

A recurrent clonally distinct
Burkitt lymphoma case highlights
genetic key events contributing to
oncogenesis.

Penther D, Vially P-J, Latour S, ... , Jardin F.
Genes Chromosomes Cancer 2019;58:595 - 601.

Présentation clinique

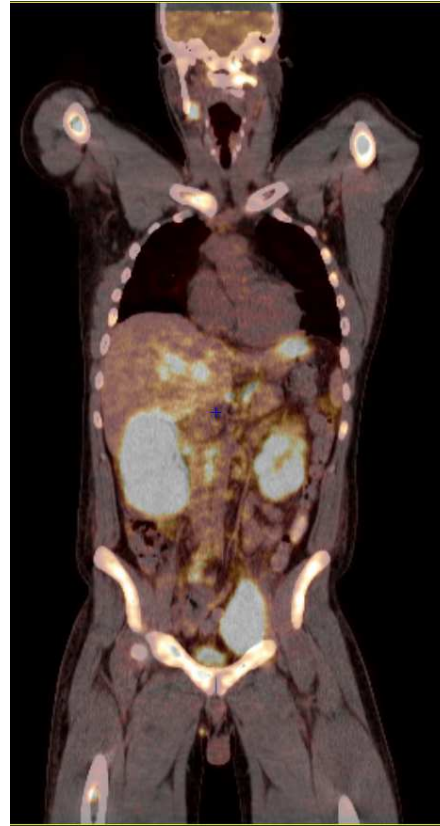
- Homme de 25 ans
- 2015 : BL1 t(8;22)
 - stade IV, polyadénopathies, Mo -, SNC –
 - chimio + autogreffe => RC
- 2017 : BL2 t(8;14)
 - stade IV, reins +, SNC+, Mo +
 - R hyperCVAD + PL
 - allogreffe génoidentique : RC

PET-scan

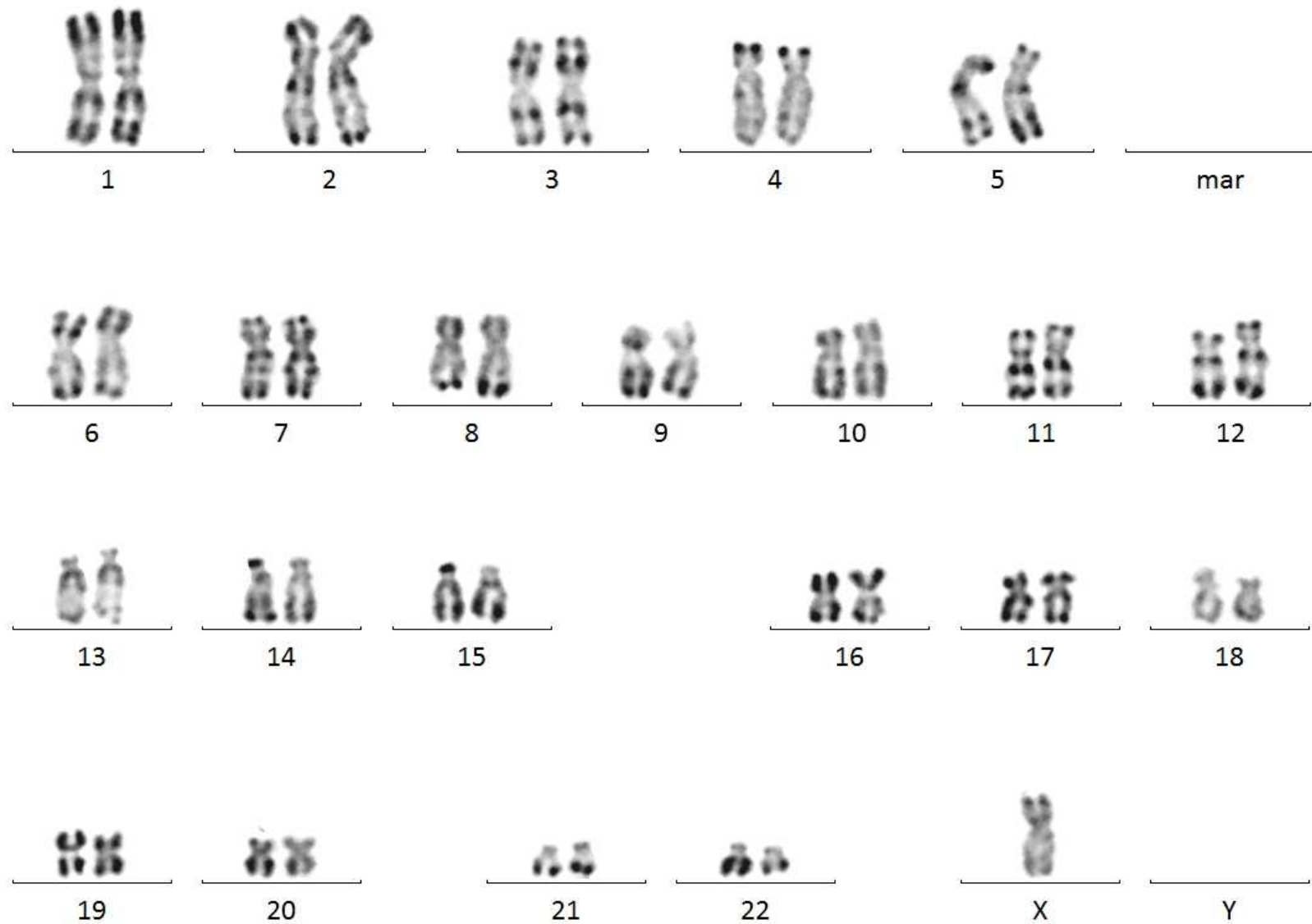
LB1



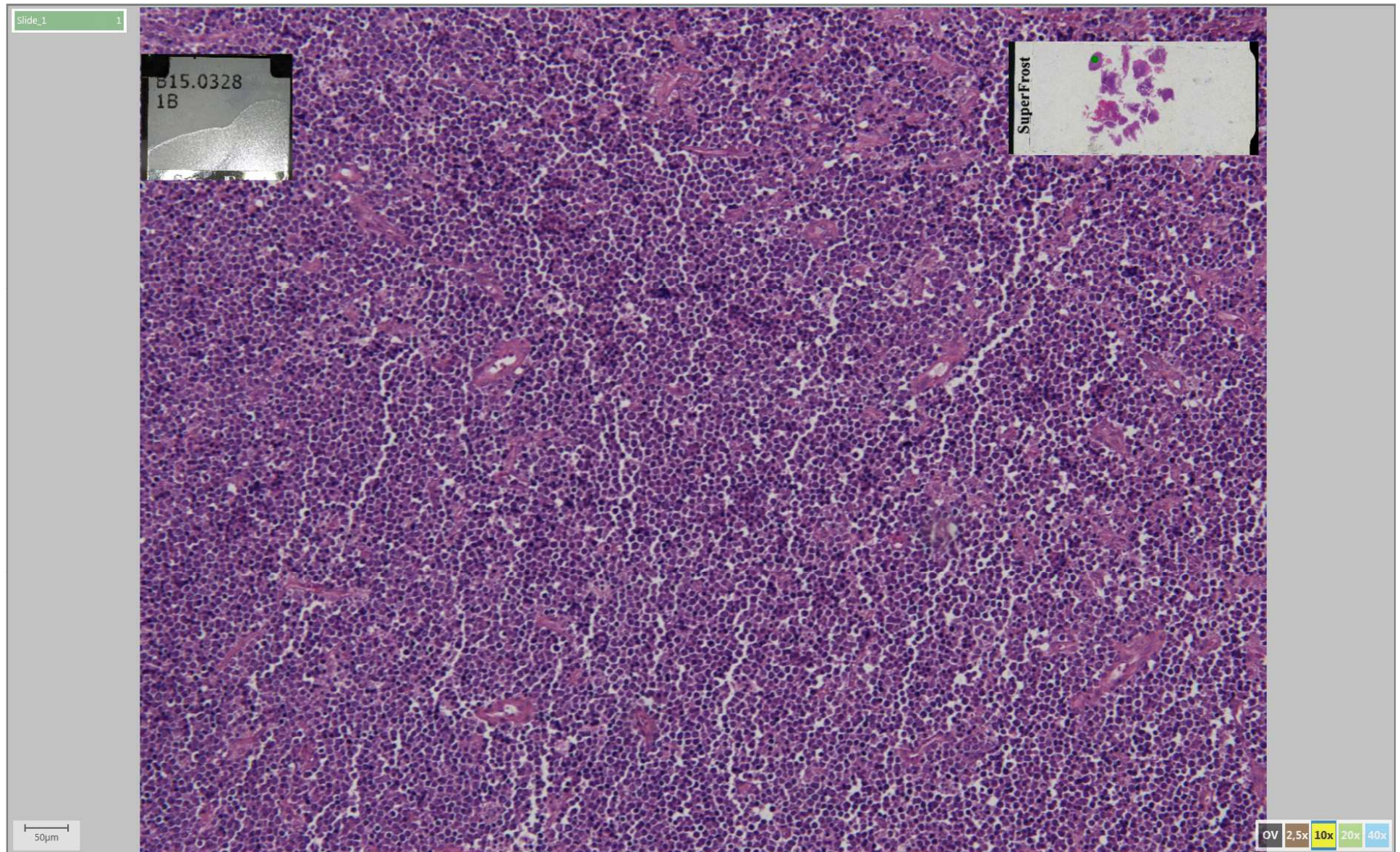
LB2



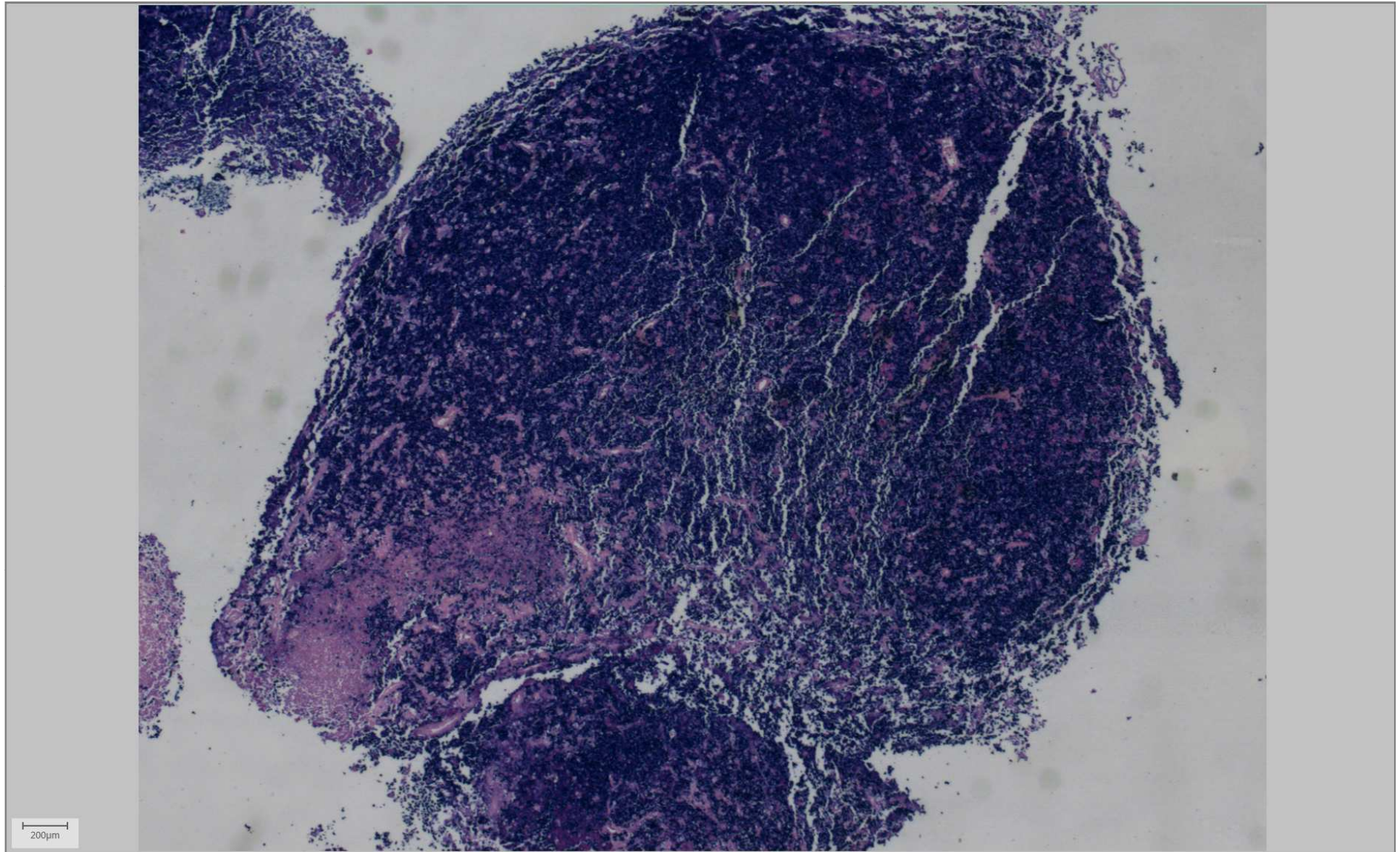
Caryotype sur ganglion



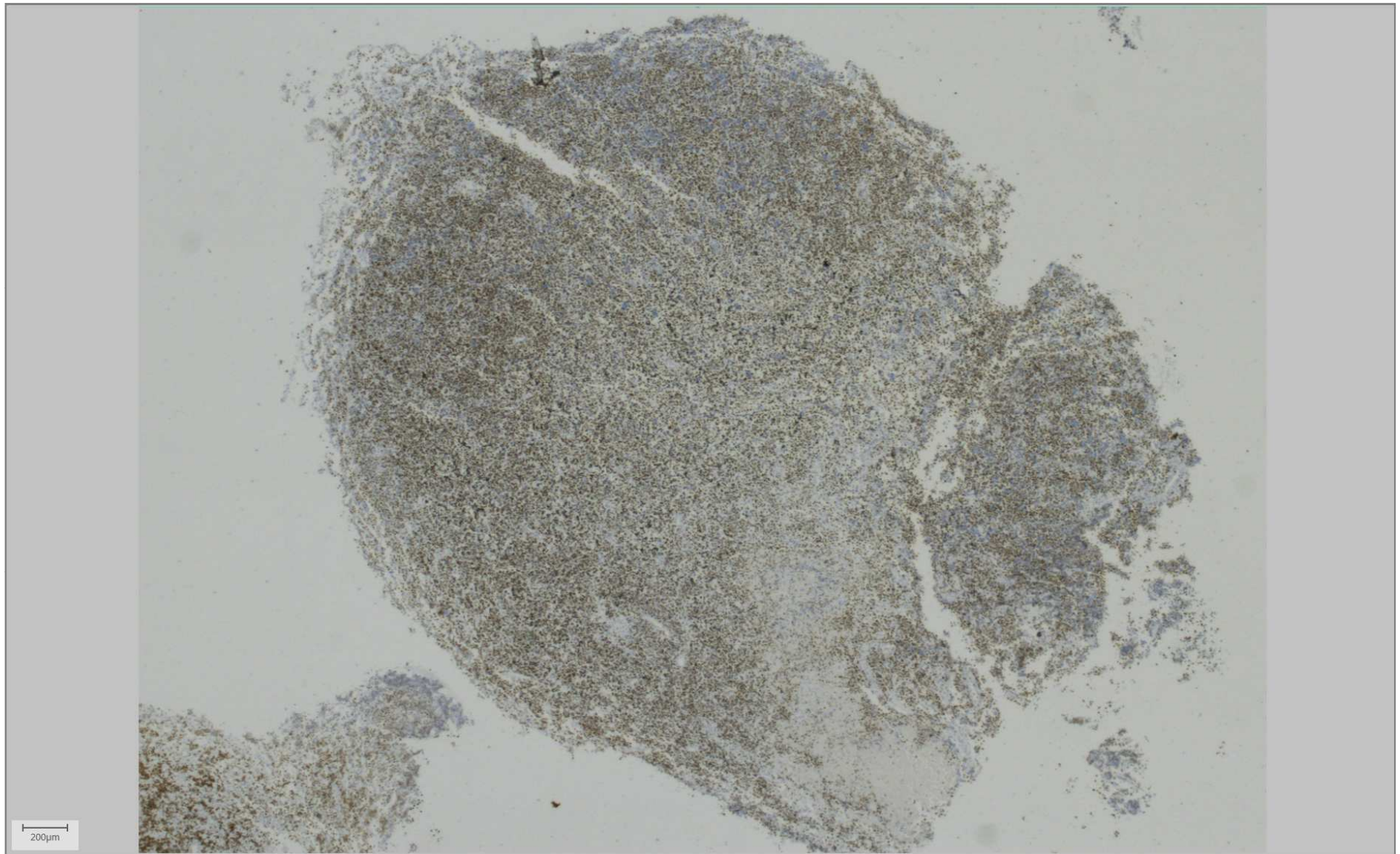
BL1 - HES



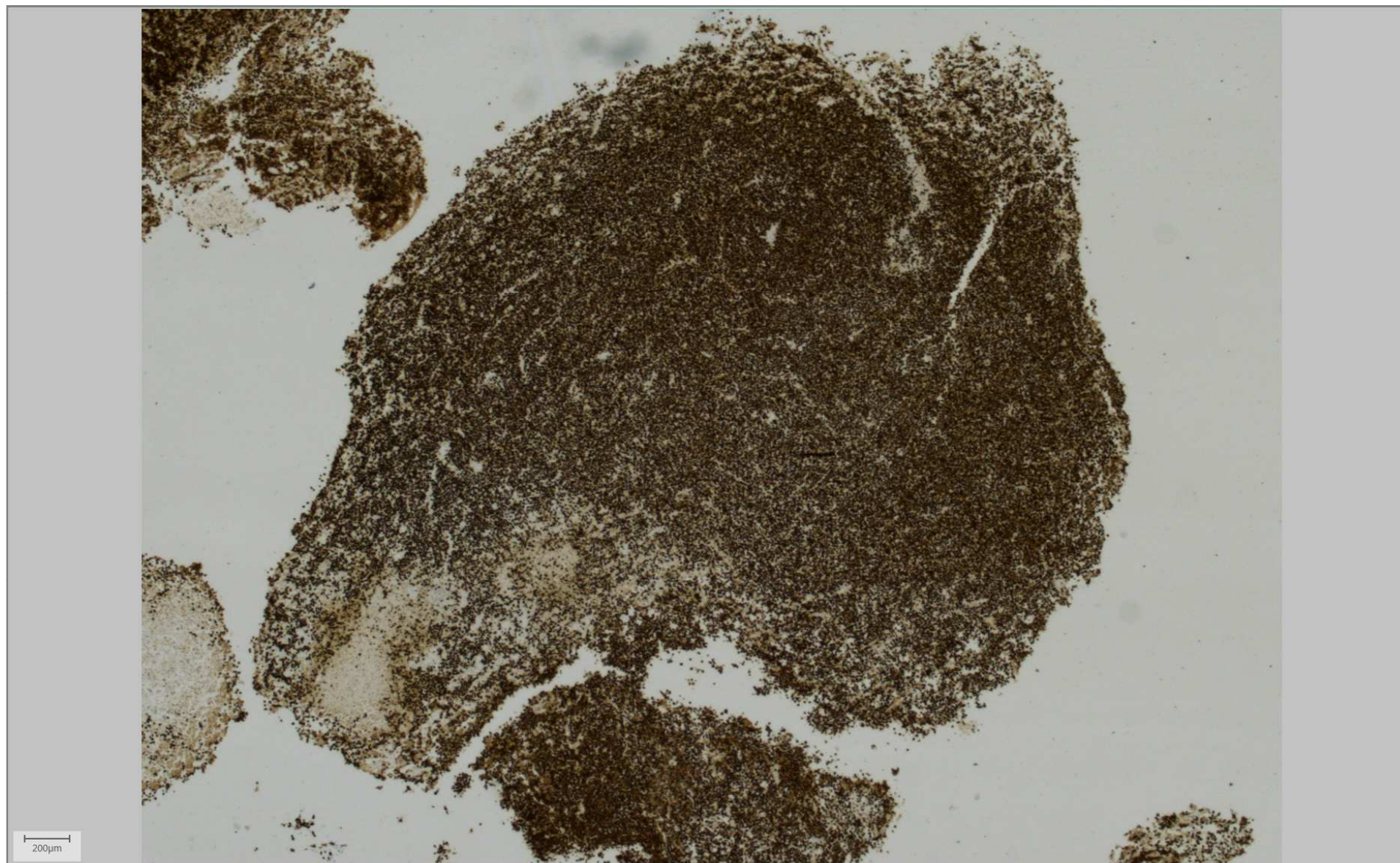
BL 1 - EBER



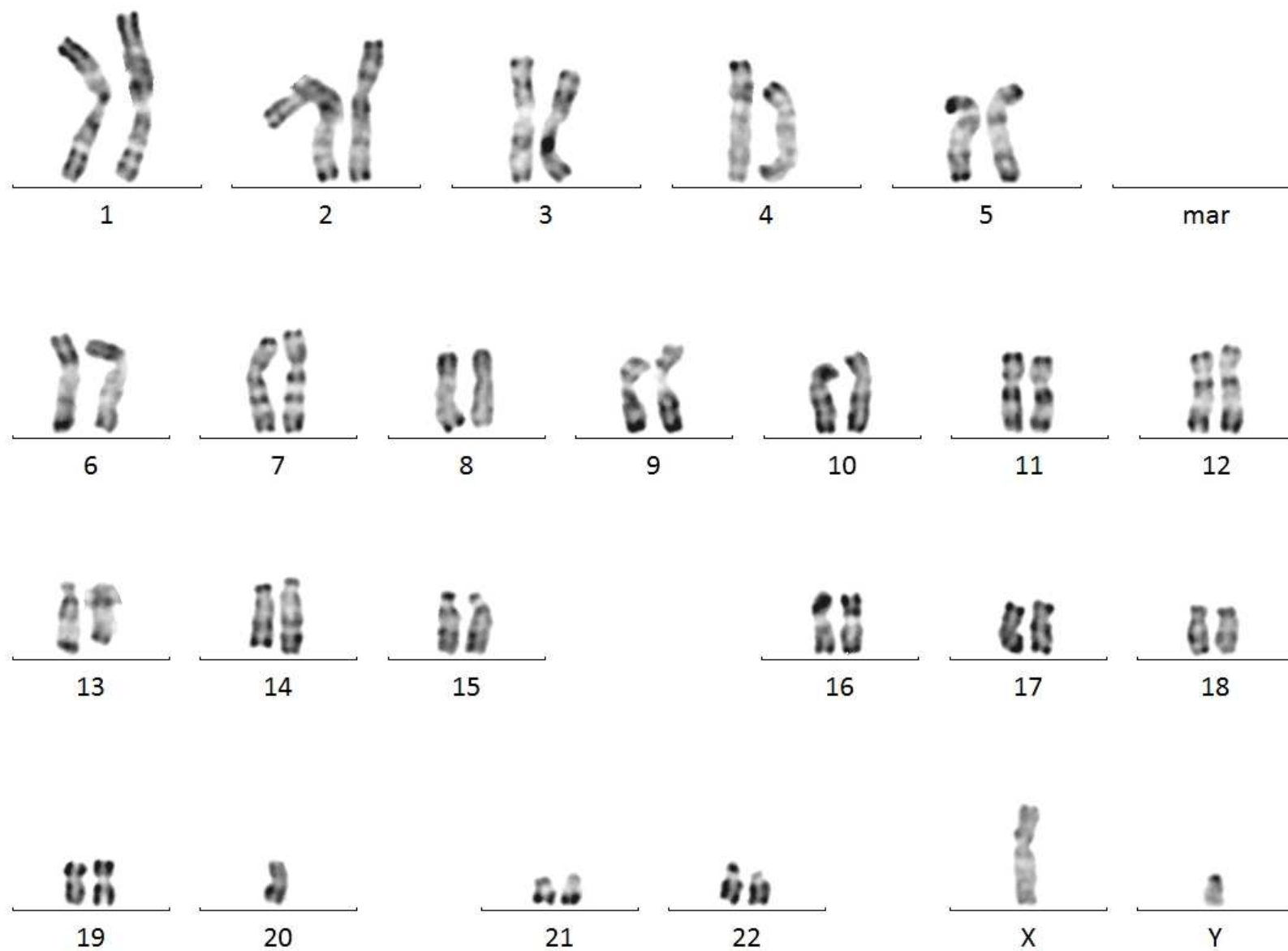
BL1 - MYC



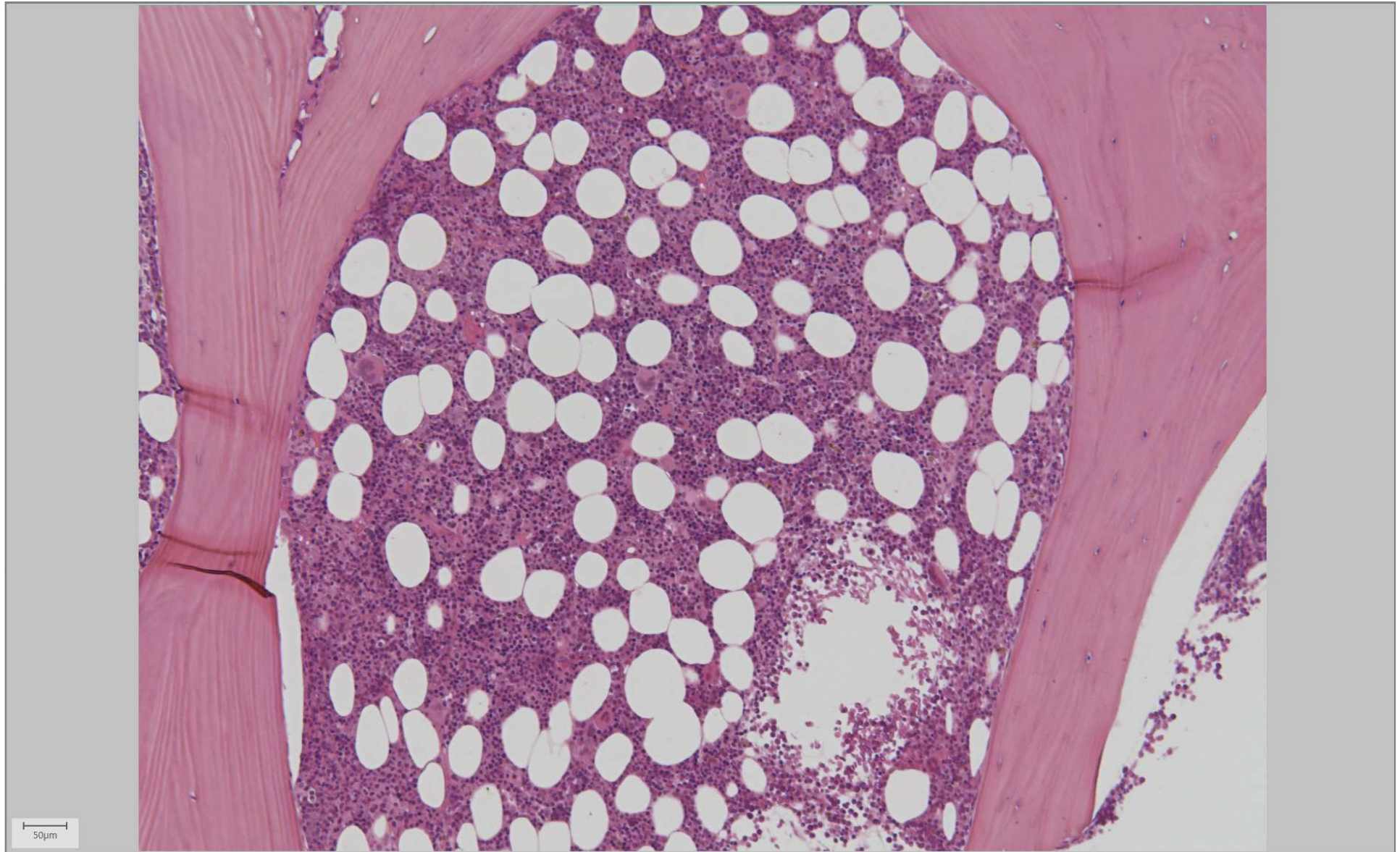
BL1 - Ki67



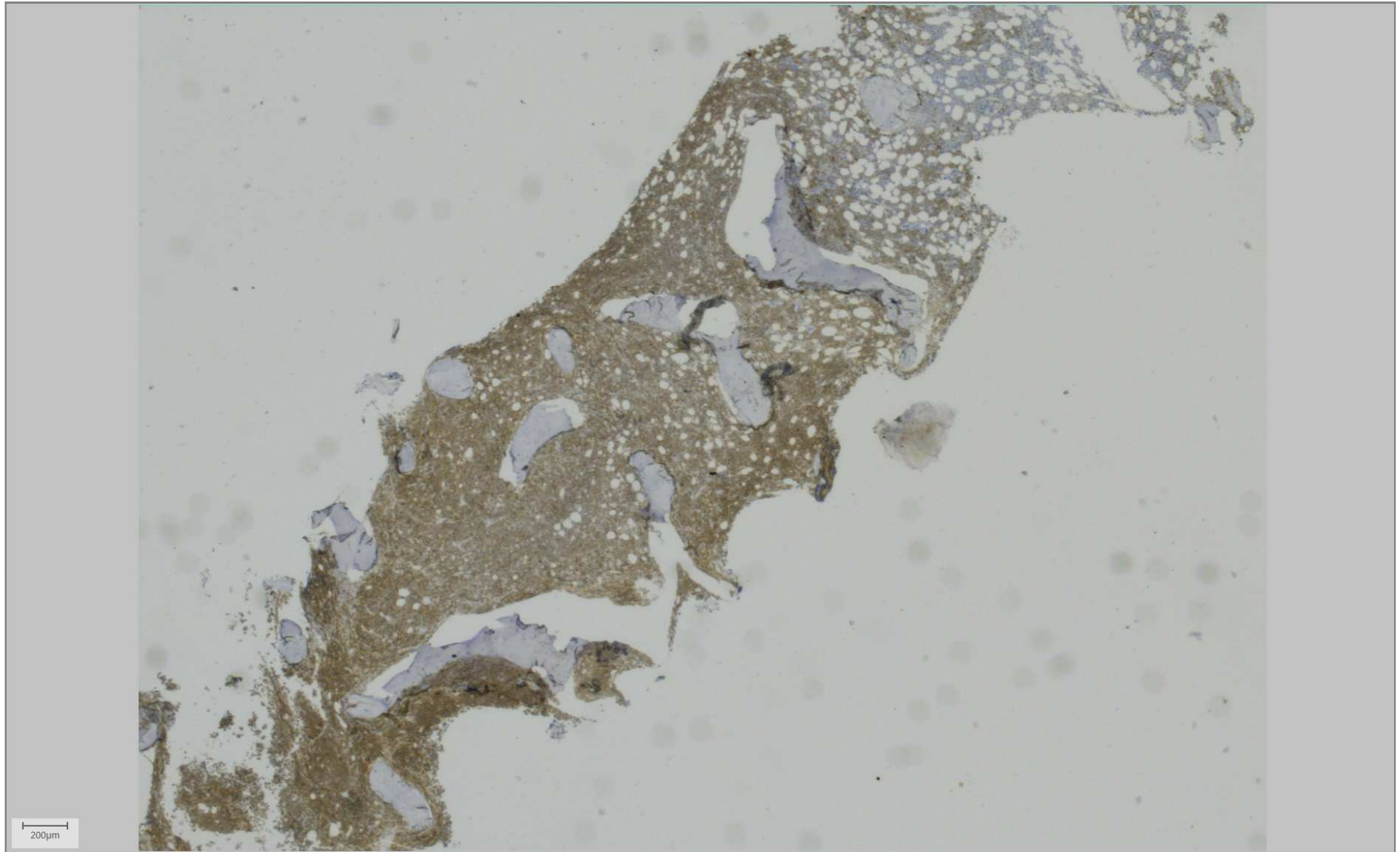
Caryotype sur moelle



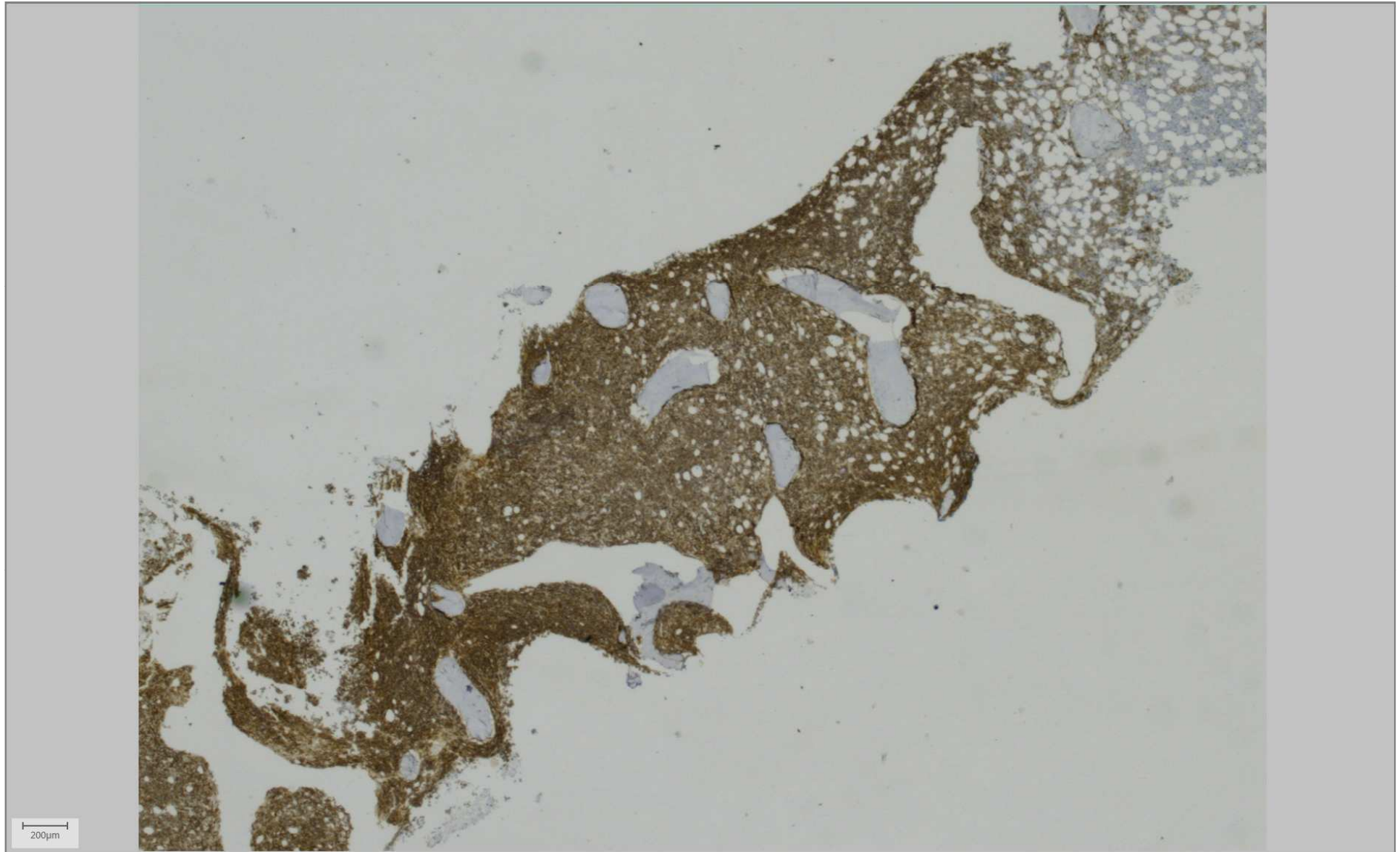
BL2 - HES



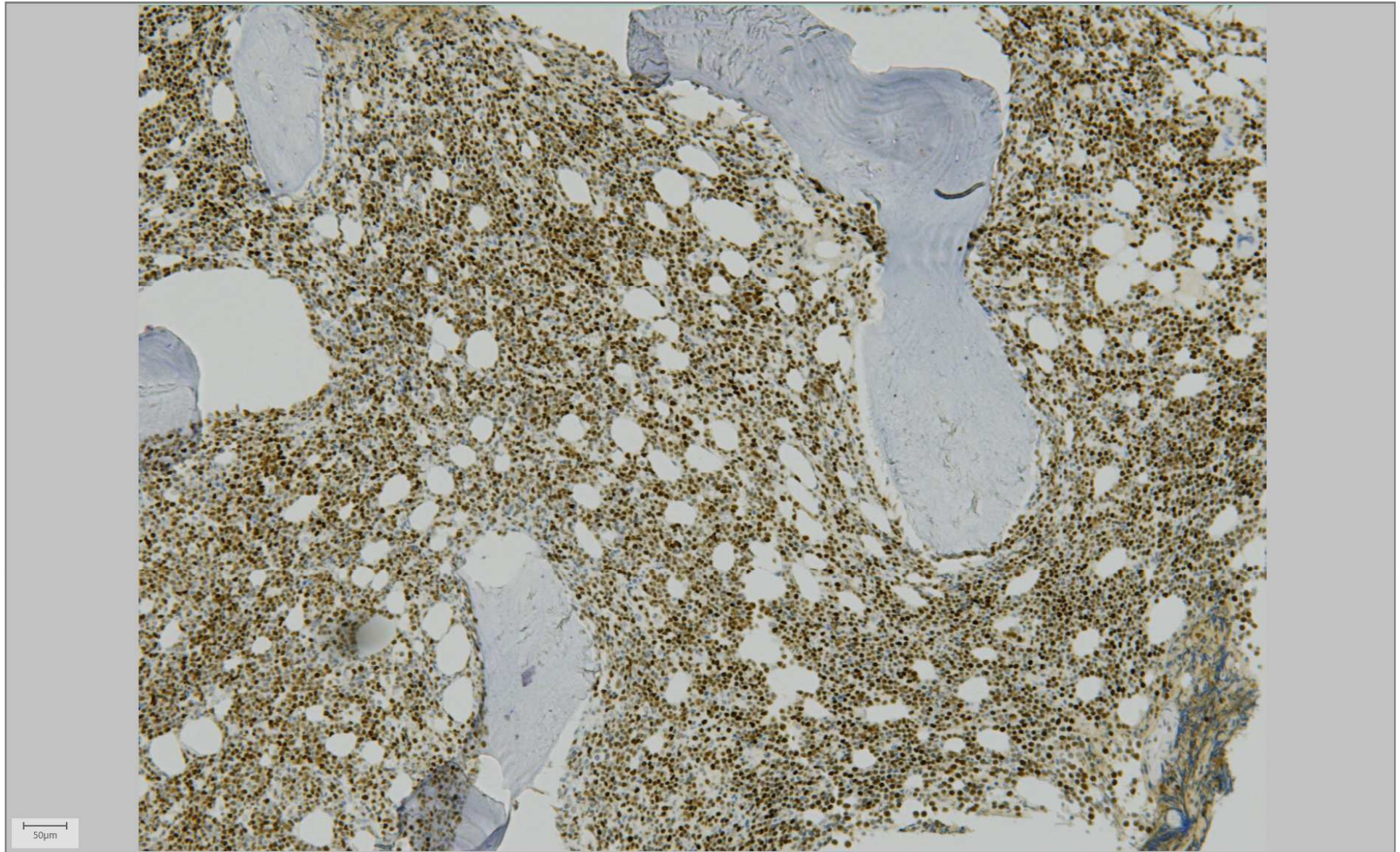
BL2 – CD10



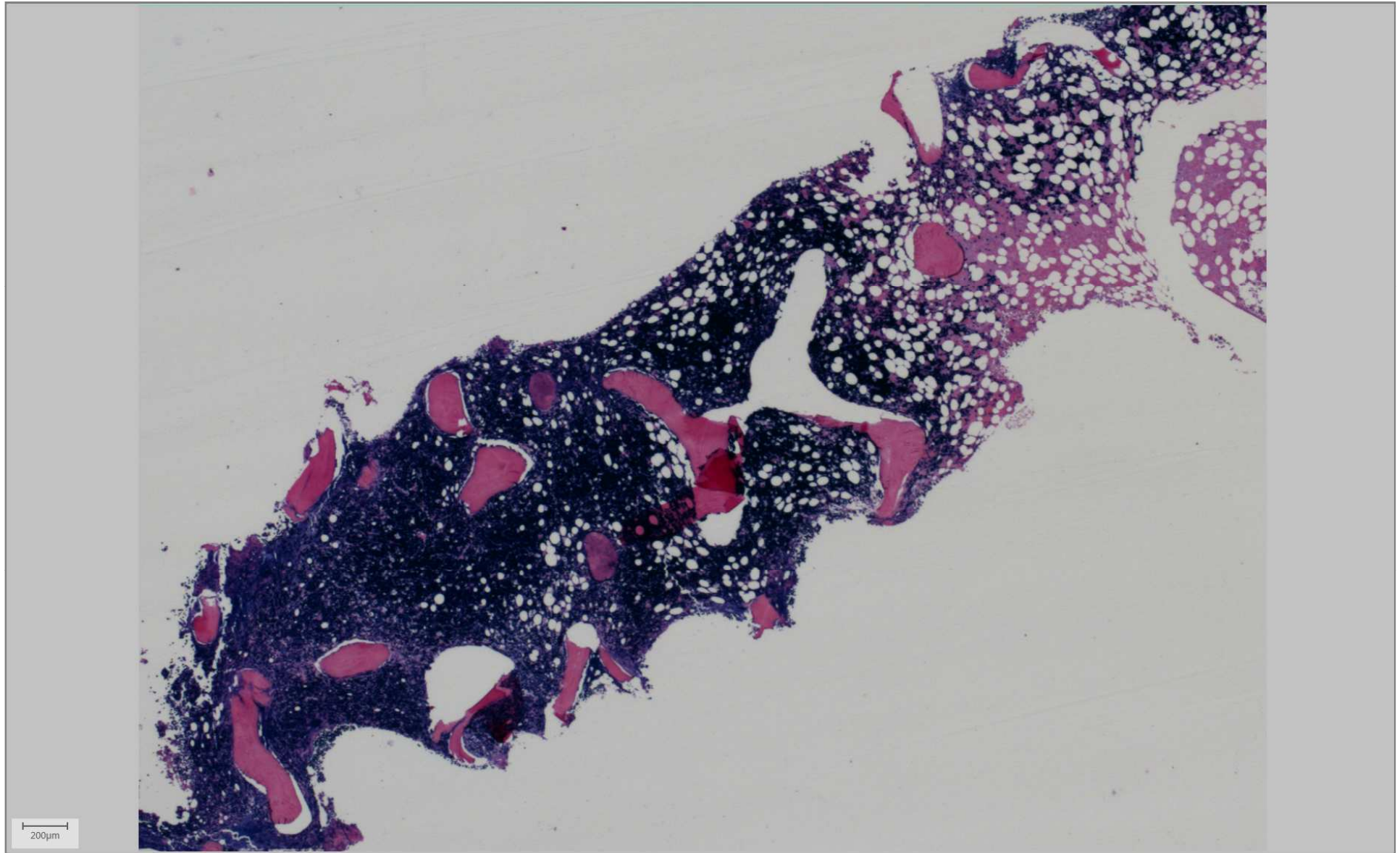
BL2 – CD20



BL2 - MYC

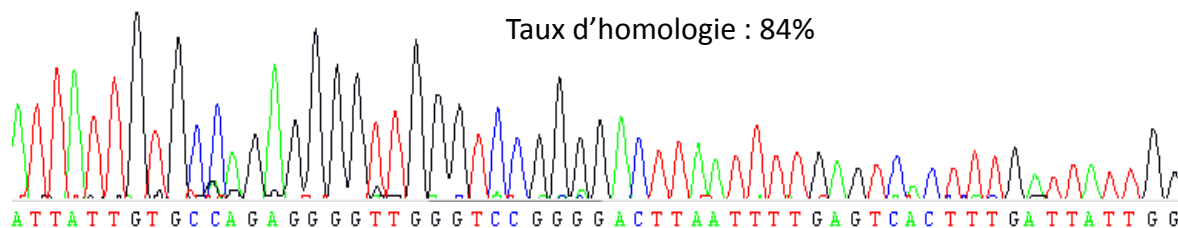


BL2 - EBER



LB1

Taux d'homologie : 84%



IGHV4-30*01

IGHD3-10*01

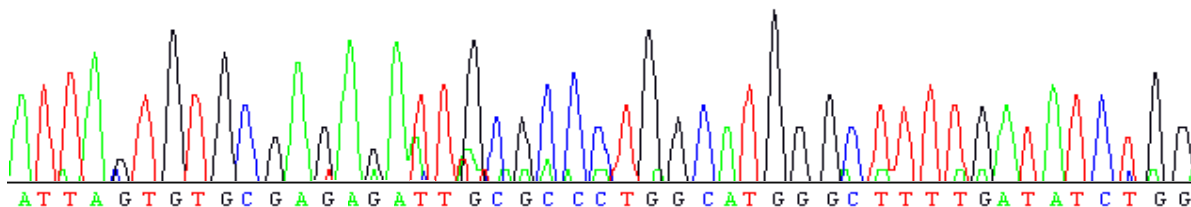
IGHJ4*02

CDR3

CARGVGSGDLILSHFDYW

LB2

Taux d'homologie : 93%



IGHV3-33*01

IGHD2-2*01

IGHJ3*02

CDR3

CARDCALAWAFDIW

EBER	+	+
IGH sequence		
IGH VDJ pattern	IGHV4-30*01/ IGHD3-10*01/ IGHJ4*02	IGHV3-33*01 / IGHD2-2*01 / IGHJ3*02
CDR3 amino acid sequence	CARGVGSGDLILSHFDYW	CARDCALAWAFDIW
Germline homology rate	84%	93%
Cytogenetics	t(8;22)(q24;q11)	t(8;14)(q24;q32)

Table 1. Main biological features of the Burkitt lymphomas (BL)

Tumor features	BL1	BL2
Tissue biopsy	lymph node	bone marrow
Immunohistochemical marker		
CD20	+	+
CD3/CD5	-/-	-/-
Bcl2/Bcl6	-/+	-/+
CD10	-	+
Mum1	-	NA
Ki67 (%+ cells)	98%	NA
C-Myc (%+ cells)	90%	> 90%
TdT	-	-
EBER	+	+
IGH sequence		
IGH VDJ pattern	IGHV4-30*01/IGHD3-10*01/IGHJ4*02	IGHV3-33*01/IGHD2-2*01/IGHJ3*02
CDR3 amino acid sequence	CARGVGSGDLILSHFDYW	CARDCALAWAFDIW
Germline homology rate	84%	93%
Cytogenetics	45, X, -Y, t(8;22)(q24;q11)[11]/46,XY [1]	46, XY , t(8;14)(q24;q32), del(13)(q13q14)[1]/46,XY [1]

Table 1. Main biological features of the Burkitt lymphoma (BL) cases

References	Age at BL2	EBV/HIV status	Time between BL1 and BL2 (y)	BL1/BL2 treatment	Outcome	Clonal distinction
Lister, Blood 2016	28	-/-	15	Chemotherapy / M-CHOP	cured	VDJ
Barriga, Blood 1988	27	+/+	3	M-CHOP/%-CHOP	cured	VDJ
Kojima, Int J Hematol 2015	23	-/-	9	TCCSG NHL B9604 Group B regimen/ R-HyperCYVAD; R-IVAM; ASCT	cured	VDJ
Nguyen, J Pediatr Hematol Oncol 2014	20	-/-	6	COP-COPADEM-CYM/FAB LMB 96 with the addition of rituximab.	cured	VDJ
current case report	27	+/-	2	LMBA02-ASCT / allograft	cured	Cytogenetics, VDJ, exome/targeted sequencing

Table 2. Clonally distinct BL case reports

2 maladies clonales différentes

Etudes moléculaires

WES

NGS panel lymphoïde

Résultats :

BL1 64 variants somatiques acquis

BL2 26 variants somatiques acquis

En particulier

MYC : BL1 T73A exon 2, BL2 T8C exon 1

ID3 : point important de l'oncogénèse des LB, domaine helix-loop-helix

BL1 vaf 44.26%, BL2 46.7%

PI3KCD E1021K dans BL1, mutation GOF (gain de fonction)

- Mutations constitutionnelle PI3KCD E1021K décrite dans syndrome APDS (infections pulmonaires Lymphoproliférations non clonales, infections HSV, maladies inflammatoires)
qq lymphomes mais pas de LB
⇒ Cohorte locale de 29 LB/DLBCL avec tMYC : absence de mutations PI3KCD
- CNV : différents entre BL1 et BL2

Anomalie constitutionnelle ?

Rationnel :

- 1- les 2 LB sont EBV+ => Anomalies des gènes cibles de la réponse immune ? Pas de mutation
- 2- Gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ?

mutation hétérozygote stop-gain dans gène *FANCM* c.5791C>T; p.Arg1931*
pas de perte de copie
mutation détectée aussi chez la sœur du patient

FANCM

membre du core complex de FA

rôle dans la voie fanconi

mutation c.5791C>T non sens induisant des captures d'exons affectant la réparation de l'ADN = facteur de risque cancers du sein familiaux (odd ratio 2.5)

délétion out of frame exon 22

mutation c.5791C>T et cas index

expression de allèle muté et wild type : expressions équivalentes dans les cellules tumorales

Cohorte locale 29 cas BL/DLBCL tMYC : absence de mutation c.5791C>T

Fanconi et cas index

pas de syndrome dysmorphique

pas de signe clinique de fanconi

culture de fibroblastes : pas d'hypersensibilité à la mitomycine

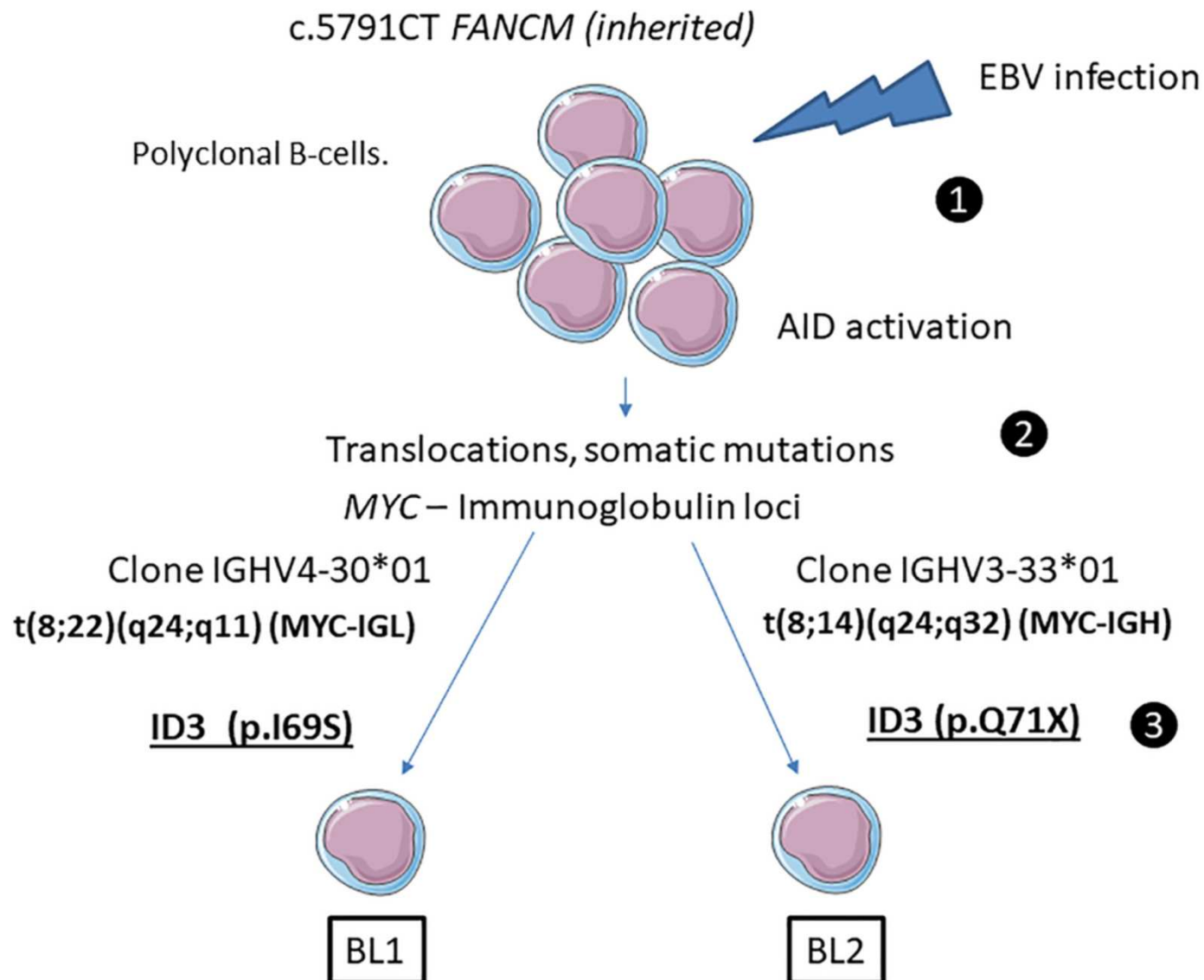
pas de toxicité radio induite

⇒ Pas de diagnostic de Fanconi chez le cas index

⇒ Rôle de c.5791C>T : coïncidence ? Pas de rôle pathogénique ?

Conclusion

Schematic view of the different steps of the lymphomagenesis



merci