

LYMPHOMES DOUBLE-HIT

Parrens Marie

Organisme: CHU Bordeaux, France

E-mail: marie.parrens@chu-bordeaux.fr

**Le 2^{ème} Atelier d'Hémato-pathologie
sur les Lymphomes Non-Hodgkiniens**

Hôtel Radisson-Blue Hammamet

4&5 Mars 2016



Lymphomes Double-Hit : définition

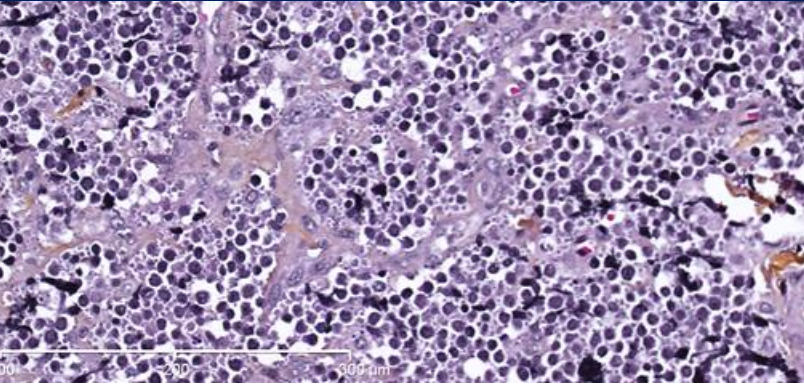
- **Association d'un réarrangement de MYC/
BCL2/BCL6**
- Initialement intéressaient
 - Les Lymphome B diffus à grandes cellules (2 à 12% - 6%)
 - Les lymphomes intermédiaires/ Burkitt et lymphome B diffus à grandes cellules (32 à 78%)
(BCL-U)
 - Les transformations de lymphomes folliculaires
- Actuellement réservés aux
 - Lymphome B diffus à grandes cellules
 - Lymphomes intermédiaires / Burkitt et lymphome B diffus à grandes cellules
- Ne concernent pas:
 - Lymphome du manteau CCND1/MYC
 - Lymphome folliculaire BCL2/MYC
 - Lymphome lymphoblastique B

Lymphomes Double-Hit : définition

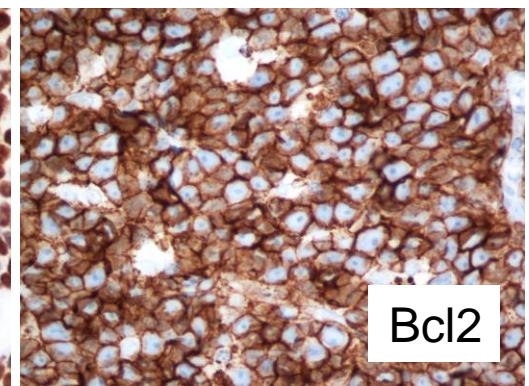
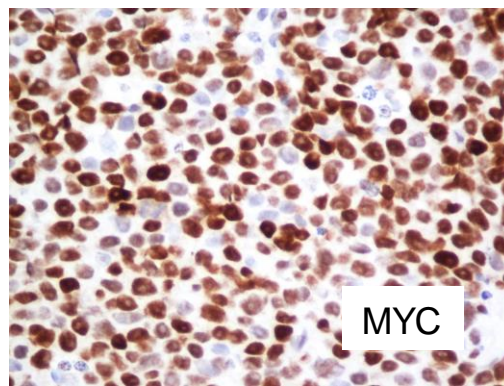
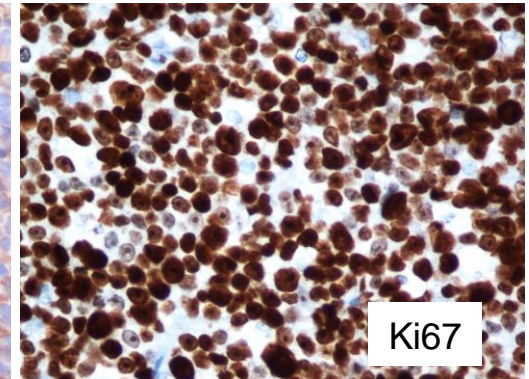
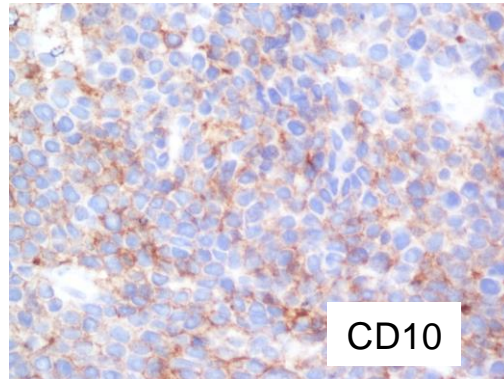
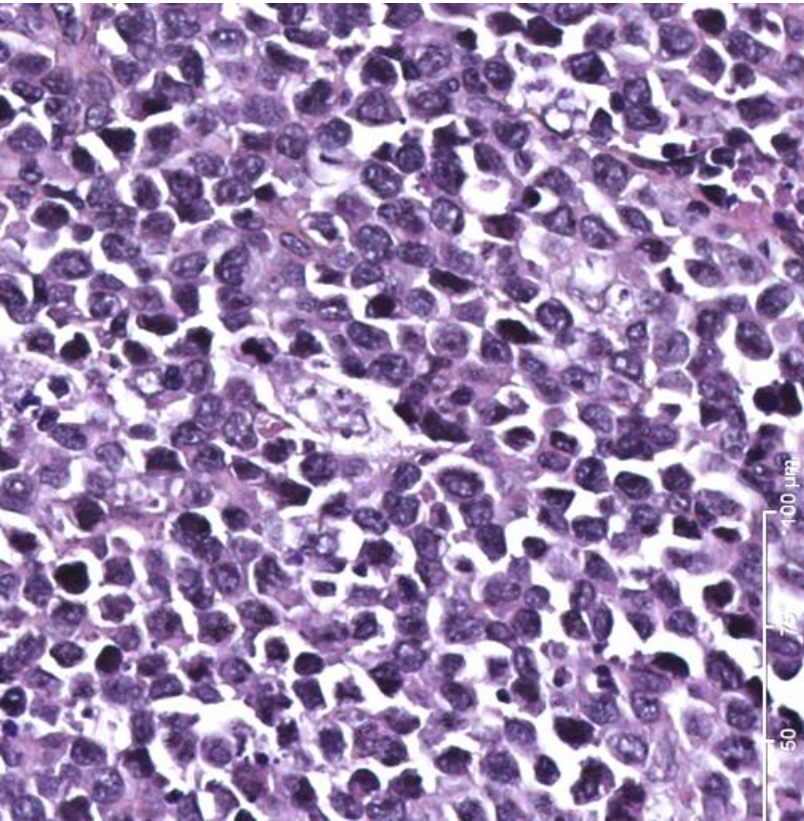
- **Caractéristiques cliniques**

- Comportement agressif, médiane de survie inférieure à 18 mois, survie globale 3 à 5 ans
- Fréquence augmente avec l'âge
- Stade III/ IV
- LDH augmentées
- Envahissement extra-ganglionnaire (SNC)
- IPI score élevé

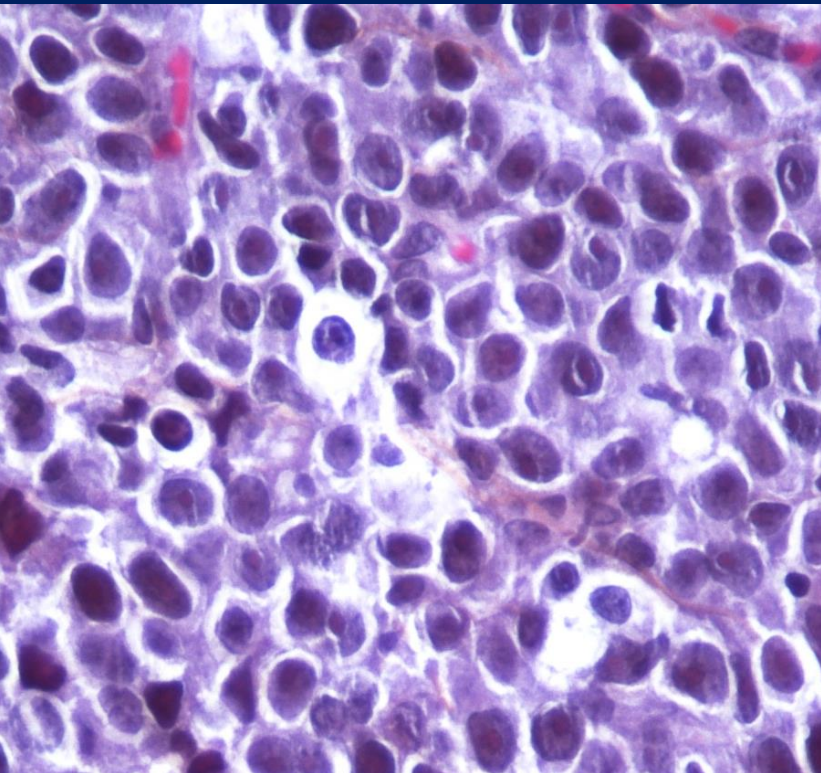
Lymphomes Double-Hit : présentation histologique BCL-U



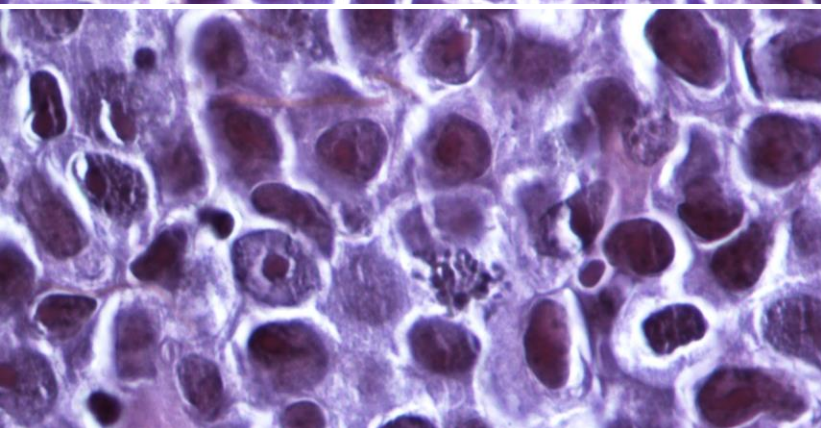
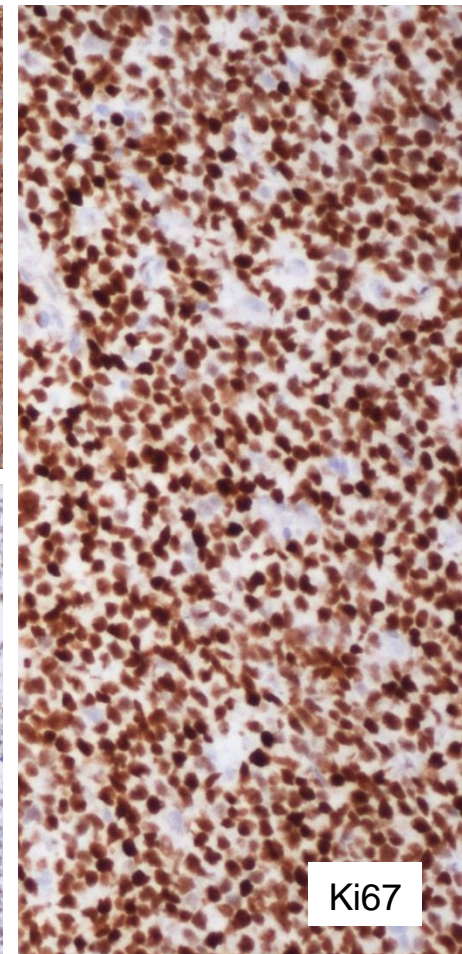
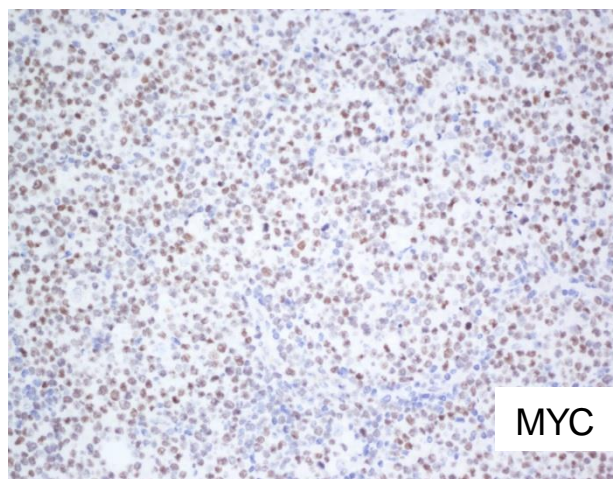
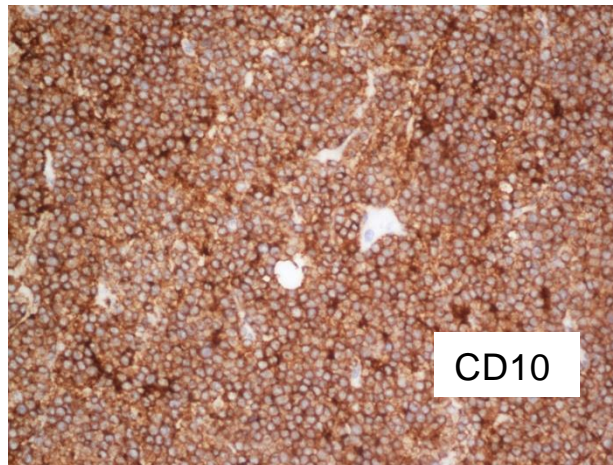
- Polymorphisme cellulaire
- Variation de taille, noyaux nucléolés
- Ciel étoilé absent ou focal
- Présence de nécrose de coagulation
- CD10 positif majorité des cas
- BCL2 positif 50%
- Ki67 < 95%



Lymphomes Double-Hit : présentation histologique DLBCL



- Morphologie immunoblastique
- MYC-R 33-39% versus 7% autre morphologie
- Le partenaire MYC-R est toujours de type IGH
- Expression de CD10 : 62 % versus 15%



Lymphomas Double-Hit

	Diffuse large B-cell lymphoma	B-cell lymphoma unclassifiable	Burkitt's lymphoma
BCL2 rearrangement	30-40% ★	78%	0%
BCL6 rearrangement	30%	ND	0%
MYC translocation	5-17%	35-90%	90-100%
BCL2-MYC rearrangement	58-85%	47-60%	0%
BCL6-MYC rearrangement	5-8%	ND	0%
BCL3-MYC rearrangement	7-16%	ND	0%
BCL2-BCL6-MYC rearrangement	16%	ND	ND
Translocation partners	Most frequently non-IG (35-53%)	Most frequently non-IG (38%)	IG (100%)
MYC copy-number gains (3-4 copies)	21-38%	ND	ND
MYC amplification (>4 copies)	2%	ND	Rare
MYC aberrant somatic mutations	32%	20%	Frequent

IG=immunoglobulin. ND=no data.

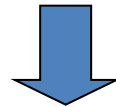
Table 1: Frequency of common genetic abnormalities in aggressive lymphomas

★ BCL2-R : GC DLBCL 30 à 40%, Non-GC DLBCL < 30%

Lymphomes Double-Hit : comment les détecter

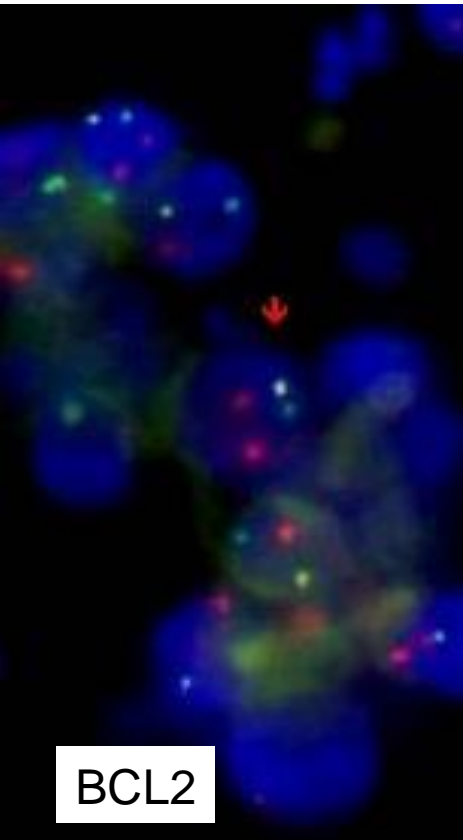
• Cytogénétique par FISH interphasique

- Reproductibilité entre observateurs excellente (98%)
- Sondes break-apart (split)
- Sonde de fusion MYC/IGH: donne information du partenaire
 - Détection de MYC-R :
 - 38% sonde de split
 - 10% sonde de fusion
 - 51% sonde de fusion et de split

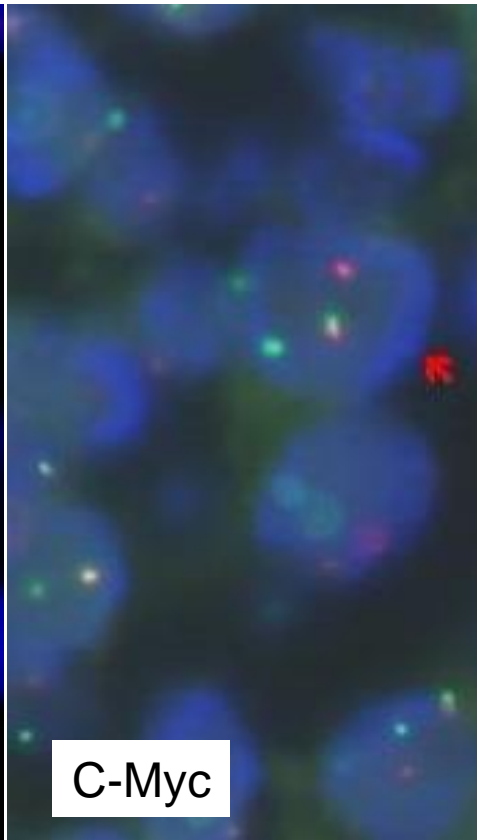


Indication sonde de fusion
Cas > 50% MYC IHC
FISH MYC split négative

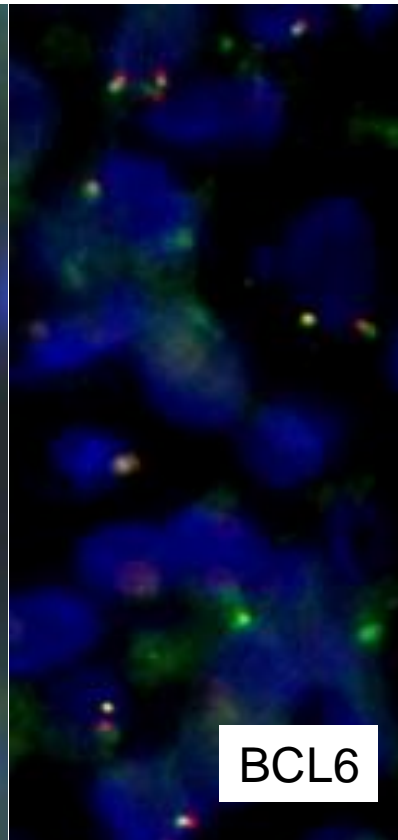
Bloc formol
Empreintes
Étalements
Tissu frais : métaphase



BCL2



C-Myc



BCL6

Lymphomes Double-Hit : caractéristiques phénotypiques

- **BCL2 DHL**

- Sont de type GC (Hans algorithm: CD10+, BCL6+, MUM1-) : >80%
- Ki67 95%

- **BCL6 DHL**

- Sont de type NON GC plus fréquemment
- Immunoblastique
- envahissements extra-ganglionnaires
- CD10 négatif (36 versus 10%)
- MUM1 positif (75 versus 18%)
- BCL2 positif (22 versus 92%)



Pronostic (variable selon les études) globalement sombre dans les deux cas



Impact pronostic morphologie : BCL-U versus DLBCL non prouvée

Impact IHC : BCL2 négatif, favorable
Myc < 40%, favorable, >75% défavorable
GC défavorable

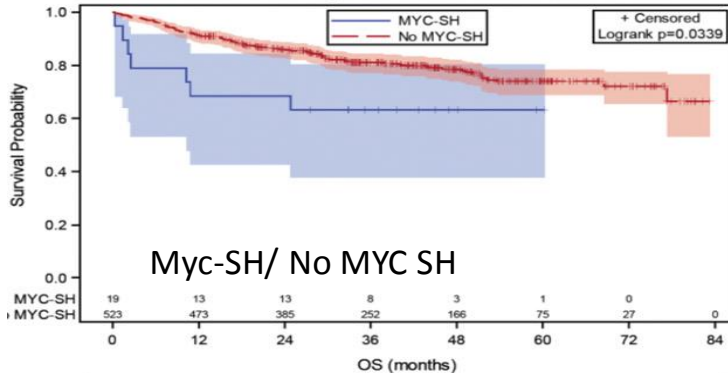
Impact du partenaire : IG MYC défavorable (IGH 58%, λ , κ)

- **BCL2 BCL6 THL** : rare, morphologie hétérogène

MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study

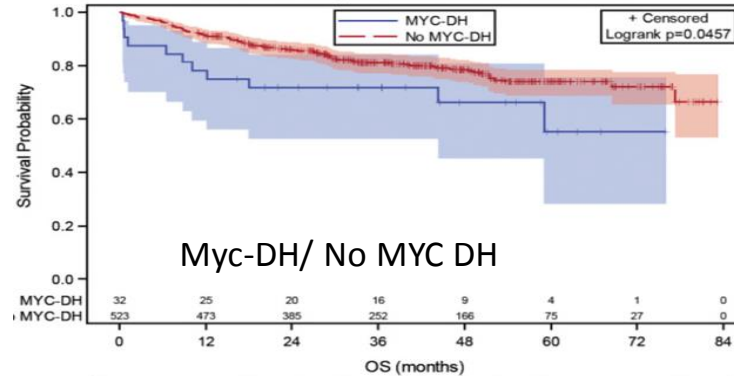
Christiane Copie-Bergman,¹⁻³ Peggy Cuillière-Dartigues,⁴ Maryse Baia,³ Josette Briere,⁵ Richard Delarue,⁶ Danielle Canioni,⁷ Gilles Salles,⁸ Marie Parrens,⁹ Karim Belhadj,¹⁰ Bettina Fabiani,¹¹ Christian Recher,¹² Tony Petrella,¹³ Nicolas Ketterer,¹⁴ Frederic Peyrade,¹⁵ Corinne Haioun,¹⁰ Inga Nagel,¹⁶ Reiner Siebert,¹⁶ Fabrice Jardin,¹⁷ Karen Leroy,¹⁻³ Jean-Philippe Jais,¹⁸ Herve Tilly,¹⁷ Thierry Jo Molina,^{19,*} and Philippe Gaulard^{1-3,*}

Overall Survival according to MYC Single Hit (MYC-SH) gene rearrangement
With Number of Subjects at Risk and 95% Confidence Interval



	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95%CI)
MYC-SH	19	36.8% (7)	63.2% (12)	Not reached
No MYC-SH	523	20.7% (108)	79.3% (415)	Not reached

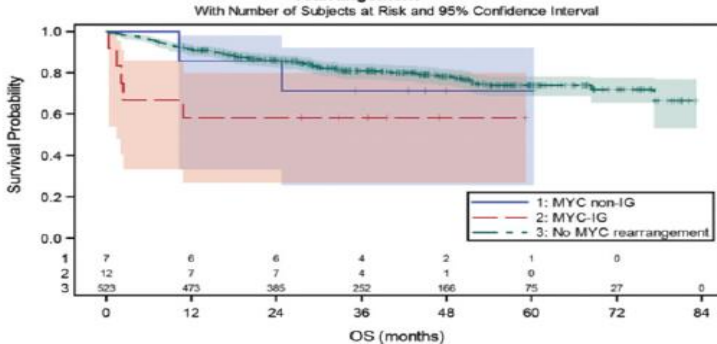
Overall Survival according to MYC Double Hit (MYC-DH) gene rearrangement
With Number of Subjects at Risk and 95% Confidence Interval



	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95%CI)
MYC-DH	32	34.4% (11)	65.6% (21)	Not reached
No MYC-DH	523	20.7% (108)	79.3% (415)	Not reached

MYC-SH-IG

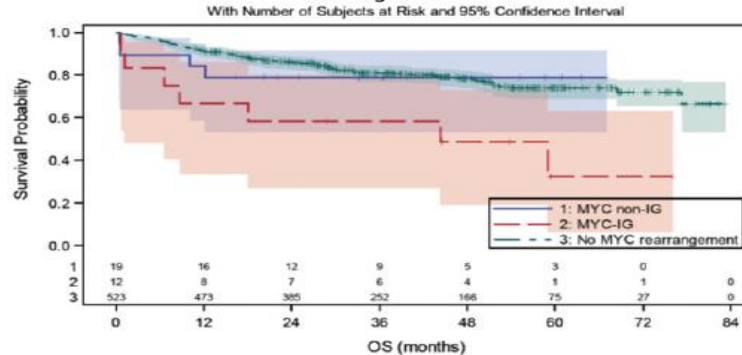
Overall survival according to MYC-SH partner gene including patients with no MYC rearrangement



	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95%CI)
MYC non-IG	7	28.6% (2)	71.4% (5)	Not reached
MYC-IG	12	41.7% (5)	58.3% (7)	Not reached
No MYC rearrangement	523	20.7% (108)	79.3% (415)	Not reached

MYC-DH-IG

Overall survival according to MYC-DH partner gene including patients with no MYC rearrangement



	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95%CI)
MYC non-IG	19	21.1% (4)	78.9% (15)	Not reached
MYC-IG	12	58.3% (7)	41.7% (5)	44.3 (1.2 ; NA)
No MYC rearrangement	523	20.7% (108)	79.3% (415)	Not reached

51/574 8,9% MYC-R le plus souvent de type GC (74%)

32 cas DH, 19 cas SH

24 cas MYC-Ig et 26 cas Myc-non Ig

Intérêt recherche expression protéique Myc et Bcl2, Bcl6 en IHC pour prédire DHL ou THL

- Intérêt de la recherche de l'expression de Myc en IHC
 - Expression positive de Myc dans 29 à 47% DLBCL
 - Si MYC > 95% → valeur prédictive de 60% de retrouver un MYC-R
 - 64% MYC-R sont associés à des taux bas d'expression protéique de Myc
 - 41% MYC-R < 50% cellules Myc positives
 - 29% MYC-R < 40% cellules Myc positives
 - 17% MYC-R < 30% cellules Myc positives

L'expression de Myc (IHC) ne permet pas de prédire un MYC-R
Seule une expression < 20% permet de ne pas rechercher un MYC-R
L'expression de BCL2 et BCL6 n'est pas corrélée aux BCL2-R et BCL6-R



Nécessité de recourir aux analyses FISH
Screening BCL-U et DLBCL-GC
Tous les DLBCLs au diagnostic ?


Lymphomes Double-expressseurs : Myc et Bcl2

- **Définition:**

- Lymphome exprimant à l'échelle protéique Myc et BCL2
- Ne sont pas équivalents au DHL et THL
 - 19 à 34% sont des DLBCL et 2/3 sont NON-GC
 - 20% sont des BCL-U
 - 80 à 90% des DHL/THL sont doubles expressseurs

- **Cutoff :**

- Myc 40% (10% et 30%)
- BCL2 : > 70%



Ne remplace pas la recherche des réarrangements
Trop fréquent pour pouvoir proposer intensification TTR
Problème de reproductibilité du cutoff entre observateurs
Intérêt en terme de pronostic

Lymphomes Double-expressseurs : Myc et Bcl2

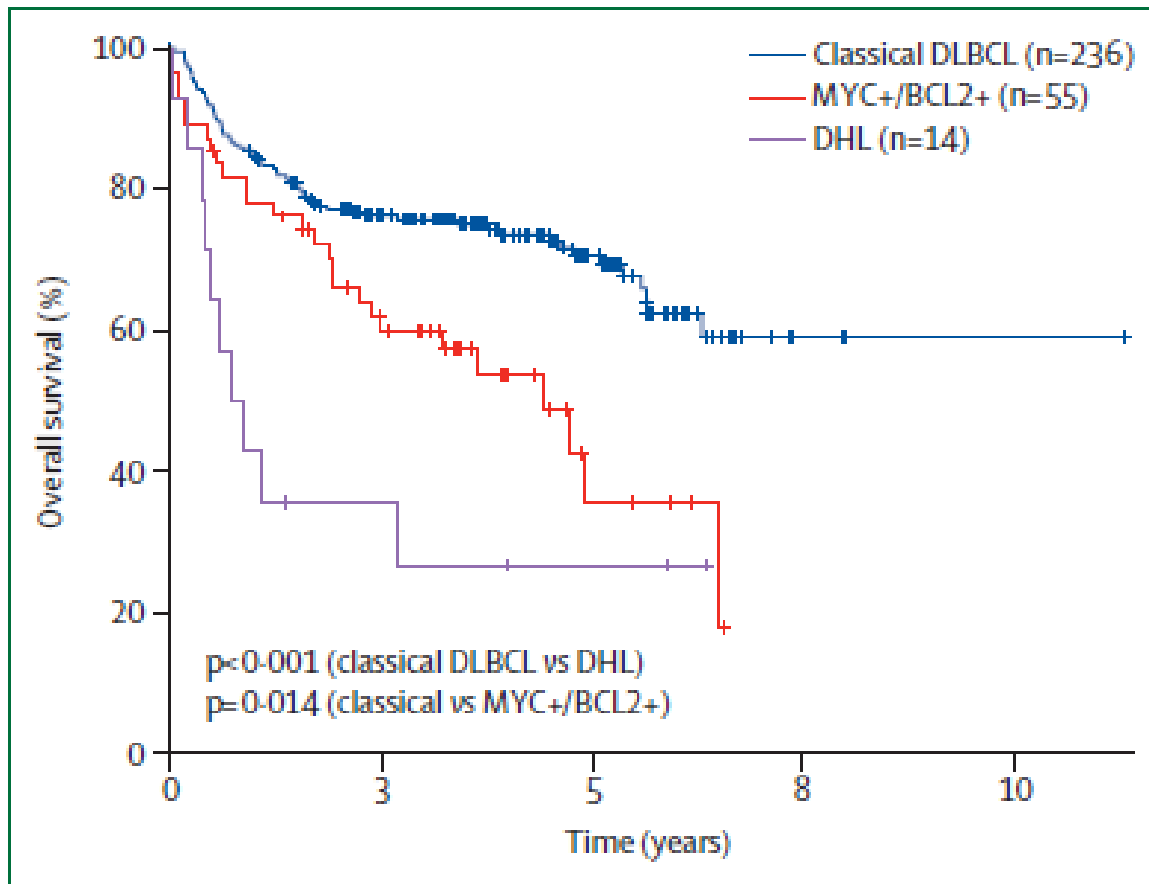
Impact pronostique



Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas

thelancet.com/oncology Vol 16 November 2015

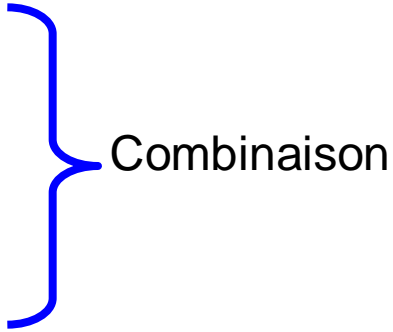
Clémentine Sarkozy, Alexandra Traverse-Glehen, Bertrand Coiffier



Johnson NA, et al.

J Clin Oncol 2012; **30**: 3452–59.

CAT pour l'évaluation DLBCL et BCL-U

- Connaître le contexte clinique
 - Affirmer l'expression de CD20
 - Déterminer la COO (CD10, BCL6, MUM1 selon l'algorithme de Hans)
 - Ki67, MYC, BCL2
 - CD5 et Cycline D1
 - CD20 nécessaire pour utilisation anti-CD20 immunothérapie
 - COO impact sur le pronostic (GC >NGC), impact sur décisions thérapeutiques
 - Identifier les doubles expresseurs, les cas possiblement DHL et THL
 - Identifier les variantes blastoïdes du lymphome du manteau
 - Identifier les DLBCL CD5+ (variante phénotypique)
 - EBER si polymorphisme et âge > 50 ans : DLBCL EBV+ sujet âgé
 - FISH MYC, BCL2 et BCL6
 - Si DLBCL GC ou BCL-U
 - Si Myc > 40% (20% pour certains)
 - Ki67 > 80%
 - BCL2 >70% (ne détectera pas les BCL6-DH souvent BCL2-)
 - MYC > 40% et BCL2 > 50% : DE
 - Si MYC-R: chercher le partenaire
- 
- Combinaison

DHL et THL ce qu'il faut retenir

- **Nécessité d'identifier DHL et THL**
 - évolution agressive
 - besoin de thérapeutiques différentes
- **Utilisation morphologie et IHC pour cibler les DHL et THL**
 - ne remplace pas la cytogénétique
 - pas de stratégie parfaite pour cibler tous les cas
- **Intérêt de mettre en évidence les doubles expresseurs (DE)**
 - impact sur le pronostique (< DHL et THL)
 - pas d'accord actuel sur le plan clinique
 - pour reconnaître ces entités
 - pour modifier la prise en charge thérapeutique
 - difficulté de reproductibilité liée aux techniques et aux cutoff

BIBLIOGRAPHIE

Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas



Clémentine Sarkozy, Alexandra Traverse-Glehen, Bertrand Coiffier

thelancet.com/oncology Vol 16 November 2015



Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC

Steven H. Swerdlow¹

Hematology 2014

¹*University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA*