

CARACTERISATION HISTOMOLECULAIRE

DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES

TRAITES PAR CAR-T CELLS

Mercredi 20 Octobre 2021

Camille GUIBERT, CHU de Dijon

INTRODUCTION

Lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL)



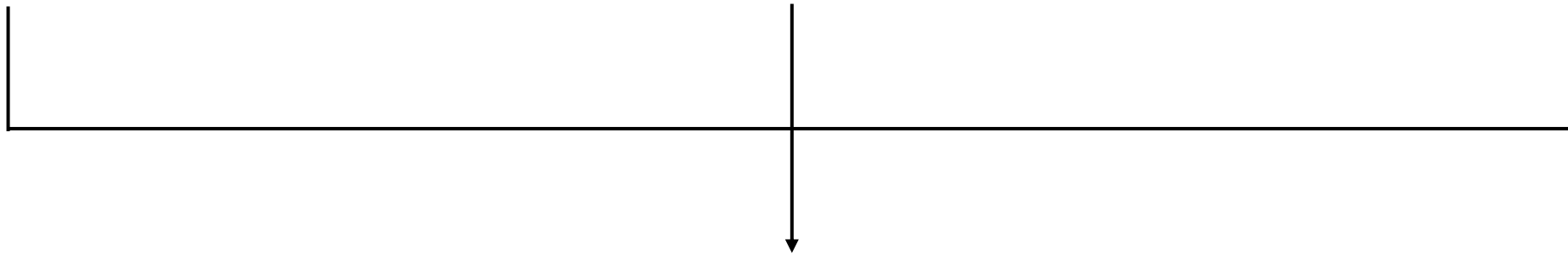
Fréquents



Agressifs



Récidive : 40%



Plusieurs lignes de traitement nécessaires

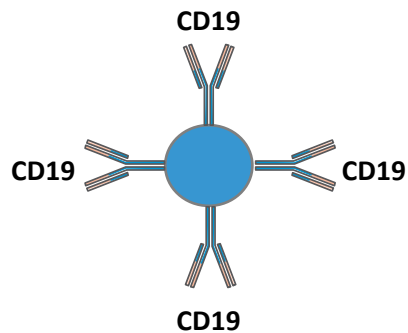
INTRODUCTION

CAR-T cells

Chimeric antigen receptor T cells



LT autologues
modifiés *ex-vivo*



Alternative si rechute
après 2nde ligne

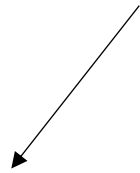


2 AMM en France depuis 2018
- **KYMRIAH**[®] (tisagenlecleucel)
- **YESCARTA**[®] (axicabtagene ciloleucel)

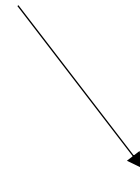
INTRODUCTION

Objectif

Caractériser le **profil mutationnel** des DLBCL traités par CAR-T cells



Au **diagnostic**



A la **rechute**

MATERIEL ET METHODES

- **5 patients** traités par **CAR-T cells**
- ADN extrait de **biopsies FFPE**
- Profil mutationnel par **NGS (Illumina®)**
- Panel capture de **50 gènes**



<i>ATM</i>	<i>BRAF</i>	<i>CD58</i>	<i>CIITA</i>	<i>FBXW7</i>	<i>KRAS</i>	<i>MYD88</i>	<i>PAX5</i>	<i>PTEN</i>	<i>TCF3</i>
<i>ARID1A</i>	<i>BTK</i>	<i>CD79A</i>	<i>CREBBP</i>	<i>FOXO1</i>	<i>MAL</i>	<i>NFKBIE</i>	<i>PIM1</i>	<i>REL</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>B2M</i>	<i>CARD11</i>	<i>CD79B</i>	<i>CXCR4</i>	<i>GNA13</i>	<i>MEF2B</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>PLCG2</i>	<i>SF3B1</i>	<i>TNFSRF14</i>
<i>BCL2</i>	<i>CCND1</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>EP300</i>	<i>ID3</i>	<i>MLL</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>PRDM1</i>	<i>SOCS1</i>	<i>TP53</i>
<i>BCL6</i>	<i>CCND3</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>EZH2</i>	<i>IRF4</i>	<i>MYC</i>	<i>NRAS</i>	<i>PTPN11</i>	<i>STAT6</i>	<i>XPO1</i>

RESULTATS

Caractéristiques des patients

	Nombre de patients (n = 5)
Age	66 [57 ; 73]
Sexe	
Masculin	3 (60%)
Féminin	2 (40%)
Algorithme de Hans	
GC	2 (40%)
Non GC	3 (60%)
Association à EBV	1 (20%)
Nombre de lignes de traitement	
2 à 5	5 (100%)

RESULTATS

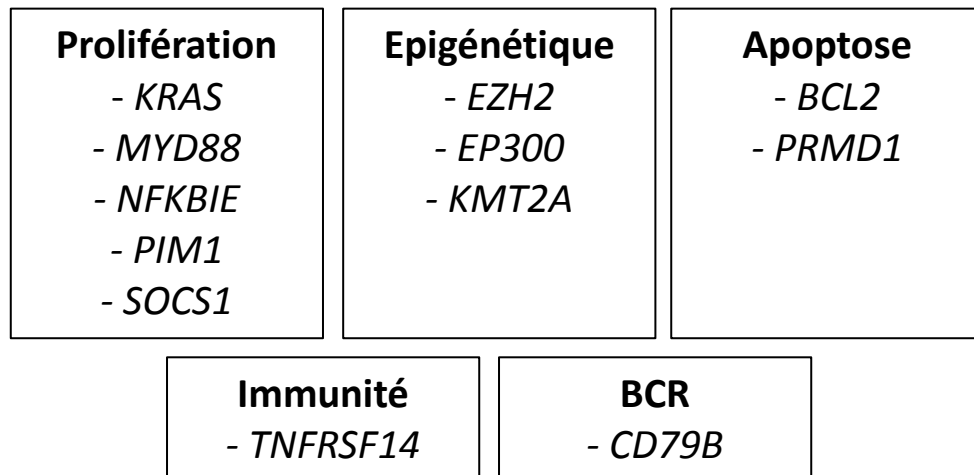
Profil moléculaire



Au diagnostic



Nombre de variants : **1 à 8**



A la rechute



Mêmes variants
qu'au diagnostic

Tous les cas



Nouveaux variants
NOTCH1 et TP53

2 cas (profil **GC**)

RESULTATS

Evolution clinique après CAR-T cells

**3 cas
progression
ou rechute**


**1 cas
réponse
complète**

**1 cas
non
évaluable
(*NOTCH1*)**

- 1 patient (*TP53*) : succès anti-PD1 + Rx
- 1 patient : succès anti-PD1 et -CD79b
- 1 patient : † rapide (VIH+ muté *KRAS*)

† du Covid-19

DISCUSSION

 **Evolution clonale** à la rechute de **40 %** des DLBCL réfractaires traités par CAR-T cells

 **Au diagnostic**

- DLBCL de **phénotype centre germinatif** : mutations habituellement décrites
 - *EP300* et *EZH2* dans 1 cas
 - et *BCL2*, *KMT2A* et *TNFRSF14* dans 1 cas
- DLBCL de **phénotype non centre germinatif** : mutations classiques
 - *CD79B*, *MYD88*, *NFKBIE*, *PIM1*, *PRDM1*

 **A la rechute**

- **TP53** : un des gènes les plus fréquemment mutés dans les cancers (apoptose)
- **NOTCH1** : résistance aux traitements ? (prolifération, renouvellement cellulaire) 1,2

DISCUSSION

- Présence d'au moins 1 cible moléculaire dans tous les cas → **suivi par biopsie liquide ?**
- Mutations *hot spot* : p.L265P de **MYD88** et p.G13A de **KRAS**
 - Suivi par **PCR digitale**
 - **Rapide et très sensible**
 - NGS non systématique

CONCLUSION

Profil mutationnel des DLBCL traités par CAR-T cells au diagnostic et à la rechute



Cibles moléculaires



Suivi

- **Biopsie liquide** (hot spot)
- **NGS** (+ de cibles, mais + long + coûteux)



Evolution clonale



Pronostic ?

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Remerciements :

**Service de pathologie et plateforme de
pathologie moléculaire de DIJON**

Pr Laurent MARTIN
Caroline CHAPUSOT
Benjamin TOURNIER

**Service d'hématologie clinique
de DIJON**

Dr Olivier CASASNOVAS
Dr Cédric ROSSI