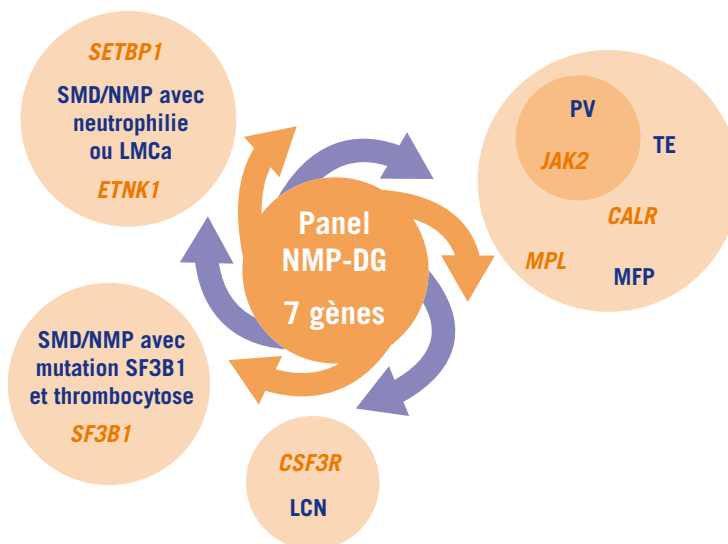


Panel NGS « NMP- Diagnostic »

Le panel NGS "NMP-Diagnostic" consiste en une analyse des gènes *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *CSF3R*, *SF3B1*, *SETBP1* et *ETNK1*.

Selon l'OMS/ICC 2022, le statut mutationnel des gènes *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *CSF3R* et *SF3B1* participe aux critères diagnostiques des néoplasies myéloprolifératives (NMP) et SMD/NMP suivants :

- Polyglobulie de Vaquez (mutations *JAK2* exon 14 et 12),
- Thrombocytémie Essentielle (mutations *JAK2*, *CALR*, *MPL*),
- Myélofibrose Primitive (mutations *JAK2*, *CALR*, *MPL*),
- Leucémie Chronique à Neutrophiles (mutation *CSF3R*),
- SMD/NMP avec mutation *SF3B1* et thrombocytose.



La présence d'une mutation *SETBP1* ou *ETNK1* apporte une aide diagnostique pour l'entité OMS 2022 SMD/NMP avec neutrophilie (ou LMC atypique selon l'ICC 2022).

L'analyse par NGS permet donc en une seule étape de détecter toutes ces mutations à visée diagnostique.

Panel NGS "NMP diagnostic"- Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank
<i>CALR</i>	NM_004343	Full coding region
<i>CSF3R</i>	NM_000760	Full coding region
<i>ETNK1</i>	NM_018638	Full coding region
<i>JAK2</i>	NM_004972	Full coding region

Gène	Transcript	Exon rank
<i>MPL</i>	NM_005373	Full coding region
<i>SETBP1</i>	NM_015559	Full coding region
<i>SF3B1</i>	NM_012433	Full coding region

Code analyse : MYSDG

Remarque : Dans le cadre d'une suspicion de mastocytose, une analyse isolée du gène *KIT* est proposée au laboratoire (code MYSKT).

Panel NGS « NMP-Diagnostic / Pronostic »

Le panel NGS "NMP – DP (Diagnostic / Pronostic)" consiste en une analyse de 27 gènes : *ASXL1/CALR/CBL/CSF3R/DNMT3A/ETNK1/ETV6/EZH2/GATA2/IDH1/IDH2/JAK2/KIT/KRAS/MPL/NPM1/NRAS/PTPN11/RUNX1/SETBP1/SF3B1/SRSF2/STAG2/TET2/TP53/U2AF1/ZRSR2*.

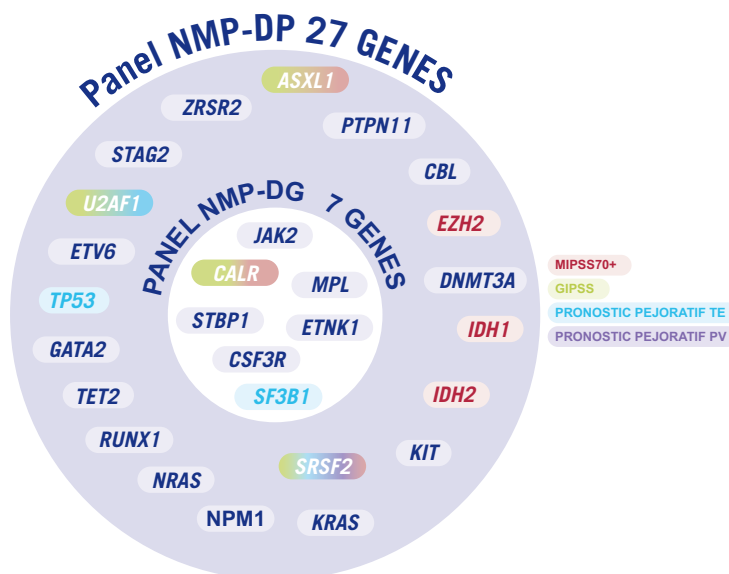
Il peut être prescrit à visée **diagnostique** et complète l'analyse moléculaire du panel NGS «NMP-Diagnostic». D'autres mutations peuvent être en effet mises en évidence signant une clonalité moléculaire en particulier dans le cadre de l'entité NMP Triple-négative (ex : *TET2, ASXL1 ou DNMT3A*) ou d'une LCN (ex : *SETBP1, ASXL1 ou SRSF2*) ou encore de l'entité SMD/NMP avec neutrophilie ou LMC atypique (*ASXL1, SETBP1, ETNK1 et EZH2*). La notion de CHIP (hématopoïèse clonale de signification indéterminée liée à l'âge) devra alors impérativement être discutée.

Mais son intérêt est essentiellement à visée **pronostique** : dans le cadre de la Myélofibrose Primitive, ce panel NGS peut précisément aider le clinicien entre une décision d'allogreffe et une simple surveillance clinico-biologique par le calcul du score MIPSS70+ (incluant le statut de *CALR* type 1/1like et de mutations de pronostic défavorable : *ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 et IDH2*) ou du score GIPSS (incluant le statut de *CALR* type 1/1like et de mutations de pronostic défavorable : *ASXL1, SRSF2 et U2AF1*). D'autres gènes présentent également une valeur pronostique défavorable dans la MF (en particulier *TP53*).

Dans le cadre de la Thrombocythémie Essentielle, la présence de mutations dans les gènes du spliceosome (*SF3B1, SRSF2 et U2AF1*) est associée à un pronostic péjoratif et les mutations dans le gène *TP53* sont prédictifs d'acutisation en leucémie aigüe (LA).

Dans le cadre de la Polyglobulie de Vaquez, la présence d'une mutation dans le gène *SRSF2* est associée à un pronostic péjoratif.

Pour l'entité SMD/NMP avec neutrophilie ou LMC atypique, les mutations *TET2, SRSF2 et SETBP1* sont associées à un pronostic favorable alors que les mutations *RUNX1 ou NRAS* à un pronostic défavorable.



Remarque : Le panel NMP-DP permet donc une analyse exhaustive de mutations somatiques rapportées dans les NMP. Il n'est pas adapté à la recherche de mutations germinales.

Panel NGS "NMP- Diagnostic / Pronostic"- Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank	Gène	Transcript	Exon rank
<i>ASXL1</i>	NM_015338	Full coding region	<i>MPL</i>	NM_005373	Full coding region
<i>CALR</i>	NM_004343	Full coding region	<i>NPM1</i>	NM_002520	Full coding region
<i>CBL</i>	NM_005188	Full coding region	<i>NRAS</i>	NM_002524	Full coding region
<i>CSF3R</i>	NM_000760	Full coding region	<i>PTPN11</i>	NM_002834	Full coding region
<i>DNMT3A</i>	NM_022552	Full coding region	<i>RUNX1</i>	NM_001754	Full coding region
<i>ETNK1</i>	NM_018638	Full coding region	<i>SETBP1</i>	NM_015559	Full coding region
<i>ETV6</i>	NM_001987	Full coding region	<i>SF3B1</i>	NM_012433	Full coding region
<i>EZH2</i>	NM_004456	Full coding region	<i>SRSF2</i>	NM_003016	Full coding region
<i>GATA2</i>	NM_032638	Full coding region	<i>STAG2</i>	NM_001042749	Full coding region
<i>IDH1</i>	NM_005896	Full coding region	<i>TET2</i>	NM_001127208	Full coding region
<i>IDH2</i>	NM_002168	Full coding region	<i>TP53</i>	NM_000546	Full coding region
<i>JAK2</i>	NM_004972	Full coding region	<i>U2AF1</i>	NM_006758	Full coding region
<i>KIT</i>	NM_000222	Full coding region	<i>ZRSR2</i>	NM_005089	Full coding region
<i>KRAS</i>	NM_033360	Full coding region			

Code analyse : MYS DP

Remarque : la recherche d'un transcrit de fusion BCR::ABL1 et des réarrangements de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* et *ETV6* ne peut pas être réalisée par cette analyse NGS (analyse d'ADNg). Des techniques complémentaires sont proposées au laboratoire Eurofins biomnis pour ces anomalies géniques.

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.

Rappel de la classification OMS/ICC 2022 des principales NMP et SMD/NMP

NMP	SMD/NMP
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC)
Polyglobulie de Vaquez (PV)	SMD/NMP avec neutrophilie (OMS 2022) – LMC atypique (ICC 2022)
Thrombocytémie essentielle (TE)	SMD/NMP avec mutation SF3B1 et thrombocytose
Myélofibrose primitive (MFP)	
Leucémie chronique à neutrophiles (LCN)	
Leucémie chronique à éosinophiles (LCE)	
Leucémie myélo-monocytaire juvénile (LMMJ)	

Conditions pré-analytiques : Sang ou moelle EDTA

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

Code RIHN :

- MYSDG : N452
- MYSDP : 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

Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Tefferi A. *Am J Hematol*. 2023 May;98(5):801-821. PMID: 36680511

Atypical chronic myeloid leukemia and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. Patnaik MM, Tefferi A. *Am J Hematol*. 2023 Apr;98(4):681-689. PMID: 36601682

Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Tefferi A et al, *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):291-302. PMID: 31945802