Apport du profilage génomique extensif dans le diagnostic et le suivi des lymphomes

2023 22 au 24 novembre CARREFOUR PATHOLOGIE

GUIBERT C. [1], TOURNIER B. [1,2], ROSSI C. [3], TARRIS G. [1], LHUILLIER S. [1,2], ROBERT P. [3], CHEVREUX S. [3], BASTIE J-N. [3], AUBRIOT-LORTON M-H. [3] CASASNOVAS O. [3], CHAPUSOT C. [1,2], MARTIN L. [1,2]

[1] Service de Pathologie, [2] Plateforme Inca de Génétique des cancers, [3] Service d'Hématologie Clinique, CHU DIJON, FRANCE

INTRODUCTION

Le diagnostic de lymphome est **complexe** et se base désormais de plus en plus sur des **caractéristiques histomoléculaires**.

Pour de nombreuses entités, les données **moléculaires** (mutations, réarrangements) couplées à la **morphologie** et à l'**immunophénotype** permettent de poser un diagnostic **précis**, indispensable à une prise en charge adaptée et au **traitement optimal** des patients.

Dans ce travail préliminaire, nous avons évalué l'**intérêt d'un panel de profilage génomique extensif** (CGP) pour le diagnostic, le suivi et le traitement des lymphomes.

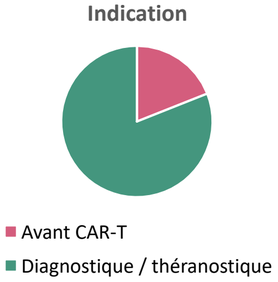
MATERIEL & METHODES

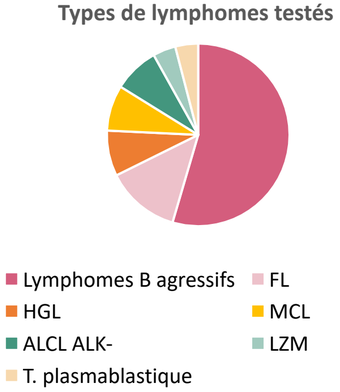
Nous avons inclus les lymphomes de diagnostic difficile et/ou nécessitant une confirmation moléculaire et les lymphomes avant traitement par CAR-T cells.

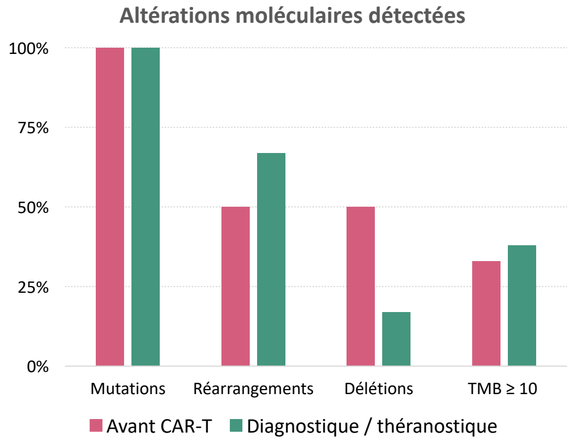
Le panel **FoundationOne@Heme®** (Roche) séquence l'**ADN** de l'ensemble des régions **codantes** de **406 gènes**, d'une sélection de **régions introniques de 31 gènes** impliqués dans des réarrangements et l'**ARN** de **265 gènes** fréquemment réarrangés dans les hémopathies.

Après l'envoi d'un ou plusieurs bloc(s) et de la lame HES correspondante, la technique a été réalisée sur la **plateforme Roche** à Penzberg en **Allemagne**. Le séquençage a été effectué sur Novaseq (Illumina).

Les résultats moléculaires reçus ont ensuite été corrélés aux données morphologiques et à l'immunophénotype, dans un compte-rendu complémentaire.







RESULTATS

Depuis mai 2023, **32 cas** ont été testés.
Le **délai moyen de rendu** était de **12 jours** (extrêmes : 7-28 jours).
L'analyse n'était pas contributive pour 2 cas (ADN insuffisant ou cause inexpliquée).
5 cas n'ont pas pu être testés en raison d'un **matériel insuffisant.**

Les indications des **30 cas** contributifs étaient :

1) **Bilan avant CAR-T cells** : **n=5** (1 lymphome du manteau, 4 lymphomes à grandes cellules B)
2) **Diagnostique / théranostique** (**n=25** dont 23 primo-diagnostics et 2 rechutes / progressions) avec :
   - ✓ 13 lymphomes B agressifs (DLBCL ou inclassable)
   - ✓ 2 lymphomes de haut grade
   - ✓ 3 lymphomes folliculaires (1 grade 3A et 2 diffus CD23+)
   - ✓ 2 lymphomes du manteau (CD10+ et/ou Bcl6+)
   - ✓ 1 lymphome de bas grade CD5- à différenciation plasmocytaire
   - ✓ 2 lymphomes T (ALK- et EATL)
   - ✓ 1 tumeur plasmablastique

Le panel CGP a montré :

- ✓ Des **mutations** dans **100%** des cas, dont **3 germinales** *(MUTYH, CHECK2, MSH2)*
- ✓ Des **réarrangements** dans **19 cas** (6 au diagnostic, 3 avant CAR-T cells), impliquant notamment les gènes *BCL2*, *BCL6*, *CNND1* et *TP63*
- ✓ Des **délétions** pour **8 cas** (4 au diagnostic, 4 avant CAR-T cells) intéressant le plus souvent les gènes ***CDKN2A/B,*** associée à une mutation *TP53* dans 1 cas
- ✓ Une **TMB élevée** ≥ 10 Muts/Mb pour **11 cas**, dont 3 ≥ 20 Muts/Mb, avec avec une expression de **PDL1** variant de **1 à 100%** (médiane : 40%)
- ✓ Un **statut microsatellitaire stable** (MSS) pour 29 cas (1 seul cas équivoque)

Des **propositions thérapeutiques** étaient disponibles dans **plus de la moitié** des cas (n=18).

DISCUSSION

Le panel CGP recherche de **nombreuses anomalies moléculaires** dont certaines ont une valeur **pronostique péjorative** (association mutation *TP53* et perte *CDKN2A*) et/ou sont susceptibles de **prédire** la réponse à l'**immunothérapie** (TMB ≥ 10 Muts/Mb et PD-L1 ≥ 50%).

Les mutations et/ou fusions détectées ont conforté les diagnostics proposés ou apporté des éléments déterminants en faveur d'une hypothèse diagnostique.

La mise en évidence d'une mutation potentiellement germinale chez 3 patients va nécessiter des investigations génétiques.

Ce profilage, en identifiant des **cibles** moléculaires, offre la possibilité d'un **suivi par biopsie liquide**. Après CAR-T cells, il peut permettre d'identifier d'**éventuels mécanismes moléculaires de résistance** en cas de rechute.

Il s'agit d'un outil **efficient** qui peut être utilisé en routine. Son déploiement externalisé n'a pas nécessité de ressources techniques et bio-informatiques supplémentaires.