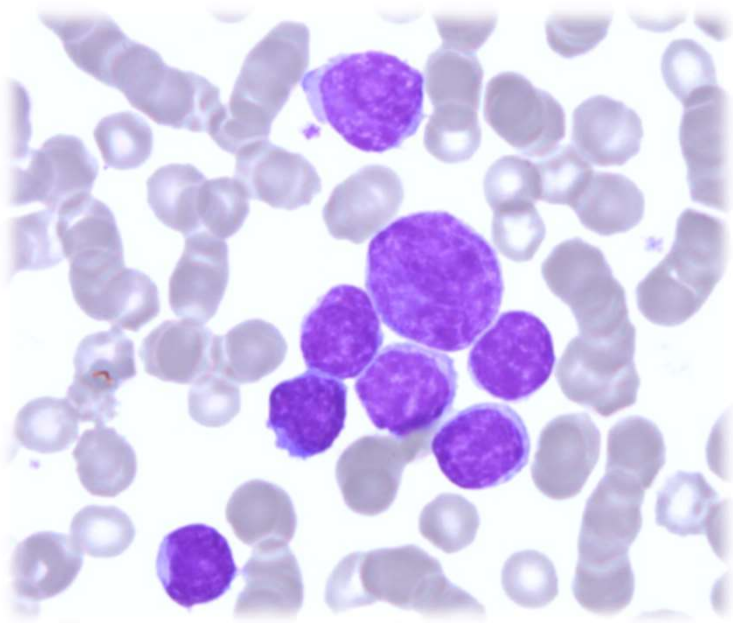


Lymphome à cellules du manteau : point clinico-biologique



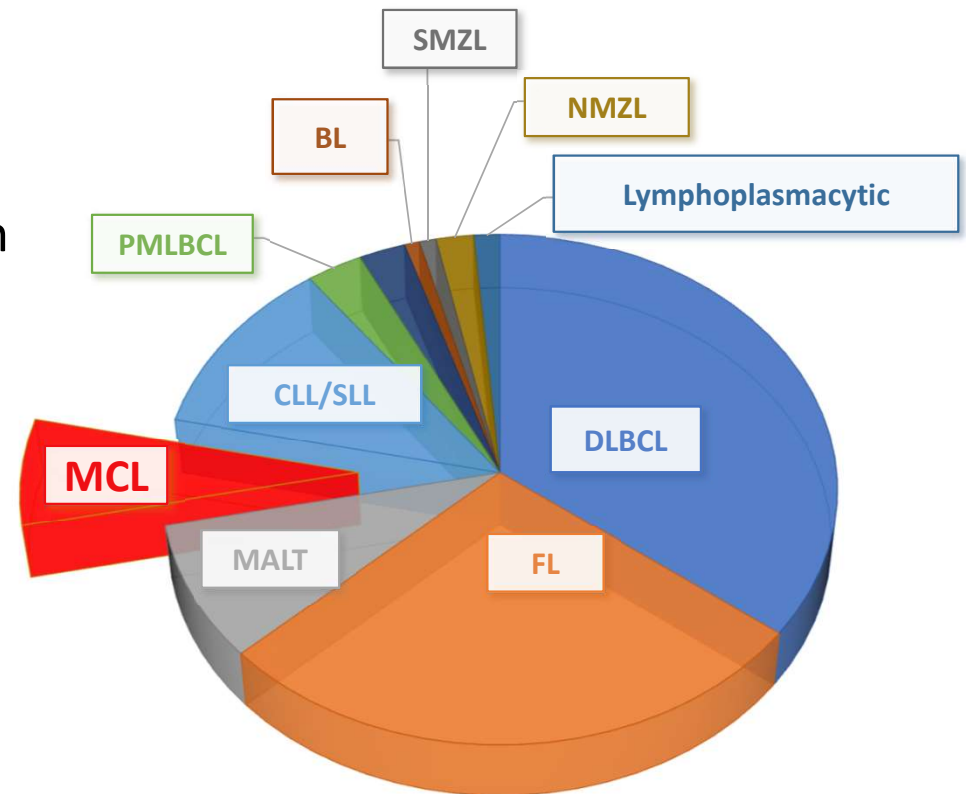
Réunion du Collège d'Hématologie des Hôpitaux

Strasbourg, 6 avril 2023

Delphine Rolland
Laboratoire d'hématologie, CHU Strasbourg
INSERM 1113

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

- Lymphome B non-hodgkinien (LNH)
- Représente environ 7% des LNH (3 à 10% selon les études)



WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

- 2 formes de LCM selon la présentation clinique :
 - LCM classique (forme la plus fréquente) = forme ganglionnaire
 - LCM médullo-splénique = forme leucémique, non-ganglionnaire
- Variantes agressives de LCM = LCM de morphologie blastoïde ou pléomorphe



Cas # 1



Cas # 2

Cas # 1 : présentation clinico-biologique

- Homme de 57 ans
- Adressé par son médecin traitant pour altération de l'état général avec anémie, thrombopénie et adénopathies cervicales

- Biochimie : normal sauf LDH à 385 U/L

- Hématologie:

- Bilan d'hémostase normal
- NFS : anémie, thrombopénie



Formule leucocytaire : alarme automate
« abnormal lympho/lymphoblast »

↳ Frottis sanguin

GB : 9,5 G/L

GR : 3,04 T/L

Hb : 10 g/dL

VGM : 94,7 fL

TCMH : 32,9 pg

CCMH : 34,7 g/dL

CVGR : 12,4 %

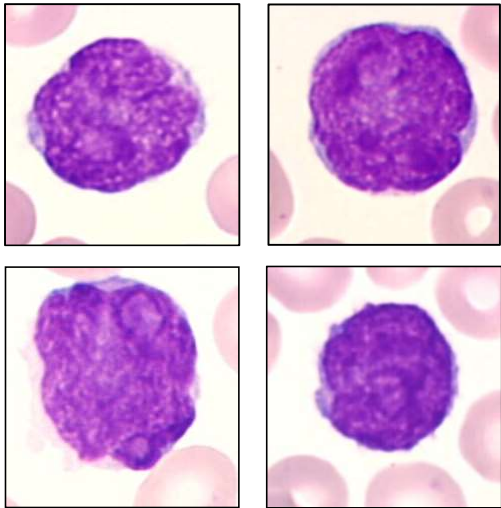
Plaquettes : 117 G/L

VPM : 10,6 fL

Réticulocytes : 34,9 G/L

Cas # 1 : frottis sanguin

- Présence de rares cellules lymphomateuses circulantes



Formule leucocytaire

PNN : 6,3 G/L

PNEo : 0,1 G/L

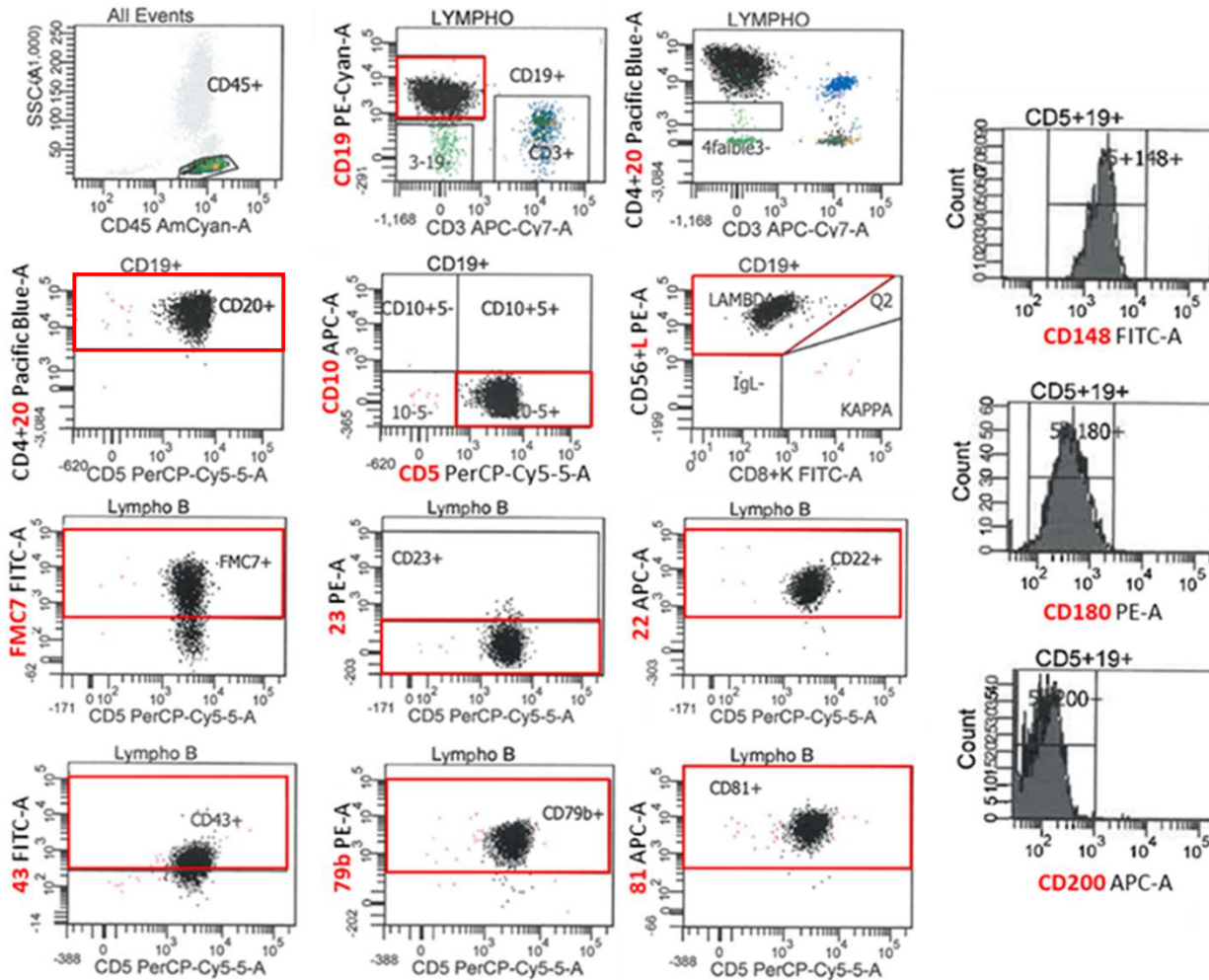
PNBa : 0 G/L

Lymphocytes : 2,5 G/L

Monocytes : 0,6 G/L

↪ Aspects cytologiques de lymphome à cellules du manteau

Cas # 1 : immunophénotypage lymphocytaire



Cellules lymphomateuses B
monotypiques lambda. **Score de
Matutes à 1/5.**

CD148+ forte intensité
CD180+ faible intensité
CD200-

↳ Profile immunophénotypique de
lymphome à cellules du manteau

Cas # 1 : examens complémentaires

- Caryotype complexe :
41,XY,dup(1)(q11q22),der(3)t(3;22)(p22;q11),der(5)t(3;5)(q21;p15),-9,add(10)(q24),
t(11;14)(q13;q32), -13, -15, add(17)(p13), add(18)(q22), der(19)t(15;19)(q21;p13), -20, -
22[12]/42,sl,+del(9)(p11)[8]/46,XY[1]
- FISH : Délétion du gène *TP53* en 17p sur les 26 métaphases analysées et 94% des noyaux.
- TEP-TDM au FDG : hypermétabolisme de multiples **ganglions** sus et sous diaphragmatiques, absence de splénomégalie
- Biopsie ganglionnaire cervicale : lymphome à cellules du manteau

↳ **LCM classique avec délétion *TP53***



Cas # 1 : immunochimiothérapie + projet de greffe

- 2 cycles de R-DHAC : réponse très partielle
- 6 cycles de R-CHOP
- Recueil de CSP après C6
- Bilan pré-autogreffe : persistance d'adénopathies infracentimétriques et MRD positive à 1%
- Introduction d'ibrutinib et recherche de donneur CSH allogénique
- PET-Scan de réévaluation 1 mois plus tard : nette progression sus et sous-diaphragmatique + petite splénomégalie
- Proposition d'essayer CAR-T mais décès avant mise en place du protocole (14 mois post-diagnostic)

Cas # 2 : historique et examen clinique

- Homme de 52 ans
- Altération de l'état général depuis 6 mois
 - Asthénie avec amaigrissement d'environ 8 kg
 - Sueurs nocturnes
- Consulte aux urgences pour des douleurs intermittentes irradiant dans l'épaule gauche depuis 5 jours, cotées à 6/10
- Bilan cardiovasculaire:
 - Bruits du cœur réguliers
 - Pas de souffle audible
 - ECG normal
- Bilan pulmonaire: auscultation libre et symétrique
- Examen digestif:
 - Splénomégalie dépassant la ligne blanche
 - Absence de douleur abdominale
 - Absence de trouble du transit

Cas # 2 : examens biologiques d'entrée

- Biochimie:

- Troponine normale
- Ionogramme normal
- Fonction rénale normale
- Fonction hépatique normale
- Syndrome inflammatoire (CRP à 32 mg/L)
- LDH à 4 602 U/L

GB : 95,81 G/L

GR : 2,66 T/L

Hb : 7 g/dL

VGM : 87,2 fL

TCMH : 26,3 pg

CCMH : 30,2 g/dL

CVGR : 18,2 %

Plaquettes : 85 G/L

VPM : 10,2 fL

Réticulocytes : 81,9 G/L

- Hématologie:

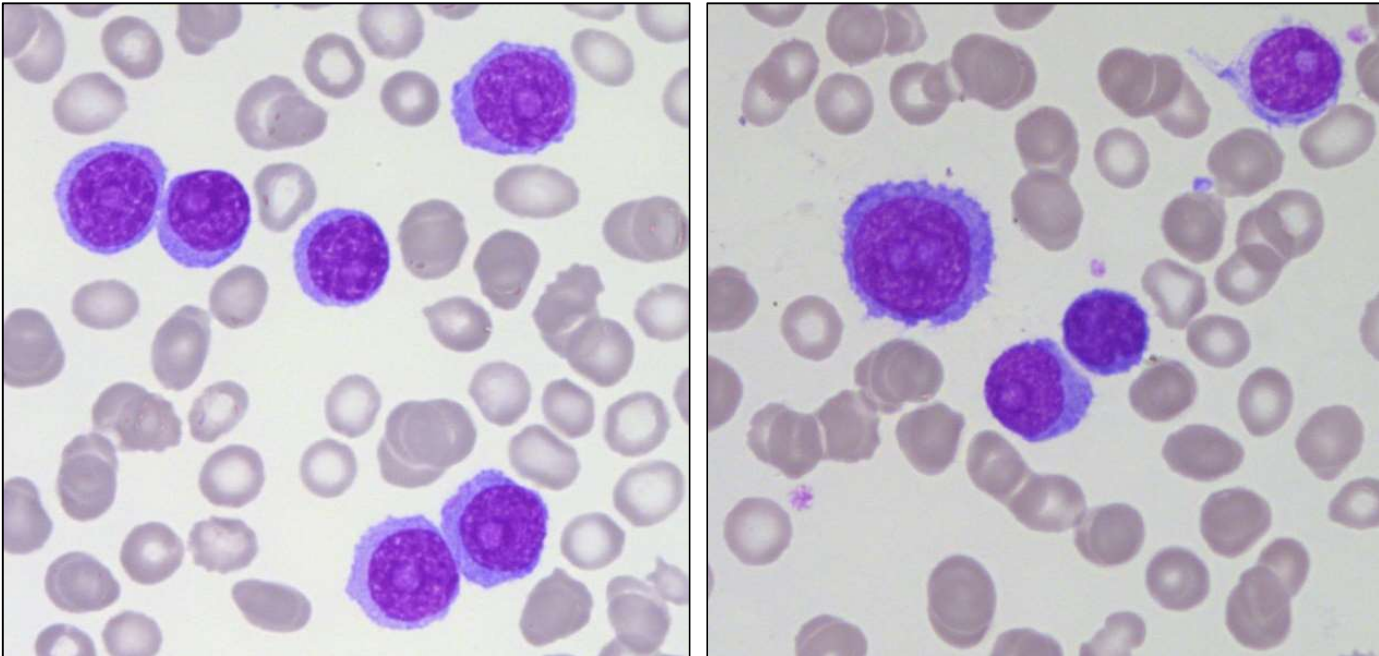
- Bilan d'hémostase normal
- NFS : hyperleucocytose avec pancytopénie



↪ Frottis sanguin

Formule leucocytaire non rendue par l'automate mais PNN estimés à 0,96 G/L

Cas # 2 : frottis sanguin



Formule leucocytaire

PNN : 0,96 G/L

PNEo : 0 G/L

PNBa : 0 G/L

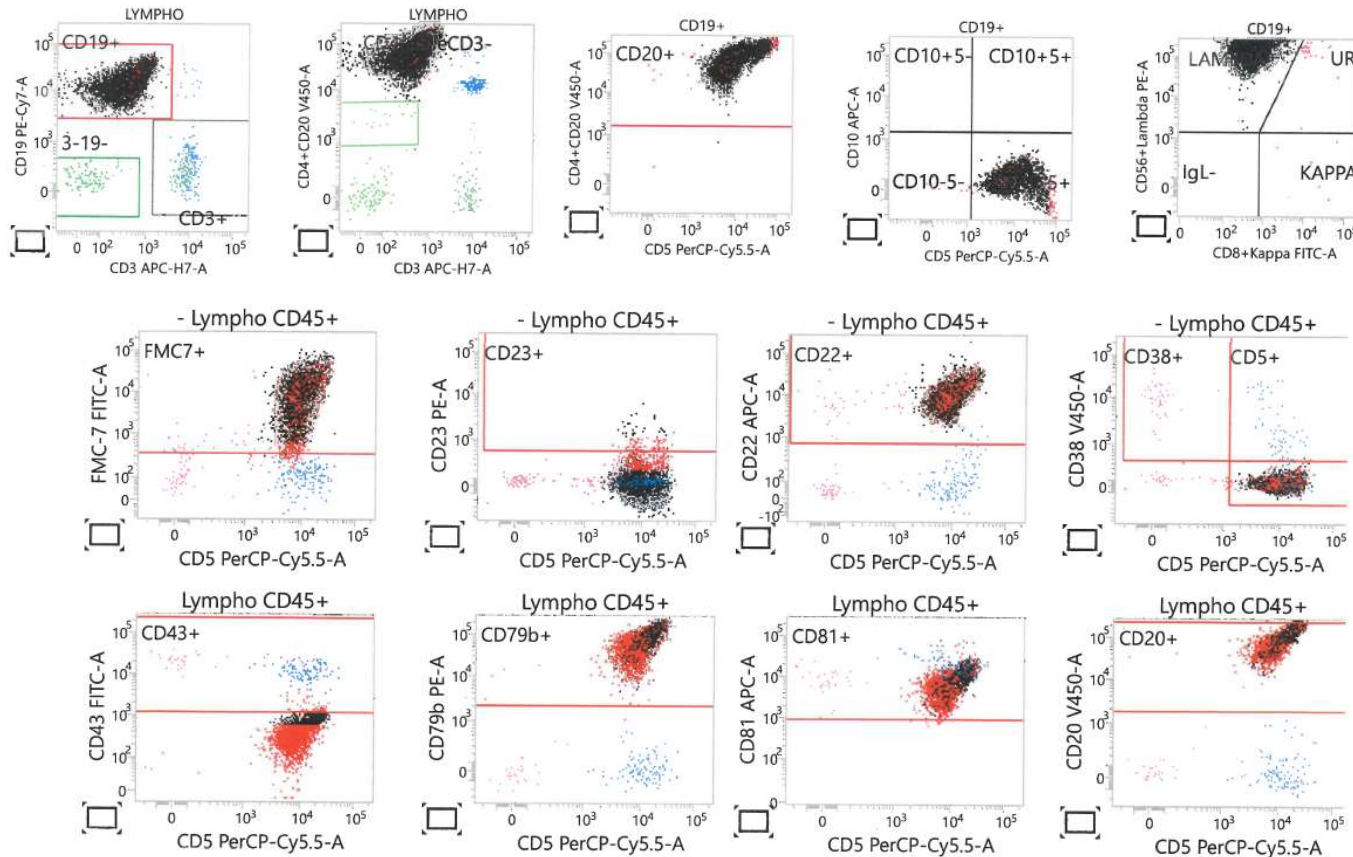
Lymphocytes : 94,85 G/L*

Monocytes : 0 G/L

* Majorité de cellules lymphomateuses

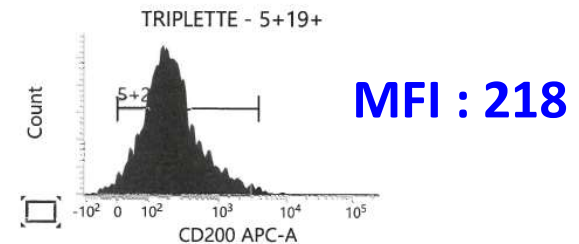
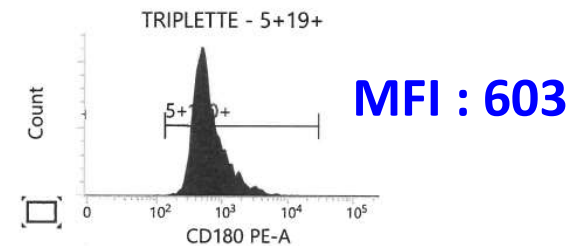
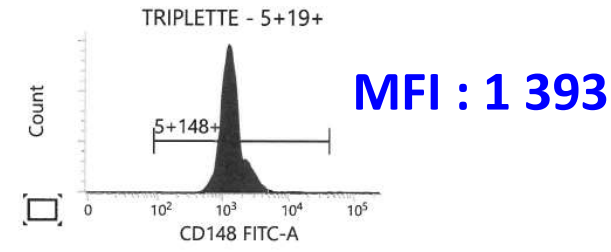
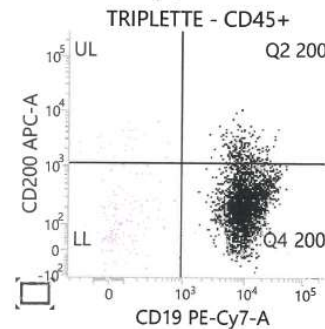
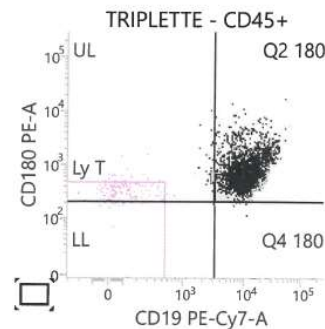
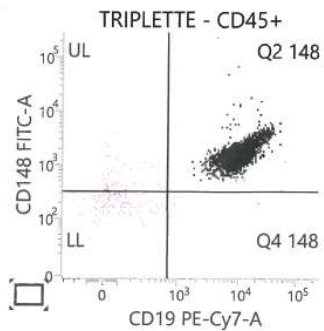
↳ Phase leucémique d'un syndrome lymphoprolifératif d'aspect prolymphocytaire B

Cas # 2 : immunophénotypage lymphocytaire



Cellules lymphomateuses B monotypiques lambda représentant environ 95% des cellules totales circulantes. **Score de Matutes à 1/5.**

Cas # 2 : immunophénotypage lymphocytaire (suite)



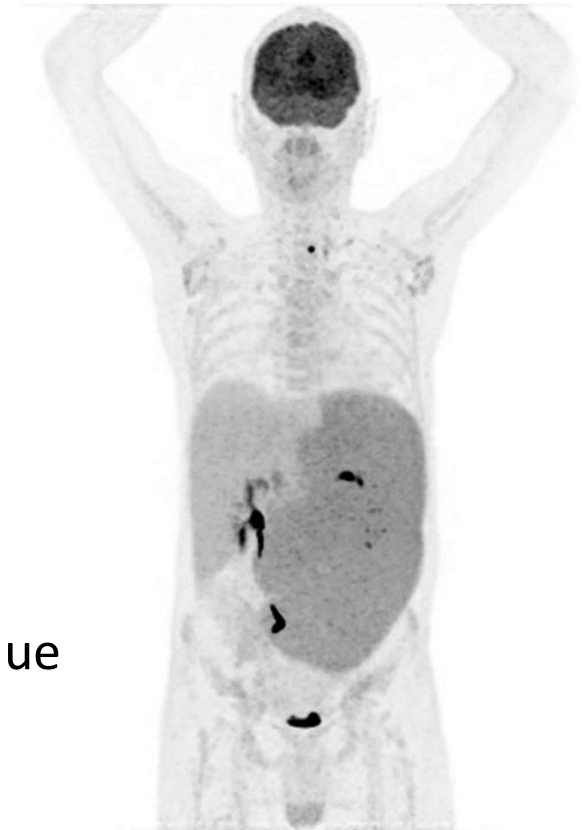
Cellules lymphomateuses CD148+ CD180+ (faible intensité) et CD200-

Au total, un syndrome lymphoprolifératif B dont la positivité du CD5 et du CD148 doit faire évoquer en priorité un **lymphome à cellules du manteau avec une morphologie prolymphocytaire**. A confronter impérativement aux résultats de cytogénétique/biologie moléculaire (réarrangement de la cycline D1?)

Cas # 2 : examens complémentaires

- Caryotype sur sang : 45,XY,t(11;14)(q13;q32),-15
- Biologie moléculaire sur sang : dans le gène **TP53**, délétion/insertion de 2 bases sans décalage du cadre de lecture dans 97% des séquences
TP53:NM_000546:exon5:c.527_528delinsTT:p.C176F répertoriée dans les bases COSMIC et IARC
- TEP-TDM au FDG : hypermétabolisme de multiples **ganglions infracentimétriques** sus et sous diaphragmatiques associés à une volumineuse **splénomégalie** (34cm) intensément hypermétabolique

↳ **LCM médullo-splénique avec TP53 muté**



Cas # 2 : immunochimiothérapie + autogreffe

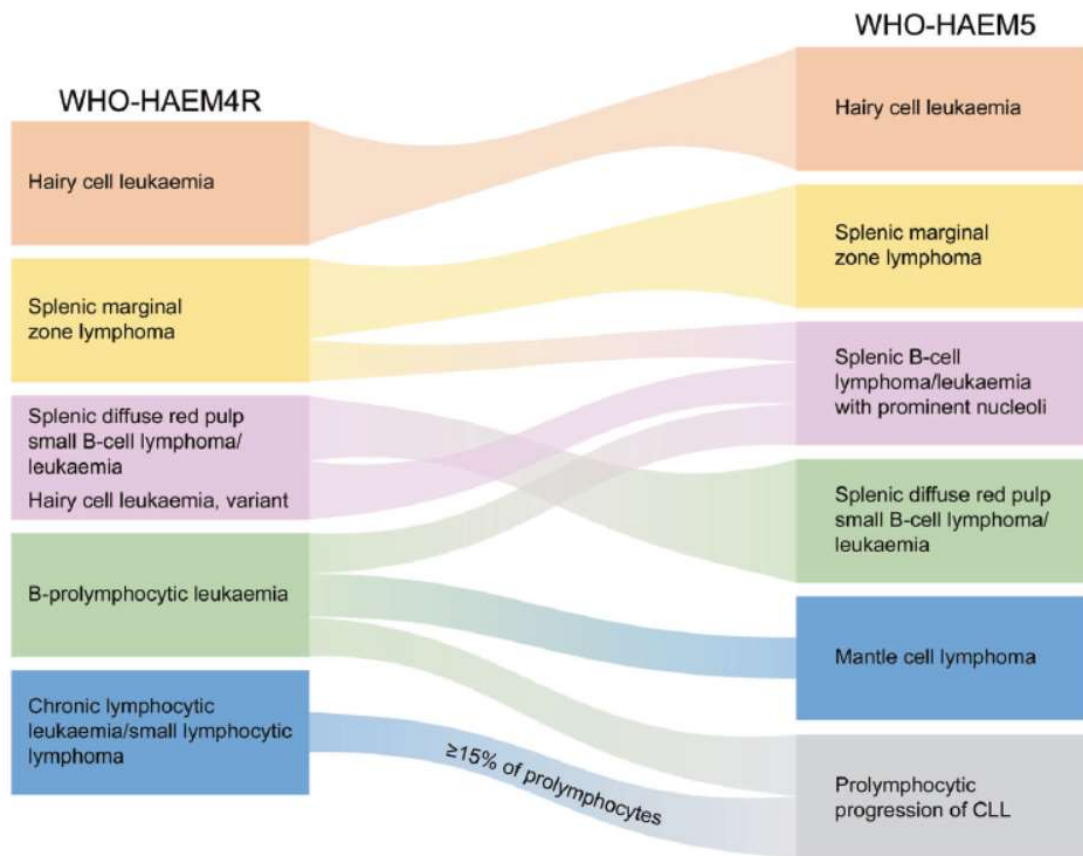
- 5 cycles de R-DHAC avec 1^{er} Rituximab fractionné (importante masse tumorale)
- Recueil de CSP après C4 :
 - Myélogramme normal
 - Réponse splénique (TEP-TDM : aspect scintigraphique de rémission complète)
- Intensification thérapeutique de type LEAM puis autogreffe
- En RC 5 mois après l'autogreffe...

LCM et 5^{ème} classification OMS de 2022

- Pas de grand changement pour les LCM entre la révision de la 4^{ème} classification OMS de 2016 et la 5^{ème} classification OMS de 2022...

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Cutaneous follicle centre lymphoma	
Primary cutaneous follicle centre lymphoma	(Same)
Mantle cell lymphoma	
In situ mantle cell neoplasm	In situ mantle cell neoplasia
Mantle cell lymphoma	(Same)
Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma	(Same)
Transformations of indolent B-cell lymphomas	
Transformations of indolent B-cell lymphomas	<i>Not previously included</i>
Large B-cell lymphomas	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements	High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	(Same)
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)

... mais petit conflit qui n'en est pas pour les LCM entre 5^{ème} classification OMS et classification de l'ICC



“The criteria for the diagnosis of **B-cell prolymphocytic leukemia** were also reviewed and the group considered that the entity needs to be recognized **only after rigorous exclusion** of other lymphoid neoplasms, particularly transformation from CLL, mantle cell lymphoma (**MCL**) or splenic marginal zone lymphoma (SMZL)”

Carte d'identité biologique du LCM : épidémiologie



- 3 à 10 % des lymphomes B non-hodgkiniens (LNH) : lymphome rare
- Age médian de diagnostic : 60 ans
- Prédominance masculine avec un ratio H/F de 2/1
- Facteurs prédisposants aux LCM
 - Rares cas familiaux
 - Variants germinaux de gènes du mismatch repair (MMR) : diagnostic à un âge plus précoce
 - Exposition aux pesticides
 - Polymorphisme de l'IL-10 (1082A>G)
 - Maladies auto-immunes

Carte d'identité biologique du LCM : présentation clinique

- Symptômes B fréquents (amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes)
- Performens status 0-1 dans 80 % des cas
- Polyadénopathies (> 1 cm) dans la majorité des cas
- Volumineuse masse tumorale (> 10 cm) : 20 % des cas
- Sites extra-ganglionnaires :
 - Moelle/sang (environ 80% des cas)
 - Atteintes viscérales (1/3 des cas)
- Infiltration extra-ganglionnaire sans adénopathie : rare

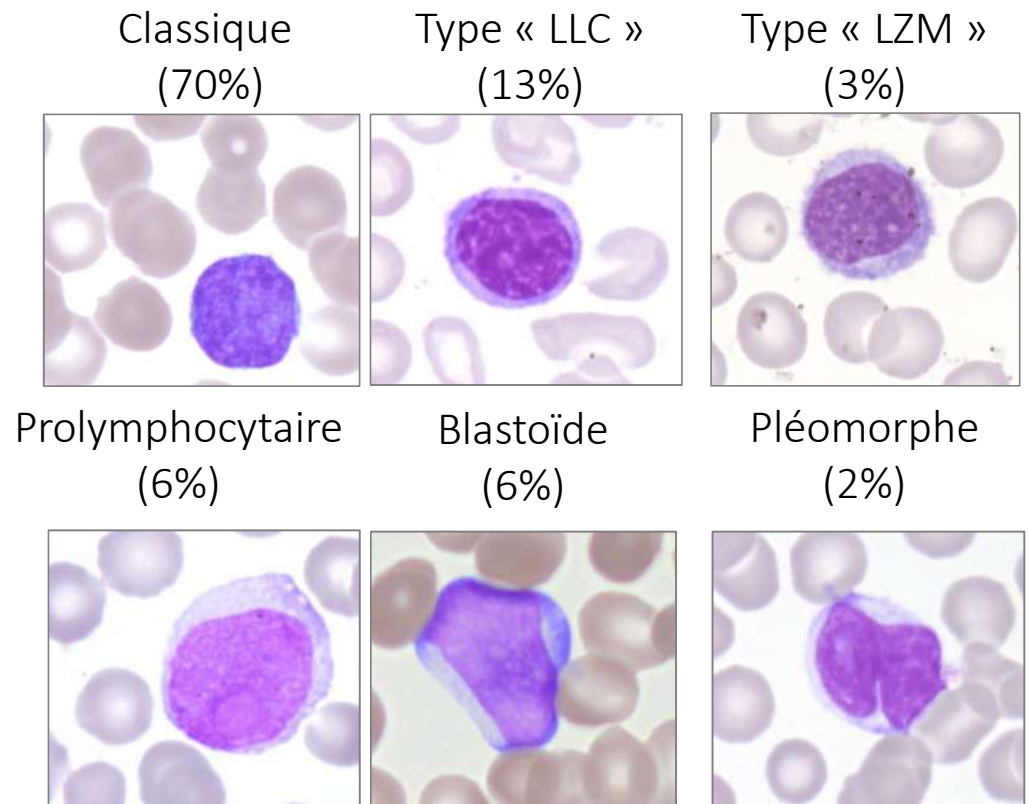
<i>Characteristics</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Bulk tumor (T ≥ 10 cm)	24	20
Abdominal	9	7
Splenic ^a	10	8
Other	5	4
Lymph node involvement		
Diffuse	69	57
Localized	36	30
Absent	16	13
Extranodal sites		
Bone marrow	96	79
Spleen	58	47
Peripheral blood	44	36
Gastrointestinal	21	18
Colic	15	13
Liver	15	13
Head and neck	14	12
Pleura	7	6
Lung	2	2
Skin	3	2
CSF ^b	1	1
Other ^c	6	5

Samaha H. *et al.*, Leukemia, 1998

Thèse de médecine, Biehler M., Strasbourg, 2020

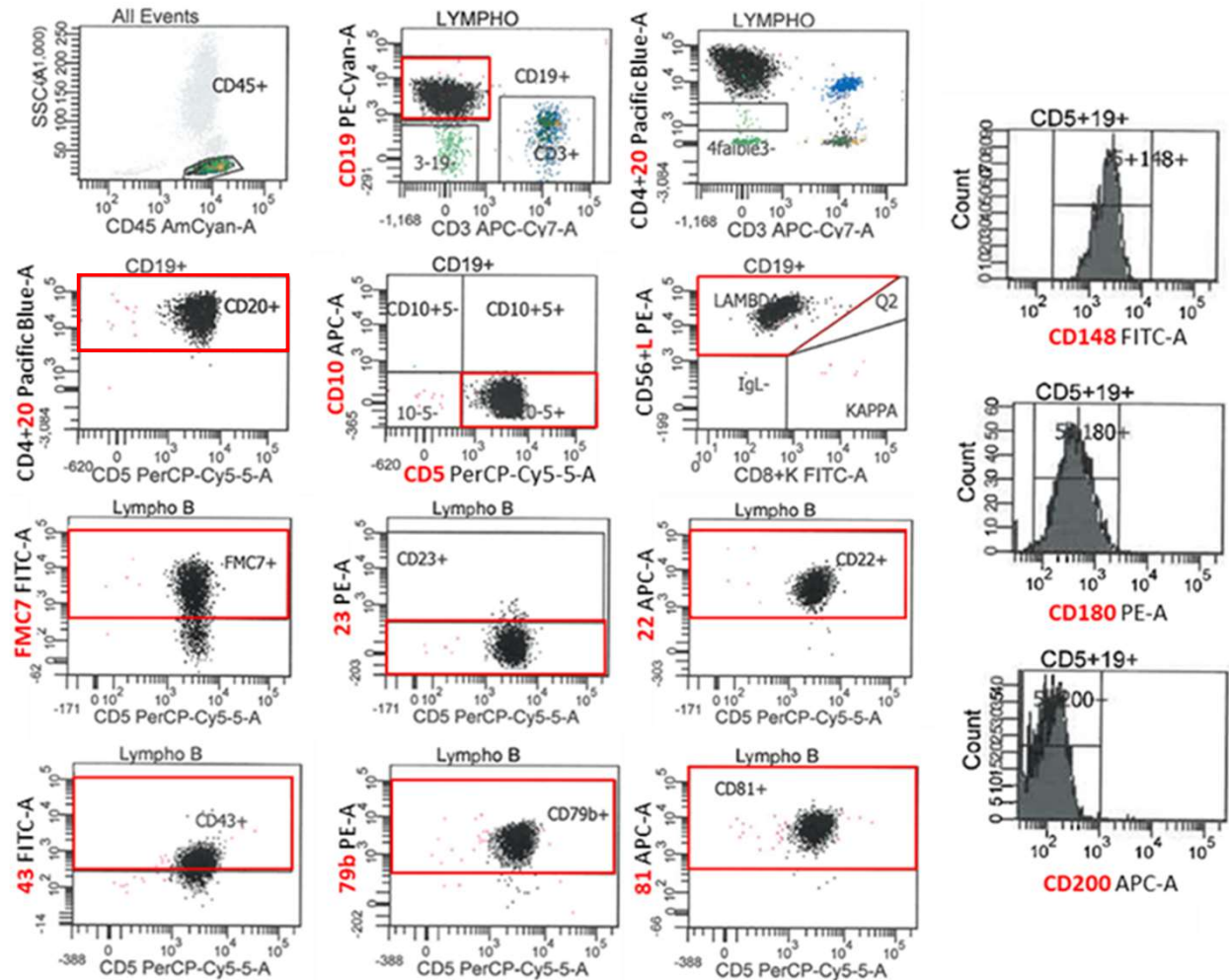
Carte d'identité biologique du LCM : présentation biologique

- Anémie (Hb < 12 g/dL) : 1/3 à 1/2 des cas
- Thrombopénie (< 150 G/L) : 50 % des cas
- Dissémination sanguine : ≈ 80 % des cas
 - Majoritairement < 4 G/L
 - Plusieurs aspects cytologiques (majoritairement « classique »)
- LDH > 1N : 40-60 % des cas
- β 2-microglobuline > 1N : 60-80 % des cas
- Pic monoclonal sérique : 30 % des cas

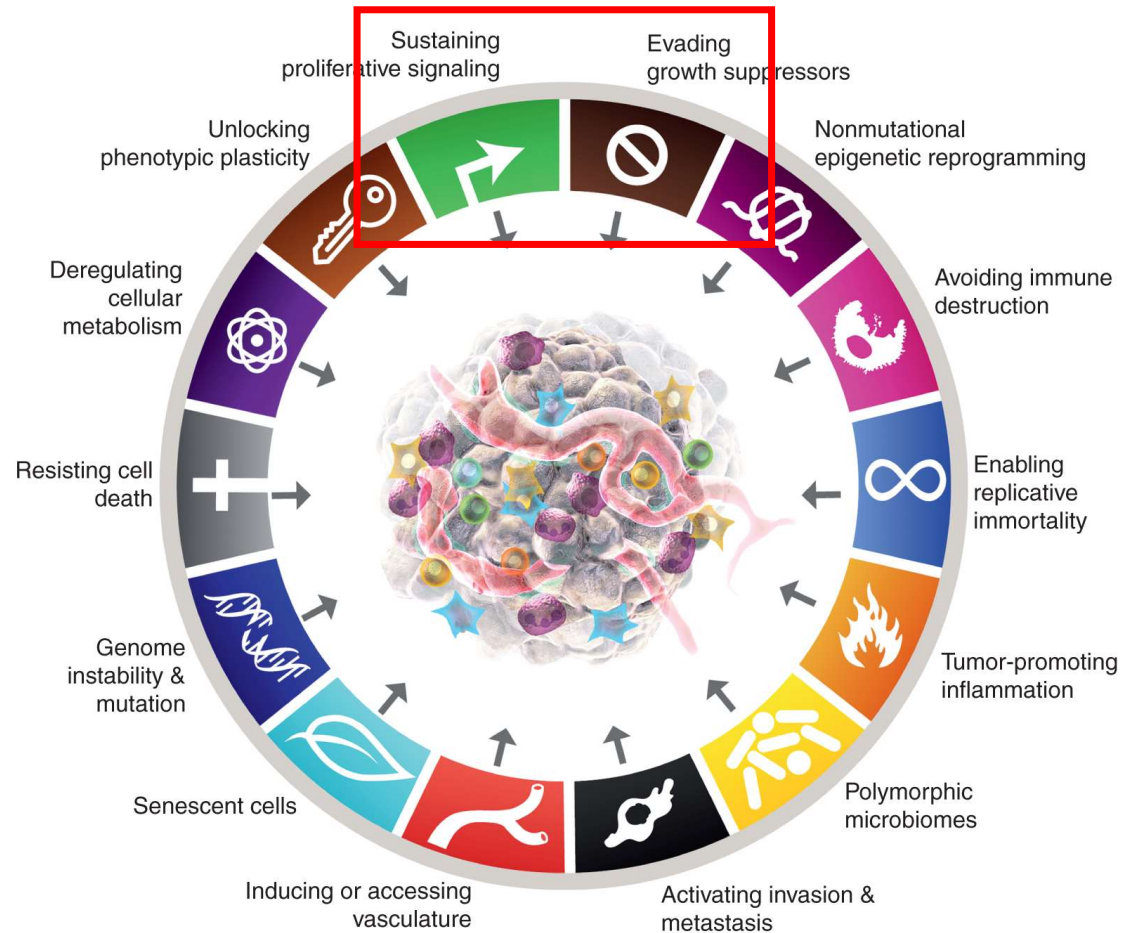


Carte d'identité biologique du LCM : immunophénotypage lymphocytaire

- Monotypie lambda > kappa
- Score de Matutes : 1 à 2
 - 13 % de LCM CD5 neg
 - 38 % de LCM CD23 pos
- MFI CD148 > CD180 > CD200



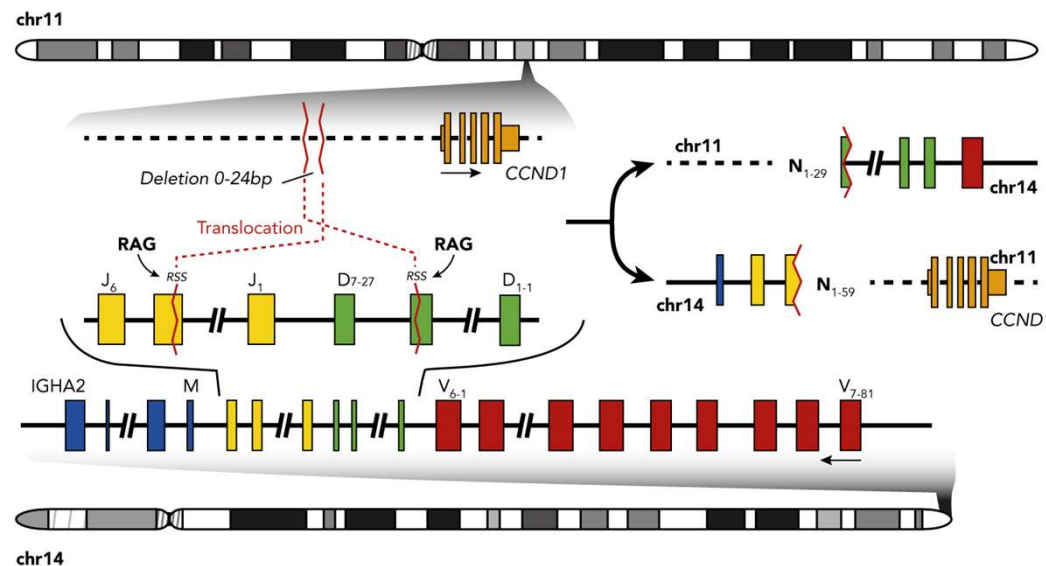
Quelles sont les anomalies moléculaires du LCM : Concept du « hallmarks of cancer »



Hanahan D., Weinberg R., Cell, 2000
Hanahan D., Weinberg R., Cell, 2011
Hanahan D., Cancer Discov., 2022

LCM et signalisation proliférative soutenue: Dérégulation de la cycline D1

- t(11;14)(q13;q32) dans > 95% des cas de LCM

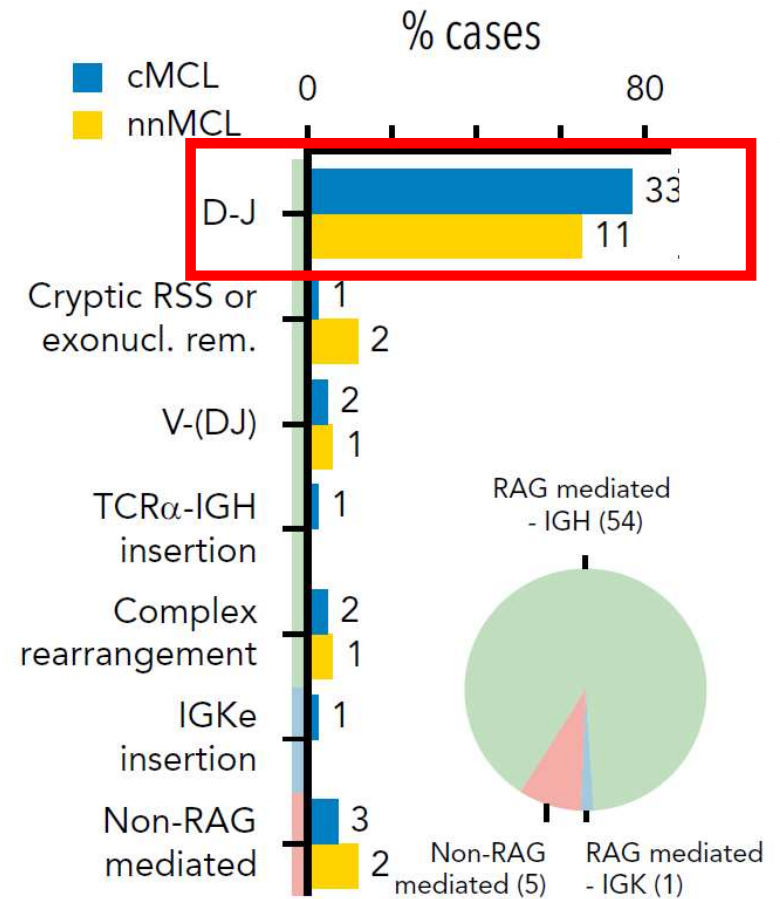
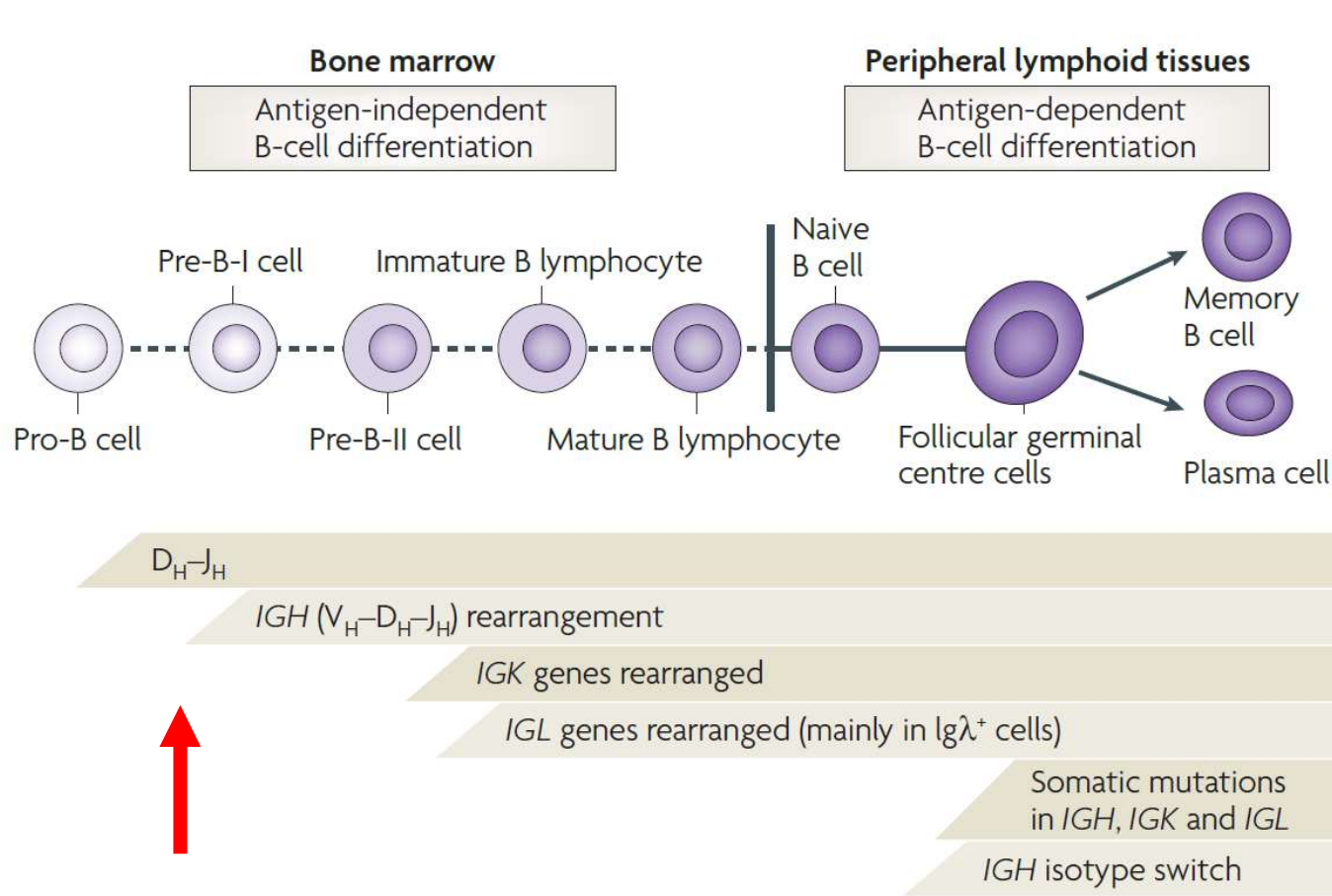


Nadeu F. *et al.*, Blood, 2020

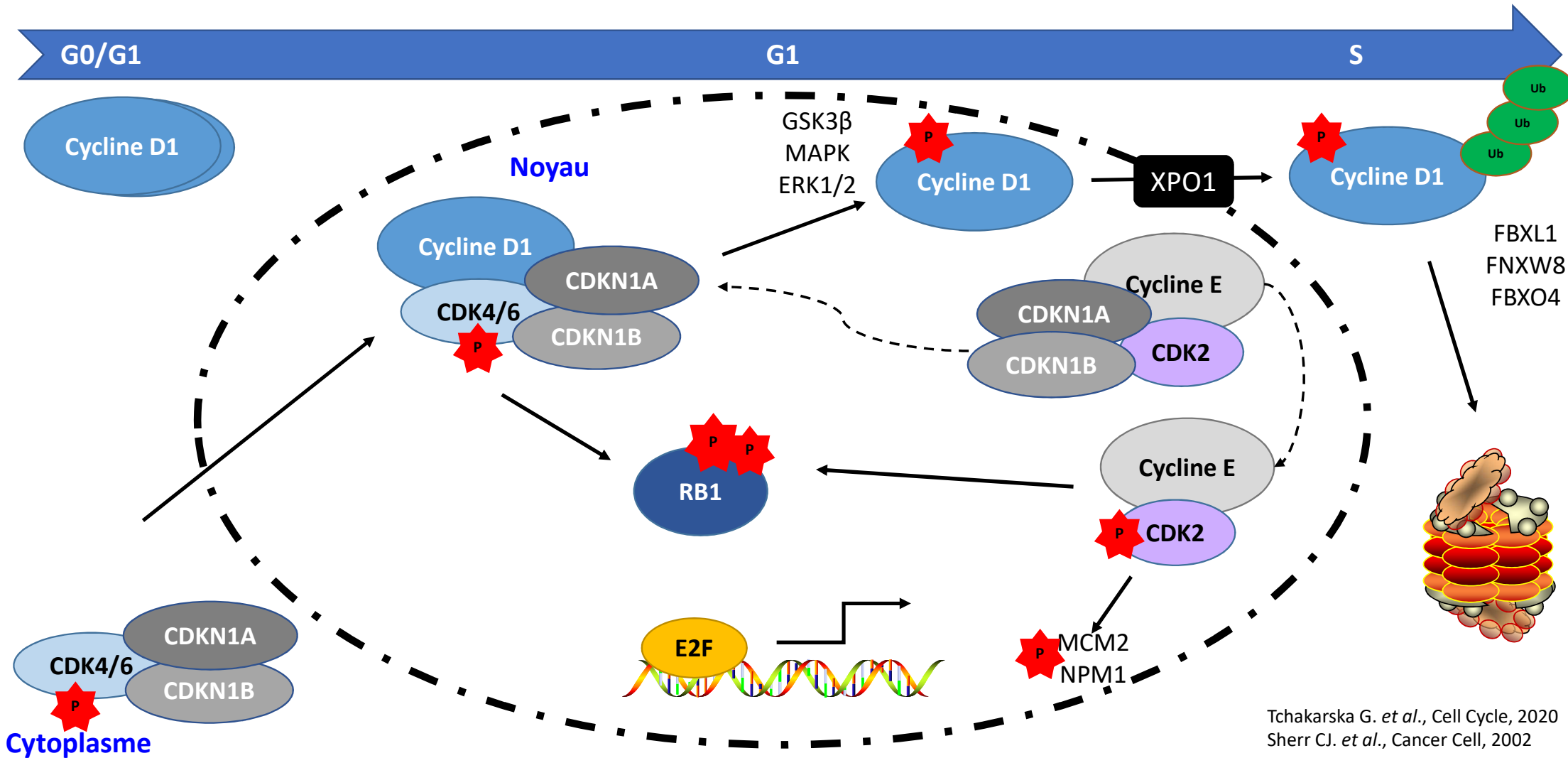
- Rarement réarrangé avec chaîne légère
 - kappa t(2;11)(p11;q13)
 - lambda t(11;22)(q13;q11.2)

➡ Surexpression de
la cycline D1

t(11;14) : un évènement très précoce au cours de la maturation lymphocytaire B



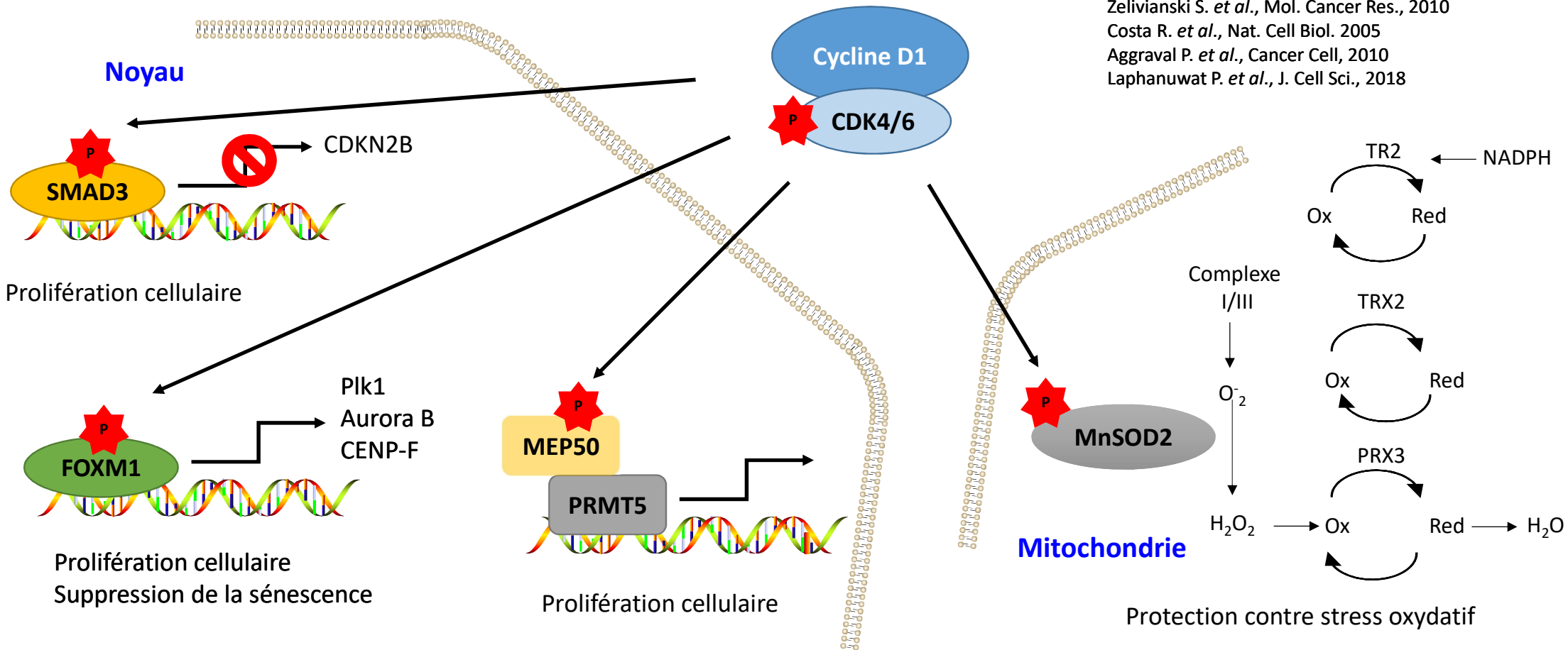
Cycline D1 et dérégulation du cycle cellulaire



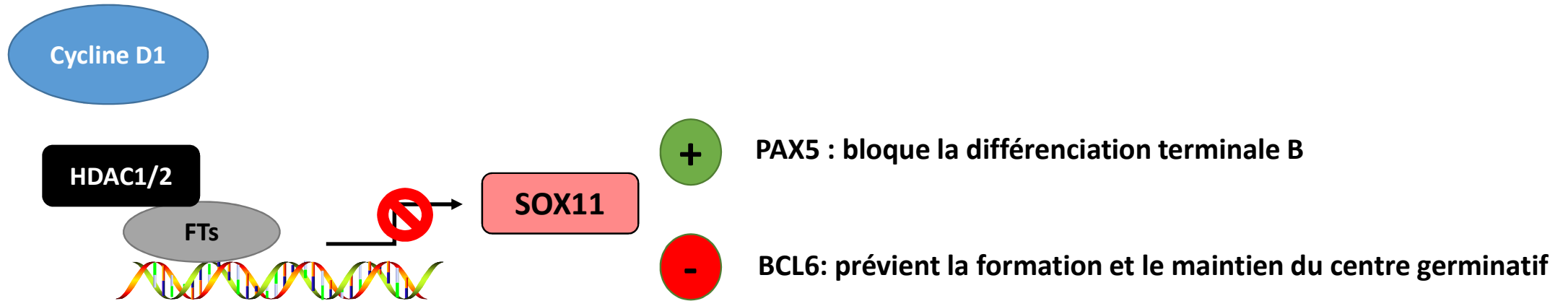
Tchakarska G. *et al.*, Cell Cycle, 2020
 Sherr CJ. *et al.*, Cancer Cell, 2002

Autres conséquences de la dérégulation de la cycline D1

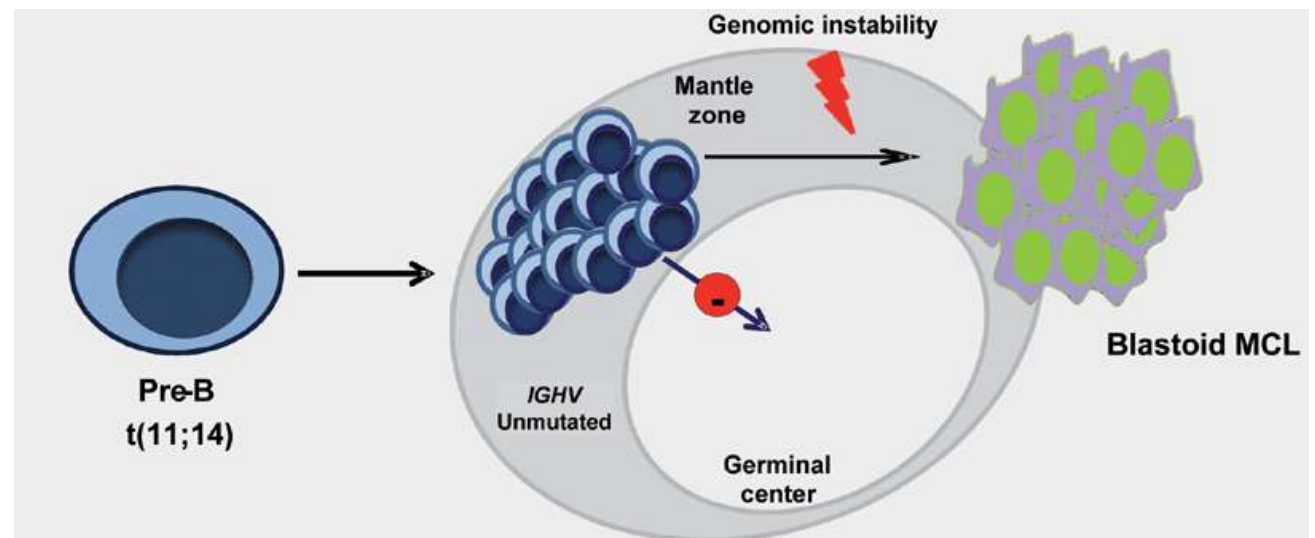
Matsuura I. *et al.*, Nature, 2004
 Anders L. *et al.*, Cancer Cell, 2011
 Zelivianski S. *et al.*, Mol. Cancer Res., 2010
 Costa R. *et al.*, Nat. Cell Biol. 2005
 Aggraval P. *et al.*, Cancer Cell, 2010
 Laphanuwat P. *et al.*, J. Cell Sci., 2018



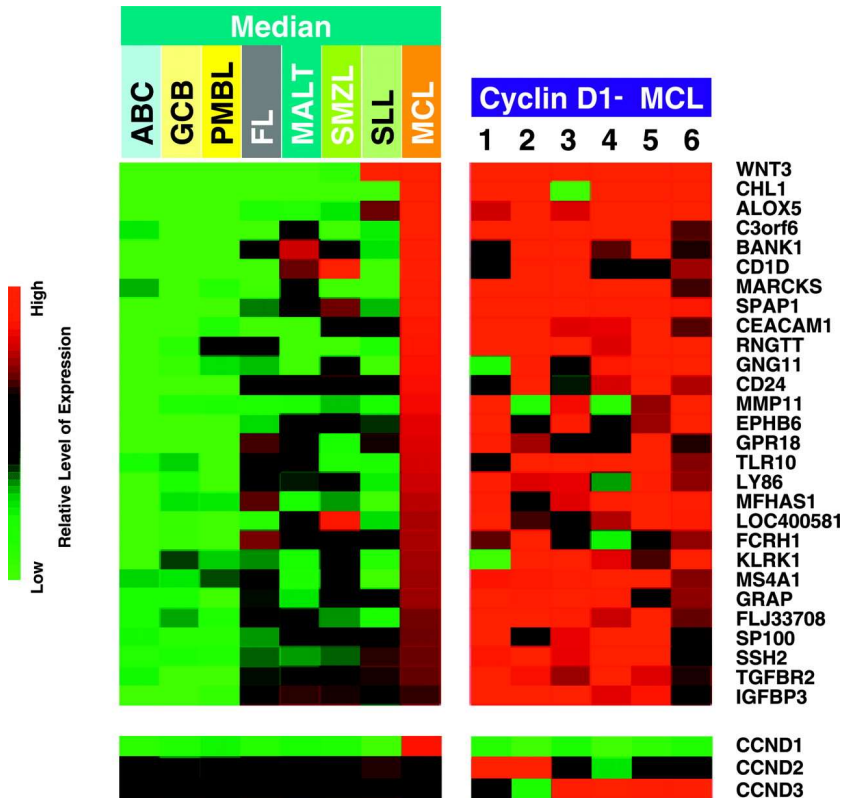
Dérégulation de la cycline D1 et expression aberrante de SOX11



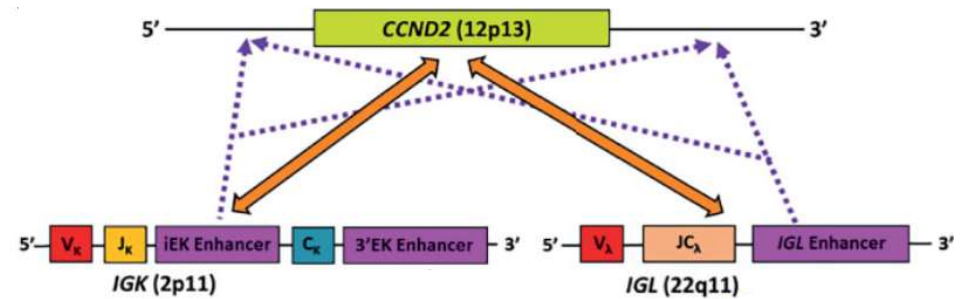
Mohanty A. *et al.*, Blood, 2019
Vegliante MC. *et al.*, Blood, 2013
Palomero J. *et al.*, Leukemia, 2016



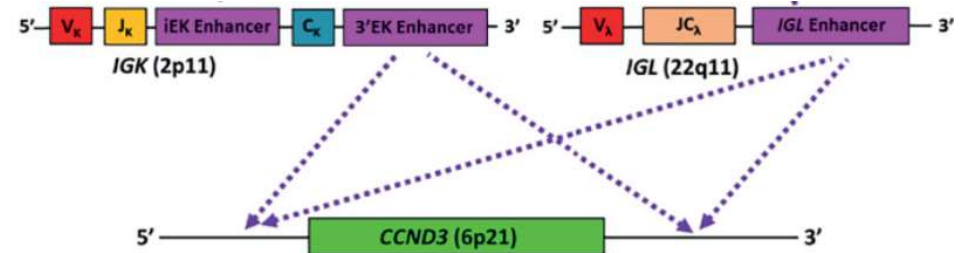
Lymphome à cellules du manteau cycline D1 négatif



- Réarrangement de *CCND2* dans 55 à 70% des cas

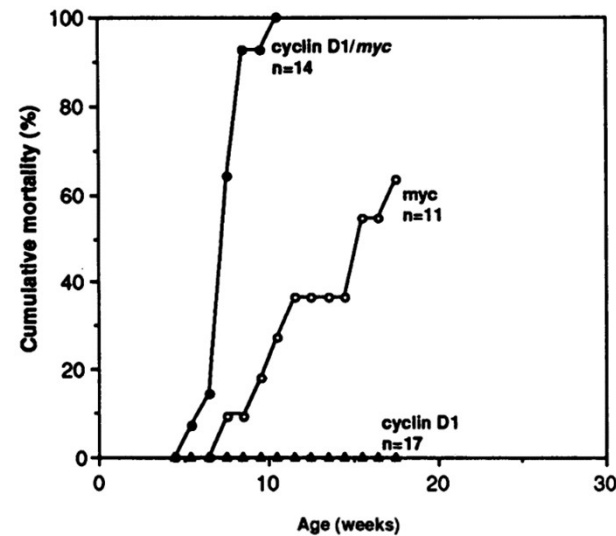
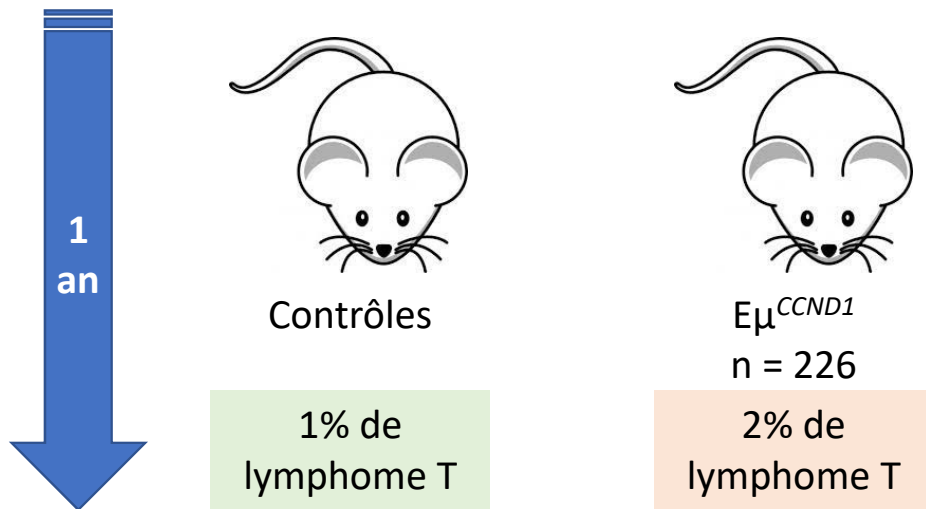


- Réarrangement de *CCND3* dans 16% des cas



- Rarement réarrangement de *CCNE1* ou *CCNE2*

Dérégulation de la cycline D1 pas suffisante...

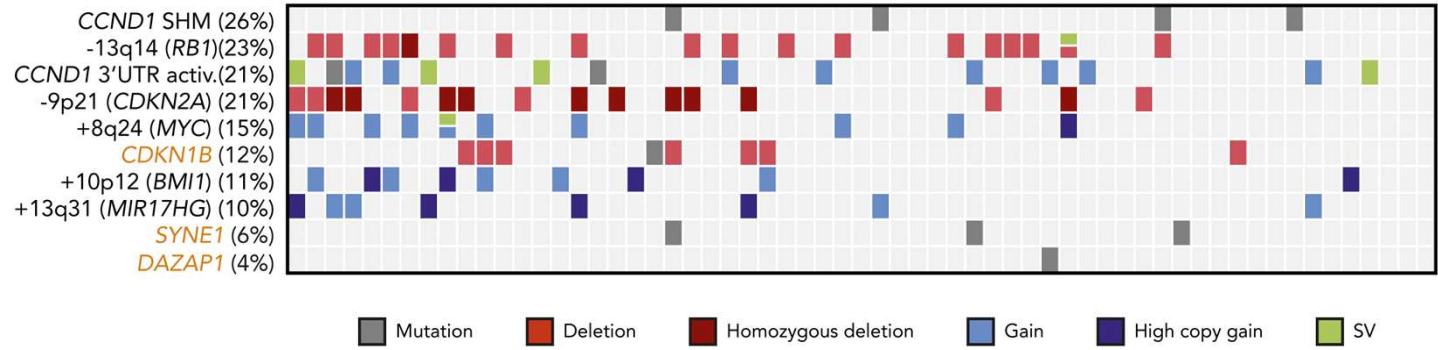
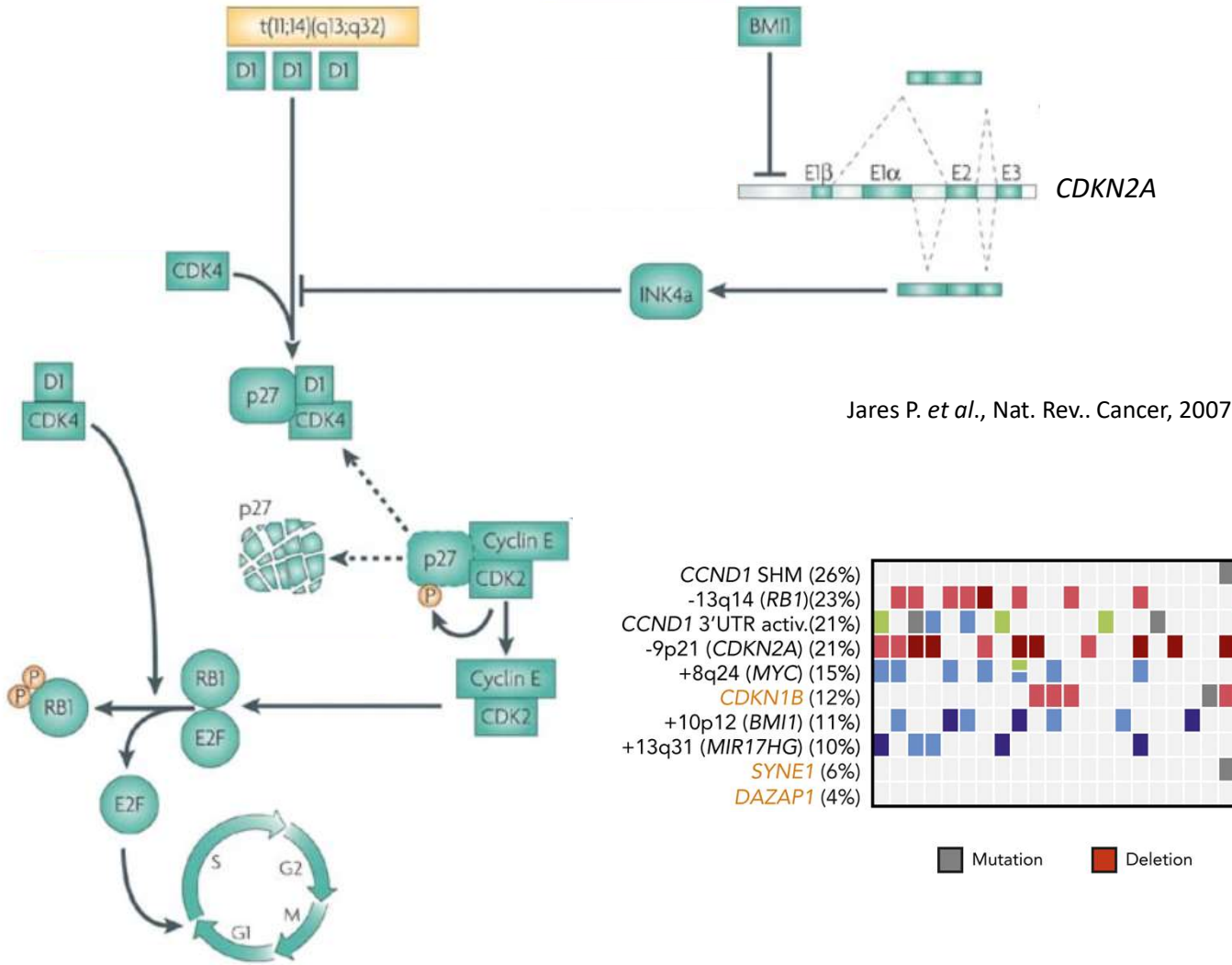


Bodrug SE. *et al.*, EMBO J., 1994

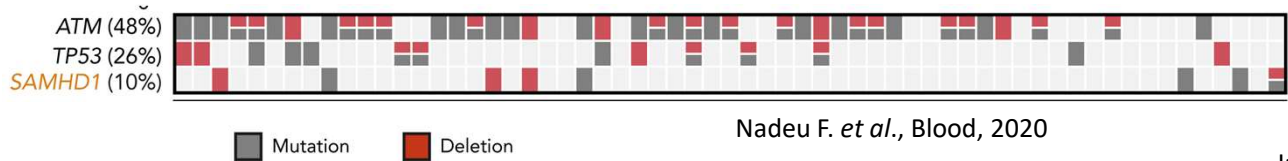
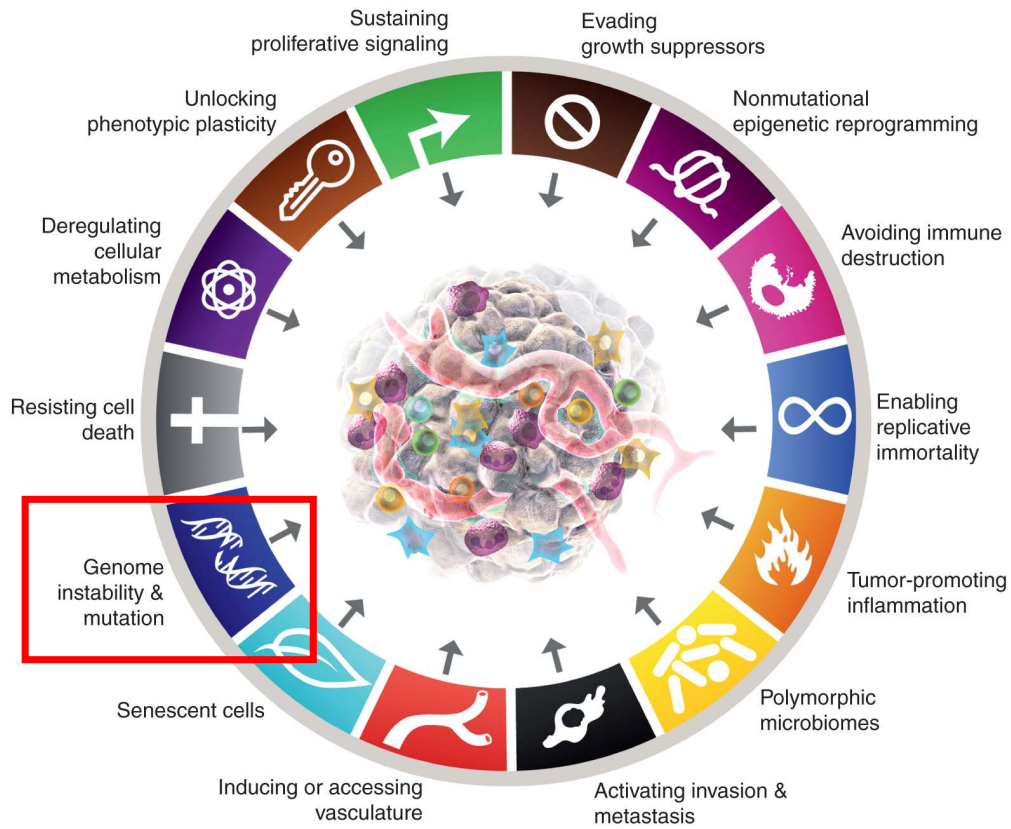
- Détection de clones positifs pour t(11;14) dans le sang d'individus sains

Lecluse Y. *et al.*, Leukemia., 2009

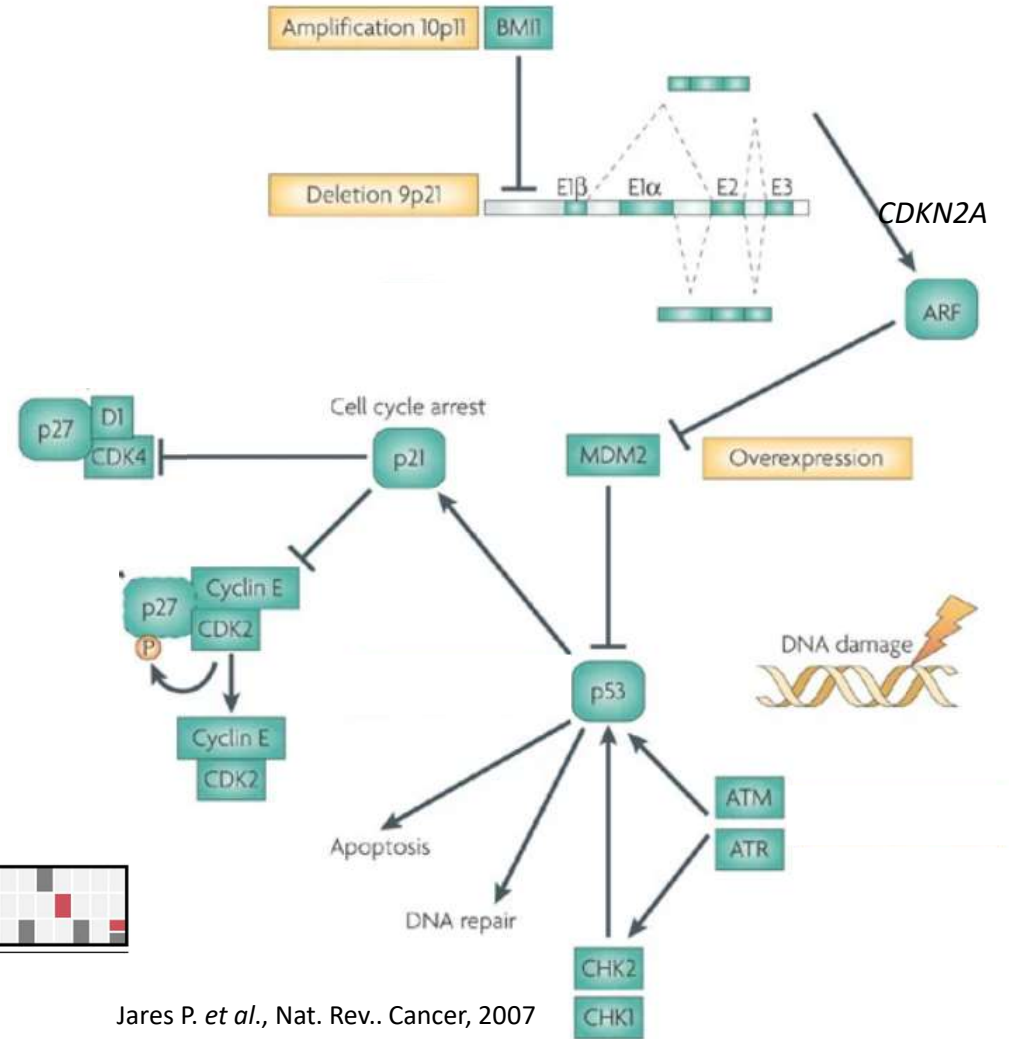
Altérations supplémentaires du cycle cellulaire



LCM et instabilité du génome



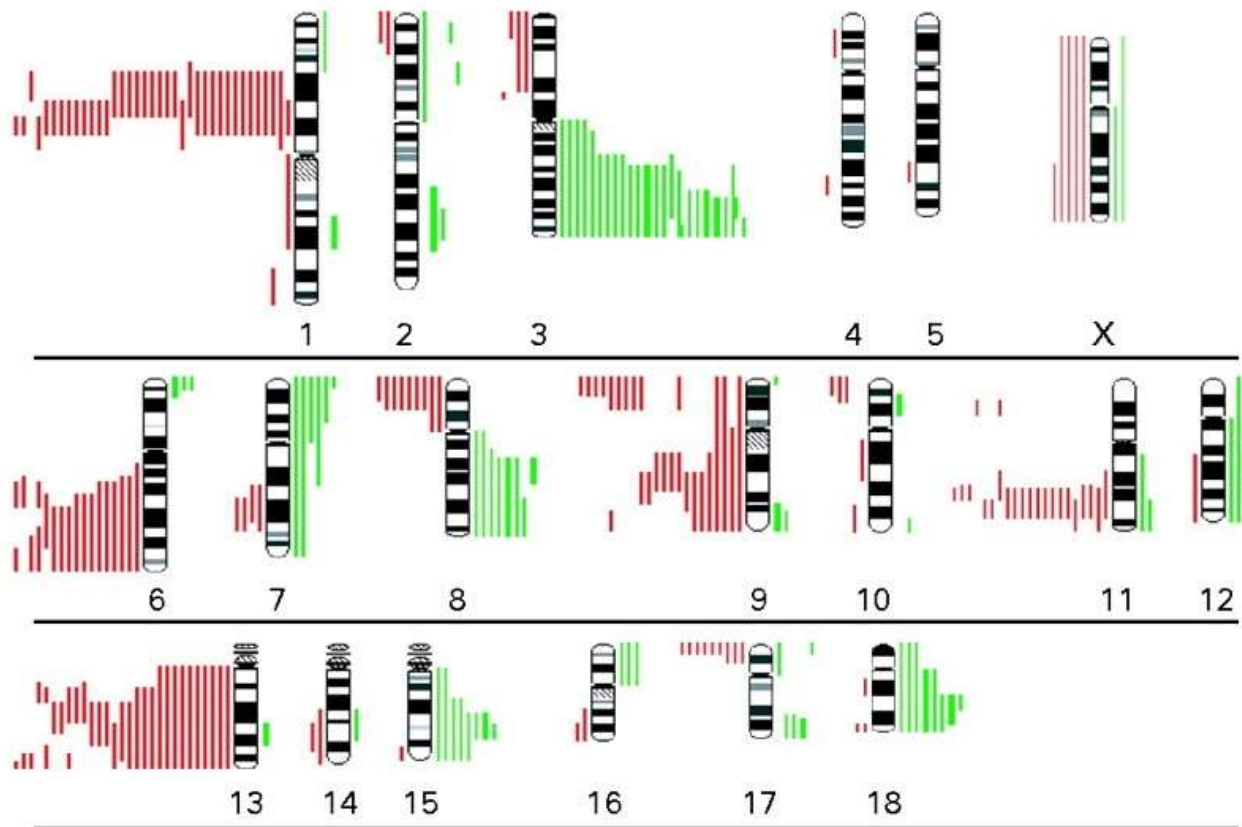
Nadeu F. *et al.*, Blood, 2020



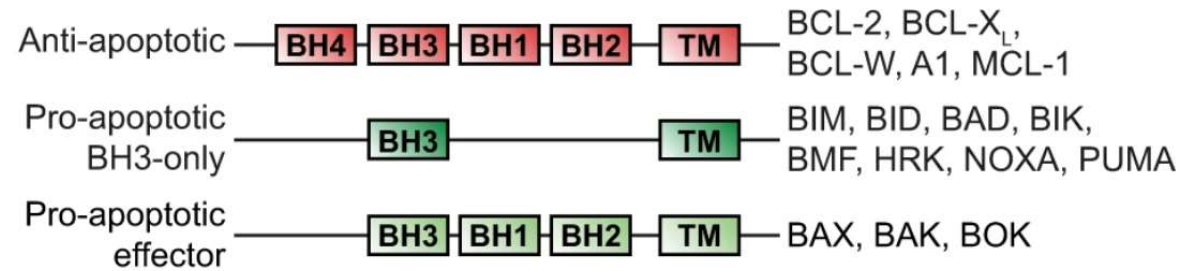
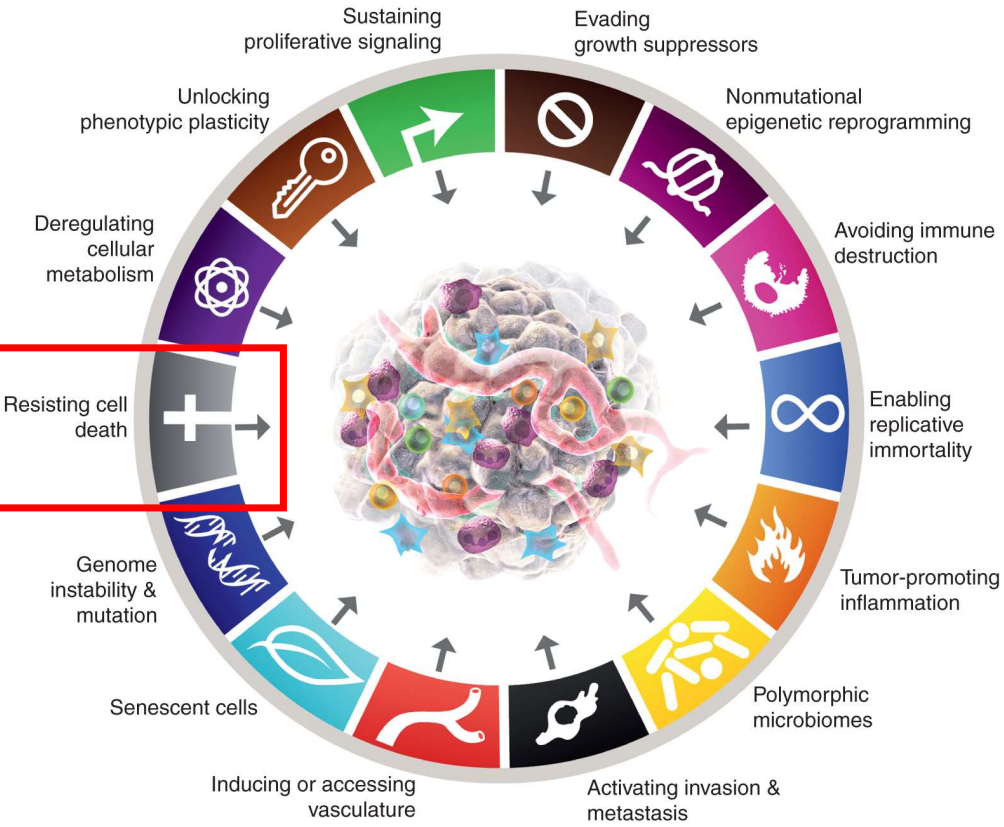
Jares P. *et al.*, Nat. Rev. Cancer, 2007

Distribution des gains/pertes récurrents dans le LCM

- > 90% des cas de LCM



Résistance à l'apoptose



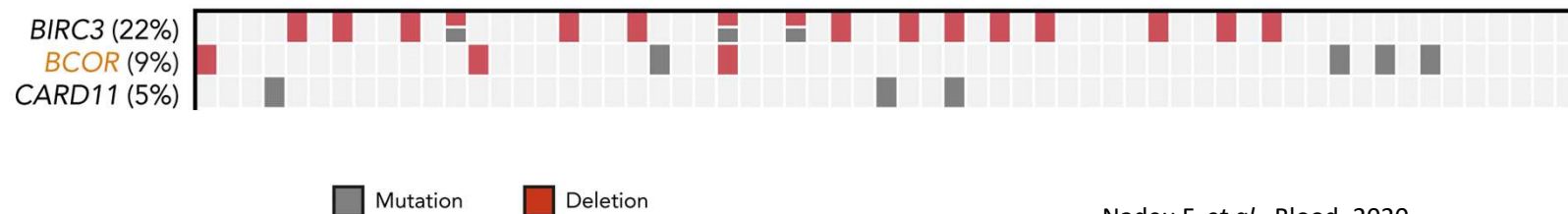
Protéine	Cause	Altération
BCL-2	-13q14.3 +18q21 sous-expression de FBXO10	↗ expression BCL2
MCL-1	Interactions avec le microenvironnement	↗ expression MCL1
BCL-X_L	Interactions avec le microenvironnement	↗ expression BCL-X _L
BCL-W		↗ expression BCL-W
BH3-only	Délétion BIM	↘ expression BMI

Klanova M. *et al.*, *Cancers*, 2020
 Li Y. *et al.*, *Oncogene*, 2016
 Tessoulin B. *et al.*, *Front. Oncol.*, 2019
 Saba NS. *et al.*, *Blood*, 2016
 Adams CM. *et al.*, *Clin. Cancer Res*, 2017

Modulation des interactions avec le microenvironnement

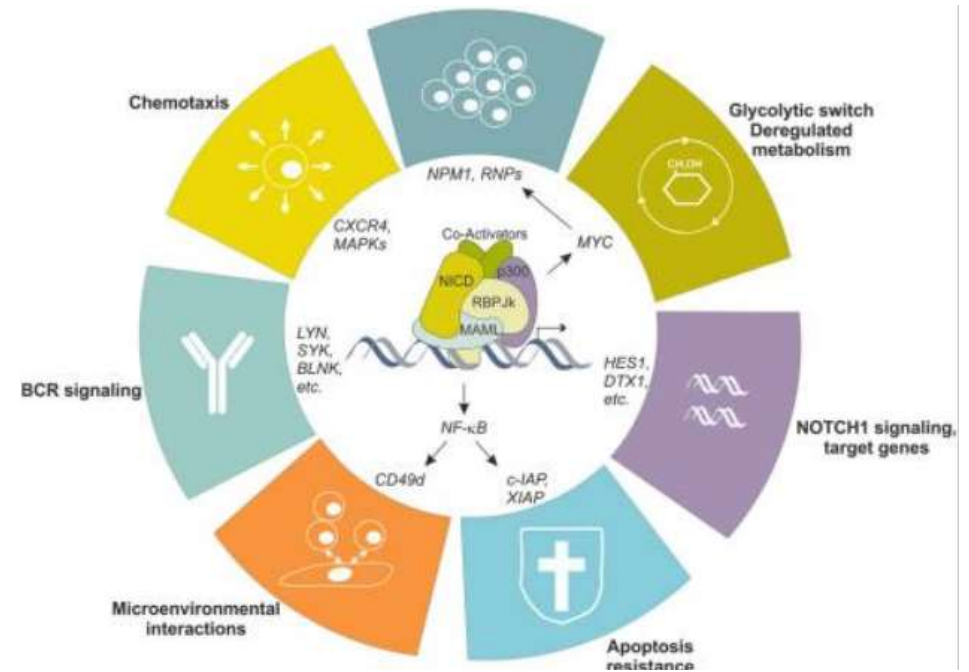
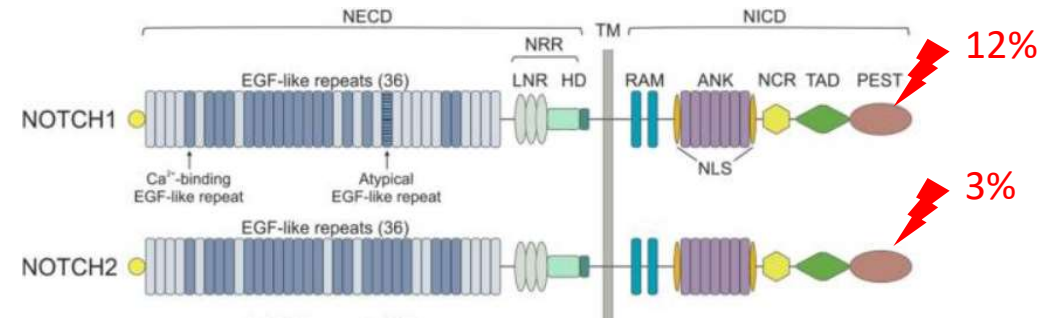
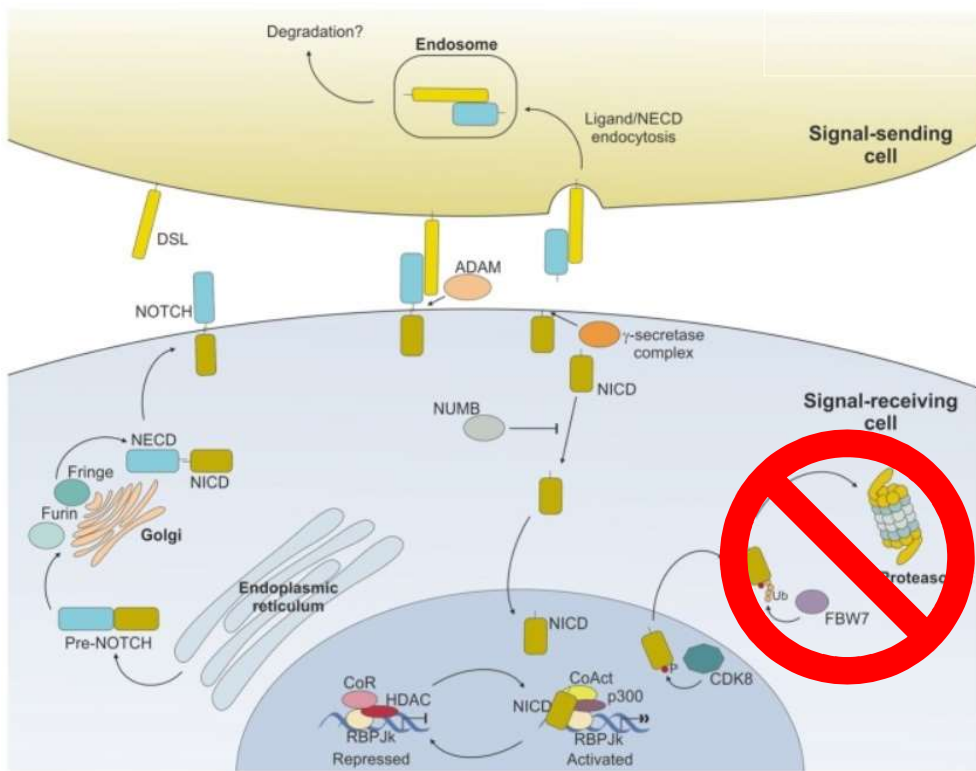
- Balance d'expression entre les chimiokines des cellules « accessoires » et de leur récepteurs par les cellules tumorales

- Activation des voies de signalisation:
 - Voie du BCR
 - Voie NF- κ B
 - Voie PI3K/AKT



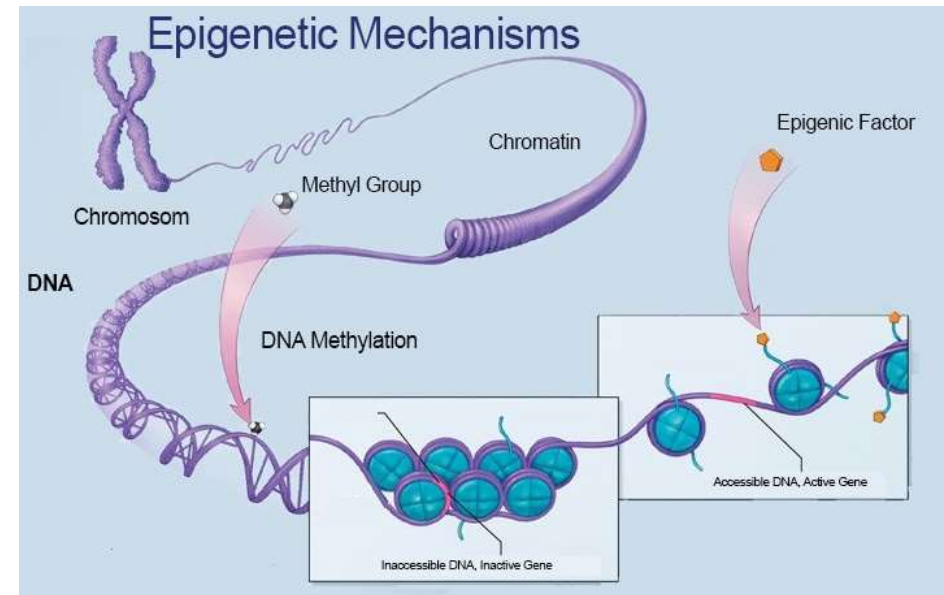
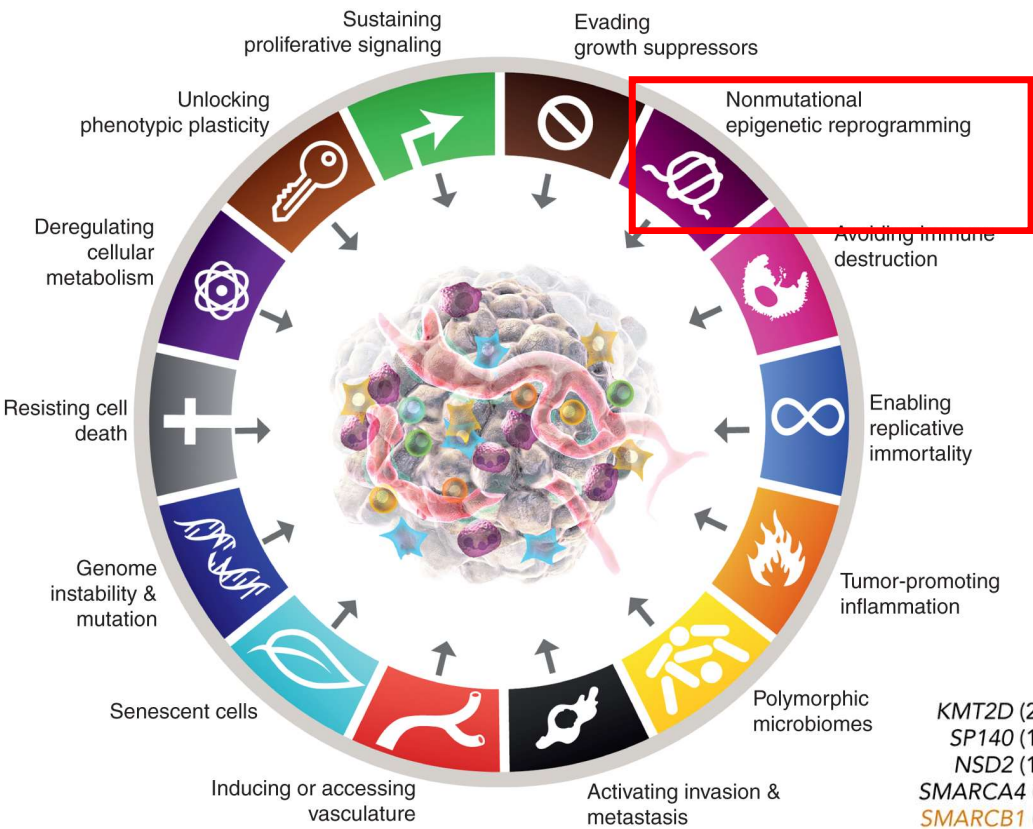
Nadeu F. *et al.*, Blood, 2020

LCM et mutations NOTCH1/2

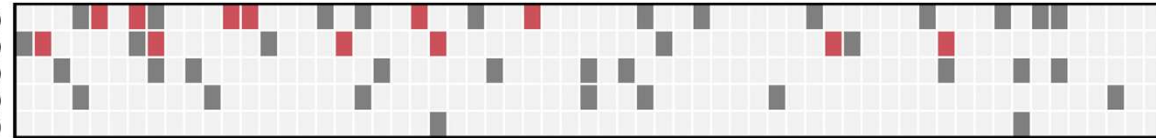


Arruga F. *et al.*, *Front. Oncol.*, 2018

Dérégulations épigénétiques



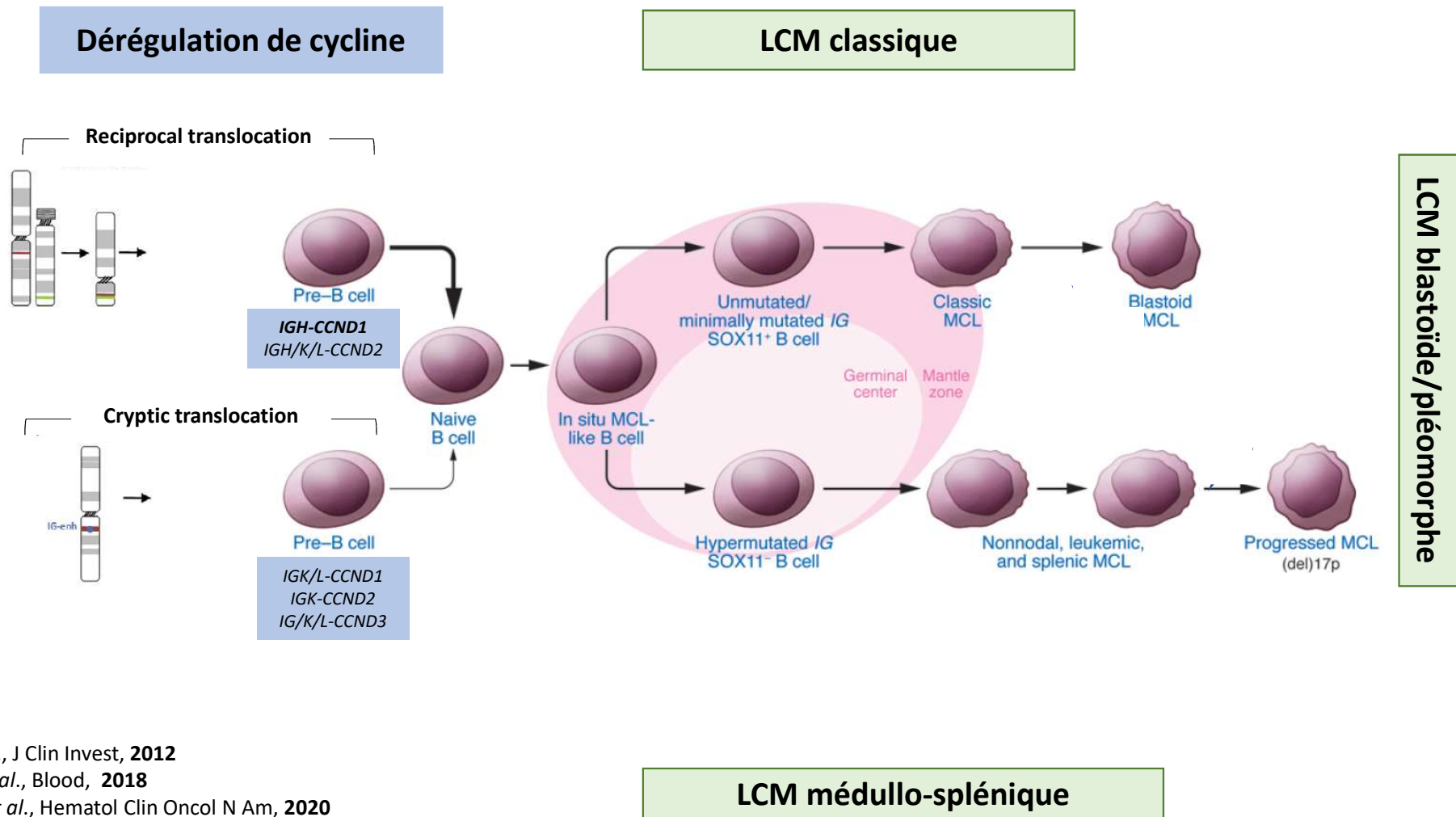
KMT2D (23%)
SP140 (13%)
NSD2 (12%)
SMARCA4 (9%)
SMARCB1 (4%)



Mutation
 Deletion

Nadeu F. *et al.*, Blood, 2020

Quid des lymphomes à cellules du manteau non « classiques »?



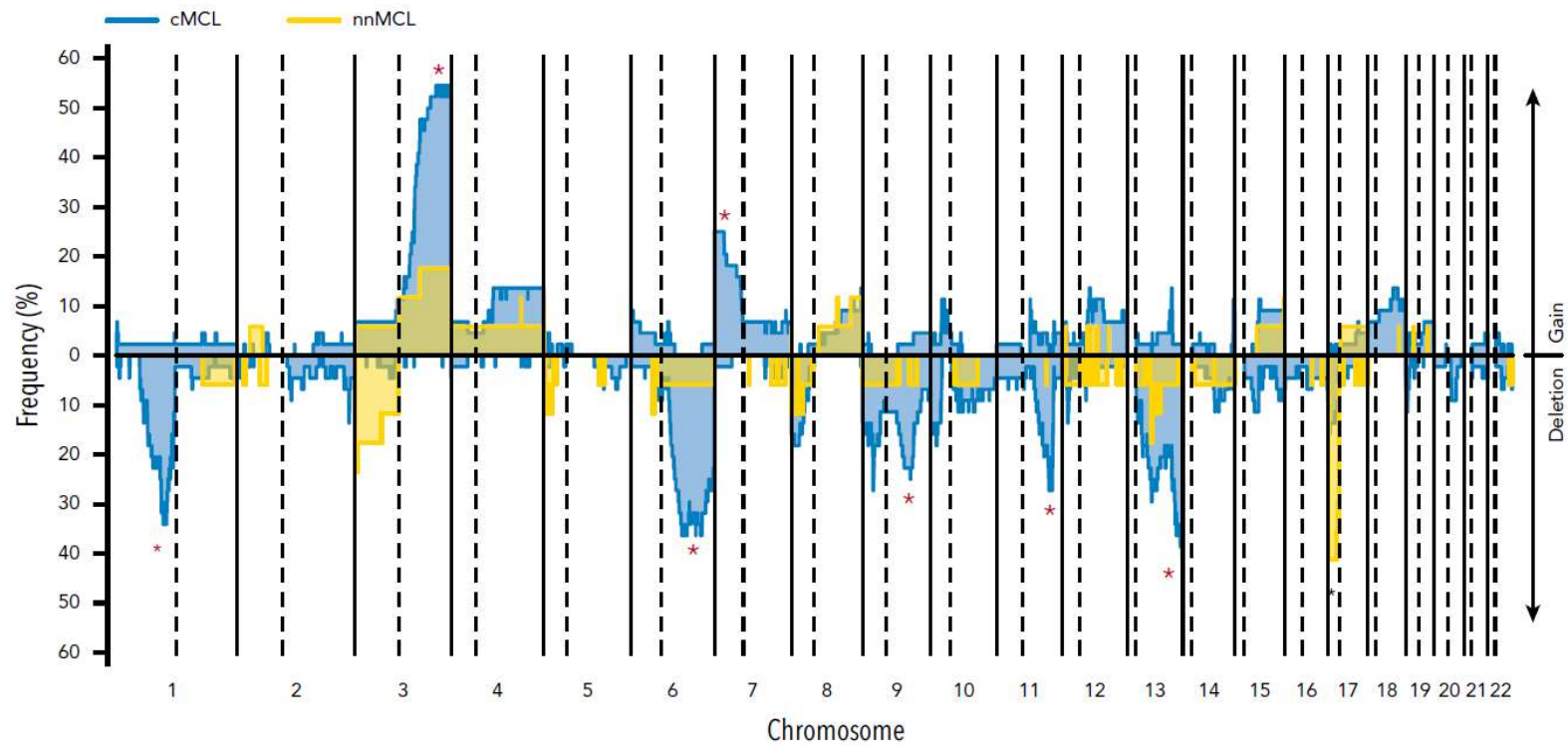
Jares *et al.*, J Clin Invest, 2012

Puente *et al.*, Blood, 2018

Navarro *et al.*, Hematol Clin Oncol N Am, 2020

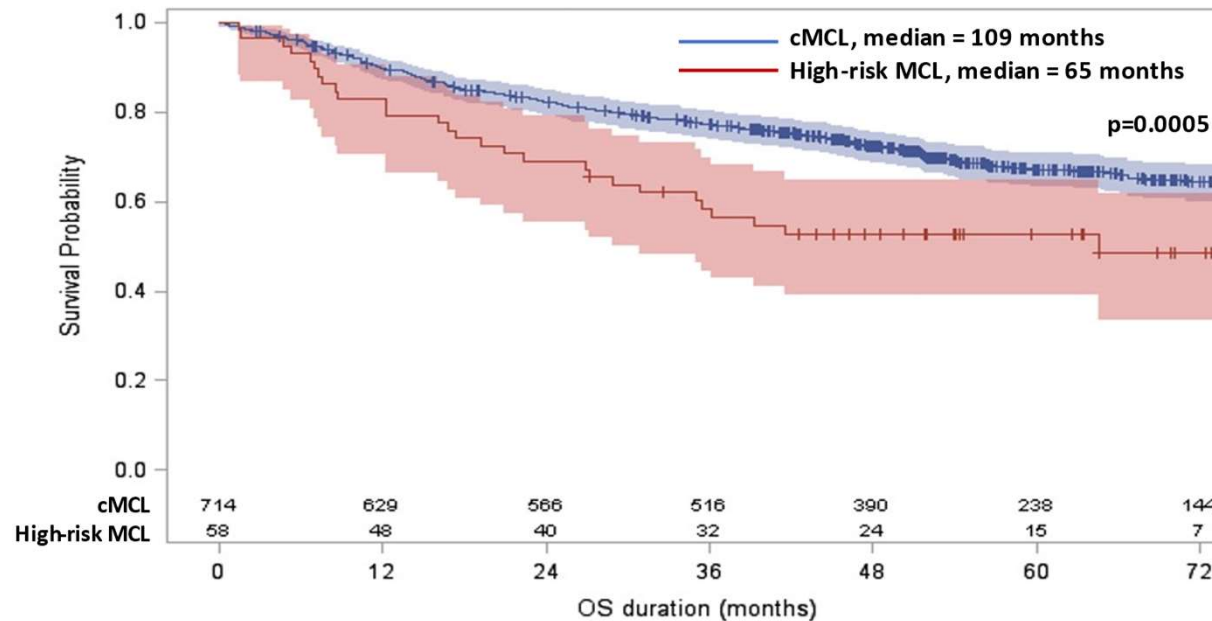
LCM médullo-splénique

- Génétiquement plus stable que le LCM classique



LCM blastoïde ou pléomorphe

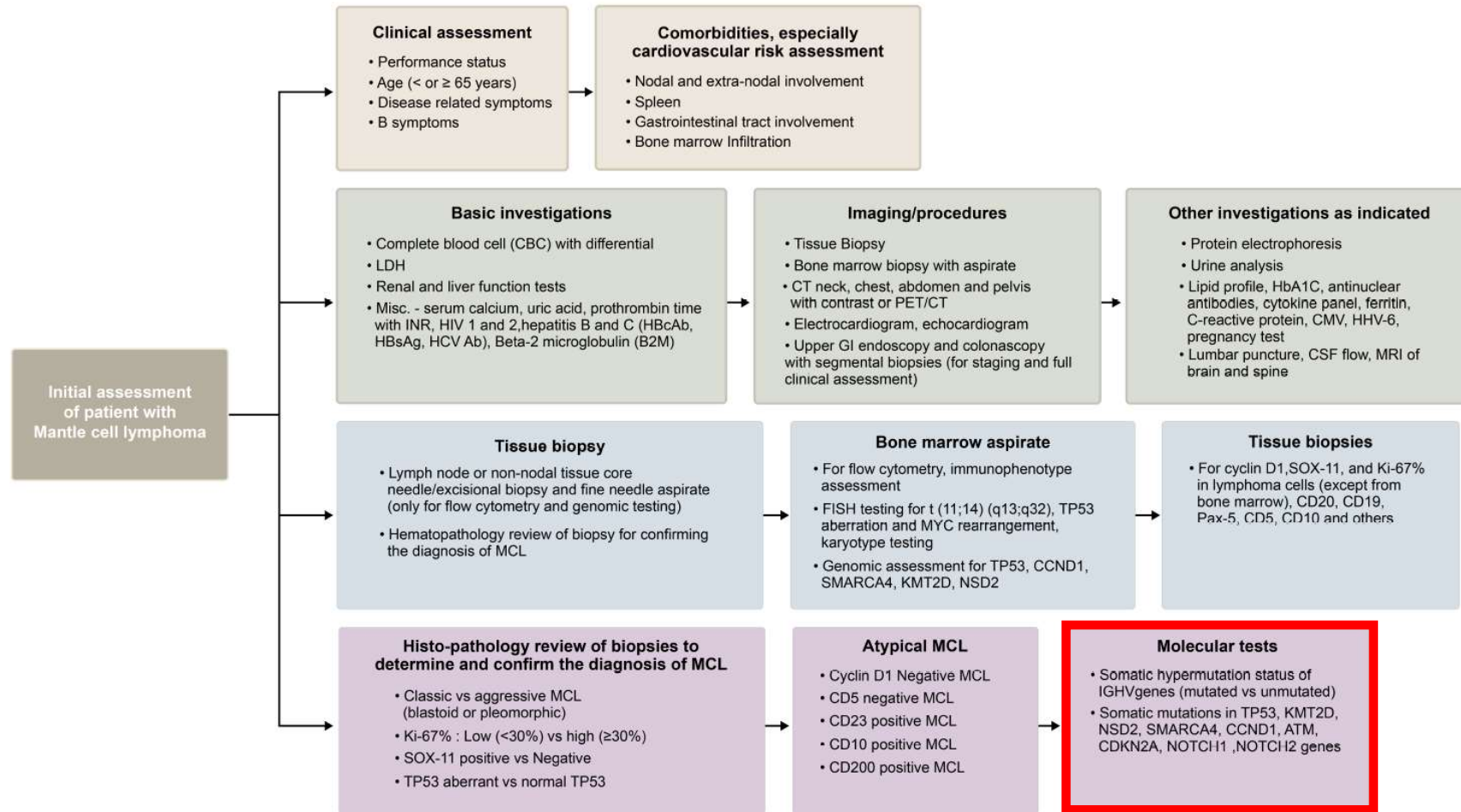
- Absence de marqueurs spécifiques : juste une plus grande fréquence des mutations de *TP53*, *NOTCH1/2*, *CDKN2A*, *CCND1*, *ATM*, *KMT2D*, *NSD2*



Baldacini M. *et al.*, EHA meeting, 2019

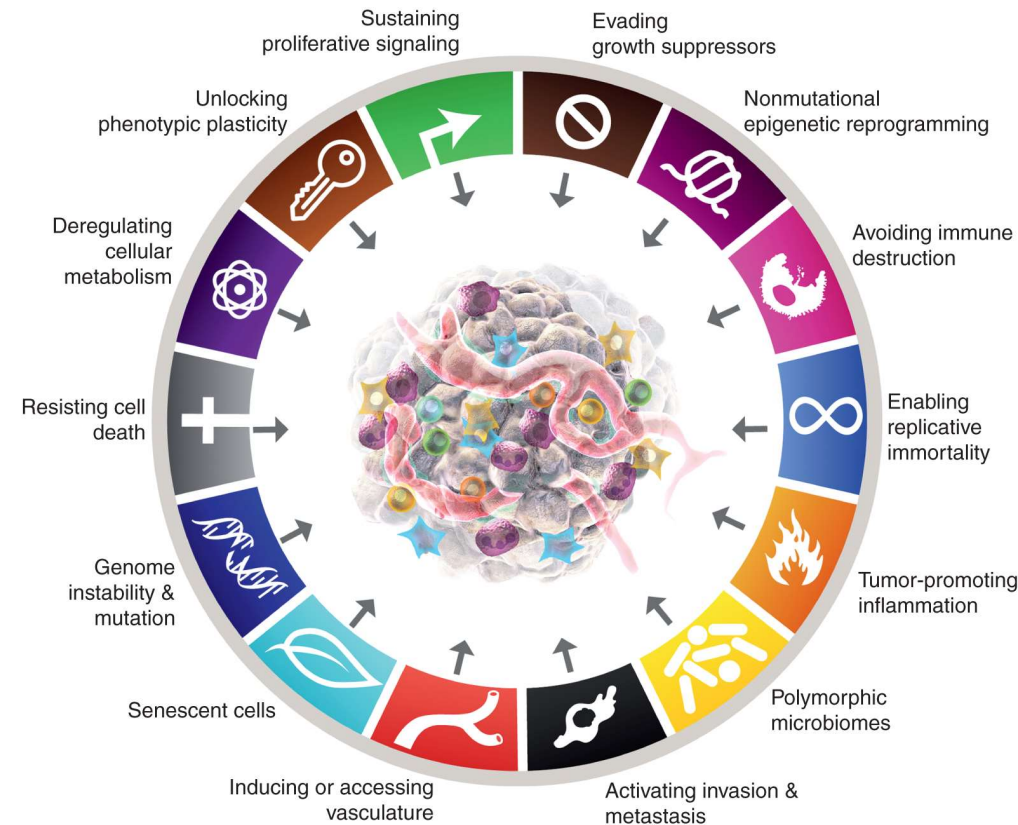
- Besoin de biomarqueurs diagnostiques et pronostiques

Idéalement il faudrait tester...



Le LCM en résumé

- Lymphoprolifération B majoritairement CD5+
 - /!\ Place des CD148, CD180 et CD200
- Dérégulation de cycline D1 dans > 95% des cas
 - /!\ Ne pas oublier cycline D2/D3/E
- Dérégulation de cycline n'est pas suffisant
- Lymphome à cellules du manteau résulte de:
 - une signalisation proliférative soutenue
 - une grande instabilité du génome
 - une résistance à l'apoptose
 - une dérégulation épigénétique
 - interactions avec le microenvironnement
 - etc...



Merci pour votre attention

**Laboratoire d'hématologie
CHU de Strasbourg**

Alice Eischen
Anne-Cécile Galoisy
Carine Grevais
Catherine Helias
Agathe Herb
Sarah Hubert-Bonnot
Laurent Mauvieux
Caroline Mayeur-Rousse
Laurent Miguët
Laurent Satler
Jordan Wimmer

**Service d'hématologie
CHU/ICANS Strasbourg**

