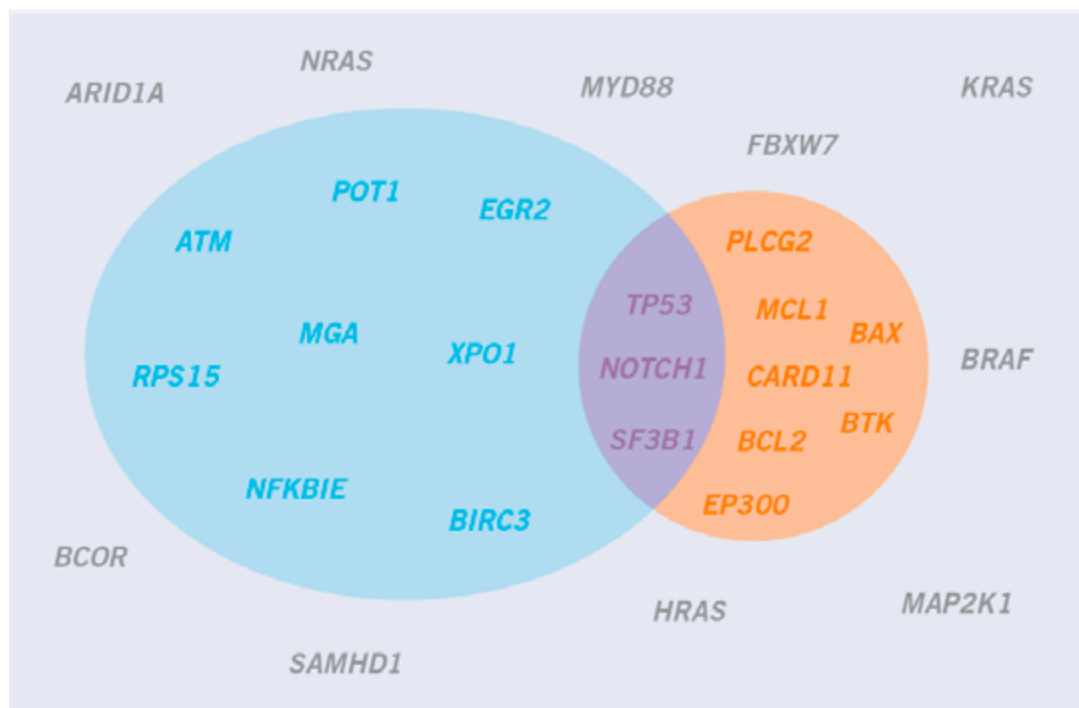
Sur un plan **théranostique**, le panel « LLC » inclut tous les gènes du panel « LLCTR » présenté précédemment.

Sur un plan **pronostique**, la présence d'une anomalie *TP53* (délétion del(17p) ou mutation *TP53*) représente la valeur pronostique péjorative prédominante dans les LLC, suivie du statut mutationnel IGHV. Ces deux données mutationnelles sont intégrées dans le score CLL-IPI. Mais d'autres mutations (*NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM*, *BIRC3*, *XPO1*, *POT1*, *EGR2*, *RPS15*, *NFKBIE* ou *MGA*) sont également associées à un pronostic péjoratif. Le résultat moléculaire exhaustif obtenu avec ce panel permet d'apporter au clinicien une aide supplémentaire pour l'évaluation pronostique d'une LLC, en particulier dans le cadre d'un Binet A. Le score CLL-IPS-Early-Stage prend en effet déjà en compte le statut mutationnel des gènes *TP53*, *IGHV*, *ATM*, *MYD88*, *NOTCH1* et *SF3B1*. A noter que la présence d'une mutation *MYD88* ne présente pas de valeur pronostique péjorative dans la LLC.

Des associations « anomalies cytogénétiques » et « anomalies moléculaires » ont été de plus rapportées : délétion del(11q) et mutations *ATM*, *BIRC3*, *SF3B1* ou *XPO1*, trisomie 12 et mutations *NOTCH1*, *BIRC3* ou *FBXW7*, délétion del(13q) et mutation *MYD88* ou *POT1*. Par ailleurs, l'association de ces mutations pourraient également avoir une valeur pronostique défavorable plus prononcée. Des co-occurrences mutationnelles sont rapportées (ex : *TP53*-*NOTCH1*-*XPO1*).

Tous les gènes du panel NGS « LLC » appartiennent à différentes voies de signalisation impliquées dans les LLC et contribuent ainsi à une aide **diagnostique**. Les gènes les plus fréquemment mutés sont *NOTCH1* (10~15%), *SF3B1* (~10%), *TP53* (5~8%), *ATM* (~5%), *BIRC3*, *EGR2*, *FBXW7*, *MYD88*, *NFKBIE*, *POT1* et *XPO1* (3~5%).

Répartition diagnostique, pronostique et théranostique (avec mutations de résistance) des gènes mutés dans les LLC.



Légende:

- Mutations rapportées dans les LLC
- Mutations associées à un pronostic péjoratif
- Mutations guidant le choix thérapeutique et mutations de résistance au traitement

Gènes concernés

Panel NGS « LLCTR »

Gène	Transcript	Exon rank
<i>BAX</i>	NM_138761	Full coding region
<i>BCL2</i>	NM_000633	Full coding region
<i>BTK</i>	NM_000061	Full coding region
<i>CARD11</i>	NM_032415	Full coding region
<i>EP300</i>	NM_001429	Full coding region
<i>MCL1</i>	NM_021960	Full coding region
<i>NOTCH1</i>	NM_017617	Full coding region
<i>PLCG2</i>	NM_002661	Full coding region
<i>SF3B1</i>	NM_012433	Full coding region
<i>TP53</i>	NM_000546	Full coding region

Code analyse : LLCTR

Panel NGS "LLC"

Gène	Transcript	Exon rank
<i>ARID1A</i>	NM_006015	Full coding region
<i>ATM</i>	NM_000051	Full coding region
<i>BAX</i>	NM_138761	Full coding region
<i>BCL2</i>	NM_000633	Full coding region
<i>BCOR</i>	NM_017745	Full coding region
<i>BIRC3</i>	NM_001165	Full coding region
<i>BRAF</i>	NM_004333	Full coding region
<i>BTK</i>	NM_000061	Full coding region
<i>CARD11</i>	NM_032415	Full coding region
<i>EGR2</i>	NM_000399	Full coding region
<i>EP300</i>	NM_001429	Full coding region
<i>FBXW7</i>	NM_033632	Full coding region
<i>HRAS</i>	NM_176795	Full coding region
<i>KRAS</i>	NM_033360	Full coding region
<i>MAP2K1</i>	NM_002755	Full coding region
<i>MCL1</i>	NM_021960	Full coding region
<i>MGA</i>	NM_001164273	Full coding region
<i>MYD88</i>	NM_002468	Full coding region
<i>NFKBIE</i>	NM_004556	Full coding region
<i>NOTCH1</i>	NM_017617	Full coding region
<i>NRAS</i>	NM_002524	Full coding region
<i>PLCG2</i>	NM_002661	Full coding region
<i>POT1</i>	NM_015450	Full coding region
<i>RPS15</i>	NM_001018	Full coding region
<i>SAMHD1</i>	NM_015474	Full coding region
<i>SF3B1</i>	NM_012433	Full coding region
<i>TP53</i>	NM_000546	Full coding region
<i>XPO1</i>	NM_003400	Full coding region

Code analyse : LLC

Conditions pré-analytiques : Sang ou moelle EDTA

Délai : 10 jours (une semaine supplémentaire si vérification nécessaire par Sanger)

Code RIHN :

- LLCTR : N452
- LLC : N453

Contacts

Dr Benoît QUILICHINI
Benoit.Quilichini@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 23 65

Dr Alexandra PETIT
Alexandra.Petit@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 57 50

Dr Clarisse BOURDIN
Clarisseanne.Bourdin@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 25 64

Vanna GEROMEL
Vanna.Geromel@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 25 09

Références

Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: a study by ERIC in HARMONY. Mansouri L et al. Leukemia. 2023 Feb;37(2):339-347. PMID: 36566271

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Alaggio R et al. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748. PMID: 35732829

The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Campo E et al. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1229-1253. PMID: 35653592

Mechanisms of venetoclax resistance and solutions. Liu J et al. Front Oncol. 2022 Oct, 12:1005659. PMID: 36313732

Multiple Mechanisms of NOTCH1 Activation in Chronic Lymphocytic Leukemia: NOTCH1 Mutations and Beyond. Pozzo F et al. Cancers (Basel). 2022 Jun 17;14(12):2997. PMID: 35740661

The resistance mechanisms and treatment strategies of BTK inhibitors in B-cell lymphoma. Wang H et al. Hematol Oncol. 2021 Dec;39(5):605-615. PMID: 34651869

International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. Condoluci A et al. Blood 2020 May 21;135(21):1859-1869. PMID: 32267500

Ibrutinib Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for B-Cell lymphomas. George B et al. Cancers (Basel). 2020 May 22;12(5):1328. PMID: 32455989

The Need for a Consensus Next-generation Sequencing Panel for Mature Lymphoid Malignancies. Sujobert P et al. Hemasphere. 2018 Dec 27;3(1):e169. PMID: 31723808

iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Hallek M et al. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. PMID: 29540348

ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Malcikova J et al. Leukemia. 2018 May;32(5):1070-1080. PMID: 29467486

An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. International CLL-IPI working group. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):779-790. PMID: 27185642

Recommandations FILO :

<https://www.filo-leucemie.org/actualites/traitements/llc-lesrecommandations-du-filo-2023/>