



Lymphomes Non-Hodgkiniens B et T

Dans le cadre des LNH-B, cinq panels NGS sont proposés au laboratoire Eurofins Biomnis :

- le panel NGS « LLC » (cf. Fiche panel LLC, réf. DS119),
- le panel NGS « LLCTR » (cf. Fiche panel LLC, réf. DS119),
- le panel NGS « LPWAL »,
- le panel NGS « BRAF »,
- le panel NGS « LNHB ».

Et dans le cadre des LNH-T, un panel :

- le panel NGS « LNHT ».

Lymphomes Non-Hodgkiniens B

- ▶ Le panel NGS "LPWAL" consiste en une analyse de 10 gènes : *MYD88*, *CXCR4*, *ARID1A*, *CD79A*, *CD79B*, *NOTCH2*, *TP53*, *BTK*, *PLCG2* et *CARD11*. Il doit être associé à une étude cytogénétique médullaire.

Il est dédié au **diagnostic** des lymphomes lymphoplasmocytaires dont principalement la maladie de Waldenström. La mutation *MYD88* est rapportée dans plus de 90% des cas et peut orienter un diagnostic d'exclusion de LZM par exemple. Dans plus de 40% des cas, une mutation *CXCR4* est observée et généralement associée à une mutation *MYD88*. Il existe également des cas avec mutation *CXCR4* sans mutation *MYD88*. Des mutations dans les gènes *ARID1A*, *CD79A*, *CD79B* et *NOTCH2* sont également rapportées dans la maladie de Waldenström et peuvent participer à la démarche diagnostique.

Ce panel permet également une approche **pronostique** et **thérapeutique** :

La présence d'une mutation *CXCR4* est associée à un pronostic péjoratif et représente une mutation de résistance aux BTKi, au même titre que des mutations secondaires dans les gènes *BTK* et *PLCG2*. La présence d'une mutation *TP53*, même si rare (2%), est associée à un pronostic péjoratif. L'association d'une mutation *MYD88* avec absence de mutation *CXCR4* est de pronostic favorable sous BTKi, contrairement à l'association des 2 mutations *MYD88* et *CXCR4* qui est associée à une réponse tardive aux BTKi. L'absence de mutation *MYD88* dans une maladie de Waldenström caractérise une maladie de pronostic péjoratif avec une faible réponse aux BTKi ou à une association bendamustine/rituximab.

Le score pronostique IPSSWM-R n'inclut pas à ce jour de données moléculaires.

Panel NGS « LPWAL » - Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank
<i>ARID1A</i>	NM_006015	Full Coding Region
<i>BTK</i>	NM_000061	Full Coding Region
<i>CARD11</i>	NM_032415	Full Coding Region
<i>CD79A</i>	NM_001783	Full Coding Region
<i>CD79B</i>	NM_000626	Full Coding Region
<i>CXCR4</i>	NM_003467	Full Coding Region
<i>MYD88</i>	NM_002468	Full Coding Region
<i>NOTCH2</i>	NM_024408	Full Coding Region
<i>PLCG2</i>	NM_002661	Full Coding Region
<i>TP53</i>	NM_000546	Full Coding Region

Code analyse : LPWAL

- Le panel NGS « BRAF » consiste en l'analyse mutationnelle du gène *BRAF*. Cette mutation est rapportée dans plus de 95% des cas de leucémies à tricholeucocytes et représente un critère diagnostique très utile en association avec une analyse immunophénotypique dédiée.

Panel NGS « BRAF » - Gène concernés

Gène	Transcript	Exon rank
<i>BRAF</i>	NM_004333	Full Coding Region

Code analyse : BRAF

- Le panel NGS « LNHB » consiste en une analyse de 45 gènes :

ARID1A/ATM/B2M/BAX/BCL2/BCOR/BIRC3/BRAF/BTK/CARD11/CD79A/CD79B/CREBBP/CXCR4/EGR2/EP300/EZH2/FBXW7/FOXO1A/GNA13/HRAS/KLF2/KRAS/MAP2K1/MCL1/MEF2B/MGA/MYC/MYD88/NFKBIE/NOTCH1/NOTCH2/NRAS/PIM1/PLCG2/POT1/RPS15/SAMHD1/SF3B1/SOCS1/STAT6/TNFAIP3/TNFRSF14/TP53/XPO1. Il doit être associé à une étude cytogénétique sanguine, médullaire ou ganglionnaire.

Rq : Pour la LLC, les lymphomes plasmocytaires et la leucémie à tricholeucocytes : cf. Fiche panel DS119 et paragraphes correspondants.

Il permet une aide **diagnostique** pour identifier, en complément des analyses histologiques, cytologiques et cytogénétiques, un type ou un sous-type de LNH-B des classifications OMS et ICC 2022.

Quelques exemples d'aide **diagnostique** :

- Pour les lymphomes diffus à grandes cellules, les sous-types GC et ABC peuvent être caractérisés par des profils mutationnels distincts : mutations *EZH2*, *GNA13*, *MEF2B*, *TNFRSF14*, *B2M* et *CREBBP* pour le type GC et *MYD88*, *CD79B*, *TNFAIP3*, *CARD11* et *PIM1* pour le type ABC.
- Le sous-type « lymphome folliculaire - BCL2 non réarrangé » CD23+ est généralement associé à une mutation *STAT6* ou *TNFRSF14*.
- Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B est caractérisé par des mutations dans les gènes *STAT6*, *XPO1*, *NFKBIE*, *TNFAIP3*, *GNA13* ou *B2M*.
- Pour les lymphomes de la zone marginale, le profil mutationnel du panel NGS permet de différencier les formes extra-ganglionnaires (mutation *TNFAIP3*, *TNFRSF14* ou *TET2*) des formes ganglionnaires ou spléniques (mutations *KLF2* ou *NOTCH2*).

Ce panel permet également une aide **pronostique** :

- Dans le cadre du lymphome folliculaire, le score m7-FLIPI permet d'évaluer le pronostic à l'aide du statut mutationnel de 7 gènes (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* et *CARD11*).
- Dans le cadre du lymphome du manteau, la présence de mutations *TP53*, *NOTCH1* ou *NOTCH2* conditionne un pronostic défavorable.
- Dans le lymphome diffus à grandes cellules, de nouveaux sous-types moléculaires (MCD, EZB, BN2, ST2, A53 et N1), définis par NGS, permettent d'établir également un pronostic. Ils intègrent l'analyse de nouveaux gènes (*SOCS1*, *NOTCH1*...). La mutation *TP53* reste également de pronostic péjoratif dans cette entité.

Sur un plan **thérapeutique**, en complément des recherches de mutations de résistance aux BTKi (mutations dans les gènes *BTK* et *PLCG2*) dans le cadre des LLC, LCM, LZM ou des leucémies à tricholeucocytes, des thérapies ciblées offrent de nouvelles voies thérapeutiques : exemple de la cible *EZH2* dans le lymphome folliculaire.

Panel NGS « LNHB » - Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank	Gène	Transcript	Exon rank
<i>ARID1A</i>	NM_006015	Full Coding Region	<i>CXCR4</i>	NM_003467	Full Coding Region
<i>ATM</i>	NM_000051	Full Coding Region	<i>EGR2</i>	NM_000399	Full Coding Region
<i>B2M</i>	NM_004048	Full Coding Region	<i>EP300</i>	NM_001429	Full Coding Region
<i>BAX</i>	NM_138761	Full Coding Region	<i>EZH2</i>	NM_004456	Full Coding Region
<i>BCL2</i>	NM_000633	Full Coding Region	<i>FBXW7</i>	NM_033632	Full Coding Region
<i>BCOR</i>	NM_017745	Full Coding Region	<i>FOXO1A</i>	NM_002015	Full Coding Region
<i>BIRC3</i>	NM_001165	Full Coding Region	<i>GNA13</i>	NM_006572	Full Coding Region
<i>BRAF</i>	NM_004333	Full Coding Region	<i>HRAS</i>	NM_176795	Full Coding Region
<i>BTK</i>	NM_000061	Full Coding Region	<i>KLF2</i>	NM_016270	Full Coding Region
<i>CARD11</i>	NM_032415	Full Coding Region	<i>KRAS</i>	NM_033360	Full Coding Region
<i>CD79A</i>	NM_001783	Full Coding Region	<i>MAP2K1</i>	NM_002755	Full Coding Region
<i>CD79B</i>	NM_000626	Full Coding Region	<i>MCL1</i>	NM_021960	Full Coding Region
<i>CREBBP</i>	NM_004380	Full Coding Region	<i>MEF2B</i>	NM_001145785	Full Coding Region

Gène	Transcript	Exon rank
<i>MGA</i>	NM_001164273	Full Coding Region
<i>MYC</i>	NM_002467	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>NOTCH2</i>	NM_024408	Full Coding Region
<i>NRAS</i>	NM_002524	Full Coding Region
<i>PIM1</i>	NM_002648	Full Coding Region
<i>PLCG2</i>	NM_002661	Full Coding Region
<i>POT1</i>	NM_015450	Full Coding Region

Gène	Transcript	Exon rank
<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>SOCS1</i>	NM_003745	Full Coding Region
<i>STAT6</i>	NM_003153	Full Coding Region
<i>TNFAIP3</i>	NM_006290	Full Coding Region
<i>TNFRSF14</i>	NM_003820	Full Coding Region
<i>TP53</i>	NM_000546	Full Coding Region
<i>XPO1</i>	NM_003400	Full Coding Region

Code analyse : LNHB

Lymphomes Non-Hodgkinien T

- Le panel NGS « LNHT » consiste en une analyse de 19 gènes : *ARID1A*, *ATM*, *BCOR*, *CARD11*, *CD28*, *DNMT3A*, *EP300*, *FBXW7*, *IDH2*, *JAK2*, *JAK3*, *MGA*, *NOTCH1*, *PLCG1*, *RHOA*, *STAT3*, *STAT5B*, *TET2* et *TP53*.

Il doit être associé à une recherche de clonalité T et une étude cytogénétique.

Il est principalement dédié à une aide **diagnostique** dans le cadre des lymphomes T périphériques. Des anomalies cytogénétiques récurrentes sont également rapportées à visée diagnostique et doivent être recherchées en association avec ces anomalies moléculaires. A titre d'exemple, l'association des mutations *IDH2*, *RHOA* et *TET2* permet de confirmer le diagnostic de lymphome ganglionnaire TFH de type angioimmunoblastique (la mutation *IDH2* étant exclusive à ce sous-type de lymphome TFH). La présence d'une mutation *STAT5B* et *JAK3* aide au diagnostic différentiel entre un lymphome T intestinal épithéliotrope monomorphe (LTIEM) (mutation *STAT5B* rapportée dans plus de 60% des cas) et un lymphome T associé à une entéropathie (LTAE), plutôt associé à une mutation *STAT3* (20% des cas). A l'inverse, le lymphome anaplasique à grandes cellules *ALK+* n'est associé à quasi aucune mutation du spectre mutationnel classique des lymphomes T.

Sur un plan **théranostique**, de potentielles thérapies ciblées sont en cours d'étude ciblant les gènes *IDH2* ou *RHOA* par exemple.

Fréquences des mutations géniques et mutations à fort intérêt diagnostique dans les lymphomes T

	LPL-T	LGL-T	LLTA	SS	LTAE	LTIEM	LHST	LAGC	LTFH-AI	LTNKEG
ARID1A				X						X
ATM	X			X						
BCOR										X
CARD11			X	X					X	
CD28			X	X					X	
DNMT3A				X					X	
EP300				X						X
FBXW7			X							
IDH2									X	
JAK2										X
JAK3	X					X		X		X
MGA										X
NOTCH1			X							
PLCG1			X	X					X	
RHOA									X	
STAT3		X	X	X	X		X	X(ALK-)		X
STAT5B	X	X		X	X	X	X			X
TET2	X				X				X	X
TP53	X		X	X	X	X		X		X

Fréquence de la mutation :

- X 5% < < 20%
- X 20% < < 50%
- X 50% < < 100%
- Mutation à fort intérêt diagnostique

Abréviations :

- LPL-T : Leucémie polymphocytaire T
- LGL-T : Leucémie à grands lymphocytes granuleux T
- LLTA : Leucémie/lymphome T de l'adulte
- SS : Syndrome de Sézary
- LTAE : Lymphome T associé à une entéropathie
- LTIEM : Lymphome T intestinal épithéliotrope monomorphe
- LHST : Lymphome hépatosplénique à cellules T
- LAGC : Lymphome anaplasique à grandes cellules
- LTFH-AI : Lymphome ganglionnaire TFH de type angioimmunoblastiques
- LTNKEG : Lymphome à cellules T/NK extra ganglionnaire

Panel NGS « LNHT » - Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank
<i>ARID1A</i>	NM_006015	Full Coding Region
<i>ATM</i>	NM_000051	Full Coding Region
<i>BCOR</i>	NM_017745	Full Coding Region
<i>CARD11</i>	NM_032415	Full Coding Region
<i>CD28</i>	NM_006139	Full Coding Region
<i>DNMT3A</i>	NM_022552	Full Coding Region
<i>EP300</i>	NM_001429	Full Coding Region
<i>FBXW7</i>	NM_033632	Full Coding Region
<i>IDH2</i>	NM_002168	Full Coding Region
<i>JAK2</i>	NM_004972	Full Coding Region
<i>JAK3</i>	NM_000215	Full Coding Region
<i>MGA</i>	NM_001164273	Full Coding Region
<i>NOTCH1</i>	NM_017617	Full Coding Region
<i>PLCG1</i>	NM_002660	Full Coding Region
<i>RHOA</i>	NM_001664	Full Coding Region
<i>STAT3</i>	NM_139276	Full Coding Region
<i>STAT5B</i>	NM_012448	Full Coding Region
<i>TET2</i>	NM_001127208	Full Coding Region
<i>TP53</i>	NM_000546	Full Coding Region

Code analyse : LNHT

Conditions pré-analytiques : Sang ou Moelle EDTA

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

Codes RIHN :

- BRAF : N452
- LPWAL, LNHB et LNHT : N453

Contacts

Dr Benoit 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

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

Diagnostic and prognostic molecular pathology of lymphoid malignancies. Fend F et al. *Virchows Arch* 2023 Sep 25. PMID: 37747559

Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. De Leval L. et al. *Blood*. 2022 Nov 24;140(21):2193-2227. PMID: 36001803

Precision diagnostics in lymphomas – Recent developments and future directions. Mansouri L et al. *Semin Cancer Biol*. 2022 Sep;84:170-183. PMID: 34699973

Genetic Landscape of Peripheral T-Cell Lymphoma. Hathuc V, Kreisel F. *Life (Basel)*. 2022 Mar 11;12(3):410. PMID: 35330161

Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes. Morin R et al. Br J Haematol. 2022 Feb;196(4):814-829. PMID: 34467527

Exploiting gene mutations and biomarkers to guide treatment recommendations in mantle cell lymphoma. Goy A. Expert Rev Hematol. 2021 Oct;14(10):927-943. PMID: 34253131

Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. Treon S. et al. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1198-1208. PMID: 32083995

A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. Kastiris et al. Leukemia 2019 Nov;33(11):2654-2661. PMID: 31118465

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

Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. Pastore A et al. Lancet Oncol. 2015 Sep;16(9):1111-1122. PMID: 26256760