

LYMPHOME FOLLICULAIRE

GFCH

28 janvier 2016

Dominique Penther

Epidémiologie

- 20 à 30% des lymphomes non hodgkiniens
- Age médian au diagnostic 55 ans

ANATOMOPATHOLOGIE

Classification WHO

Classification histologique

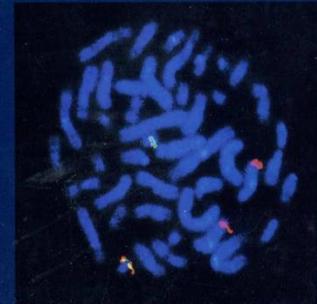
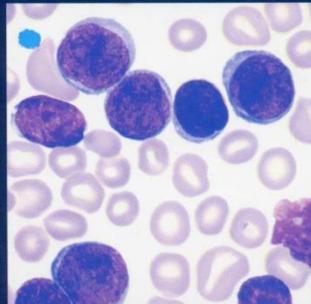
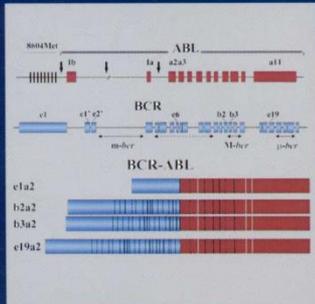
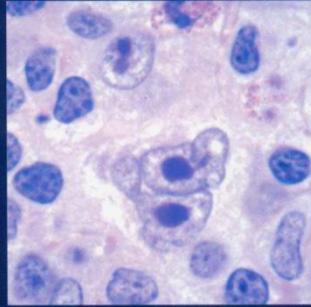
Grade 1-2-3



Pathology & Genetics

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris, Harald Stein, James W. Vardiman



CHAPTER 10

Mature B-cell Neoplasms

- Chronic lymphocytic leukaemia /small lymphocytic lymphoma
 - B-cell prolymphocytic leukaemia
 - Splenic marginal zone lymphoma
 - Hairy cell leukaemia
- Splenic lymphoma/leukaemia, unclassifiable
 - Lymphoplasmacytic lymphoma
 - Heavy chain diseases
 - Plasma cell neoplasms
- Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 - Nodal marginal zone lymphoma
 - Follicular lymphoma
- Primary cutaneous follicle centre lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), NOS
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the CNS
- Primary cutaneous DLBCL, leg type
- EBV positive DLBCL of the elderly
- DLBCL associated with chronic inflammation
 - Lymphomatoid granulomatosis
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- ALK positive large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
 - Primary effusion lymphoma
 - Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

CHAPTER 11

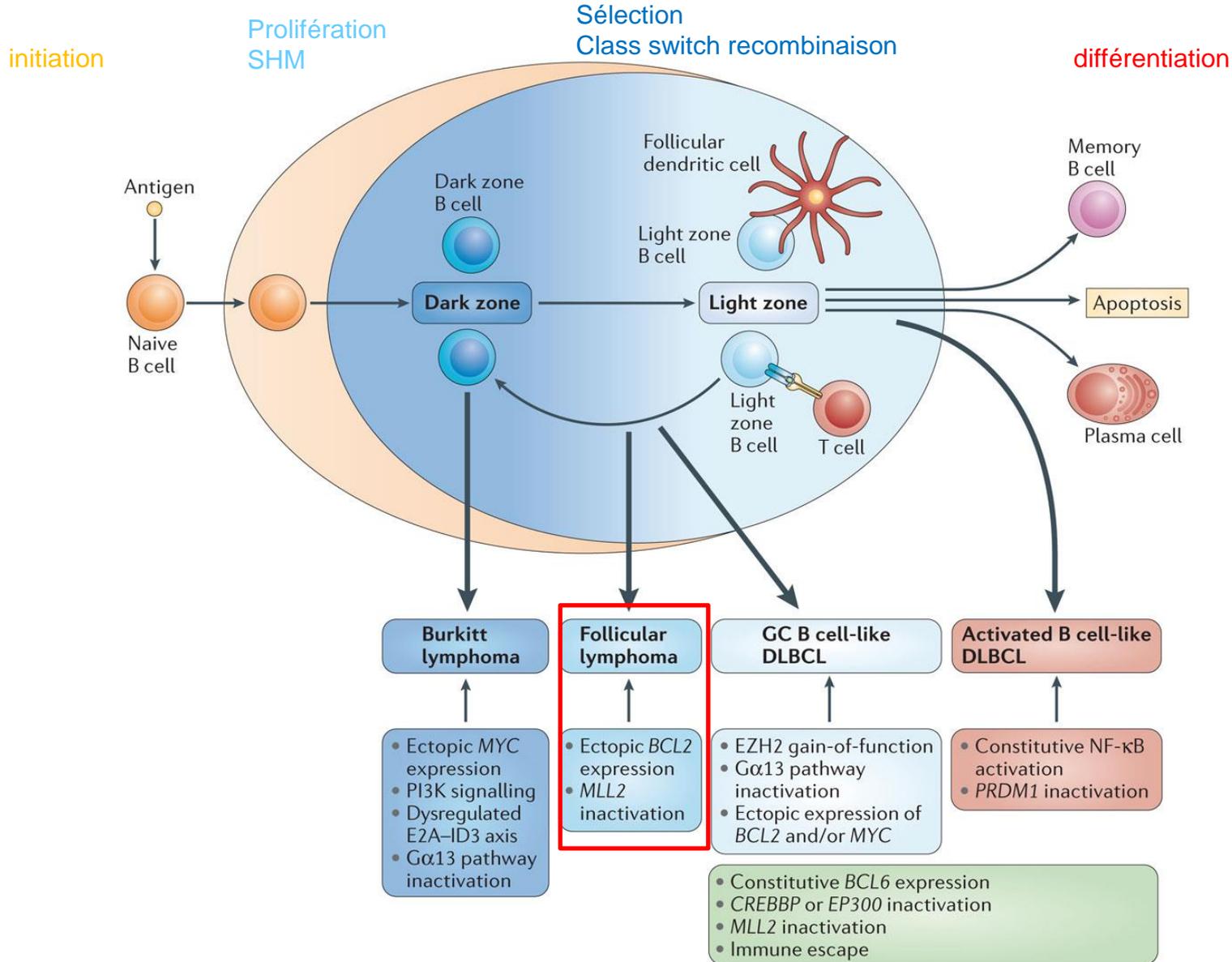
Mature T- and NK-cell Neoplasms

- T-cell prolymphocytic leukaemia
- T-cell large granular lymphocytic leukaemia
- Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells
 - Aggressive NK cell leukaemia
- EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood
 - Adult T-cell leukaemia/lymphoma
- Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 - Mycosis fungoides
 - Sézary syndrome
- Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders
- Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphomas
- Peripheral T-cell lymphoma, NOS
 - Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK positive
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK negative

Histoire naturelle du LF

- Lymphome indolent, plusieurs rechutes et remissions puis transformation
- Centre germinatif
- Anomalie initiale t(14;18)(q32;q21) dans moelle lors recombinaison VDJ
- T(14;18) chez le sujet sain : cellule pré LF
- Transformation de la cellule pré LF
- Anomalies génétiques additionnelles : LF

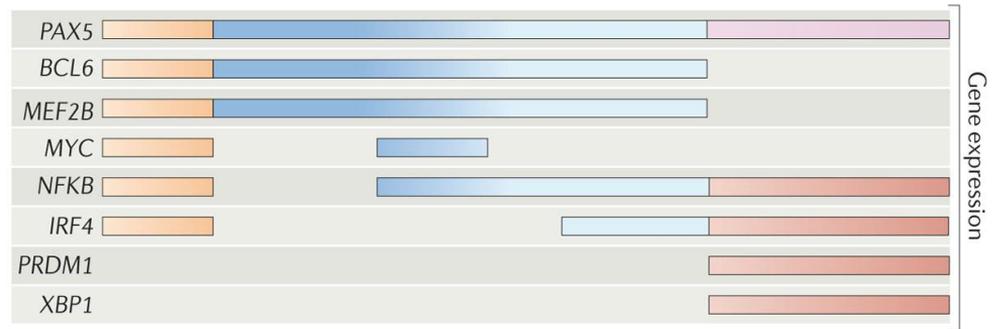
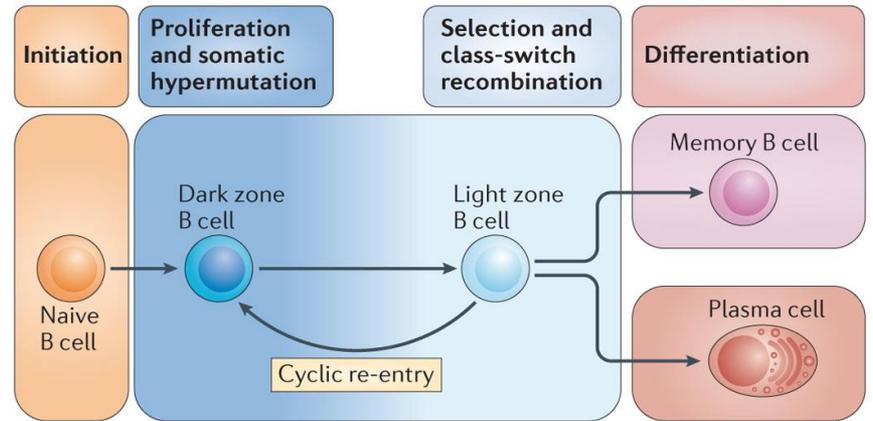
CENTRE GERMINATIF



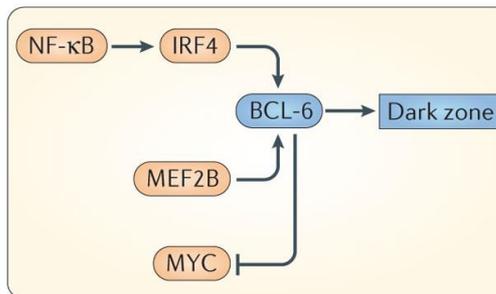
RÉACTION GC

Implication de facteurs de transcriptions et de modulateurs dans :

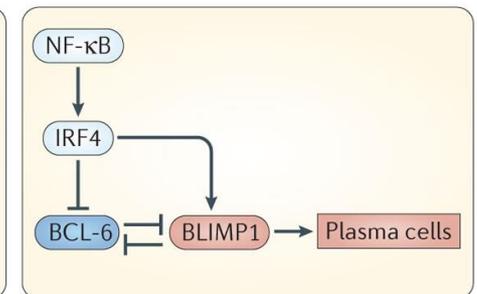
- initiation
- expansion
- sortie



GC initiation



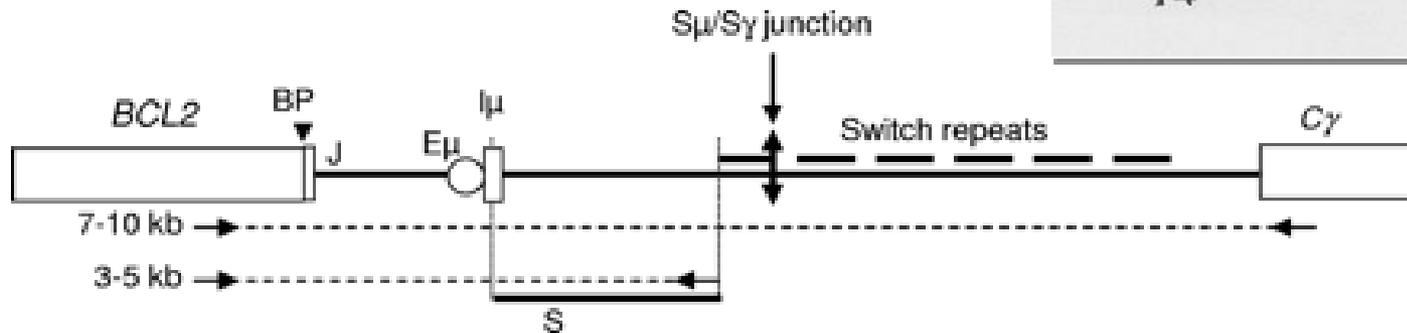
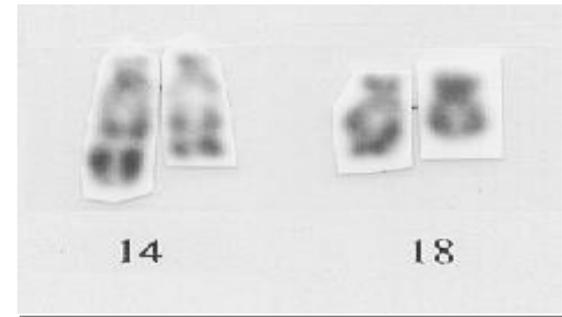
GC exit



t(14;18) moléculaire

t(14;18)(q32;q21)

Présente dans 85 à 90% des LF



Substitution de promoteur, erreur durant réarrangement VDJ de *IGH*

BCL2 sous le contrôle de l'enhancer de *IGH*

Expression constitutive de *BCL2*

Avantage de survie pour la cellule

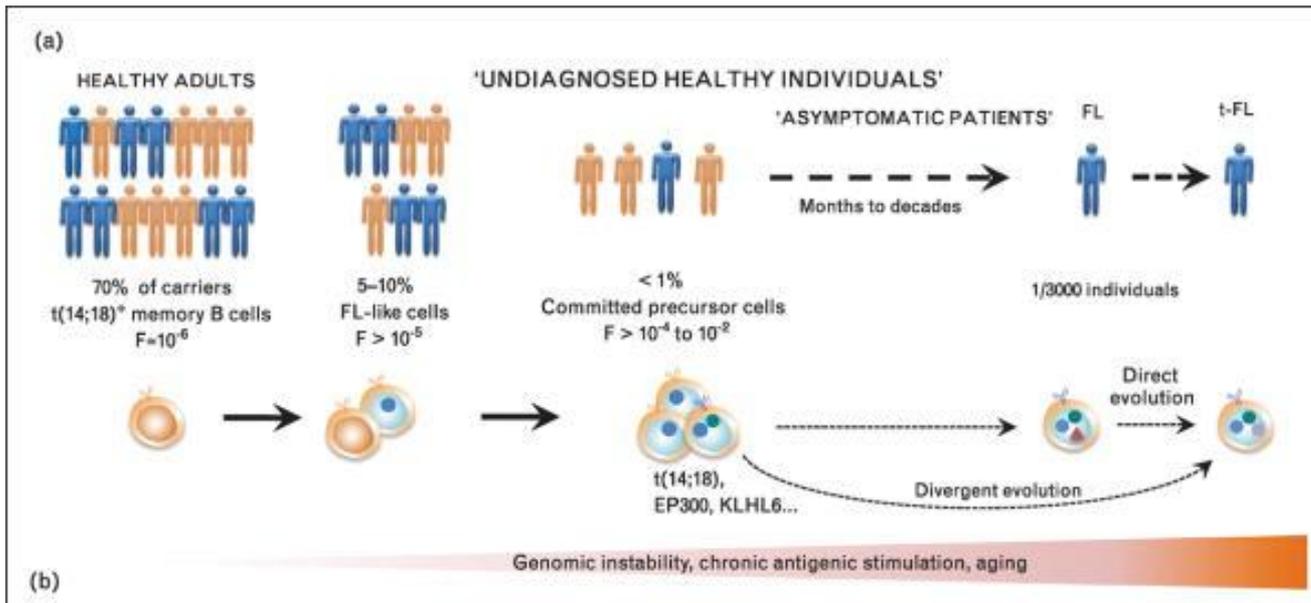
1^{er} « hit » de la cascade oncogénique mais non suffisant pour développer le LF

LYMPHOMAGÉNÈSE (1)

- t(14;18) sujets sains : cellule B circulante
chez 50 à 70% des sujets sains
cohorte EPIC 520000 individus sains
<1/500000 cellules PCR ultrasensible
Cellule B IgM+/CD27+
- Sujets sains t(14;18) : risque augmenté vers LF
selon nb cell t(14;18)
 - t(14;18) dans niche adéquate
 - acquisitions d'événements génétiques transformants

Évolution : pathogénèse multi étapes

LYMPHOMAGÉNÈSE (2)



Points de cassure identiques cell t(14;18)/cell du LF

Expansion de cellules t(14;18)

Stimulations antigéniques répétées dans le CG

MUTATIONS

aCGH, aSNP, NGS : mutations de gènes régulateurs de l'épigénétique

Transformation de la cell pré LF en LF : cellule « progéniteur commun »

notion de CPC = cellules « réservoir » pour l'évolution du LF

mutations précoces « driver » : **non exclusives** dans 80%

histone méthyl transférase

KMT2D, précoce++ : 80- 90% (-)

EZH2: 7 à 27% (+)

histone acetyl transférase :

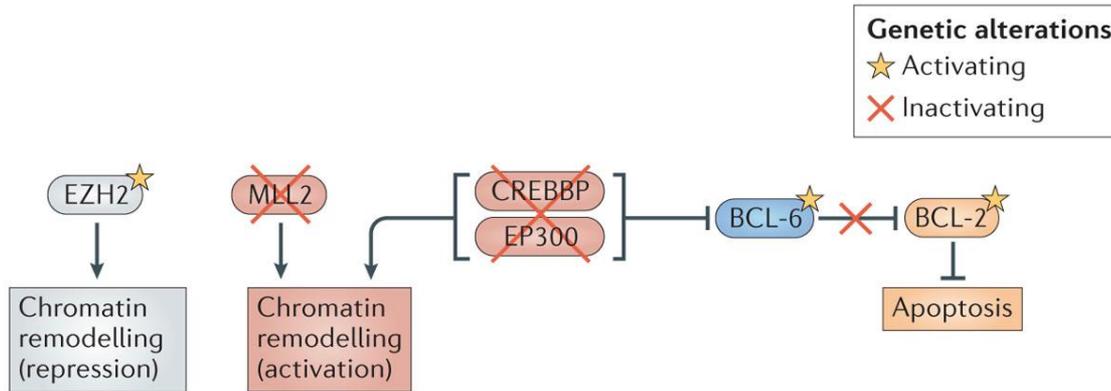
CREBBP, précoce++ 30-60% (-)

EP300 9% (-)

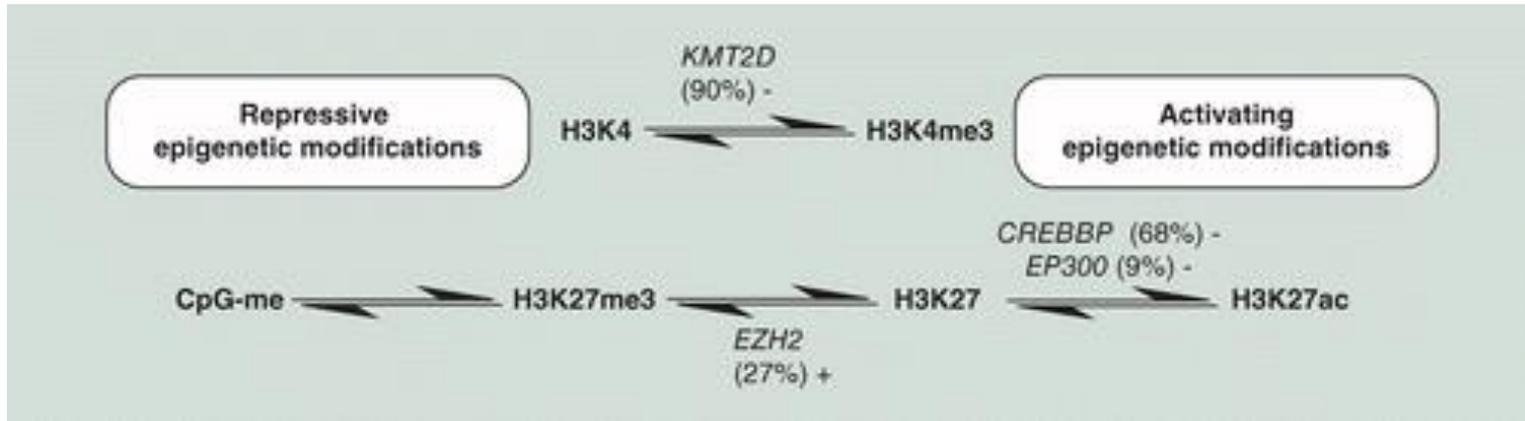
D'autres gènes sont impliqués(ARID1A) > **CHAOS EPIGENETIQUE**

Accumulation de mutations oncogéniques

MUTATIONS



Nature Reviews | Immunology



MUTATIONS

- Autres voies mutées

STAT6 (voie JAK/STAT): 11%

réponse immune : β 2m, TNFSR14

rôle du microenvironnement

Événements plus tardifs parfois juste lors de transformation :

CDKN2A, voie NF κ B,

MUTATIONS

- Epigénétique
- Modifications des histones
- Méthylation de l'ADN
- Régions non codantes du génome
 - mutations ciblant la liaison de facteurs de transcription et dérégulation d'enhancer

CYTOGENETIQUE

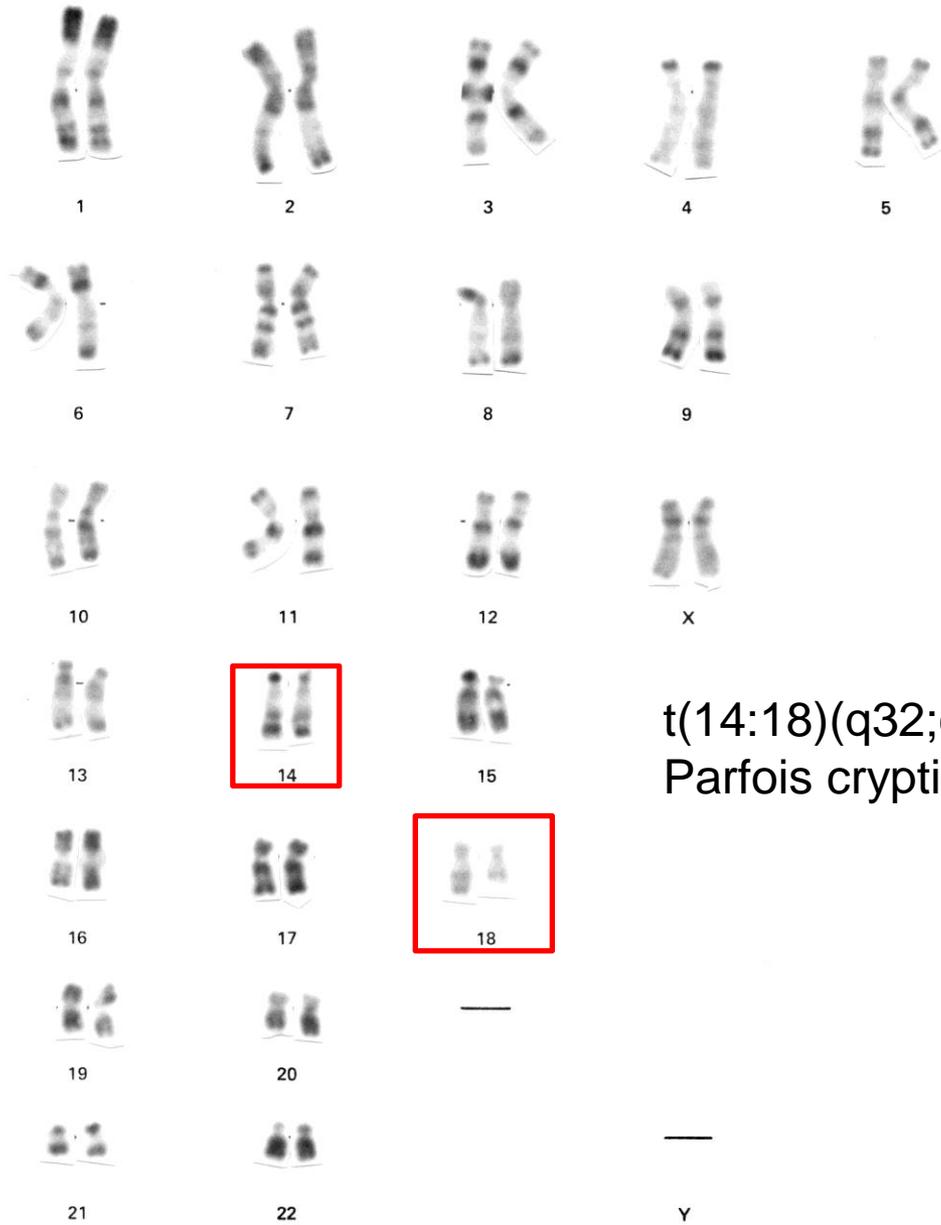
Cytogénétique conventionnelle ou FISH ?

Autant que possible, **caryotype**, pangénomique

La FISH seule ne se justifie que si :

- absence de caryotype
- caryotype non informatif
- caryotype d'interprétation difficile

CYTOGÉNÉTIQUE



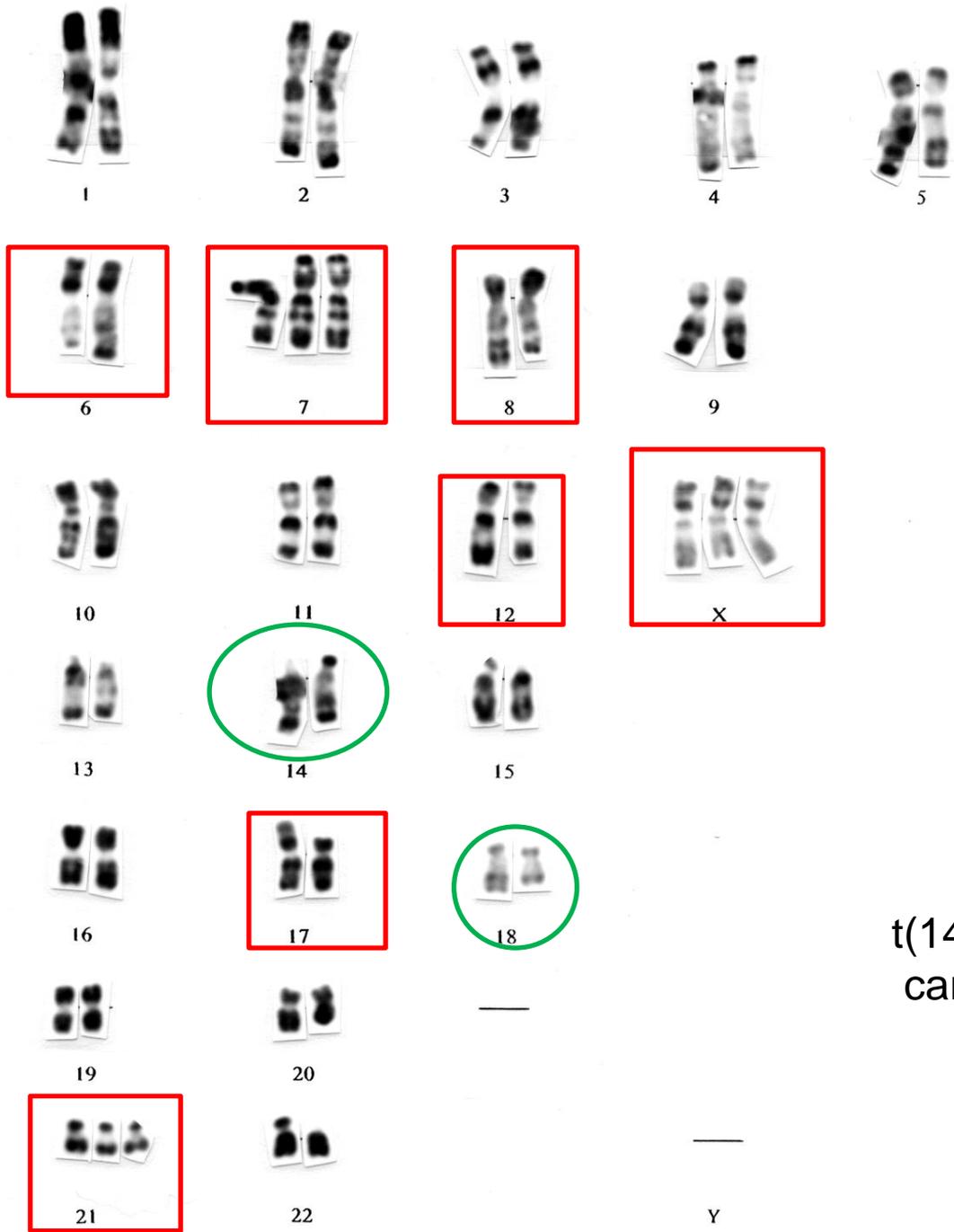
t(14;18) ou équivalent

t(2;18)

t(18;22)

Dans 85 à 90% des cas

t(14:18)(q32;q21) isolée, rarement 4%
Parfois cryptique



t(14;18)(q32;q21)
caryo complexe

CYTOGÉNÉTIQUE

Anomalies additionnelles: fréquence +++

chromosome 1 : 36%, del1p, gain 1q

délétion 6q : 30%

trisomie 18 / +der18 : 28%

+X : 26%

trisomie 7 : 19%

3q27 : 12%

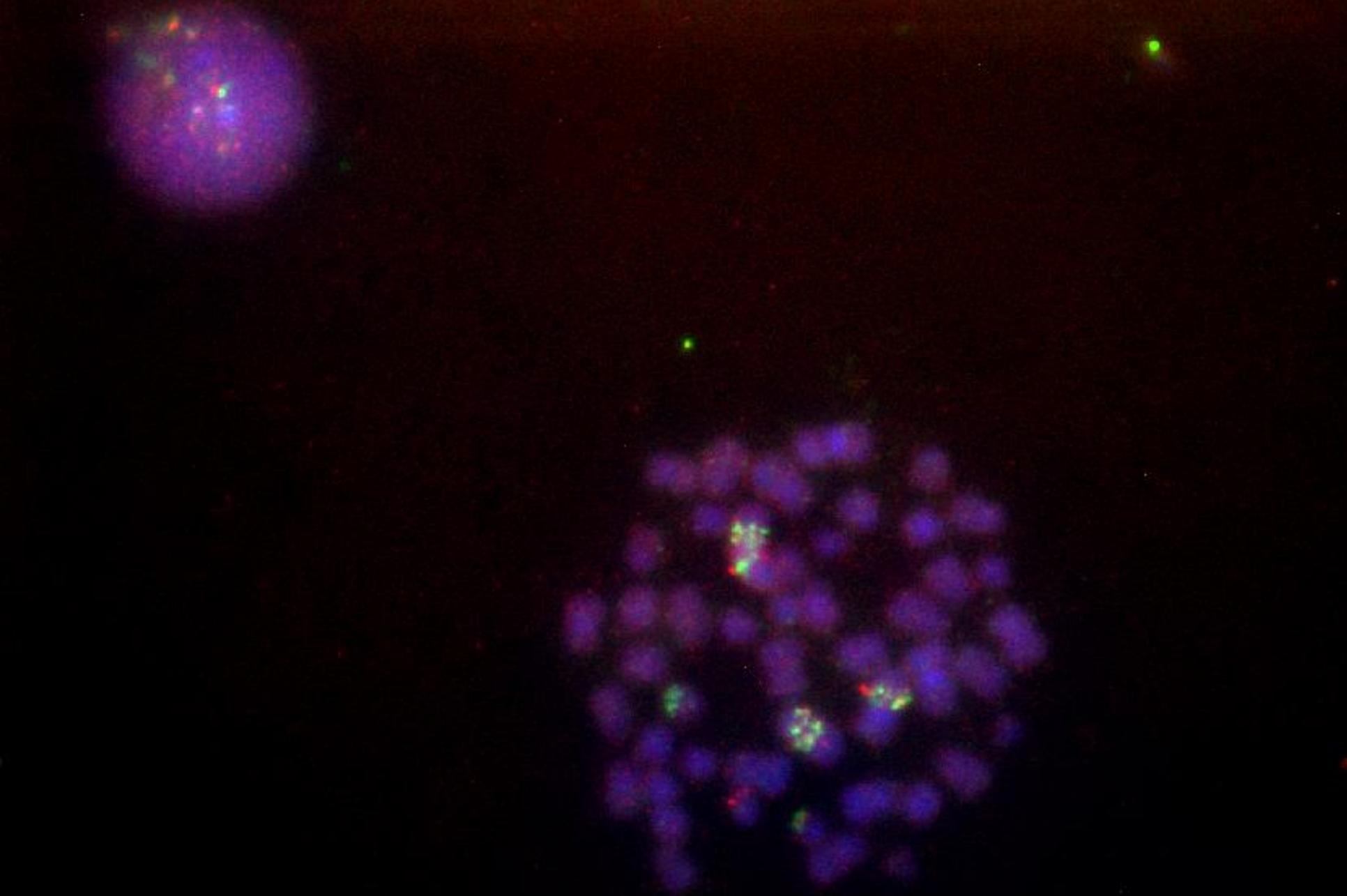
trisomie 12 : 12%

délétion 17p : 9% rare au diagnostic

Réarrangement de MYC (13%) parfois même au diagnostic

Parfois formes polyploïdes

Fréquents sous clones dont l'un peut devenir majoritaire à la rechute



T(14;18) avec amplification fusion *BCL2-JH*

LF sans t(14;18)

10 à 20% des cas : négatif en CC et en Fish

CD10 -, BCL2 -, BCL6+

Réarrangement de BCL6 dans 22% soit plus que dans les LF t(14;18)+

Grade 3B, 44%

EVOLUTION

Histoire naturelle du LF : série de transformations

Rechutes fréquentes

 évolution linéaire

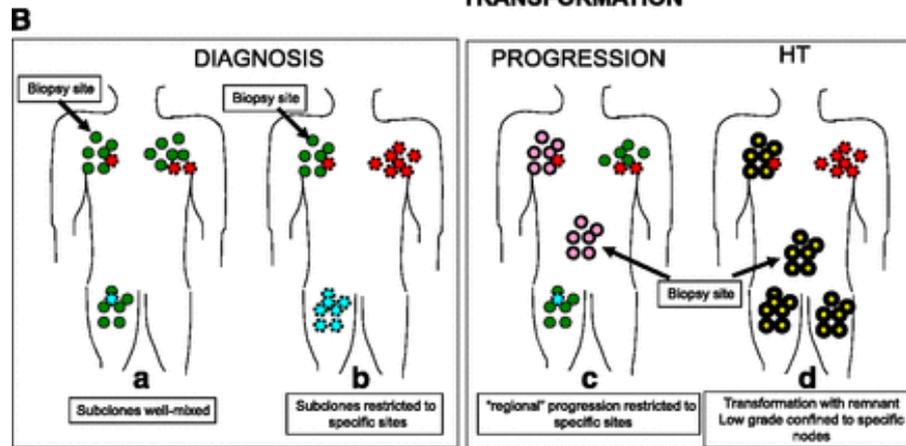
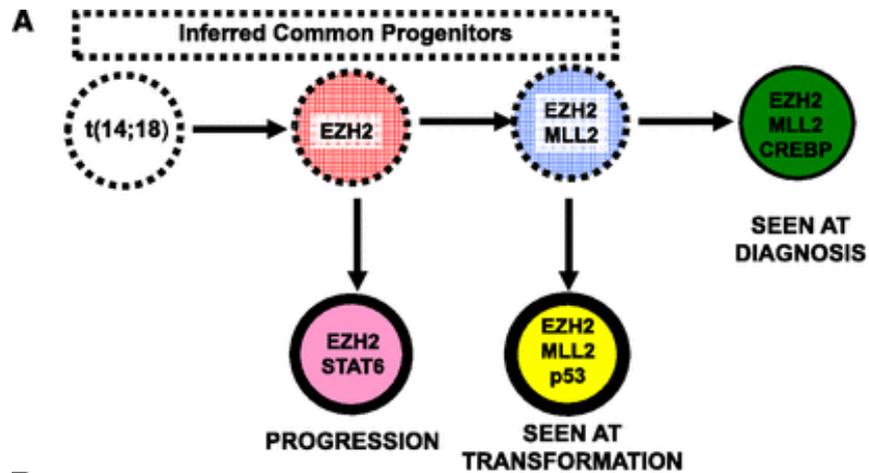
 ou évolution en branches, non linéaire, le plus souvent

La population cell LF formée de sous populations avec

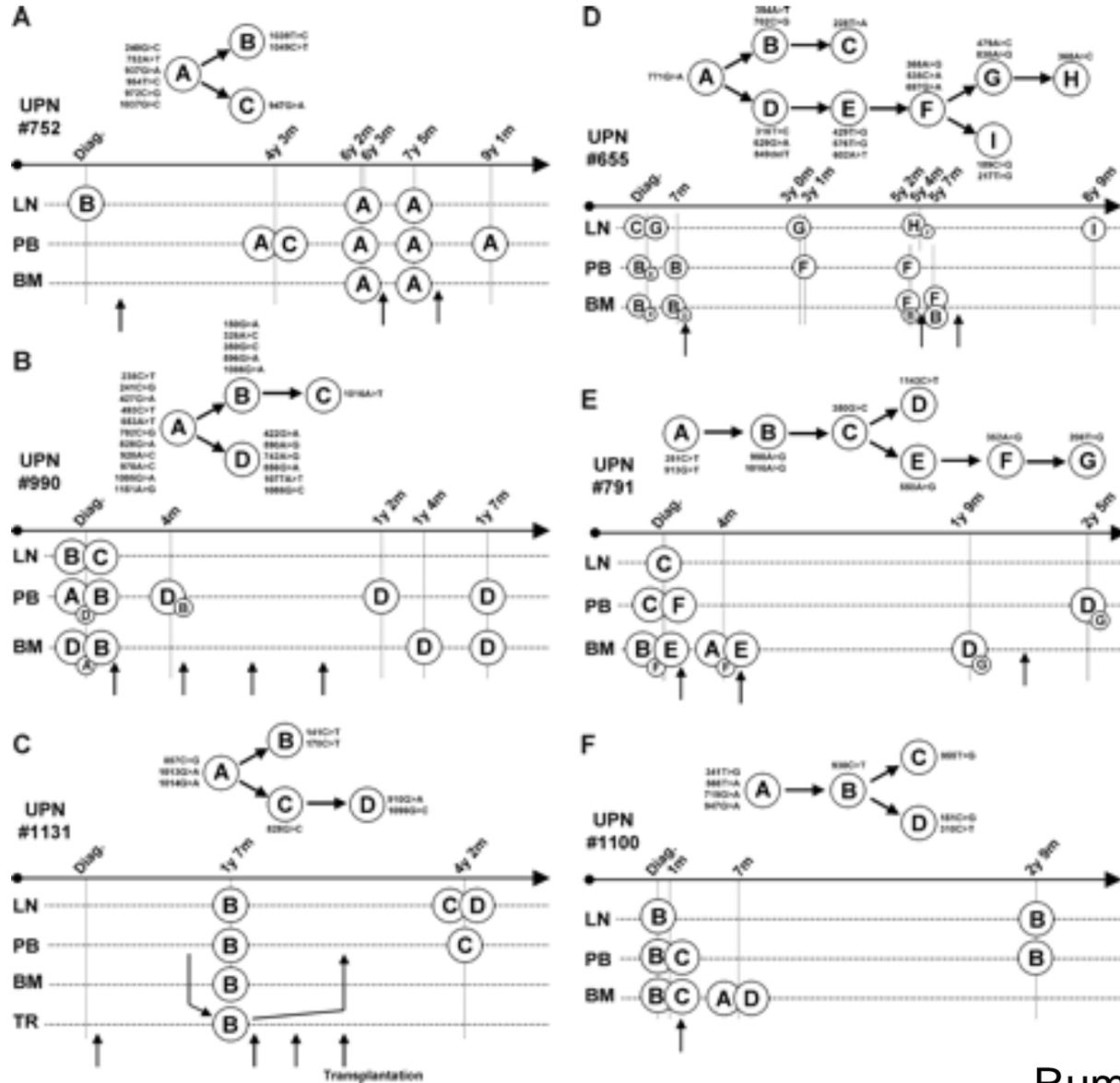
 mutations drivers distinctes

 sensibilités différentes aux thérapies

ÉVOLUTION



EVOLUTIONS



EVOLUTION - TRANSFORMATION

- 2 à 3% par an, environ 30% des LF
- Timing par rapport au diagnostic : 10-15 ans ou très proche
- Disparition des structures folliculaires

- Transformation histologique
- Transformation en haut grade
- Evolution complexe
- Dérégulation épigénétique : action de AID
 aSHM, instabilité génétique
- Anomalies du microenvironnement

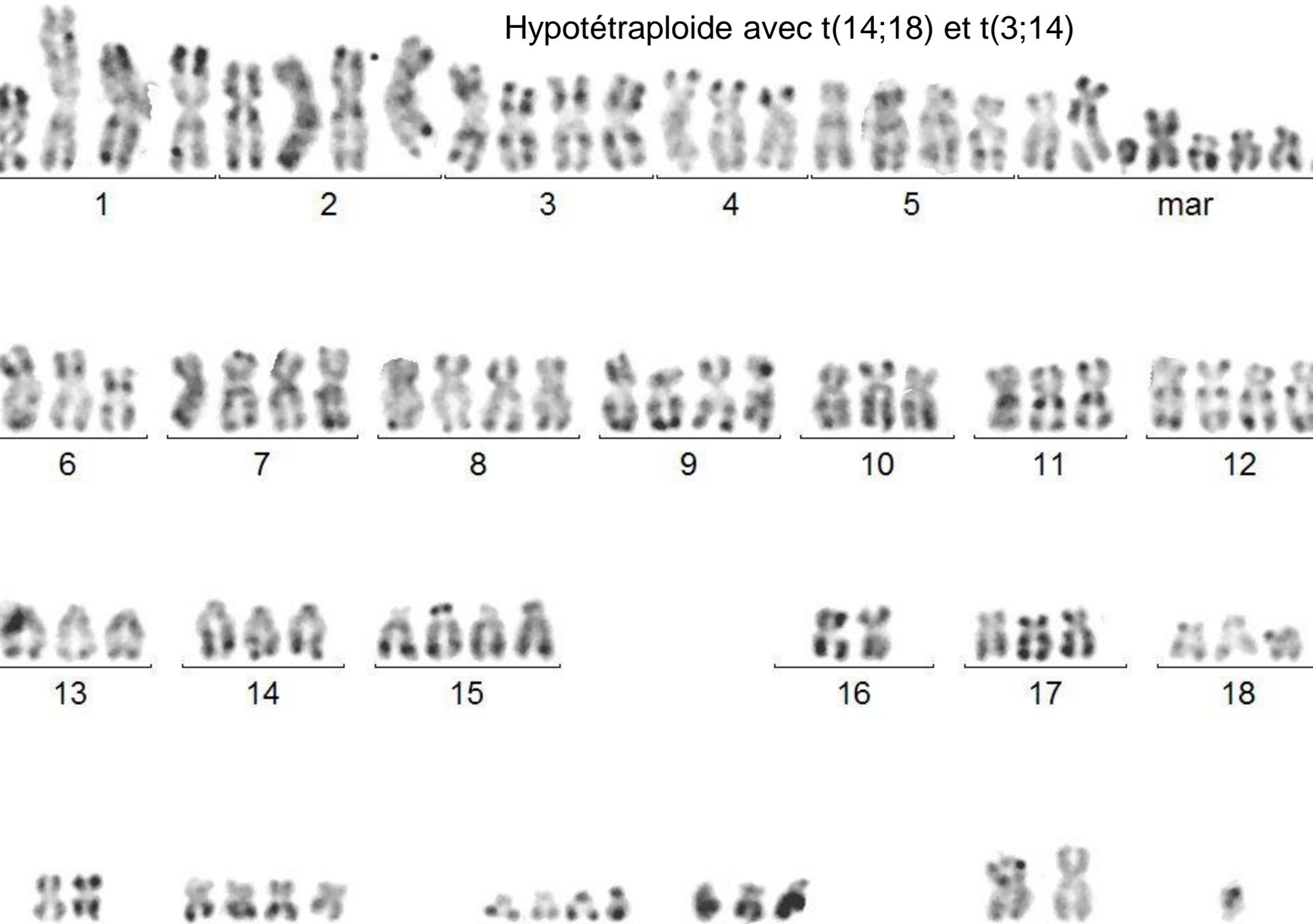
CYTOGÉNÉTIQUE

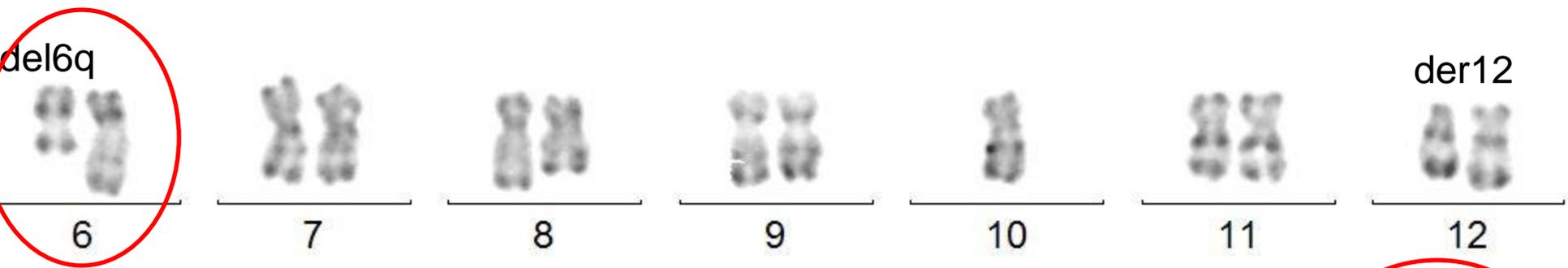
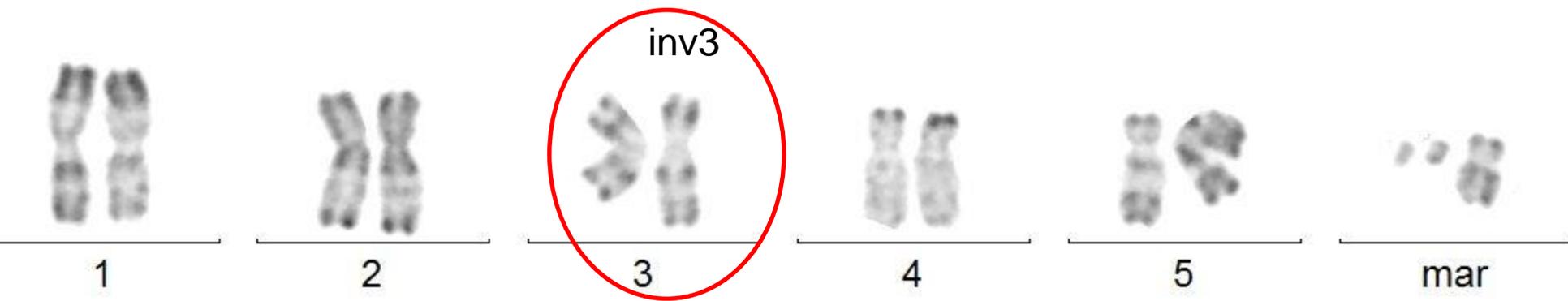
- Caryotypes complexes
- Translocations complexes t(3;14;18), t(8;14;18)
- Double hit, triple hit:
 - 8q24/MYC en plus d'une t récurrente, le + souvent t(14;18)
 - implication de MYC, le + souvent: la majorité des DH
 - t(3;14) ou autre

Attention des LF grade 1 peuvent être des DH

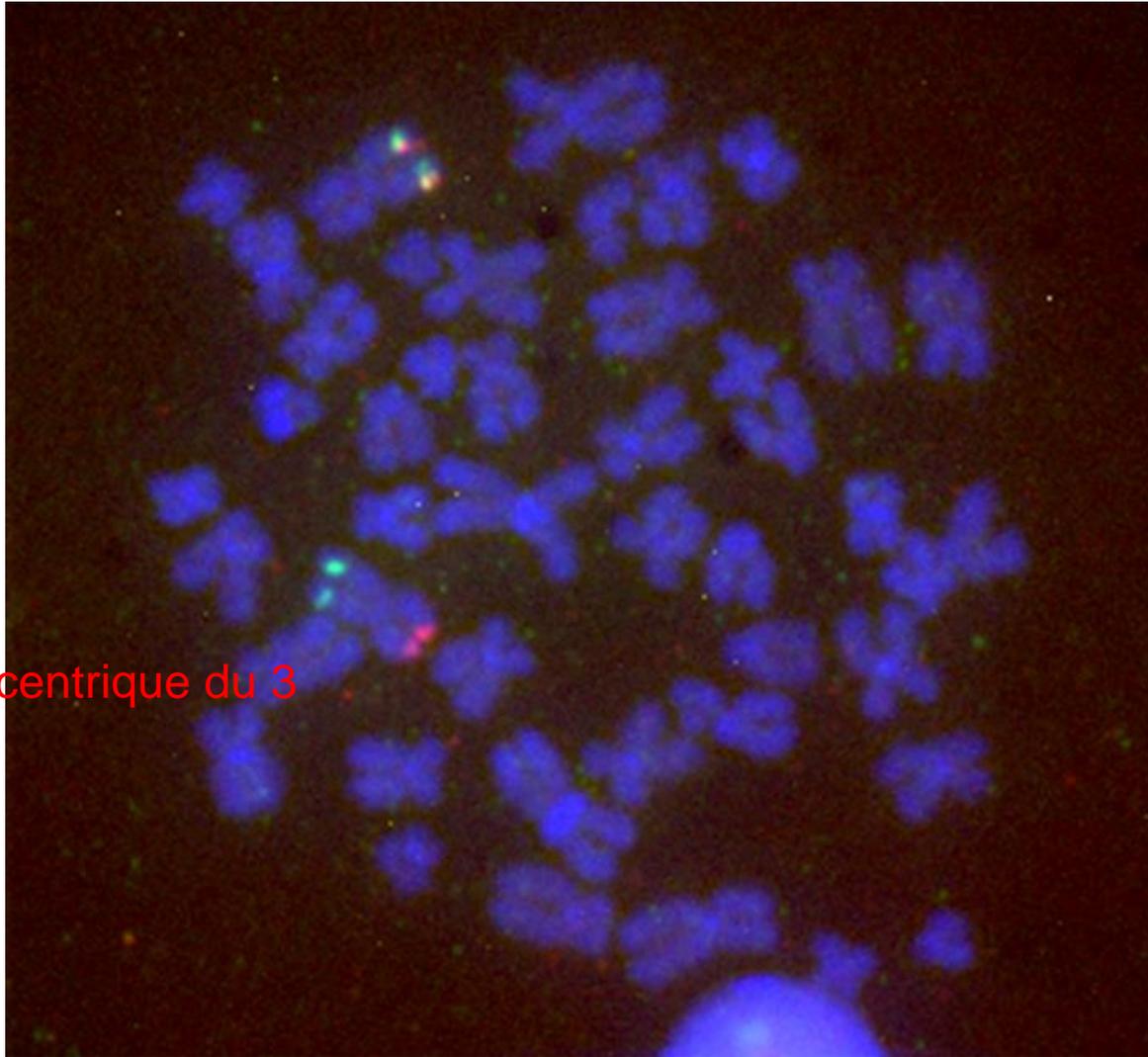
Impact sur la survie

Hypotétraploide avec t(14;18) et t(3;14)

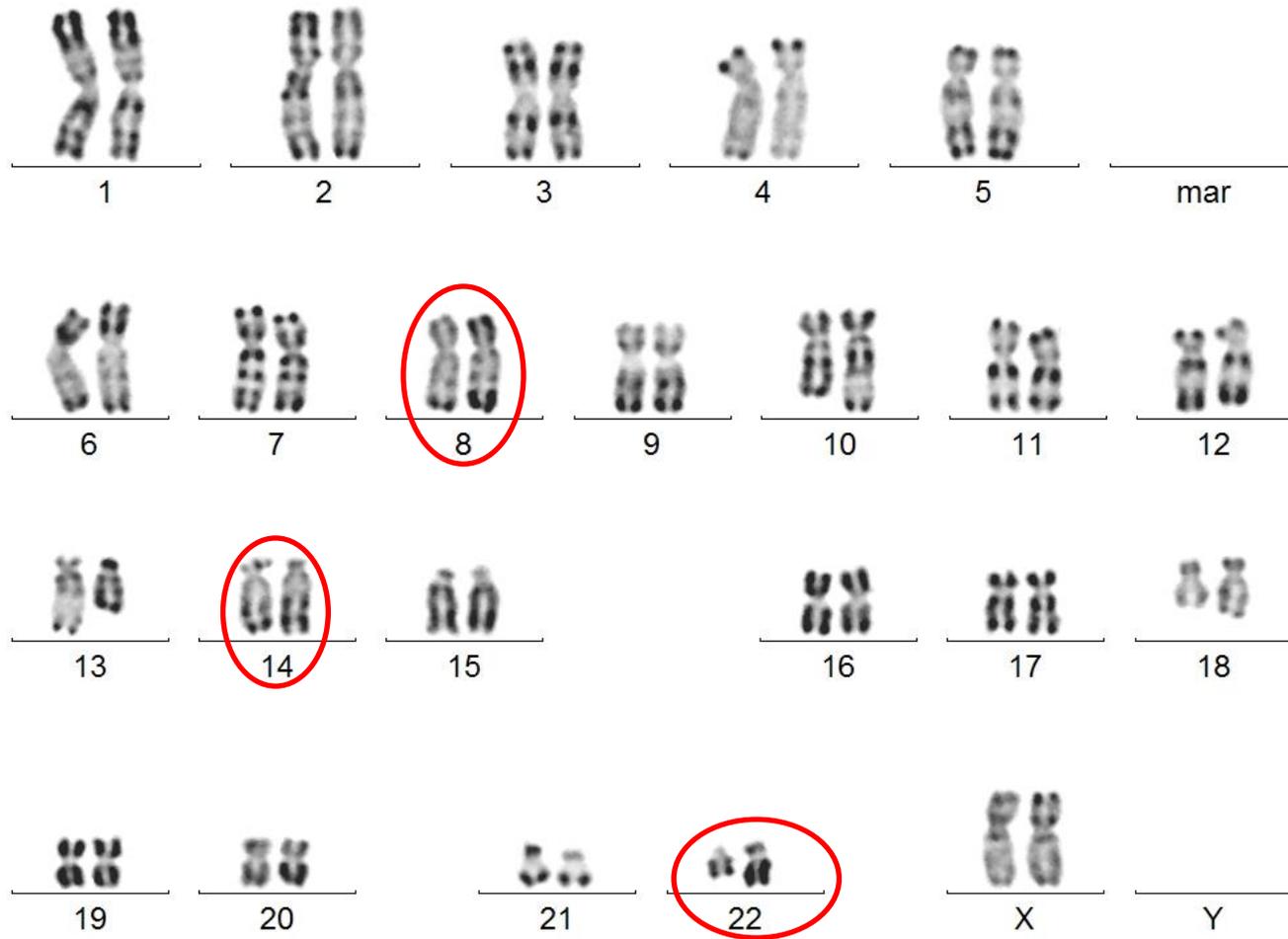




Inversion péricentrique du 3
Split de BCL6



T(14;18) + t(8;22)



TRAITEMENTS

- Rituximab
- Pas seulement
- Traitements ciblés : MUTATIONS

Définition moléculaire du LF

CONCLUSION

- T(14;18) initiale mais non suffisante
- Dérégulation de l'épigénétique
- Évolution complexe non linéaire
- CC très informative, +/- FISH
- Double hit
- Mutations = traitements ciblés