



Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

Le panel NGS "LMMC" consiste en une analyse de 23 gènes : *ASXL1/BCOR/CALR/CBL/DNMT3A/EZH2/FLT3/IDH1/IDH2/JAK2/KRAS/MPL/NF1/NPM1/NRAS/RUNX1/SETBP1/SF3B1/SRSF2/TET2/TP53/U2AF1/ZRSR2*.

Il présente un triple intérêt **diagnostique**, **pronostique** et **théranostique** et doit être associé à une étude cytogénétique médullaire.

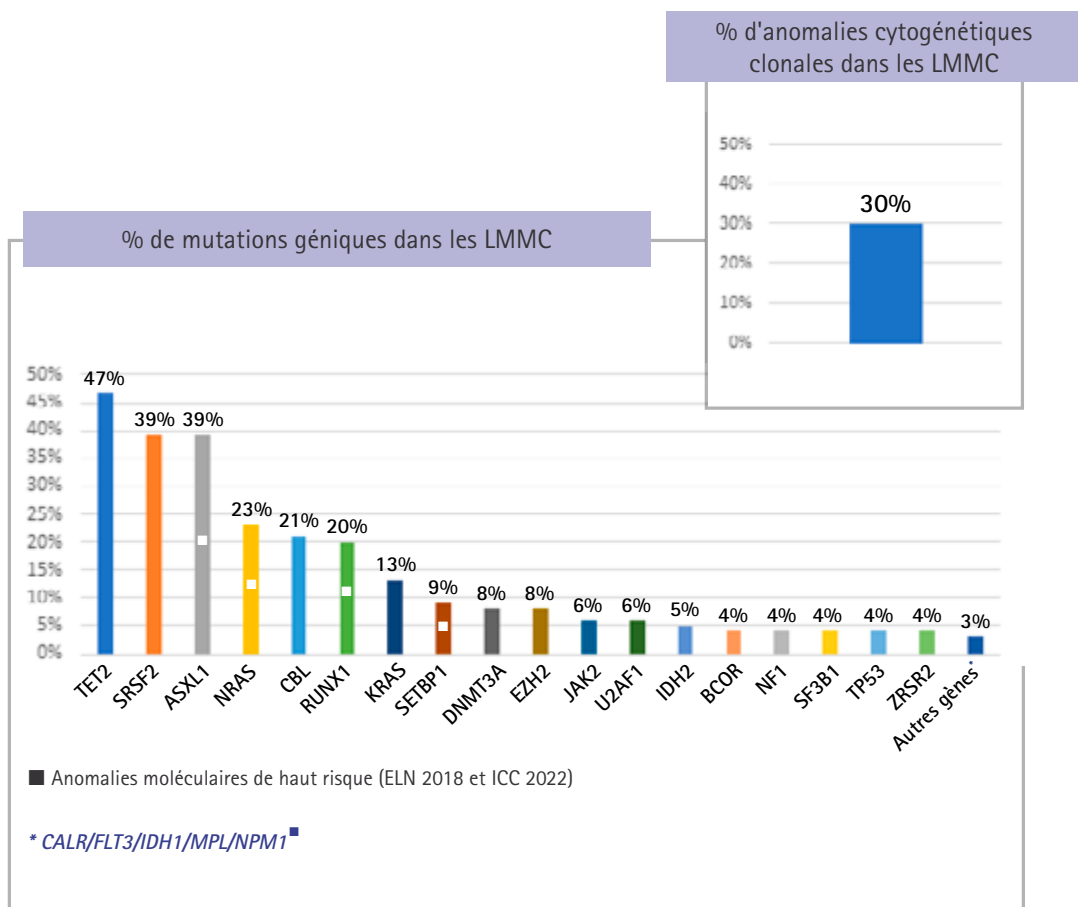
- ▶ L'intérêt **pronostique** est prédominant car il permet de calculer le score pronostique CMML CPSS-Mol. Ce score est calculé à partir des données clinico-biologiques : notion de dépendance transfusionnelle, données de la NFS-plaquettes (numération des GB), pourcentage de blastes médullaires. Il intègre également les données cytogénétiques et la présence ou non de mutations dans les gènes *ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1* et *SETBP1*. Ce score permet de classer un patient en risque « faible », « intermédiaire-1 », intermédiaire-2 » et « élevé ». Les 4 mutations précitées sont considérées comme de « haut risque » selon l'ELN 2018. L'ICC 2022 accorde également une valeur pronostique péjorative aux mutations *NPM1* dans les LMMC avec un risque d'acutisation élevé. L'analyse des mutations *NPM1* et *FLT3* est donc également réalisée car, même si rapportées dans moins de 5% des LMMC, la présence de mutations dans ces 2 gènes doit aussi faire rediscuter le diagnostic de LAM M4-M5.
- ▶ Ce panel NGS permet également une aide **diagnostique** pour conforter le diagnostic cytologique sanguin et médullaire de LMMC. L'association des mutations *TET2* et *SRSF2* est très évocatrice d'une LMMC. La nouvelle donnée OMS 2022 sur la redéfinition du seuil diagnostique du taux de monocytes ($\geq 0.5.10^9/L$) va renforcer l'aide diagnostique du NGS dans la prise en charge des LMMC au même titre que l'immunophénotypage des monocytes sanguins.
De plus, ce panel NGS permet d'aider à différencier la forme myéloproliférative (MP-LMMC) de la forme myélodysplasique (MD-LMMC) d'une LMMC. Les mutations de la voie *RAS* (*NRAS*, *KRAS* et *CBL*), *JAK2* et *SETBP1* orientent vers la forme myéloproliférative, de pronostic péjoratif.
- ▶ L'impact **théranostique** est également abordé avec ce panel (cibles potentielles thérapeutiques : *IDH1*, *IDH2* et *FLT3*).

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

Remarque : la recherche d'un transcrite de fusion BCR::ABL1, 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 qui doivent être recherchées et exclues selon les critères diagnostiques OMS et ICC 2022 de la LMMC.

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 LMMC



Source : www.mycancergenome.org

Panel NGS "LMMC"- Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank
<i>ASXL1</i>	NM_015338	Full coding region
<i>BCOR</i>	NM_017745	Full coding region
<i>CALR</i>	NM_004343	Full coding region
<i>CBL</i>	NM_005188	Full coding region
<i>DNMT3A</i>	NM_022552	Full coding region
<i>EZH2</i>	NM_004456	Full coding region
<i>FLT3</i>	NM_004119	Full coding region
<i>IDH1</i>	NM_005896	Full coding region
<i>IDH2</i>	NM_002168	Full coding region
<i>JAK2</i>	NM_004972	Full coding region
<i>KRAS</i>	NM_033360	Full coding region
<i>MPL</i>	NM_005373	Full coding region
<i>NF1</i>	NM_000267	Full coding region
<i>NPM1</i>	NM_002520	Full coding region
<i>NRAS</i>	NM_002524	Full coding region
<i>RUNX1</i>	NM_001754	Full coding region
<i>SETBP1</i>	NM_015559	Full coding region
<i>SF3B1</i>	NM_012433	Full coding region
<i>SRSF2</i>	NM_003016	Full coding region
<i>TET2</i>	NM_001127208	Full coding region
<i>TP53</i>	NM_000546	Full coding region
<i>U2AF1</i>	NM_006758	Full coding region
<i>ZRSR2</i>	NM_005089	Full coding region

Code analyse : MYSMO

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 Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. Itzykson R et al, Hemasphere 2018 Nov 29;2(6):e150 PMID: 31723789

Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Elena C. et al, Blood 2016;128(10):1408-1417 - https://qxmd.com/calculate/calculator_609/cmml-cpss-mol