



# Lymphomes B

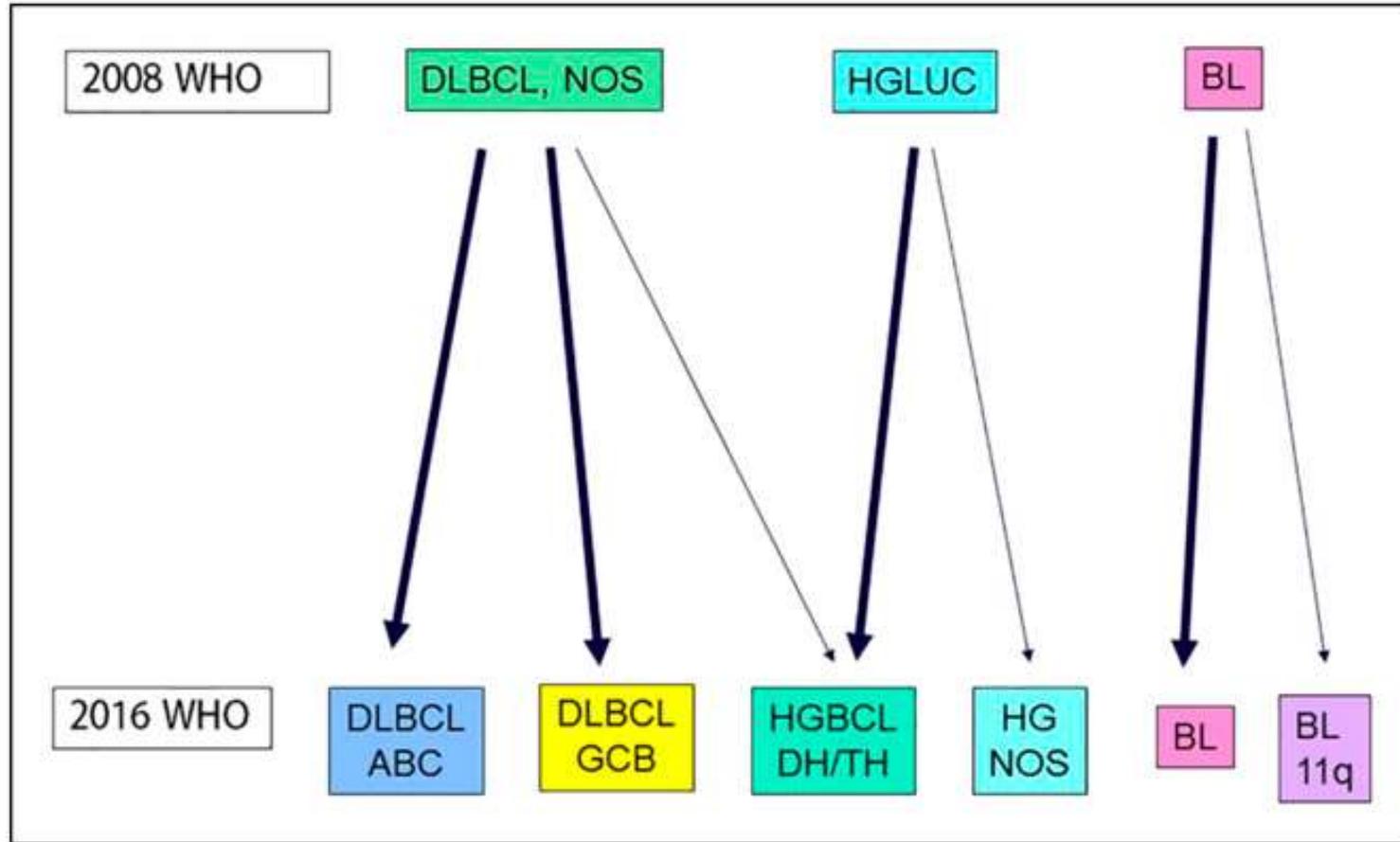
## Actualités cytogénétiques

Christine Lefebvre

GFCH du 5/11/2020

- Lymphome Burkitt-like avec anomalie 11q sans réarrangement *MYC*
- Lymphome B de haut grade double-hit / triple-hit : impact du partenaire de *MYC*
- Lymphome du manteau : dérégulation des cyclines D par insertion cryptique *IGK/IGL*

# Principales modifications de la classification OMS 2016 des lymphomes B agressifs / à grandes cellules



DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules (GCB : centre germinatif, ABC : B activés)

DH/TH : double-hit / triple-hit

HGLUC : lymphome B de haut grade inclassable

HG : haut grade : **blastoïde ou intermédiaire Burkitt/ grandes cellules**

BL : lymphome de Burkitt

# Lymphome Burkitt-like avec anomalie 11q

## Burkitt-like lymphoma with 11q aberration

- New provisional entity that closely resembles Burkitt lymphoma but lacks *MYC* rearrangement and has some other distinctive features.

### Définition :

Lymphome B ressemblant au lymphome de Burkitt

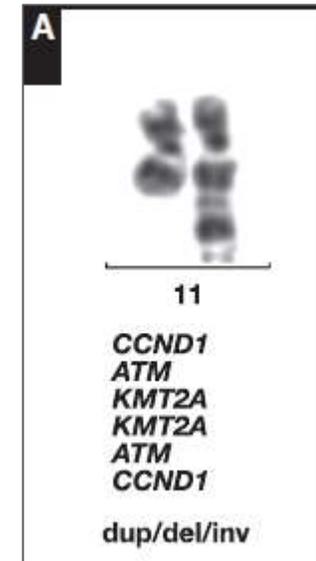
- Cytologie : plus pléomorphe qu'un lymphome de Burkitt,
- Morphologie variable, ciel étoilé, immunohistochimie proche du Burkitt
- Profil d'expression génique proche de celui du Burkitt
- sans réarrangement IG/*MYC*

avec anomalie 11q particulière et précise :

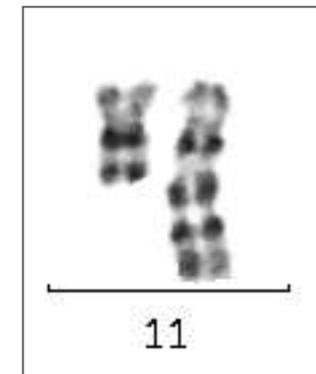
- gain 11q : 11q23.2 – 11q23.3
- associé à une délétion 11q distale : 11q24.1 – 11q25

Image au caryotype de dup inv partielle mais souvent large

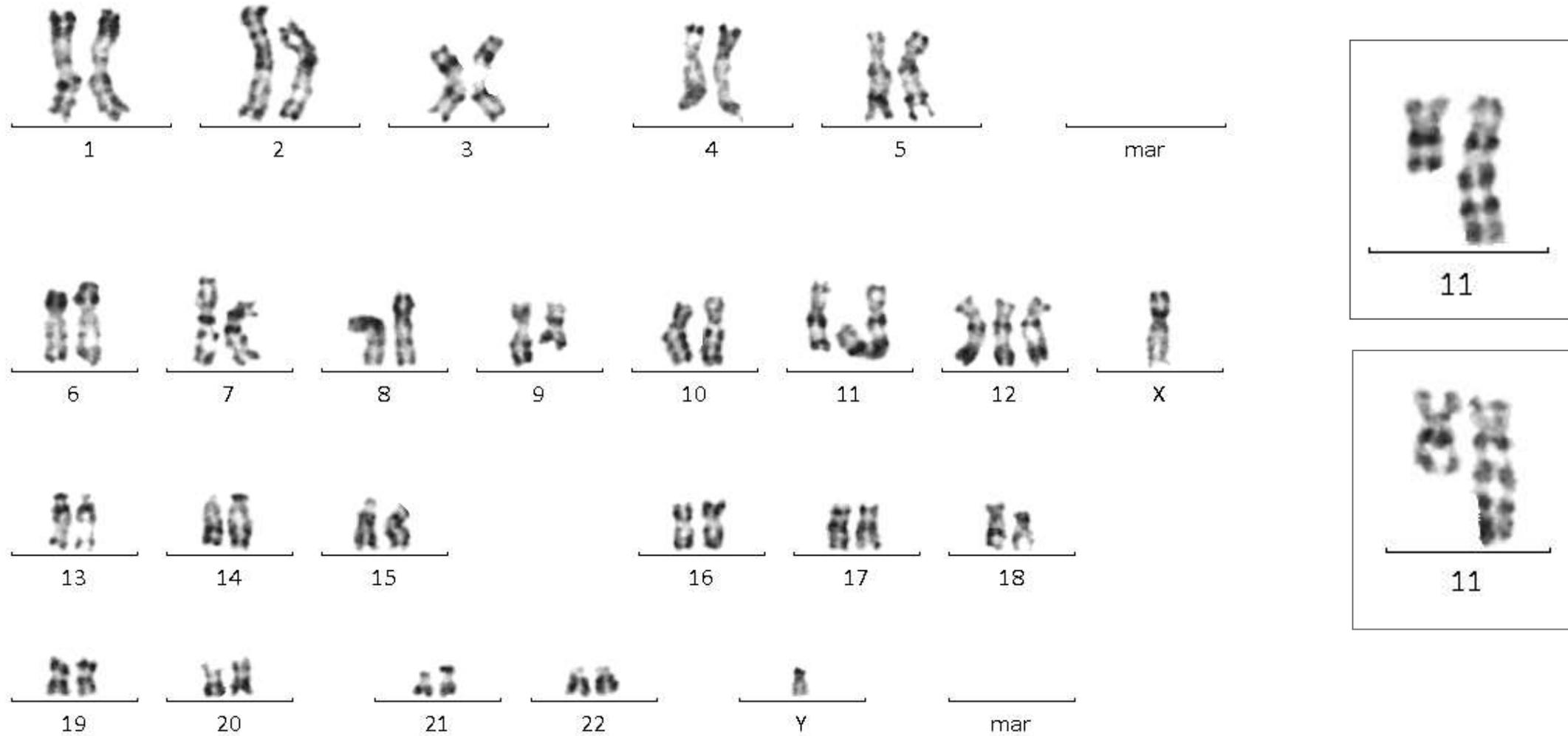
Parfois avec add 11q



*Grygalewicz et al., AJCP, 2018*



Caryotype (culture : direct)

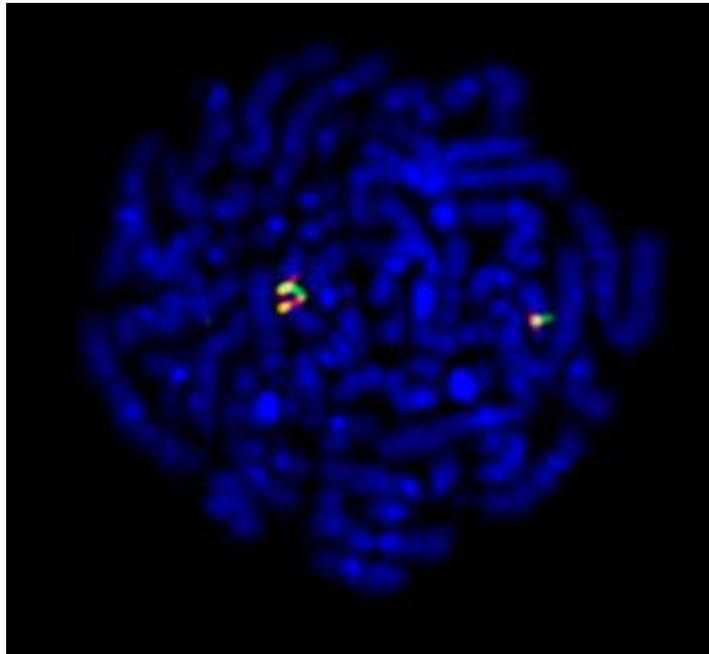


47,XY,del(9)(q?21q?32),der(11)[11pter->11q2?4::11q2?4->11q1?1::?],+12[8]

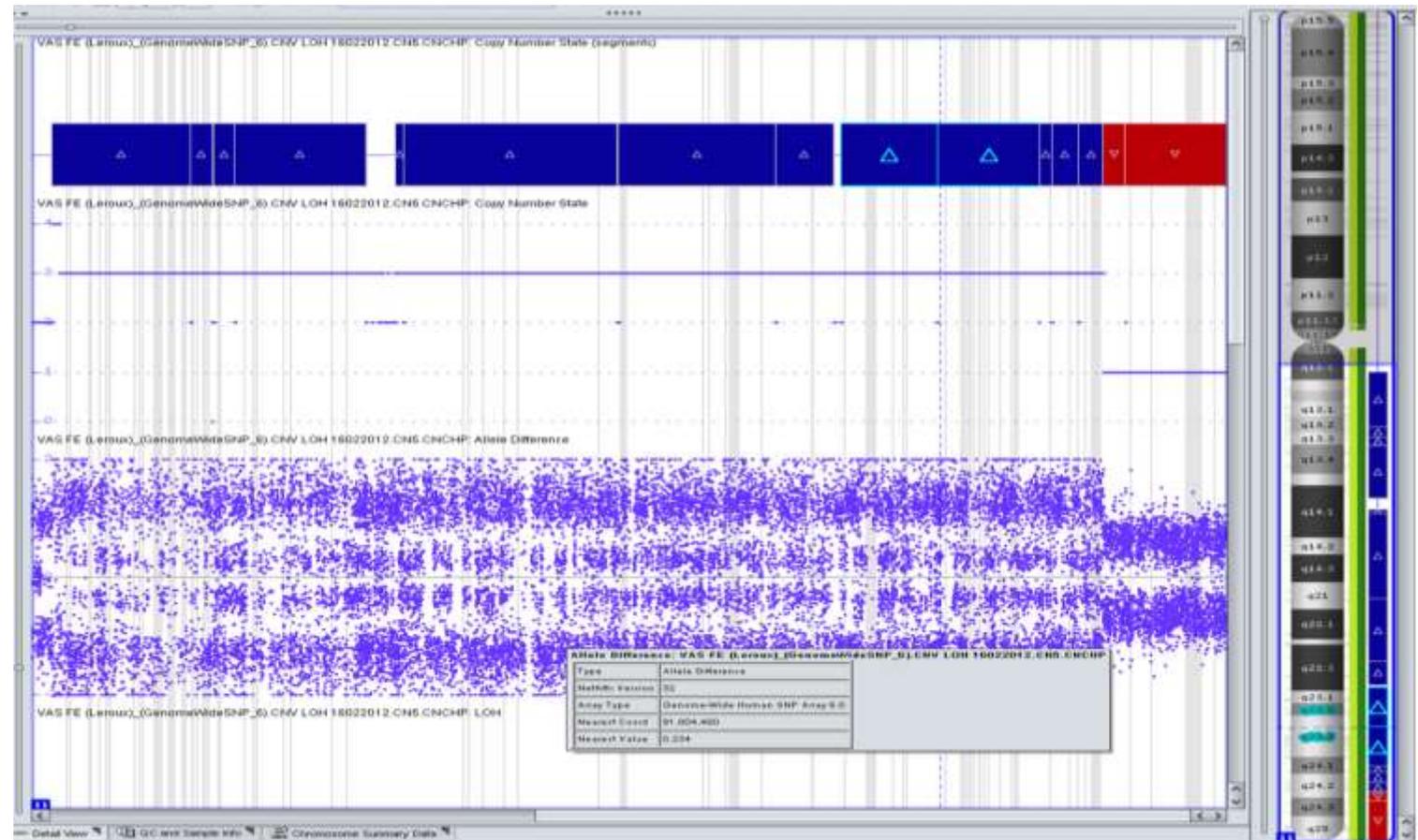
FISH : MYC ba, IGH/MYC : RAS

FISH KMT2A (MLL)

Duplication avec inversion 11q



Array-CGH : focus 11q



47,XY,del(9)(q21q31),der(11)[11pter->11q24::11q24->11q12::7q31->7qter],+12[8]

→ Lymphome B mature Burkitt-like avec anomalie 11q

# Lymphome Burkitt-like avec anomalie 11q

Plusieurs séries décrites

Exclusion des cas avec réarrangement MYC (sonde de séparation MYC, sonde double fusion IGH/MYC voire IGK, IGL), et relecture histologique

n	Age (Sex ratio 2,7:1)	Gg cervical isolé ou nasopharynx	Stade I/II	Sous-type (Hans)	Réponse trt et survie	Référence
12	20 [6-76]	5/12	9/12	GCB	9/10 RC, 1 décès	Salaverria et al., Blood, 2014
11 (< 18 ans)	13,9 [5-17]	6/11	6/11	GCB	OS 2 ans = 100%	Au-Yeung et al., BJH, 2020
11	15 [8-37]	8/11	8/11	GCB	11 RC	Gonzalez-Farre et al., Haematologica, 2019
15 (2 *)	15,5 [4-52]	6/15	NA	GCB	NA	Wagener et al., Blood, 2019
3 *	46, 57 et 66	2/3	2/3	GCB	1 RC, 2 décès	Ferreiro et al., Haematologica, 2015

\* Immunodéficience / post-transplantation

Morphologie : HGBL +++, DLBCL + (composant FL grade 3B), Burkitt atypique / Burkitt-like +

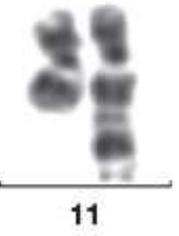
Immunohistochimie : CD20+, CD19+, CD79a+, CD10+, BCL6+, MUM1-, BCL2 très souvent négatif, EBER-, Ki67 > 90%

LMO2 positif dans 40% des cas

MYC : expression variable et plus faible que celle des Burkitt

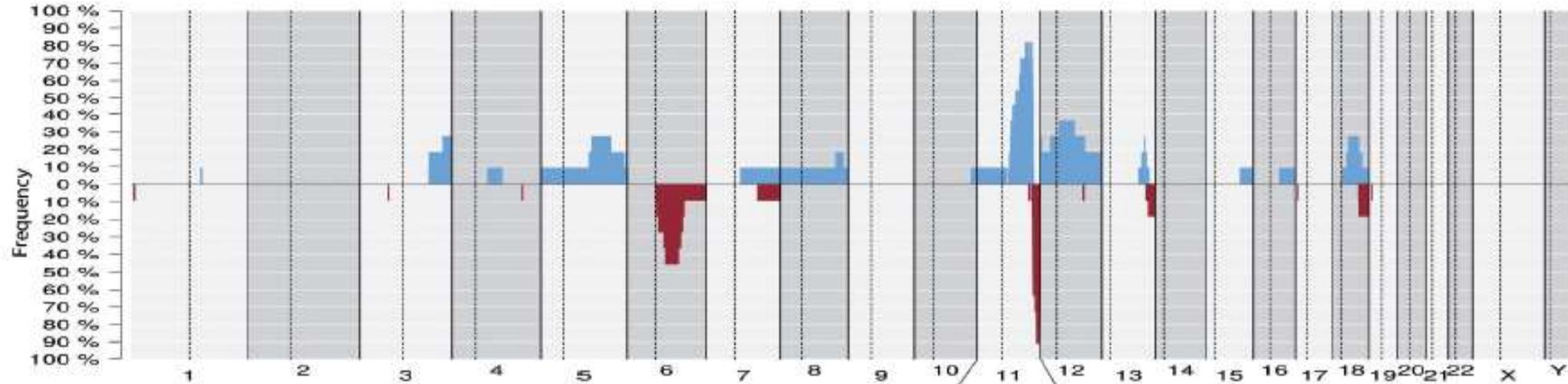
# Présentation cytogénétique

Caryotype : profil gain 11q – délétion 11q  
3 à 5 anomalies dont +12/+12q, del(6q), +5q, +7q, +18q  
Pas de gain 1q  
Absence de réarrangement IG-MYC en FISH  
SNP-a / CGH-a : 6 anomalies

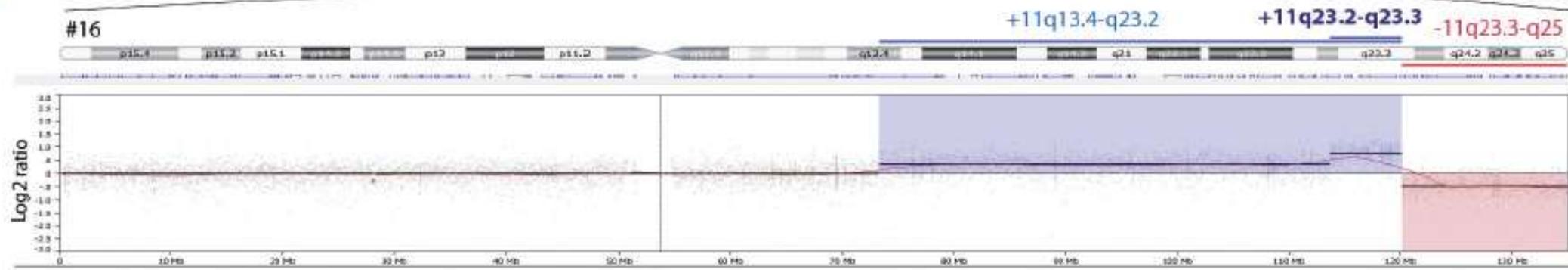


11

A

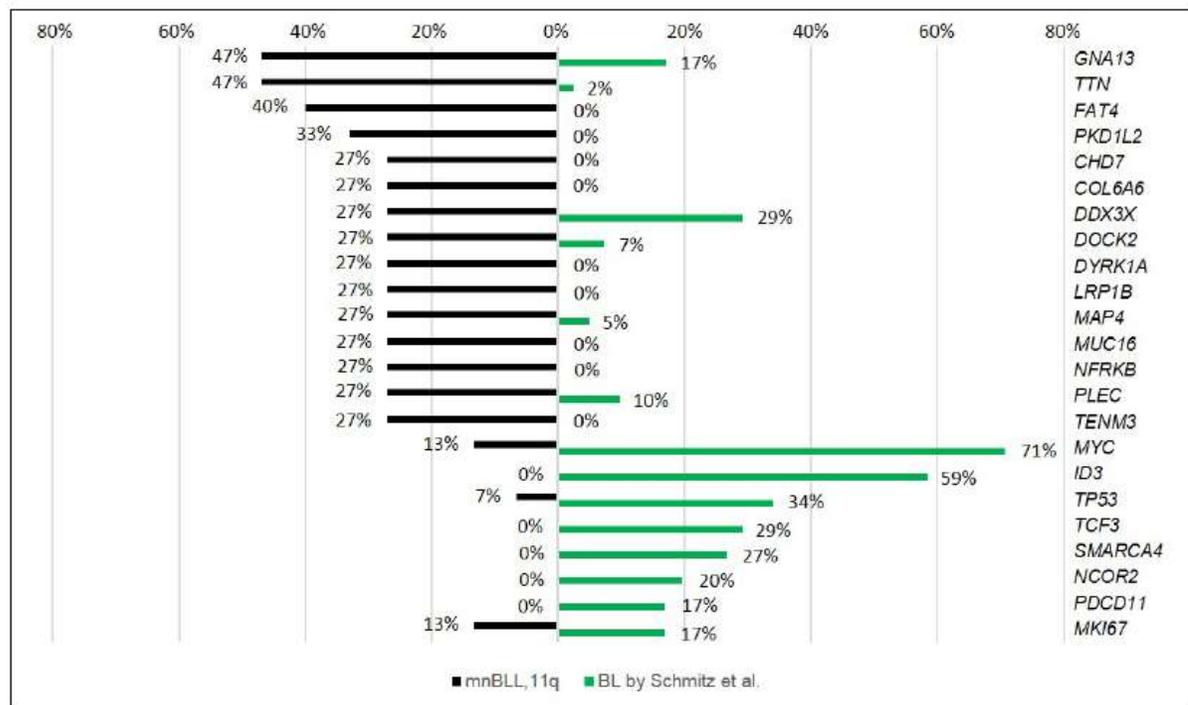


B



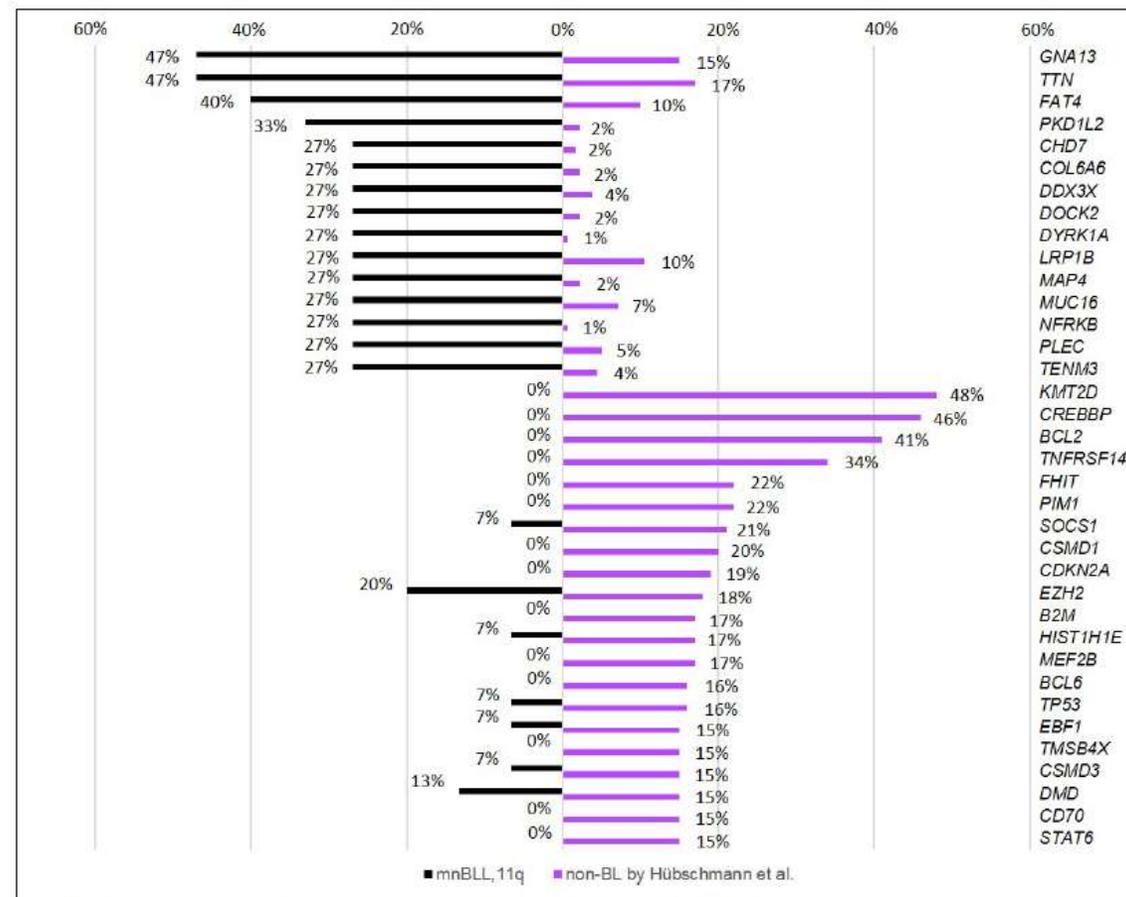
# Paysage mutationnel des lymphomes Burkitt-like avec anomalie 11q : différent des Burkitt, plus proche de celui des DLBCL GCB

## Burkitt-like 11q vs Burkitt classique



Supplemental Figure 2: Comparison of frequently mutated genes in mnBLL, 11q, (black) and BL (green). Included are those genes which were reported by Schmitz et al.<sup>26</sup> to be recurrently mutated in at least 15% of BL cases (N=41 cases, 69.6% younger than 18 years at diagnosis) in the respective study as

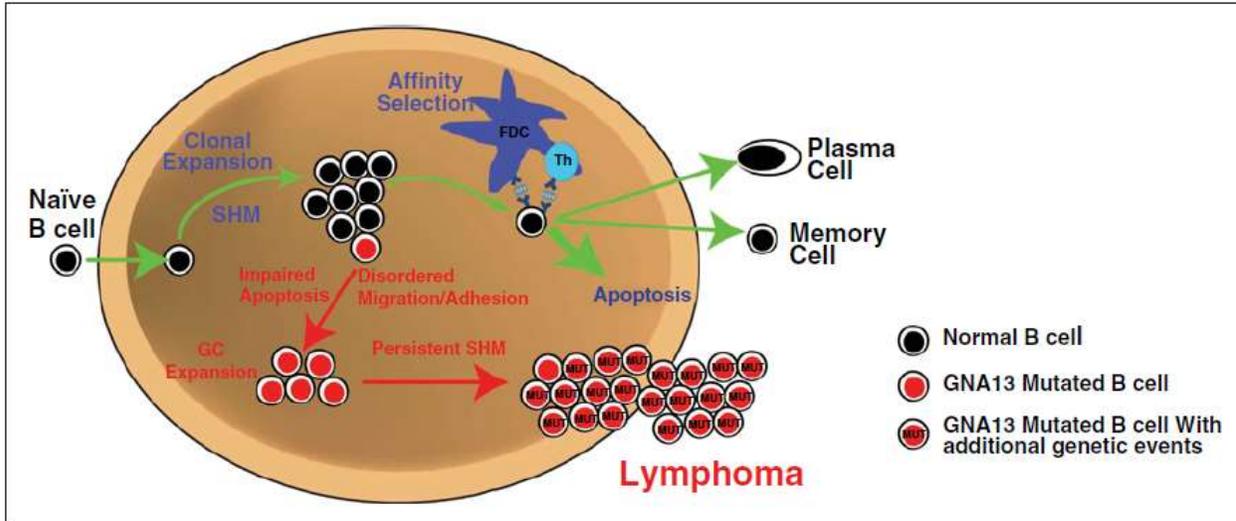
## Burkitt-like 11q vs DLBCL, FL



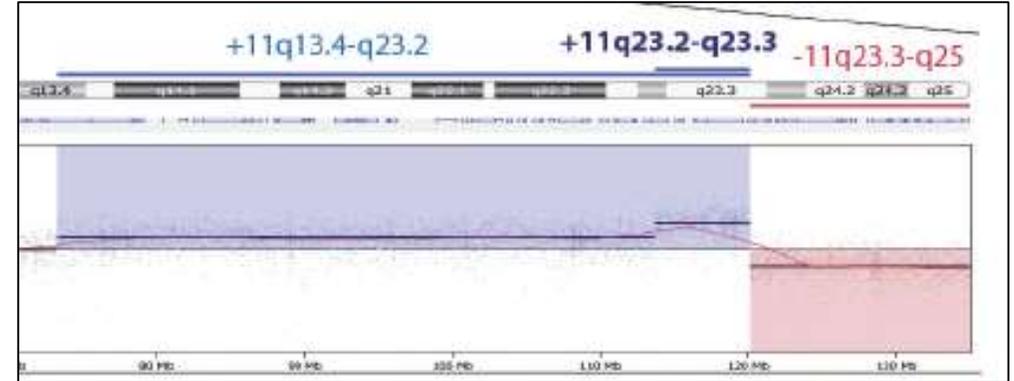
Supplemental Figure 4: Comparison of frequently mutated genes in 15 mnBLL, 11q, cases (black) and 181 non-BL (median age at diagnosis 63 (range 33-89) years) including diffuse-large B cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and FL-DLBCL (violet). Included are those genes which were

# Lymphome Burkitt-like avec anomalie 11q

Mutations GNA13 ~ 1 cas sur 3



Implication des gènes 11q ?



USP2  
CBL  
PAFAH1B2

ETS1  
FLI1  
NFRKB

Mutation dans les DLBCL, les Burkitt, les LF  
Mutation absente des lymphomes B non-GCB  
Inactivation → perte de fonction

ETS 1 : mutation (30%) : rôle inconnu  
NFRKB : 4/15 cas mutation (complexe INO80)

➤ **Le profil gain 11q23.2-q23.3 – del 11q24.3-q25 est-il spécifique à cette entité ?**

Ce profil gain 11q23.2-q23.3 – del11q24.3-q25 est également décrit dans de rares cas de :

- lymphome de Burkitt IG/MYC+
- lymphomes B folliculaires
- lymphomes de haut grade (HGBL) avec réarrangement MYC

*Havelange et al., Cancer Genetics, 2016*

*Bouska et al., Blood, 2014*

Dans cette entité « Burkitt-like avec anomalie 11q » sont inclus des cas avec délétion 11q24-q25 isolée (délétion ETS1 et FLI1), **sans gain 11q**.

➤ **Toutes les anomalies 11q ne sont pas à rattacher à cette entité** « Burkitt-like avec anomalie 11q » :

il existe des anomalies 11q distales, anomalies différentes du profil des Burkitt-Like avec anomalie 11q :

- dans les DLBCL : gain 11q24, incluant ETS1 et FLI1
- dans les PTLD : délétion subtélomériques 11q25, n'impliquant pas ETS1 ni FLI1

*Bonetti et al., Blood, 2013*

# Lymphome B « Burkitt-like » avec anomalie 11q : diagnostic cytogénétique



## Relecture anatomopathologique :

- porte d'entrée : morphologie HGBL, Burkitt-like/atypique, DLBCL
- de sous-type GCB
- sans réarrangement IG-MYC
- avec index de prolifération élevé (>90%)
- surtout si < 40 ans ou PTLD

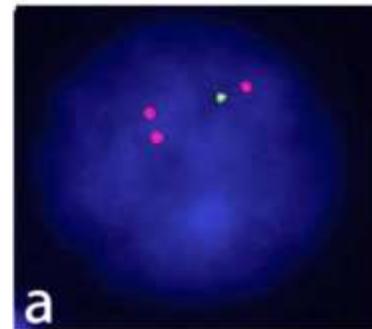
FISH « indirecte » : KMT2A (MLL) → gain 11q23.3

FISH ciblée sur le profil :

RP11-414G21 (gain 11q23.3)

RP11-629A20 (del 11q24.3)

+/- D11Z1 aqua



*Ferreiro et al., Haematologica, 2015*

FISH : 1 sonde commerciale

**SNP-array ou CGH-array pour confirmer le profil gain 11q23.2-q23.3 - délétion 11q24.3-q25**

# Lymphome B de haut grade Burkitt-like avec anomalie 11q

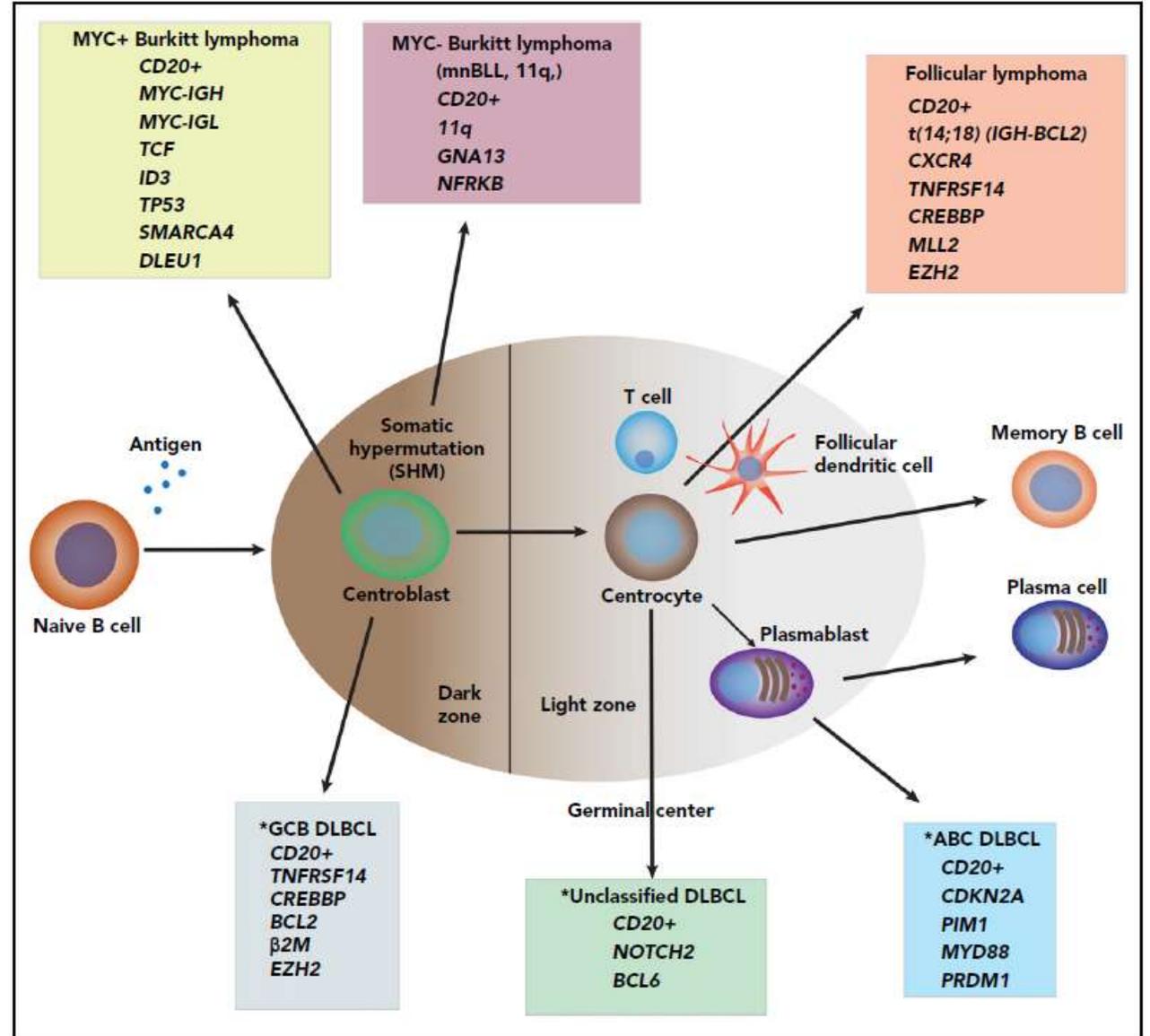
Entité provisoire de la classification OMS 2016

Entité à part entière ? dénomination ?

Sous-type de DLBCL-GCB ?

Pronostic excellent pour les formes pédiatriques: lié à l'âge ? le stade ?

En pédiatrie, désescalade thérapeutique ?



# Lymphome B de haut grade double-hit / triple-hit

**Haut-grades :**  
**définition purement**  
**morphologique :**  
Blastoïde ou  
Intermédiaire BL/DLBCL

Double hit :  
MYC r / BCL2 r  
MYC r / BCL6 r

Triple hit :  
MYC r / BCL2 r / BCL6 r

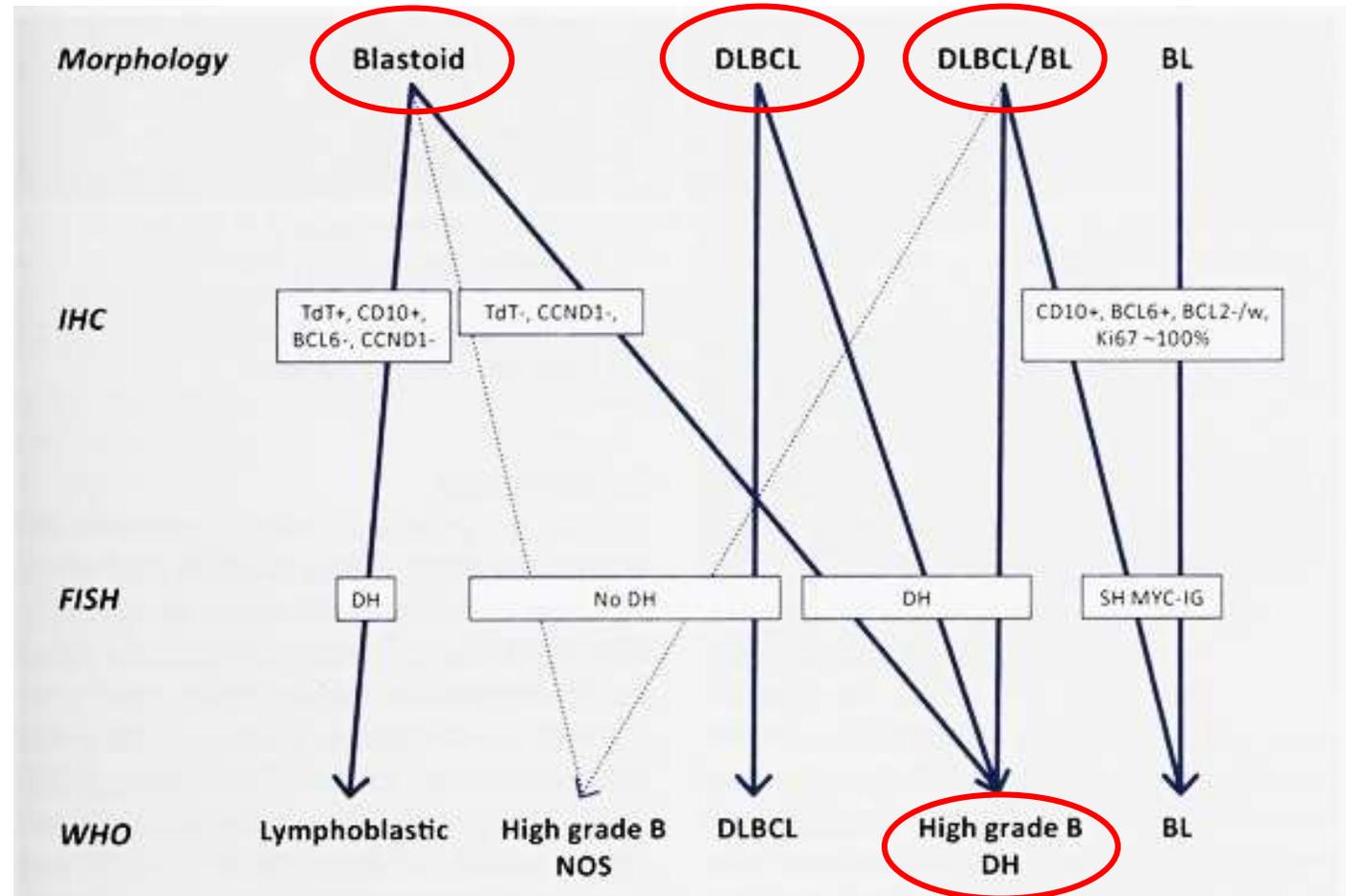


Fig.13.163 Diagnostic algorithm useful in the differential diagnosis of the high-grade B-cell lymphomas. This

## Lymphome B de haut grade double-hit / triple-hit

Nouvelle entité de l'OMS 2016 : impact pronostique décrit comme péjoratif  
Réarrangement IG/MYC : impact pronostique défavorable ?

### Oui

Johnson et al., Blood, 2009

Pedersen et al., Eur J Hematol, 2012

**Copie-Bergman et al., Blood, 2015**

...

### Non

Aukema et al., Haematologica, 2014

Li et al., Oncotarget, 2016

Paith et al. Haematologica, 2018

...

● ● ● LYMPHOID NEOPLASIA

Comment on Copie-Bergman et al, page 2466

***MYC* in DLBCL: partners matter**

Elias Campo UNIVERSITY OF BARCELONA

# Prognostic Significance of *MYC* Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium

Andreas Rosenwald, MD<sup>1</sup>; Susanne Bens, MD<sup>2</sup>; Ranjana Advani, MD<sup>3</sup>; Sharon Barrans, PhD<sup>4</sup>; Christiane Copie-Bergman, PhD<sup>5</sup>;

n = 2383 DLBCL (**haut grade non inclus**)

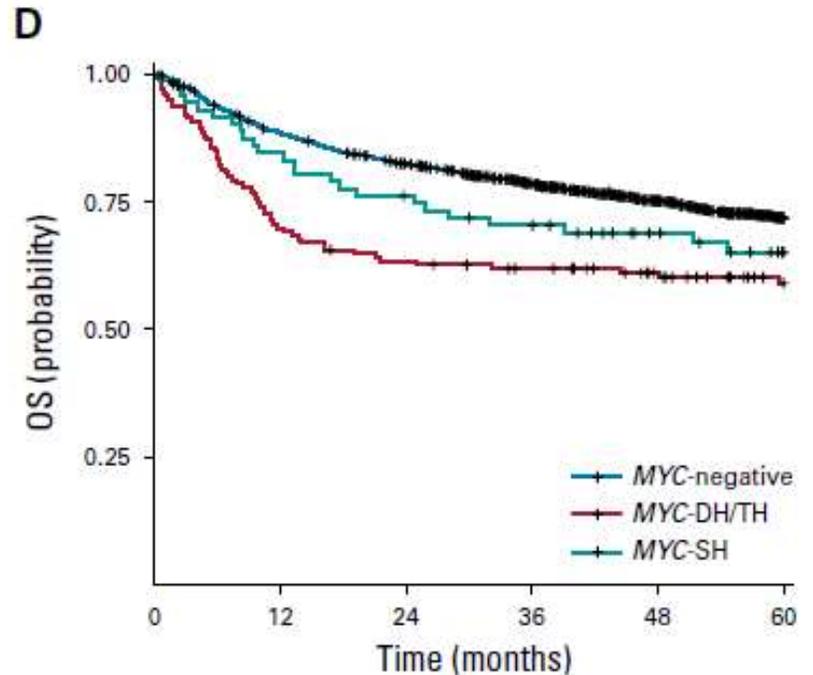
**MYC réa** : 11% (264) dont :

MYC SH : 34%

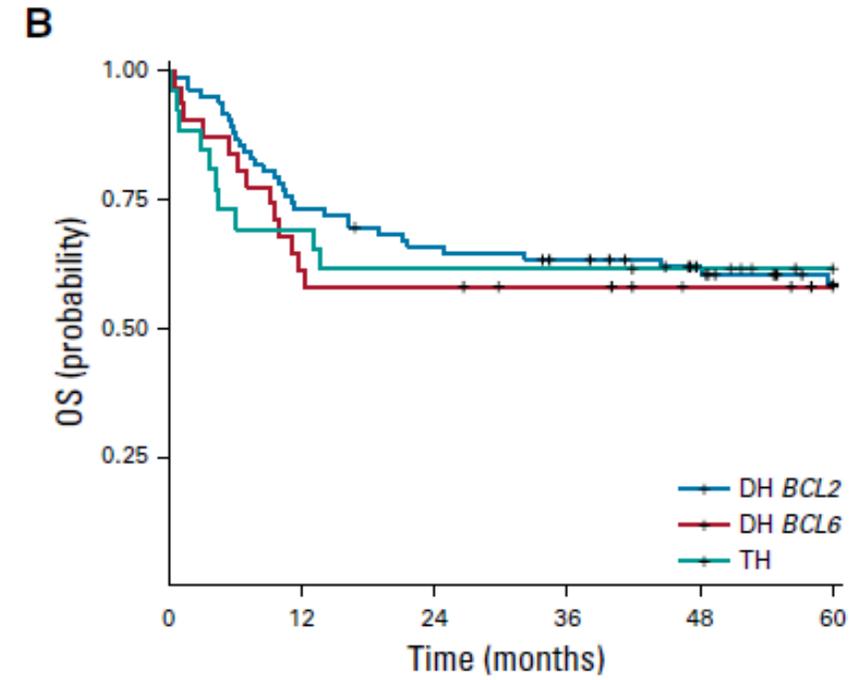
MYC DH *BCL2*/MYC : 39%

MYC DH *BCL6*/MYC : 15%

et MYC TH : 12%

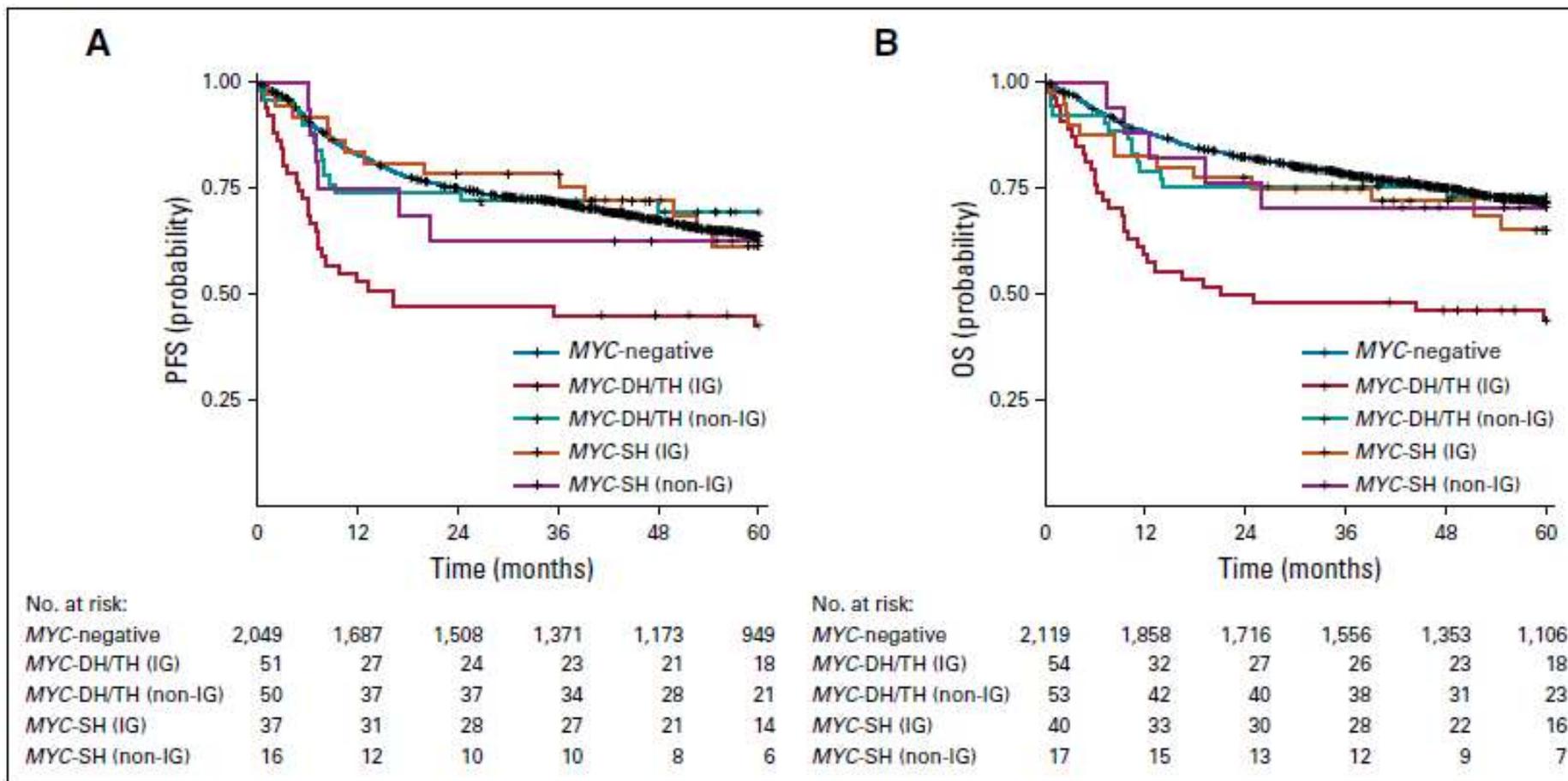


No. at risk:	0	12	24	36	48	60
MYC-negative	2,119	1,858	1,716	1,556	1,353	1,106
MYC-DH/TH	139	97	87	81	69	54
MYC-SH	72	60	53	48	38	29



No. at risk:	0	12	24	36	48	60
DH <i>BCL2</i>	82	60	53	49	41	32
DH <i>BCL6</i>	31	19	18	16	13	11
TH	26	18	16	16	15	11

## Impact pronostique défavorable des DLBCL DH de type IG/MYC



**FIG 4.** Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS) for patients with diffuse large B-cell lymphoma without *MYC* rearrangement (*MYC*-negative), patients with *MYC* single hit (SH; immunoglobulin [IG]), *MYC*-SH (non-IG), *MYC* double hit/triple hit (DH/TH; IG), or *MYC*-DH/TH (non-IG).

# Lymphome B de haut grade double-hit / triple-hit

## Pronostic sombre :

Réarrangement de type IG-MYC dans les DLBCL

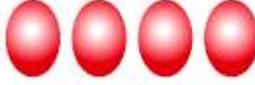
Ou DH-TH avec morphologie blastoïde ou intermédiaire

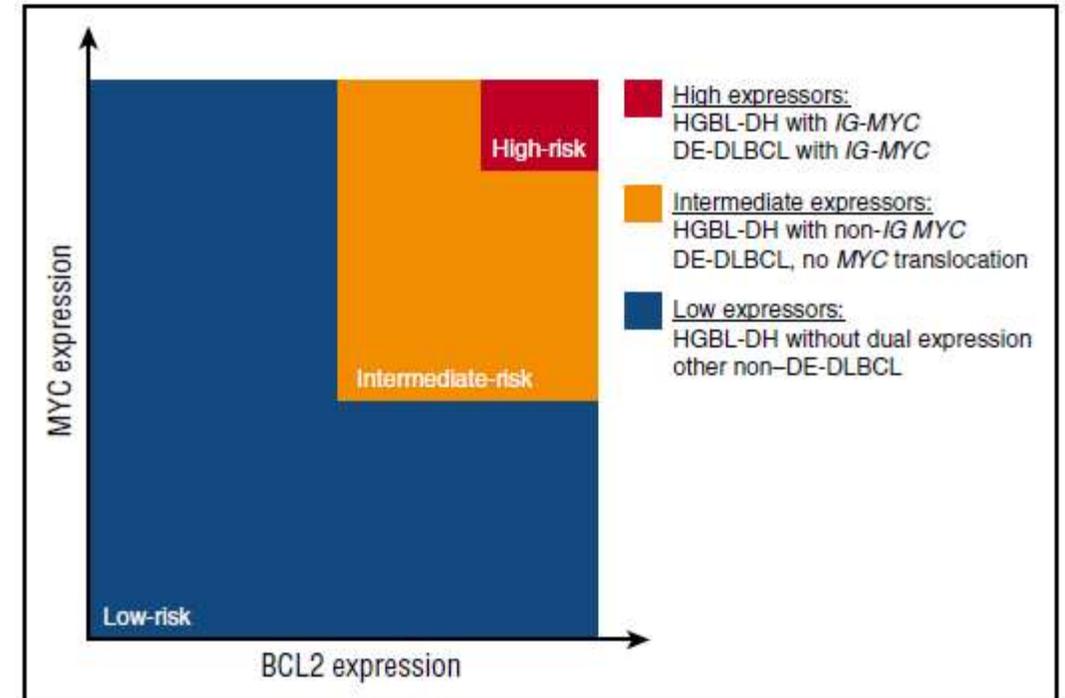
## Conséquences des réarrangements MYC : expression variable de la protéine MYC

Partenaire IG vs non-IG, mutation MYC

Régulation transcriptionnelle (BCR), micro ARN, ...

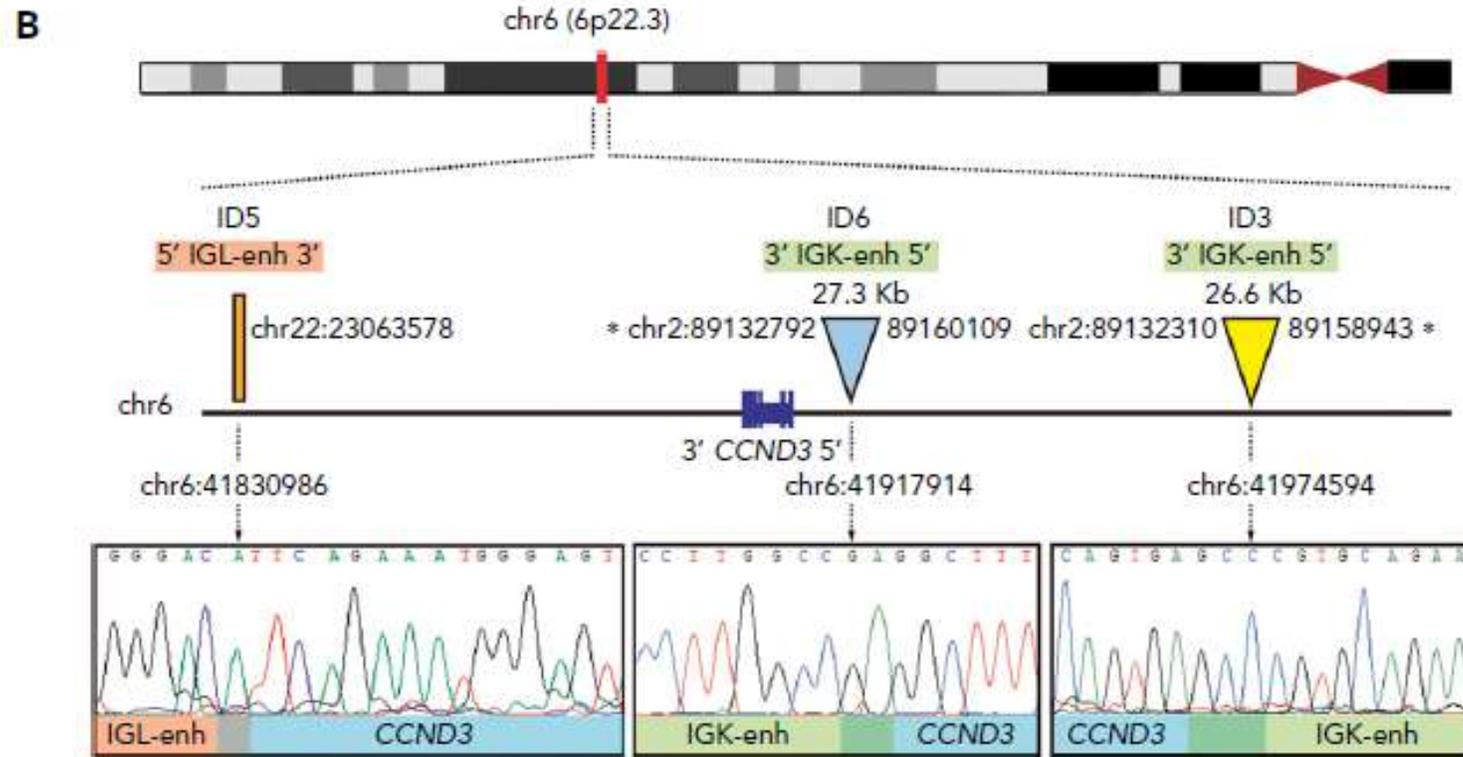
## Impact de la coexpression des protéines BCL2 et MYC (BCL6 et MYC) : double / triple exposeurs

Genomic Alteration	mRNA Expression	Protein Expression
<b>Translocation</b> <i>IG-MYC</i> 		
<b>Non IG-MYC</b> 		
<b>IG-MYC and MYC mutation</b>  (T58, F138)		
<b>IG-MYC and MYC mutation</b>  (other)		

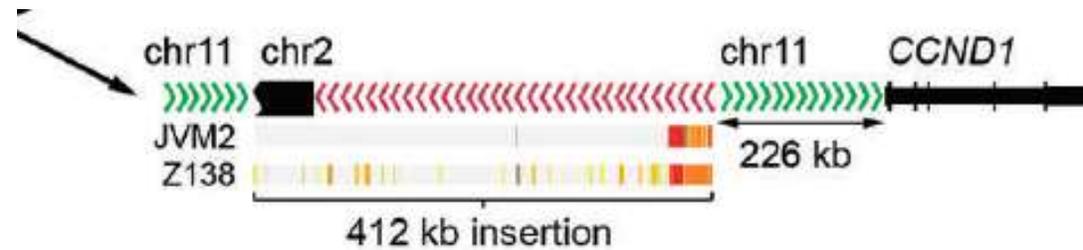


LYMPHOID NEOPLASIA

*CCND2* and *CCND3* hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1<sup>-</sup> mantle cell lymphoma

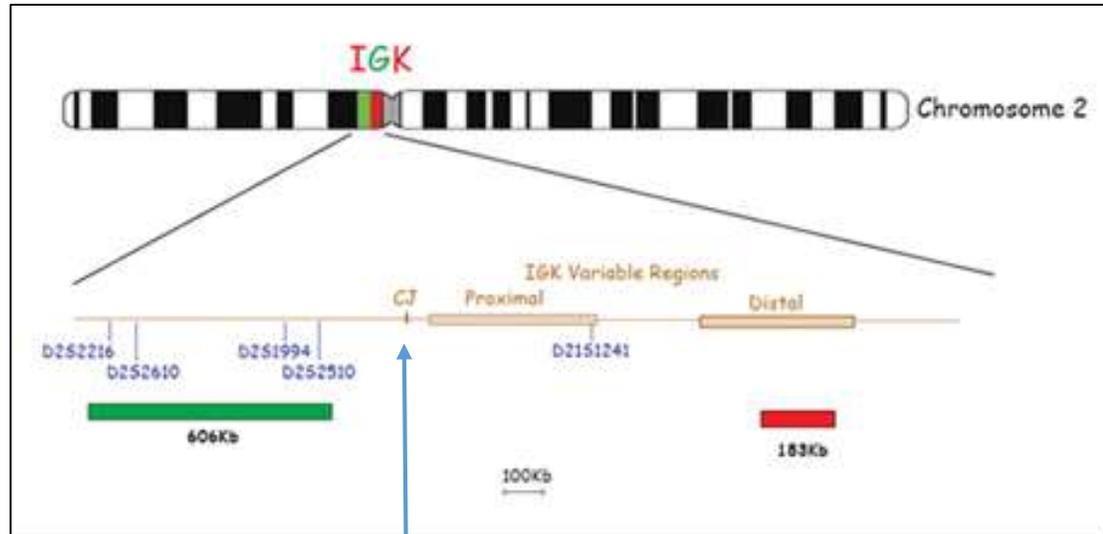


# Cryptic insertions of the immunoglobulin light chain enhancer region near *CCND1* in t(11;14)-negative mantle cell lymphoma



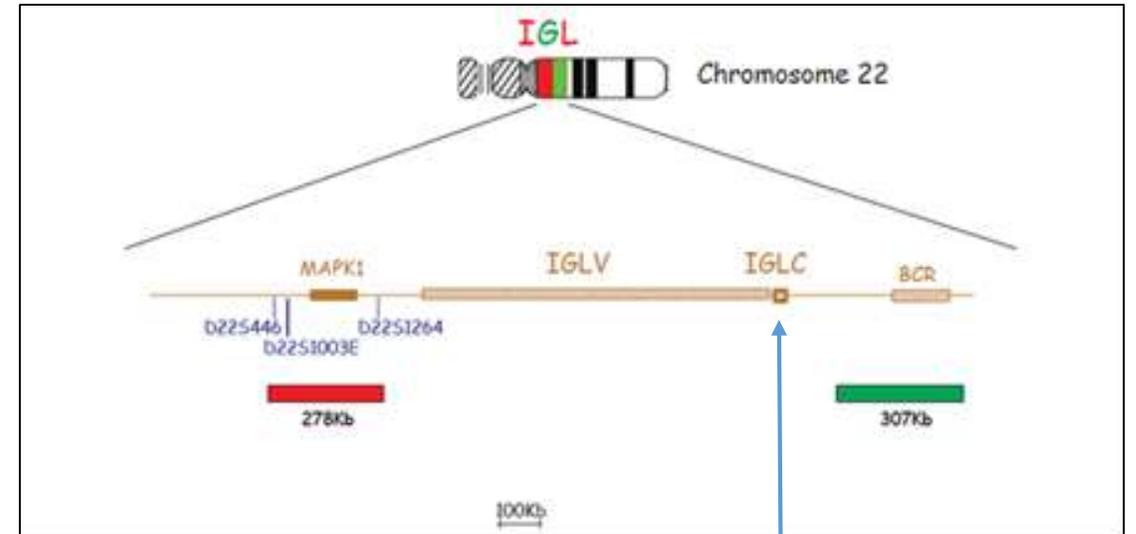
# Sondes FISH IGK et IGL

Les sondes commerciales de séparation IGK et IGL ne couvrent pas les enhancers



iEk et 3'Ek

RP11-1134E24  
RP11-15J7



Enhancer IGL

RP11-729G4





Diffuse large B-cell lymphoma, NOS

## Révision de la classification WHO Blood, 2016

- Distinction of GCB versus ABC/non-GC type required with use of immunohistochemical algorithm acceptable, may affect therapy.
- Co-expression of MYC and BCL2 considered new prognostic marker (double expressor lymphoma)
- Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.

Burkitt-like lymphoma with 11q aberration

- New provisional entity that closely resembles Burkitt lymphoma but lacks *MYC* rearrangement and has some other distinctive features.

High grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* translocations

- New category for all 'double/triple hit' lymphomas other than FL or lymphoblastic lymphomas.

High grade B-cell lymphoma, NOS

- Together with the new category for the 'double/triple hit' lymphomas, replaces the 2008 category of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BCLU).
- Includes blastoid-appearing large B-cell lymphomas and cases lacking *MYC* and *BCL2* or *BCL6* translocations that would formerly have been called BCLU.