Impact des altérations géniques de MYC dans les lymphomes folliculaires au diagnostic

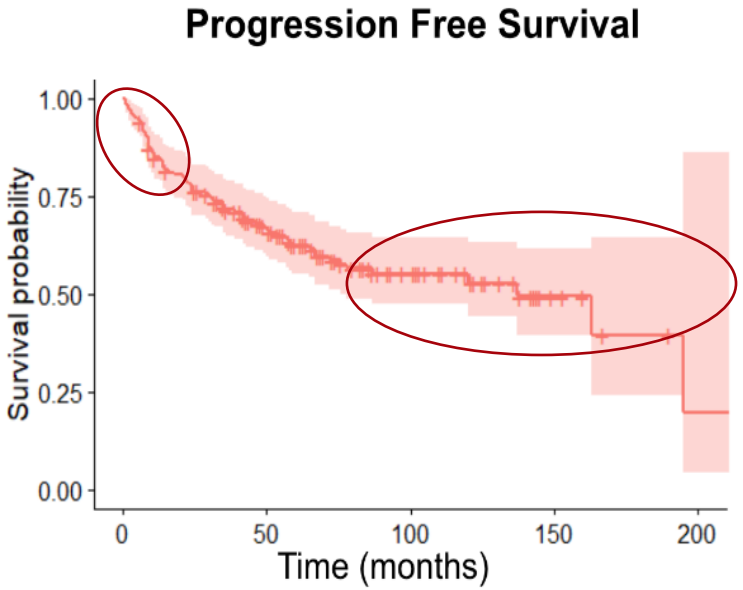
Dr Lucile BUSSOT, Hématologie Clinique CHU Grenoble Alpes

Simon Chevalier, Justine Cristante, Béatrice Grange, Bruno Tesson, Clémence Deteix-Santana, Frédérique Orsini-Piocelle, Cécile Leyronnas, Sophie Dupire, Rémy Gressin, Gilles Salles, Emmanuel Bachy, Anouk Emadali, Séverine Valmary-Degano, Sarah Huet, Christine Lefebvre, Sylvain Carras

Carrefour Pathologie, le 20/10/2021

Lymphome Folliculaire

- Lymphome non Hodgkinien
- Epidémiologie
  - 2nd Lymphome B
  - Age médian : 59 ans
  - Ratio H/F : 1/1,7
- Prolifération indolente
- Pathologie incurable et d'évolution variable



Sarkozy, C. et al. J. Clin. Oncol. (2019)

Thérapeutique

Salles, G. et al. The Lancet (2011)
Marcus, R. et al. N. Engl.(2017).
Hiddemann, W. et al. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. (2018)
Flinn, I. W. et al. J. Clin. Oncol. (2019).
Rummel, M. J. et al. Lancet Lond. Engl. (2013)
Jurinovic, V. et al. Blood (2019)
Solal-Celigny, P. Blood (2004)
Salles, G. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program (2020)

Lymphome Folliculaire grade 1-3a

*** Critères GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires)**

Stade > I et un des critères suivants :
- PS > I
- LDH > normale
- β_2 microglobuline > normale
- Syndrome tumoral :
  - masse > 7 cm
  - 3 adénopathies > 3 cm dans 3 aires ganglionnaires distinctes
  - splénomégalie symptomatique
  - syndrome compressif
  - épanchement

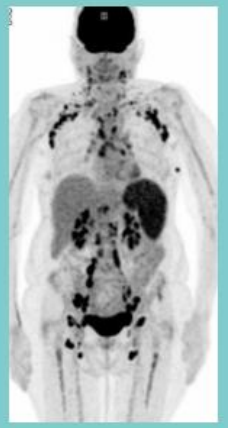
PS : Performance status (indice de performance)
LDH : lactate déshydrogénase

GELF –

« *watch and wait* »

Radiothérapie

Rituximab

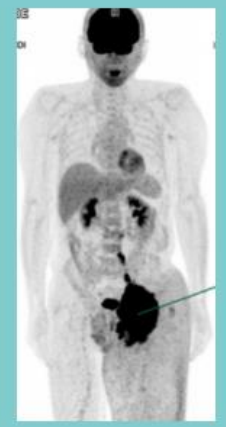


GELF +

Immuno-chimiothérapie

Ga101/R + CHOP
ou
Ga101/R + Bendamustine

Entretien 2 ans
Ga101/R



SCORES PRONOSTIQUES : FLIPI / POD24 / m7FLIPI /...

Cytogénétique du LF

- t(14;18) présente dans 85% des cas
  - Variantes t(2;18) ou t(18;22)
  - Anomalies cryptiques IGH/BCL2 (FISH)

- Cytogénétique et pronostic :
  - Trisomie 12 et délétion 17p et Survie Globale
  - Translocation 8q24 et transformation
  - Valeurs pronostiques controversées

TABLE 2. Results of Univariate and Multivariate Analyses Investigating Prognostic Significance of Individual Cytogenetic Alterations for Overall Survival (n = 165)

Cytogenetic alteration	Number (n)	Univariate P	Multivariate P
+X	40	.0015	.225
1p-	35	.017	.215
+1q	26	.007	.092
+12	33	.0001	<.001
−17p	14	.0001	<.001
−17q	8	.016	.222

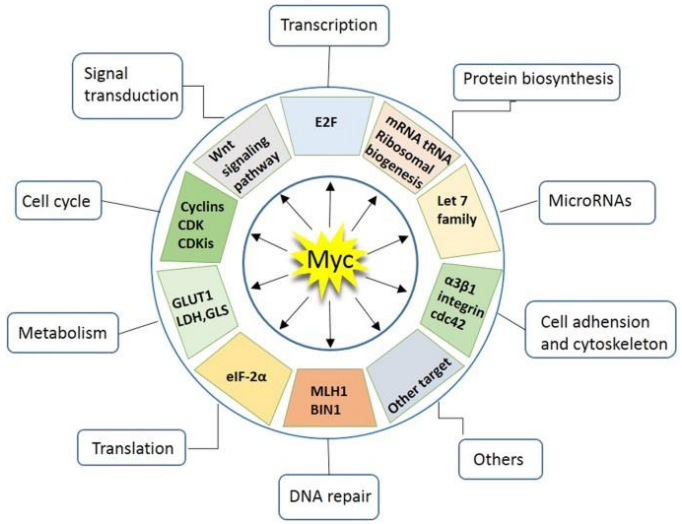
TABLE 3. Frequency of Cytogenetic Risk Factors in the Transformed Karyotypes (Group 2) and Log Rank P Values for Survival Post-transformation

Cytogenetic alteration in the transformed karyotype	Frequency n (%)	Survival posttransformation P values
Deletion 1p36	13 (35)	>0.05
Translocation at 3q27	8 (22)	>0.05
Deletion 6q	13 (35)	>0.05
Gain chromosome 7	13 (35)	>0.05
Translocation at 8q24	14 (38)	0.01
Gain of 8q24 or +8	4 (11)	>0.05
Deletion 9p21	10 (27)	>0.05
Gain chromosome 12 or 12q	6 (16)	>0.05
Deletion 17p or isochromosome 17q	8 (22)	>0.05
Derivative chromosome 18	13 (35)	>0.05
+X	7 (19)	>0.05

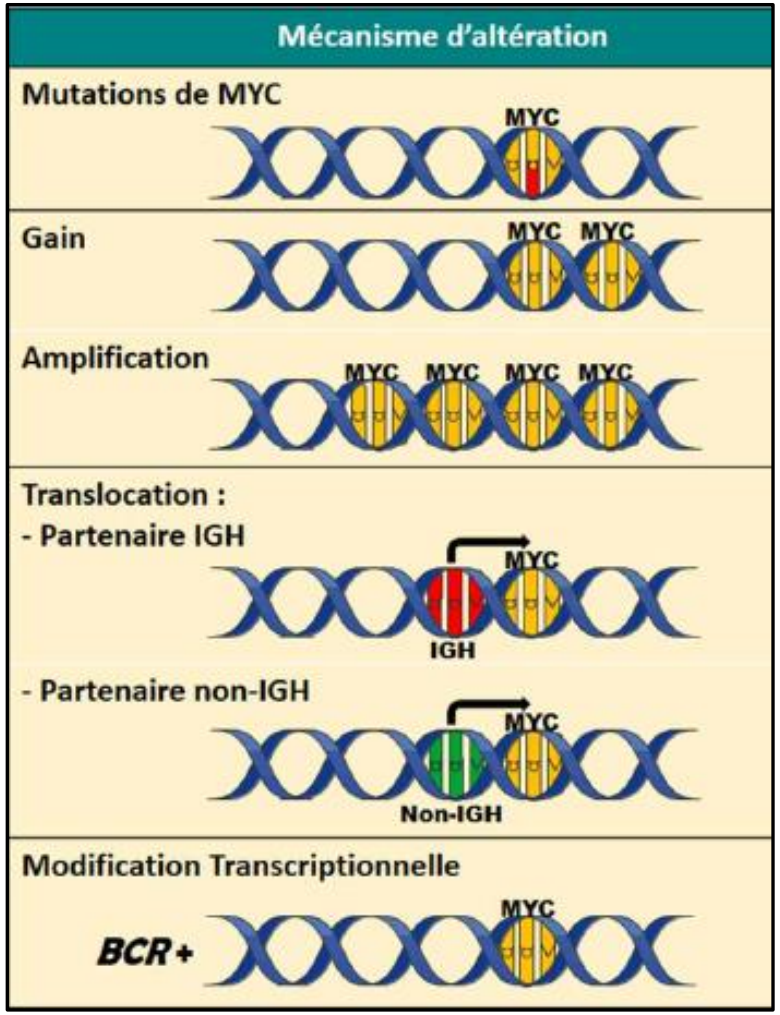
Horsman, D. E. et al. Br. J. Haematol. (2003)
Höglund, M. et al. Genes. Chromosomes Cancer (2004)

MYC

- Localisation : bande 8q24
- Impliqué dans 20% des cancers humains



- Lymphome de Burkitt
- Lymphome B diffus à grandes cellules
  - Lymphomes B de haut grade (LBHG) avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6
- Lymphome du manteau



Swerdlow, S. H. et al. Blood (2016)
Sesques, P. et al. Blood (2017)
Schieppati, F. et al. Haematologica (2020)
Copie-Bergman et al. Blood (2015)
Wang, W.-G. et al. Histopathology (2017)
Taub, R. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A (1982)

Dang, C. V. Cell (2012)
Hsieh, A. L., et al. Semin. Cell Dev. Biol. (2015)
Stine, Z. E., et al. Cancer Discov. (2015)

Sesques, P. et al. Blood (2017)
Cucco, F. et al. Leukemia (2020)
Luchtel RA, et al. Blood. (2019)

MYC dans les Lymphomes Folliculaires

- Réarrangements
  - Impact péjoratif suggéré
  - Moins bonne réponse aux thérapeutiques conventionnelles
  - Risque transformation

- Gains/Amplifications
  - Absence de données

Ziemba, J. B. et al. Am. J. Clin. Pathol. (2020)
Miao, Y. et al. Hum. Pathol. (2016)
Miyaoka, M. et al. Mod. Pathol. (2018)
Voorhees, P. M. et al. Arch Pathol Lab Med (2004)
Bischin, A. et al. Clin. Med. Insights Blood Disord. (2017)

Objectif de l'étude et critères inclusion

OBJECTIFS

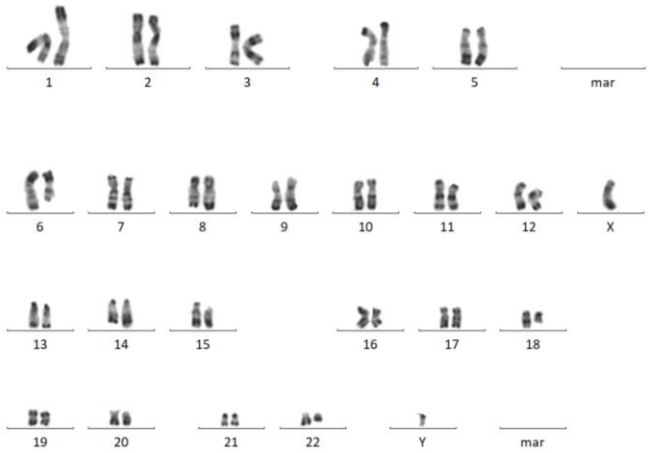
- Caractériser les altérations de MYC dans les LF au diagnostic
- Définir l'impact pronostique des anomalies 8q
- Définir l'impact pronostique des gains et des réarrangements de MYC

CRITERES D'INCLUSION

- Etude rétrospective multicentrique : Janvier 2001 à janvier 2020
- Patients majeurs / Données clinico-biologiques
- Lymphome folliculaire / *de novo* / Grade 1-3a / Cytogénétique disponible

Cytogénétique

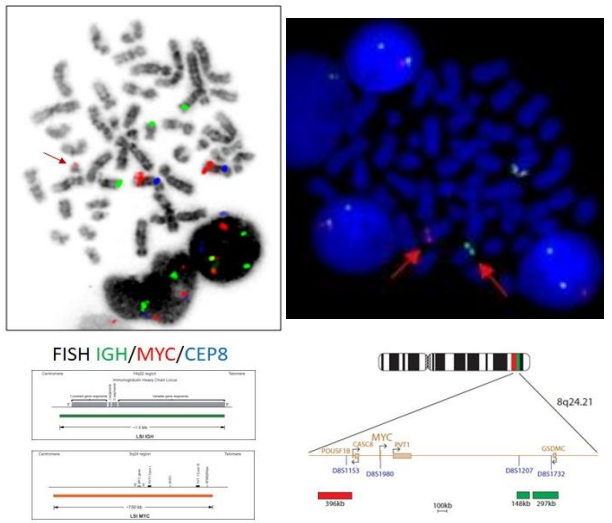
- Caryotype



→ 8qAlt

→ No8qAlt

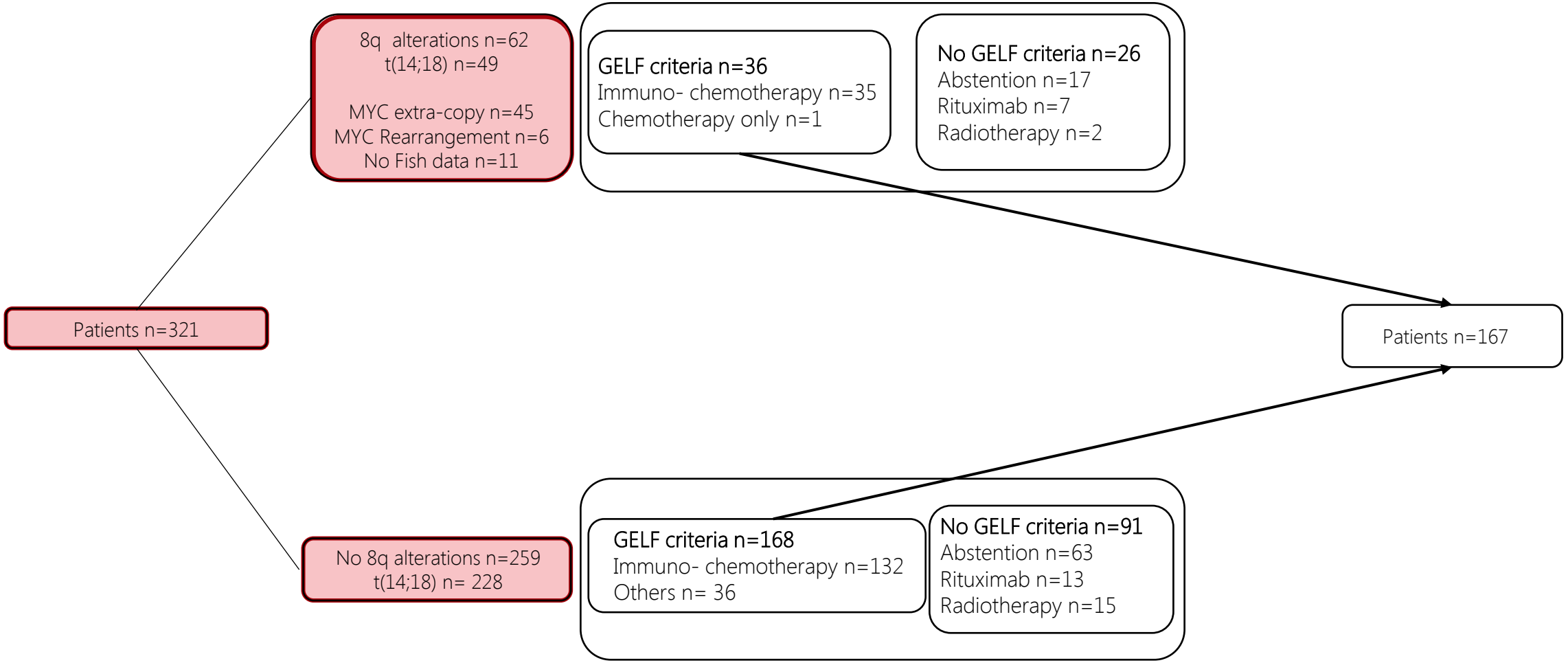
- FISH
  - MYC break apart
  - MYC double fusion



→ MYC-R

→ MYC-EC

Flow Chart



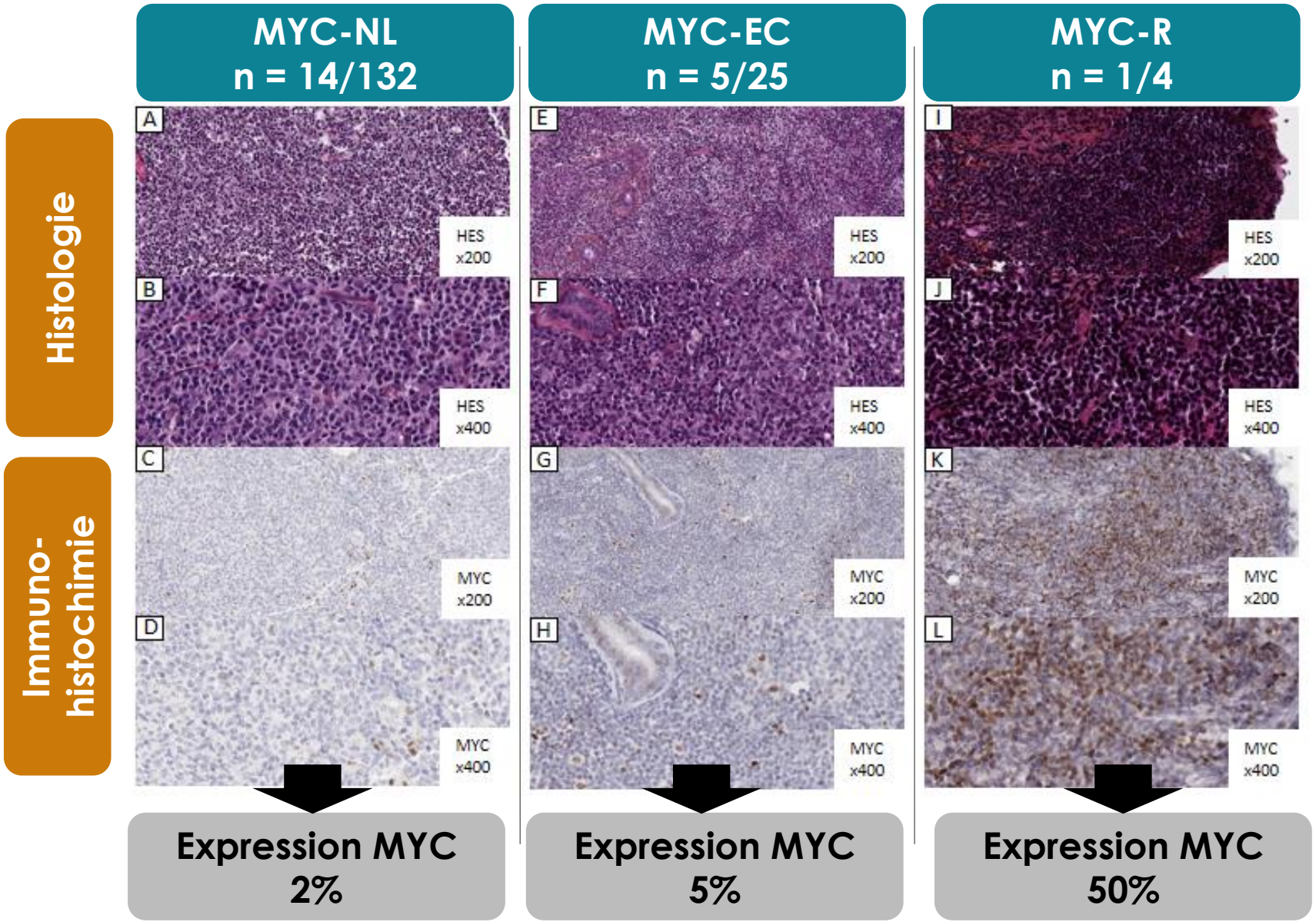
Bussot. et al. British Journal of Hematology (2021)

Caractéristiques Cliniques GELF+

	Characteristics of GELF+ Follicular lymphoma treated with Immuno-Chemotherapy					
	NoSqAlt n=132 n(%)	SqAlt n=35 n(%)	P-value	MYC-EC n=25 n(%)	MYC-R n=4 n(%)	P-value
Ratio H/F	1.1	0.6	0.5	1.5	3.0	1.0
Median age, years (range)	59 (29-86)	61 (43-90)	0,6	61 (44-77)	74 (65-80)	**0.008**
ECOG			0.5			0.1
ECOG 0-2	130 (98)	34 (97)		25 (100)	3 (75)	
ECOG 3-4	2 (2)	1 (3)		0 (0)	1 (25)	
Cytogenetic						
t(14 ;18)	123 (93)	32 (91)	0.7	22 (88)	4 (100)	1.0
Median number of karyotype alterations, number (range)	4 (0-20)	8 (3-17)	**0.006**	8 (3-17)	8 (4-10)	1.0
Therapeutic strategy			0.7			1.0
RCHOP like regimen	99 (75)	25 (71)		19 (76)	3 (75)	
RminiCHOP like regimen	33 (25)	10 (29)		6 (24)	1 (25)	
FLIPI			0.1			**0.05**
FLIPI 0-1	17 (13)	2 (6)		2 (8)	0 (0)	
FLIPI 2-3	95 (72)	23 (66)		19 (76)	1 (25)	
FLIPI 4-5	20 (15)	10 (29)		4 (16)	3 (75)	
Ann Arbor staging			1.0			1.0
I-II	13 (10)	3 (9)		3 (12)	0 (0)	
III-IV	119 (90)	32 (91)		22 (88)	4 (100)	
Hb<120g/L	23 (17)	8 (23)	0.5	3 (12)	2 (50)	0.1
LDH>N	40 (30)	16 (46)	0.2	10 (40)	3 (75)	0.3
Number of adenopathies ≥ 4	86 (65)	27 (77)	0.2	17 (68)	4 (100)	0.5
Bulky	33 (25)	12 (34)	0.3	9 (36)	1 (25)	1
Beta 2 microglobulin	52 (39)	17 (49)	0.5	8 (32)	4 (100)	**0.05**
POD24						
Progression/relapse within the first 24 months after first-line treatment initiation	32 (24)	9 (26)	0.8	5(20)	2(50)	0.2

Bussot. et al. British Journal of Hematology (2021)

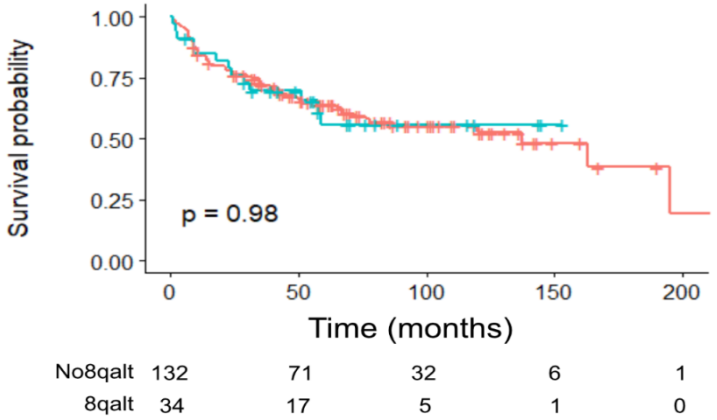
Expression de MYC



Bussot. et al. British Journal of Hematology (2021)

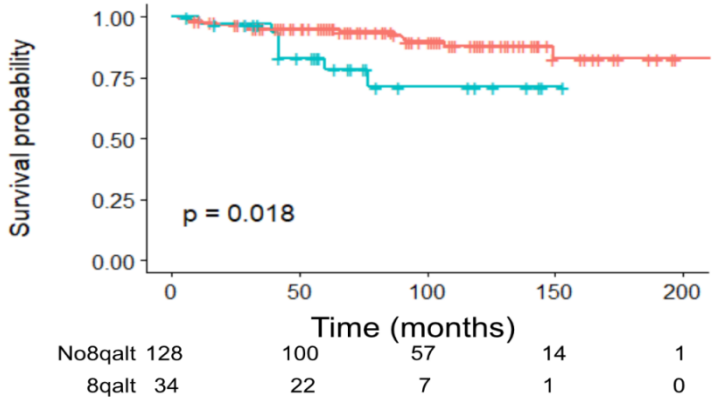
Impact des altérations de 8q

Survie Sans Progression



No8qalt	132	71	32	6	1
8qalt	34	17	5	1	0

Survie Globale

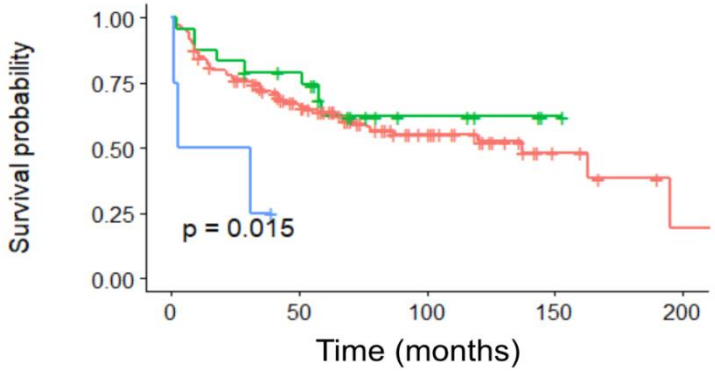


No8qalt	128	100	57	14	1
8qalt	34	22	7	1	0

8q alteration
No 8q alteration

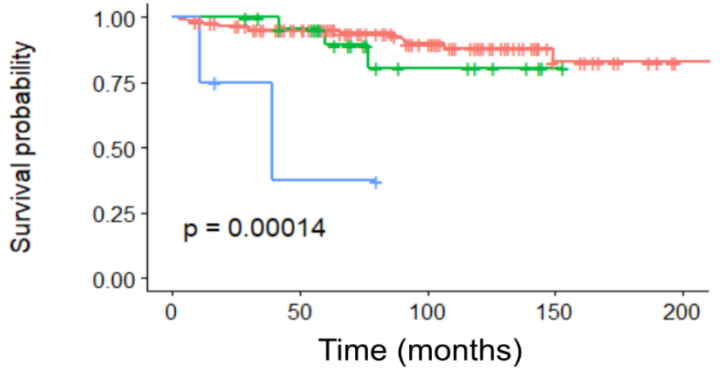
Impact des altérations de MYC

Survie Sans Progression



MYC-NL	132	71	32	6	1
MYC-EC	24	16	5	1	0
MYC-R	4	0	0	0	0

Survie Globale



MYC-NL	128	100	57	14	1
MYC-EC	24	20	7	1	0
MYC-R	4	1	0	0	0

MYC-NL
MYC-EC
MYC-R

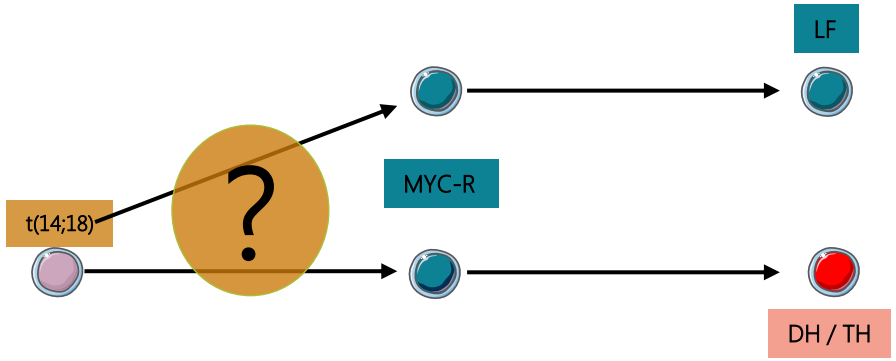
Absence d'impact des Gains de MYC
Impact des réarrangements de MYC sur la survie sans progression, la survie spécifique et la transformation.

Conclusion

	OBSERVATIONS	LIMITES
8q24	• Impact transformation et survie globale	• Caryotype non systématiques • Hétérogénéité intra patients
MYC-EC	• Absence d'impact pronostique	• MYC-Amp ?
MYC-R	• Impact transformation, PFS et OS • Accord avec bibliographie	• Effectif réduit • Rôle du Partenaire de MYC ?

Perspectives

- LF MYC-R : Intérêt d'une stratégie de chimiothérapie intensive ?
- LBDGC DH (BCL2/IGH-MYC) et TH : Continuum évolutif ?



Vogelsberg, A. et al. Haematologica (2020)
Cucco, F. et al. Leukemia (2020)

- Etude de plus large ampleur
  - Appel à cas LF MYC-R: lbussot@chu-grenoble.fr ; scarras@chu-grenoble.fr
  - Recueil de données cliniques, cytogénétiques, anatomopathologiques
  - En cas de matériel FFPE disponible :
    - Etude du profil d'expression génique (RT-MLPseq, collaboration Dr P. Ruminy, Rouen) : profil de LBDGC ou LF?
    - Etude du profil mutationnel : mutations de MYC?
    - Etude IHC : expression de MYC
  - Demande de financement en attente (fondation de l'avenir)

Remerciements

Centre Hospitalier Lyon-Sud
Dr Huet
Dr Grange
Dr Sujobert

CALYM
Bruno Tesson

Services cliniques

CHUGA
Dr Carras
Dr Gressin
Pr Park

Centre Hospitalier Lyon-Sud
Pr Emmanuel Bachy
CH Annecy
Dr Orsini
CH Bourg en Bresse
Dr Dupire
Centre Léon Berard
Dr Santana

Génétique des hémopathies
CHUGA
Dr Carras
Dr Lefebvre
Dr Chevalier

Service d'anatomopathologie
CHUGA
Pr Valmary-Degano

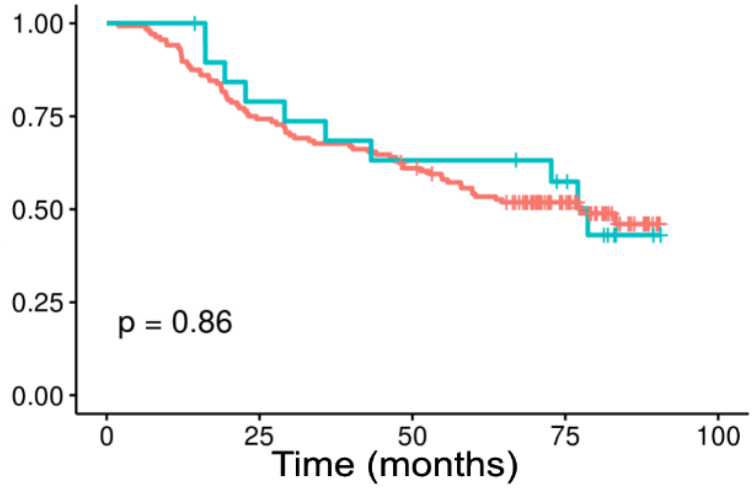
Anatomopathologistes de l'Arc Alpin
CYPATH
TECHNIPATH

Merci de votre attention

Cohorte de Validation indépendante

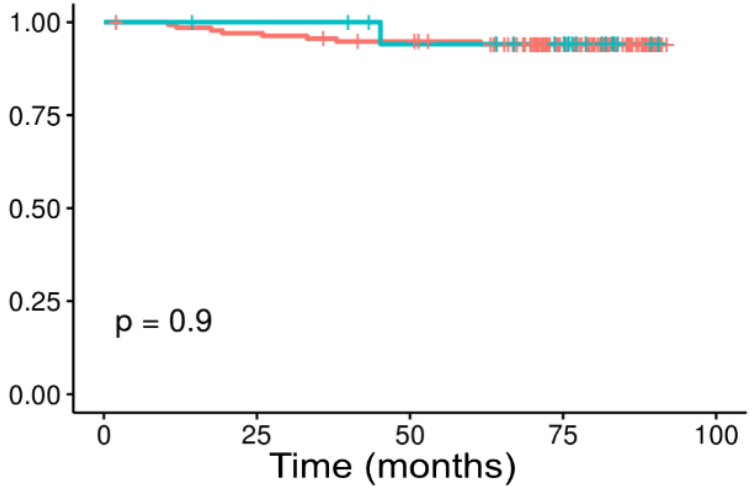
Issue Cohorte essai PRIMA : R entretien
Réalisation de SNP-array pour 156 patients

Survie sans progression



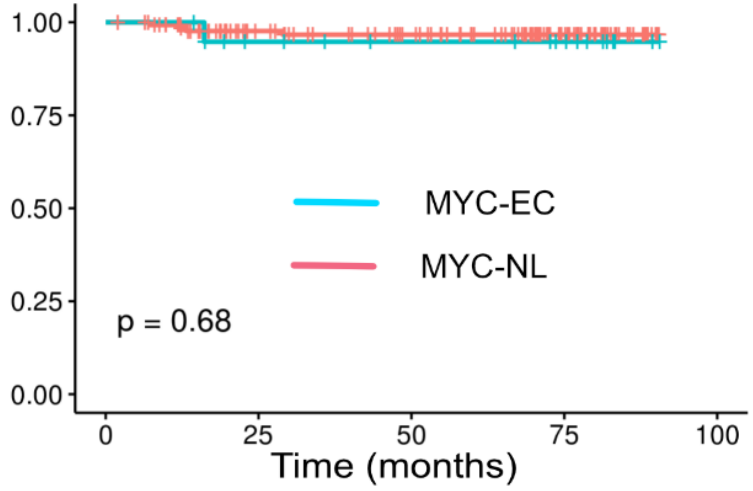
MYC-NL	136	101	82	41	0
MYC-EC	20	15	12	9	0

Survie Spécifique



MYC-NL	136	131	126	78	0
MYC-EC	20	19	16	13	0

Survie sans transformation



MYC-NL	136	101	82	41	0
MYC-EC	20	15	12	9	0

Confirmation de l'absence d'impact pronostique des gains de MYC.

Salles, G. et al. The Lancet (2011)

Bussot. et al. British Journal of Hematology (2021)

Caractéristiques Cliniques

	No8qAlt n=259 n(%)	8qAlt n=62 n(%)	P-value	MYC-EC n=45 n(%)	MYC-R n=6 n(%)	P-value
Ratio H/F	1.2	1.4	0.75	1.2	5.0	0.20
Median age, years (range)	59 (29-95)	60 (24-90)	0.73	58 (24-85)	76 (65-88)	**<0.001**
ECOG			0,25			**0,026**
ECOG 0-2	245 (95)	57 (92)		42 (93)	4 (67)	
ECOG 3-4	2 (1)	2 (3)		0 (0)	2 (33)	
NA	12 (4)	3 (5)		3 (7)	0	
Cytogenetic						
t(14;18)	228 (88)	49 (79)	0.09	34 (75)	5 (83)	1.0
Median number of karyotype alterations, number (range)	6 (0-21)	8 (3-20)	**<0.001**	8 (4-20)	8 (4-10)	0.67
Therapeutic strategy			0.09			1.0
GELF + group	168 (65)	36 (58)		25 (56)	4 (67)	
Immuno-chemotherapy regimen	132 (51)	35 (57)		25 (56)	4 (67)	
- maintenance	54 (21)	19 (31)	0.11	12 (27)	2 (33)	1.0
Others	36 (14)	1 (2)				
GELF - group	91 (35)	26 (42)		20 (44)	2 (33)	
Abstention	63 (24)	17 (24)		13 (29)	2 (33)	
Radiotherapy	15 (6)	2 (3)		1 (2)	0	
Rituximab only	13 (5)	7 (11)		6 (13)	0	

Survie selon traitement des patients GELF-

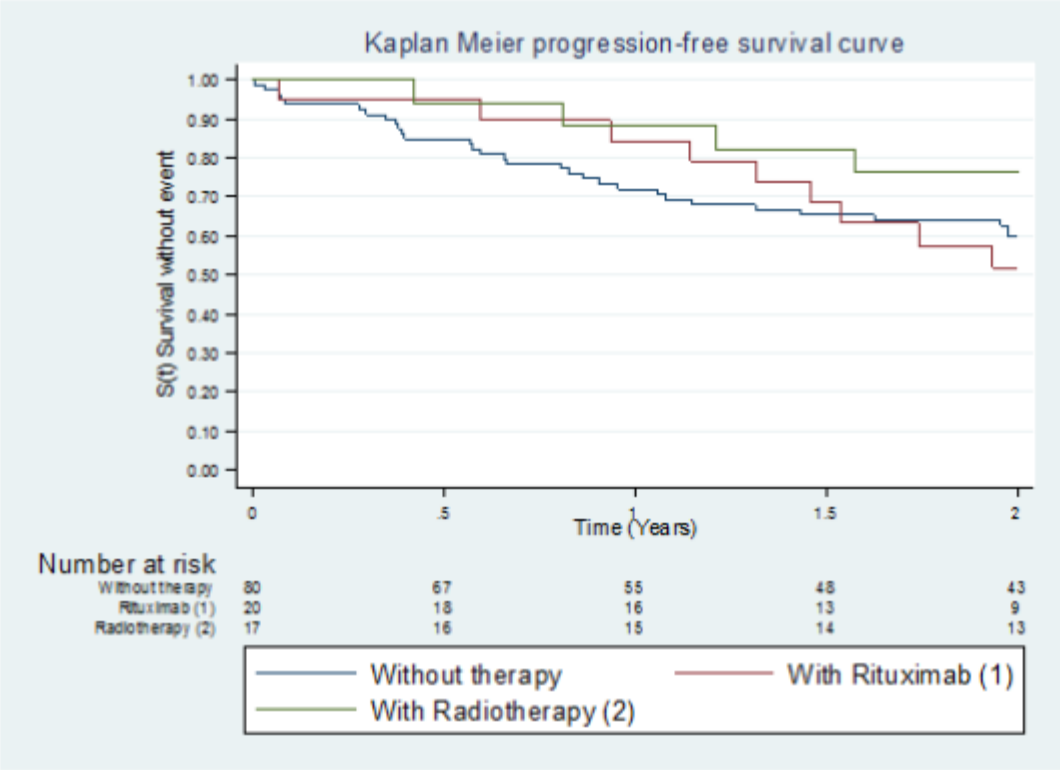



Fig 3. Kaplan Meier progression-free survival curve at 2 years without therapy or with Rituximab (1) or radiotherapy (2)