



## Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)

Le panel NGS "LAM" consiste en une analyse de 41 gènes : *ASXL1/BCOR/BCORL1/BRAF/CALR/CBL/CEBPA/CSF3R/DNMT3A/ETNK1/ETV6/EZH2/FLT3/GATA2/GNB1/HRAS/IDH1/IDH2/JAK2/KIT/KMT/A-MLL/KRAS/MPL/NF1/NPM1/NRAS/PHF6/PPM1D/PRPF8/PTPN11/RUNX1/SETBP1/SF3B1/SRSF2/STAG2/TET2/TP53/UBA1/U2AF1/WT1/ZRSR2*.

Il présente un triple intérêt **diagnostique, pronostique et théranostique** et doit impérativement être associé à une étude cytogénétique pour classer une LAM et en définir son pronostic.

- ▶ Deux classifications existent pour poser le **diagnostic** d'une LAM avec des données mutationnelles : la classification OMS 2022 et la classification ICC/ELN 2022.
  - OMS 2022 : le statut mutationnel de *NPM1* et *CEBPA* permet de définir 2 entités de « LAM associée à une mutation somatique »
    - Rq** : pour *CEBPA*, les notions de mutations bialléliques (quel que soit le type de mutations) ou d'une mutation monoallélique du domaine bZIP sont retenues.
  - ICC/ELN 2022 : le statut mutationnel de *NPM1*, *CEBPA* et *TP53* permet de définir 3 entités de « LAM associée à un mutation somatique »
    - Rq** : pour *CEBPA*, il s'agit exclusivement d'une mutation du domaine bZIP (monoallélique ou biallélique).

Pour les deux classifications, dans le cadre des « LAM définies par une anomalie génétique », 10% de blastes sont suffisants (et non plus 20%) pour poser le diagnostic de LAM (exception : pour l'OMS 2022 : 20% pour *CEBPA* et *BCR::ABL1* et quel que soit le pourcentage de blastes pour *NPM1* – pour l'ICC/ELN 2022 : 20% pour *TP53* et *BCR::ABL1*).

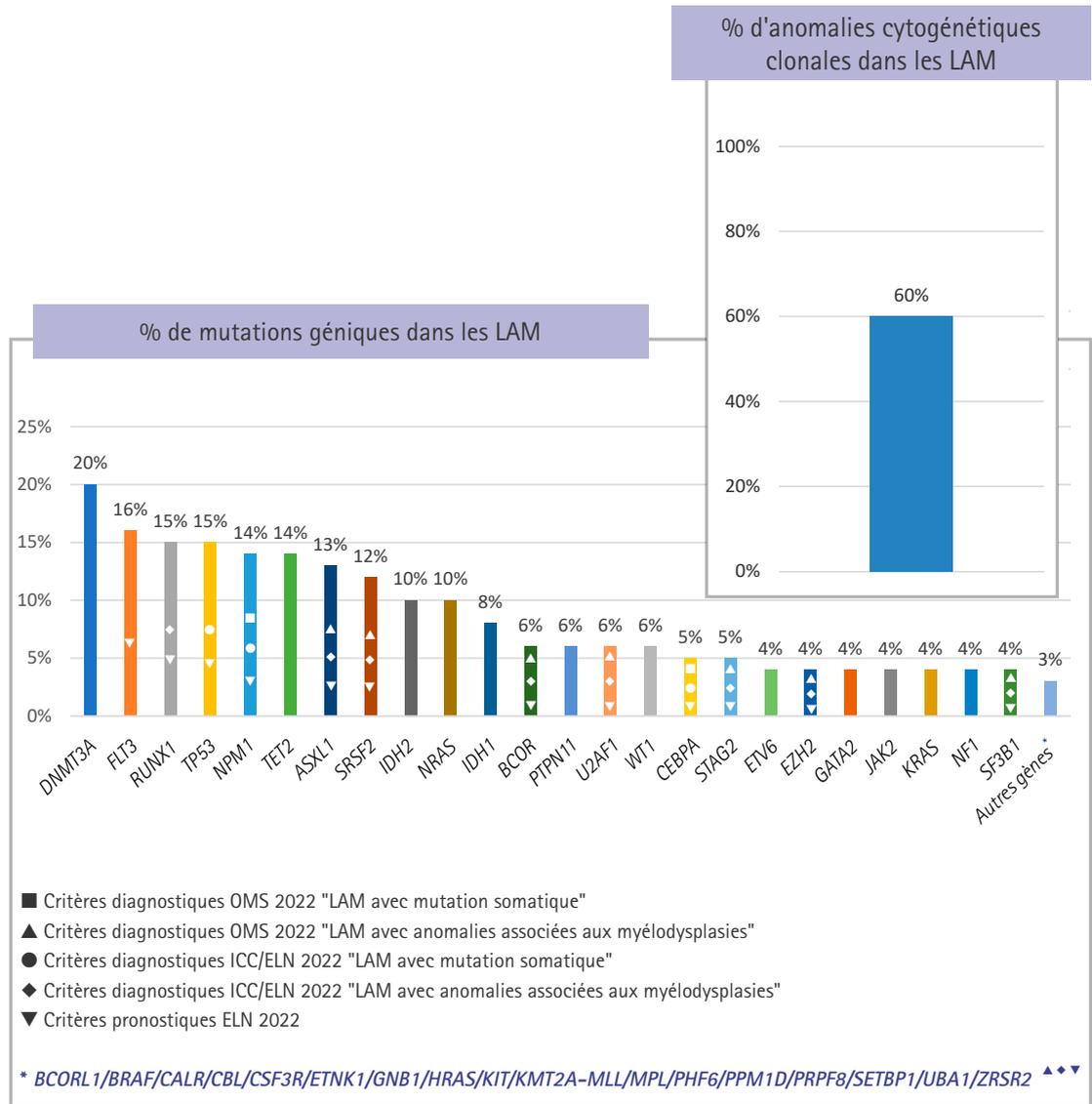
Pour l'entité « LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies », en complément de la recherche d'anomalies cytogénétiques définies, la recherche de mutations dans les 8 gènes suivants doit être réalisée selon l'OMS 2022 : *ASXL1, BCOR, EZH2, STAG2, SF3B1, SRSF2, U2AF1* et *ZRSR2*. L'ICC/ELN 2022 inclut également un 9<sup>ème</sup> gène : *RUNX1*.

- ▶ Le panel NGS "LAM" apporte également une aide **pronostique** (recommandations ICC/ELN 2022) en permettant de définir des facteurs moléculaires de pronostic favorable, intermédiaire ou défavorable :
    - Favorable :
      - mutation *NPM1* sans mutation *FLT3-ITD*
      - mutation monoallélique ou biallélique du domaine bZIP de *CEBPA*.
    - Intermédiaire :
      - mutation *FLT3-ITD* (quel que soit le ratio) avec ou sans mutation *NPM1*
    - Défavorable :
      - mutation *TP53* (VAF minimale de 10%), fréquemment associée à un caryotype complexe.
      - mutations *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* ou *ZRSR2*. Ces marqueurs moléculaires ne doivent pas être considérés comme de pronostic défavorable s'ils sont associés à une anomalie cytogénétique ou moléculaire du groupe favorable de la classification ELN 2022.
- Rq** : le calcul du ratio *FLT3-ITD/FLT3wt* n'est plus utilisé.
- ▶ A visée **théranostique**, la recherche de mutation *FLT3* conditionne déjà un traitement ciblé. Les mutations *IDH1*, *IDH2* ou *TP53* peuvent également représenter des cibles thérapeutiques.

Le panel NGS "LAM" permet donc une analyse exhaustive de mutations somatiques rapportées dans les LAM. Il n'est pas adapté à la recherche de mutations germinales.

Pour rappel, les données d'hématologie cellulaire, de cytogénétique et de biologie moléculaire doivent être confrontées pour un diagnostic et/ou un pronostic d'hémopathie maligne.

## Mutations géniques et anomalies cytogénétiques clonales dans les LAM



Source : www.mycancergenome.org

## Panel NGS "LAM"- Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank			
			<i>JAK2</i>	NM_004972	Full coding region
			<i>KIT</i>	NM_000222	Full coding region
<i>ASXL1</i>	NM_015338	Full coding region	<i>KMT2A</i>	NM_001197104	Full coding region
<i>BCOR</i>	NM_017745	Full coding region	<i>MLL</i>		
<i>BCORL1</i>	NM_021946	Full coding region	<i>KRAS</i>	NM_033360	Full coding region
<i>BRAF</i>	NM_004333	Full coding region	<i>PHF6</i>	NM_005373	Full coding region
<i>CALR</i>	NM_004343	Full coding region	<i>PPM1D</i>	NM_000267	Full coding region
<i>CBL</i>	NM_005188	Full coding region	<i>PRPF8</i>	NM_002520	Full coding region
<i>CEBPA</i>	NM_004364	Full coding region	<i>PTPN11</i>	NM_002524	Full coding region
<i>CSF3R</i>	NM_000760	Full coding region	<i>RUNX1</i>	NM_032458	Full coding region
<i>DNMT3A</i>	NM_022552	Full coding region	<i>SETBP1</i>	NM_003620	Full coding region
<i>ETNK1</i>	NM_018638	Full coding region	<i>SF3B1</i>	NM_006445	Full coding region
<i>ETV6</i>	NM_001987	Full coding region	<i>SRSF2</i>	NM_003016	Full coding region
<i>EZH2</i>	NM_004456	Full coding region	<i>STAG2</i>	NM_001042749	Full coding region
<i>FLT3</i>	NM_004119	Full coding region	<i>TET2</i>	NM_001127208	Full coding region
<i>GATA2</i>	NM_032638	Full coding region	<i>TP53</i>	NM_000546	Full coding region
<i>GNB1</i>	NM_002074	Full coding region	<i>U2AF1</i>	NM_006758	Full coding region
<i>HRAS</i>	NM_176795	Full coding region	<i>UBA1</i>	NM_003334.4	Full coding region
<i>IDH1</i>	NM_005896	Full coding region	<i>WT1</i>	NM_024426	Full coding region
<i>IDH2</i>	NM_002168	Full coding region	<i>ZRSR2</i>	NM_005089	Full coding region

**Code analyse :** MYSLA

**Conditions pré-analytiques :** Sang ou Moelle EDTA

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

**Code RIHN :** 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: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Khoury JD et al, *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. PMID: 35732831

International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Arber DA et al, *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. PMID: 35767897

Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Döhner H et al, *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. PMID: 35797463