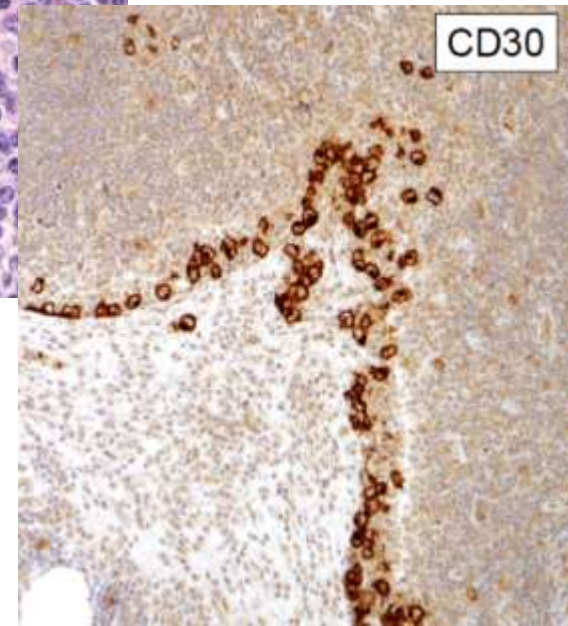
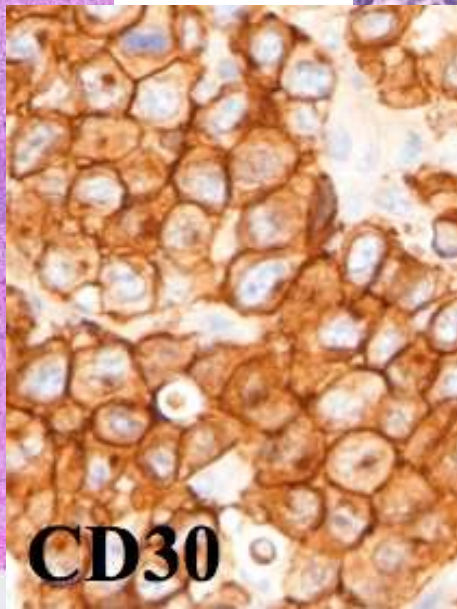
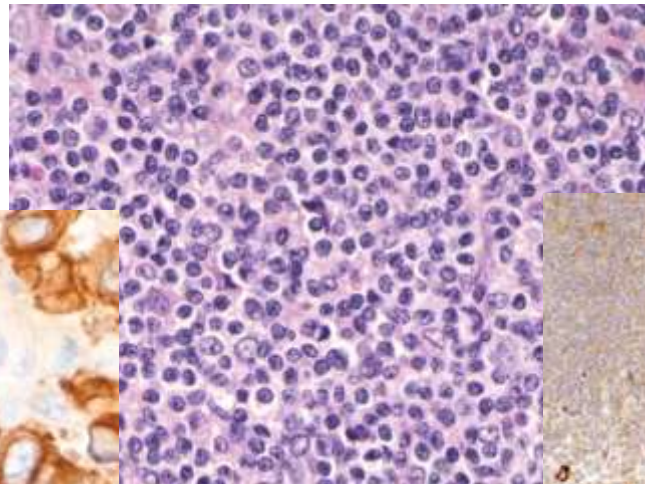
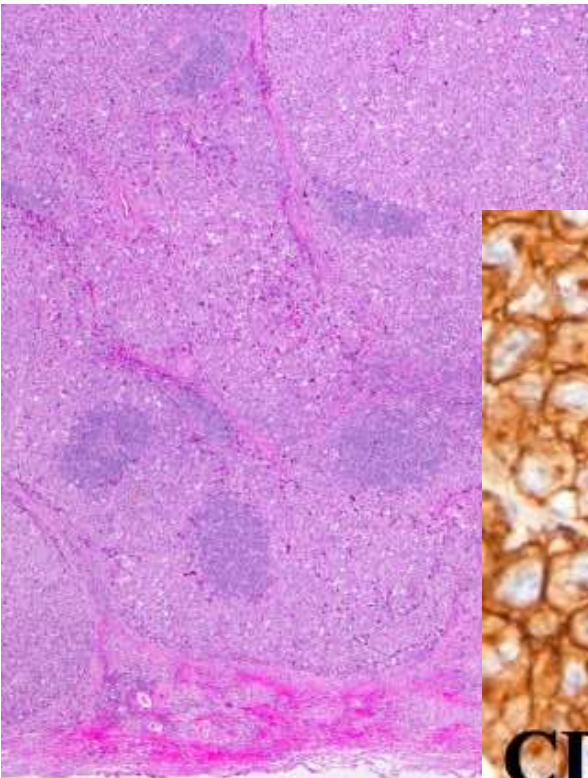


Les lymphomes T CD30+ non cutanés : quelles entités en 2016 ?

Céline Bossard, Service d'Anatomie Pathologique, CHU Hôtel Dieu, Nantes



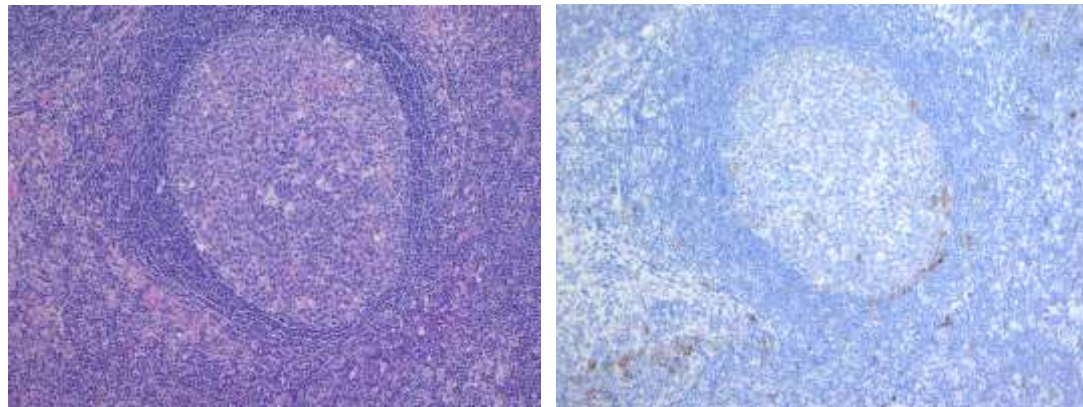
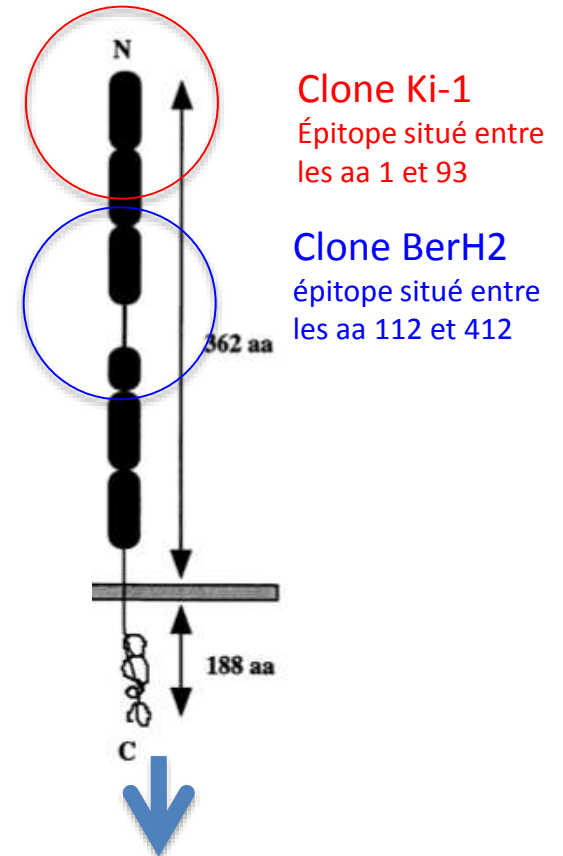
Déclarations d'intérêts

L'objectif de cette déclaration est d'exposer aux congressistes l'existence d'éventuels liens qui pourraient influencer, d'une façon ou d'une autre, votre intervention.

Je déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en rapport avec mon intervention

Le CD30 (Ki-1) : un récepteur transmembranaire de la famille des TNF-R

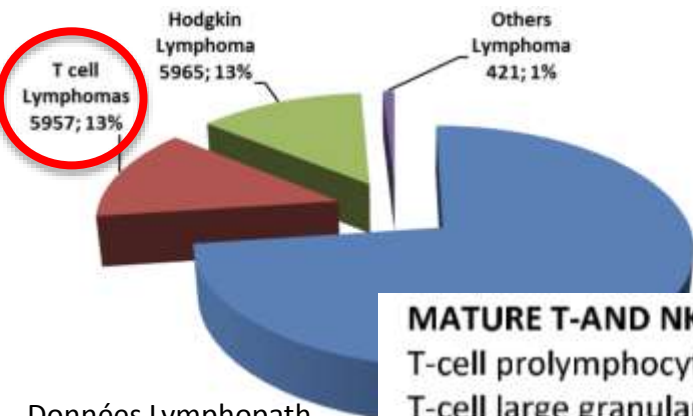
- Récepteur transmembranaire de type I appartenant à la super-famille des récepteurs au TNF (595 aa, 120kDa) (lymphocytes ACTIVES)
- CD30L : ligand sous forme soluble, ou transmembranaire (lymphocytes T et autres cellules immunitaires)



Expression restreinte aux **immunoblastes B et T** autour des follicules lymphoïdes et au bord des CG

Activation lymphocytaire, différenciation, prolifération cellulaire et apoptose

Les lymphomes T périphériques non cutanés: un groupe très hétérogène de lymphomes



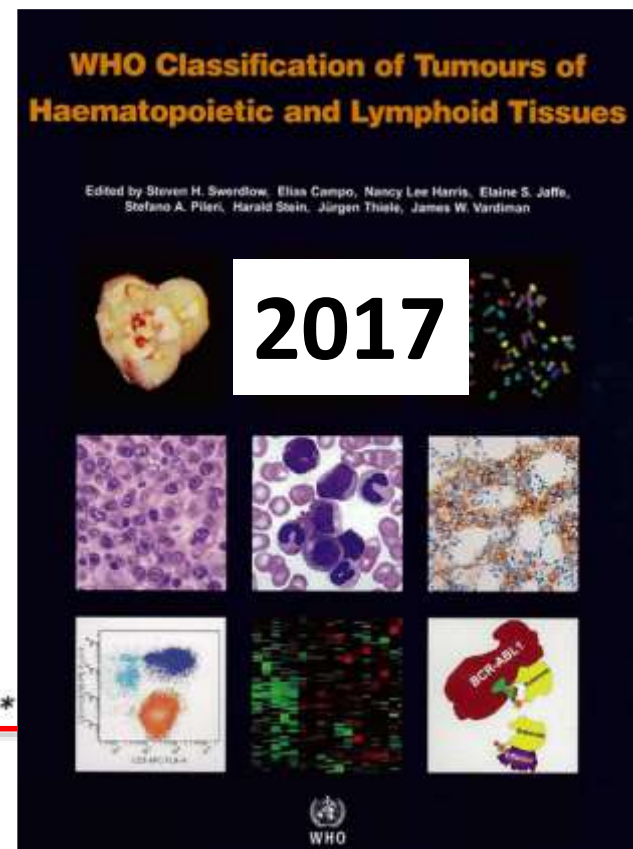
Données Lymphopath
2010-2015

MATURE T-AND NK-NEOPLASMS

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
- Aggressive NK cell leukemia
- Systemic EBV+ T-cell Lymphoma of childhood*
- Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
- Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract *
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- Peripheral T-cell lymphoma, NOS
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Follicular T-cell lymphoma*
- Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative *
- Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma*

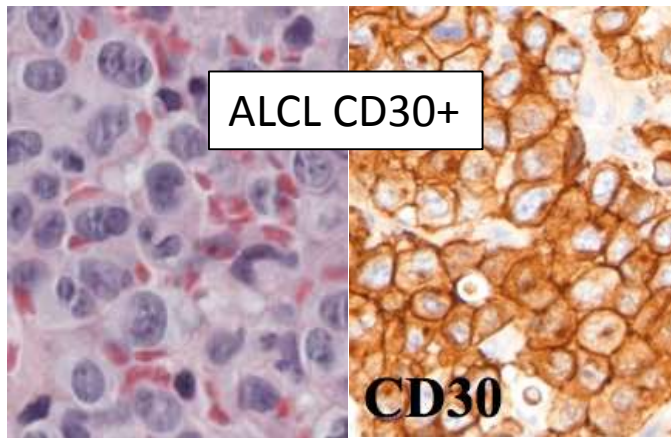
Lymphomes T
CD30+ par
définition

Entités provisoires
Entité définitive

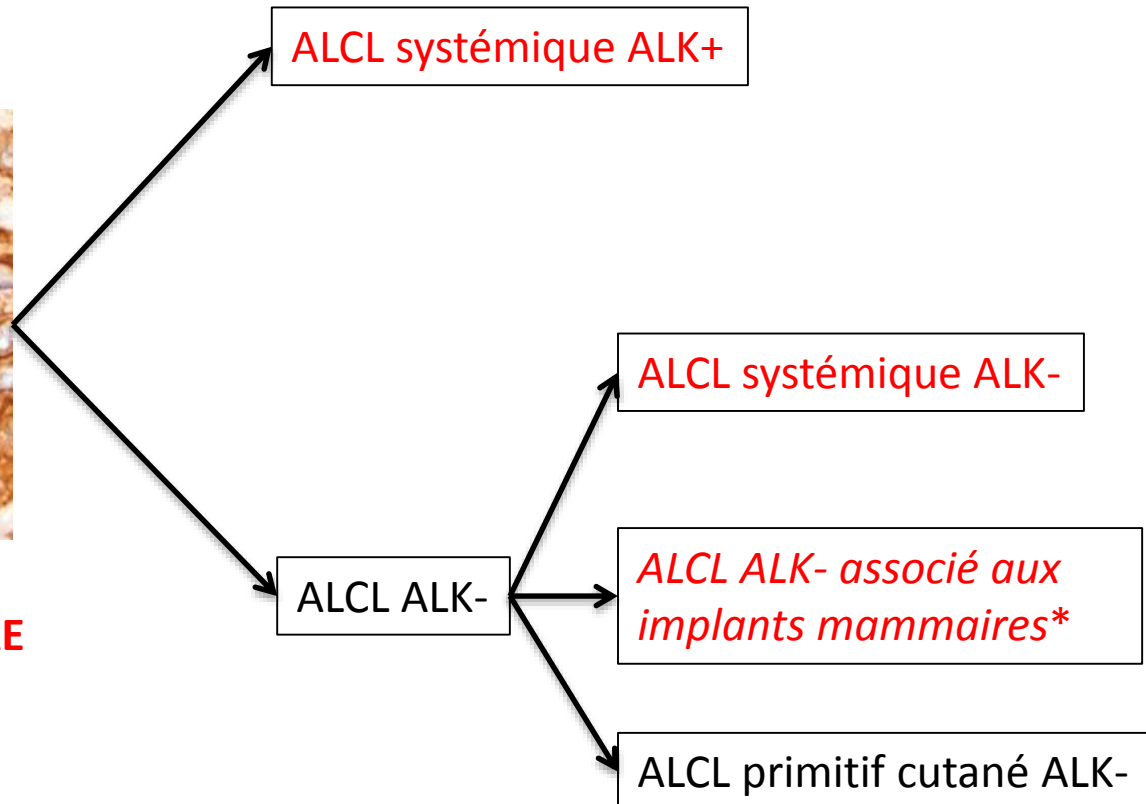


Le lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) : 3 entités distinctes

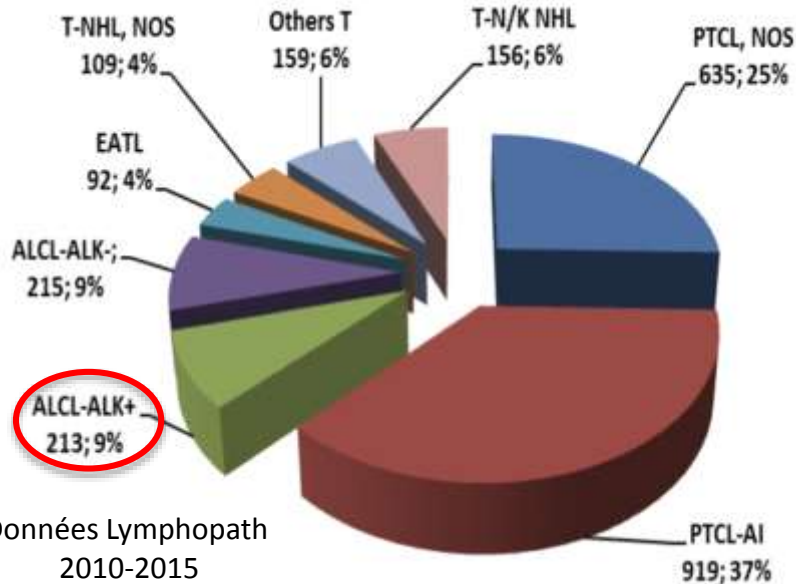
Expression homogène et intense
du CD30 par toutes les cellules
tumORALES



Critère diagnostique **OBLIGATOIRE**
mais insuffisant....



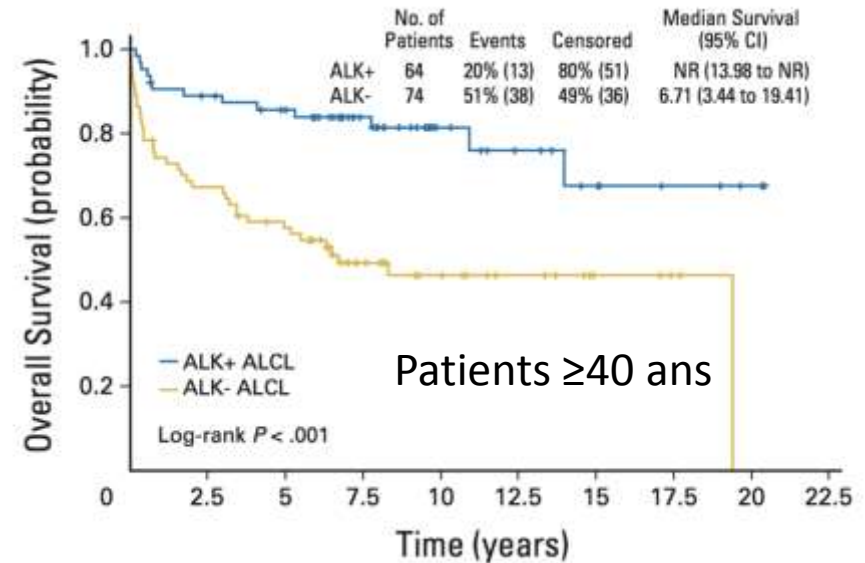
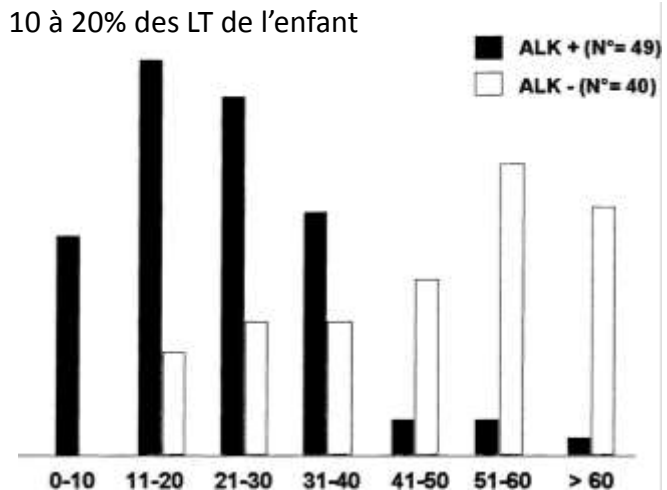
ALCL systémique ALK-1+



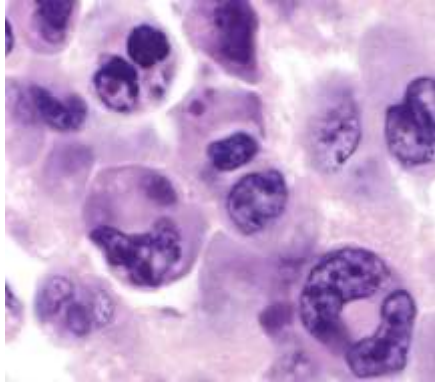
Données Lymphopath
2010-2015

- Atteinte ganglionnaire et extra-gg (60%, peau, os dont MO, tissus mous)
- Maladie agressive, disséminée (75% stade IV) +/- composante leucémique
- Signes généraux (75%)
- Bonne réponse à la chimiothérapie

10 à 20% des LT de l'enfant



ALCL systémique ALK+ : un large spectre morphologique

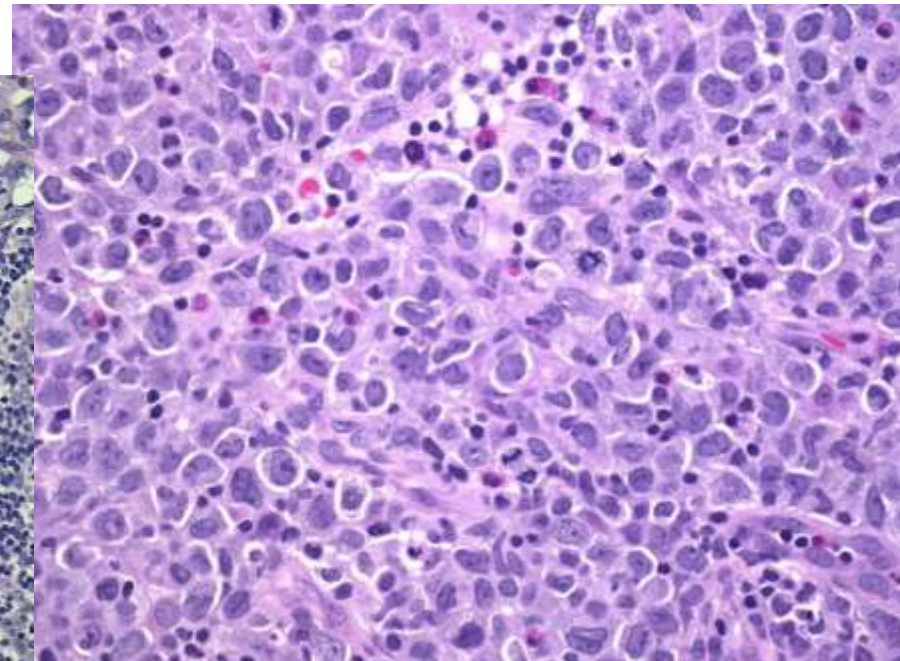
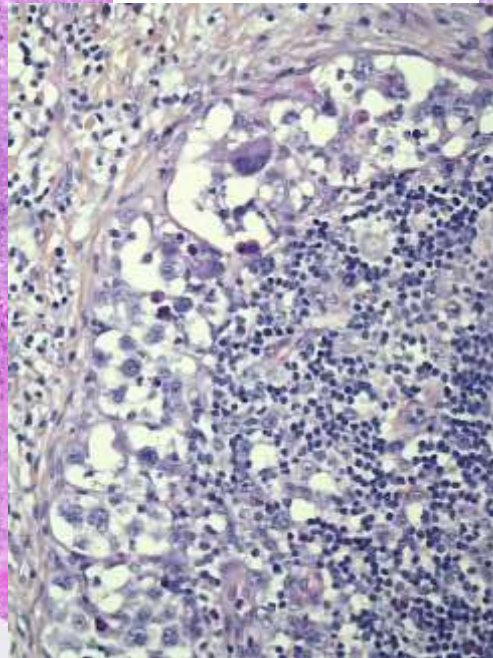
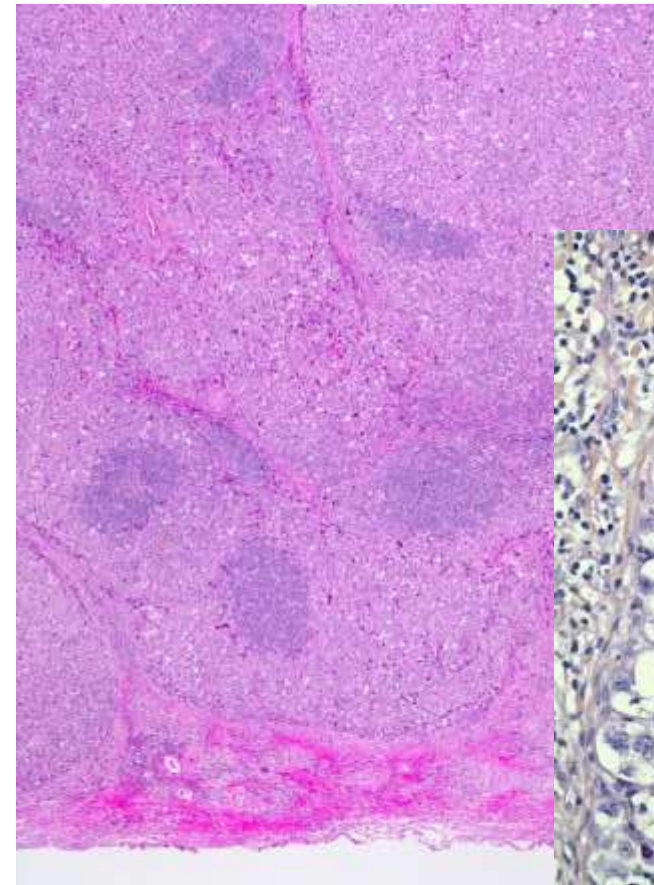


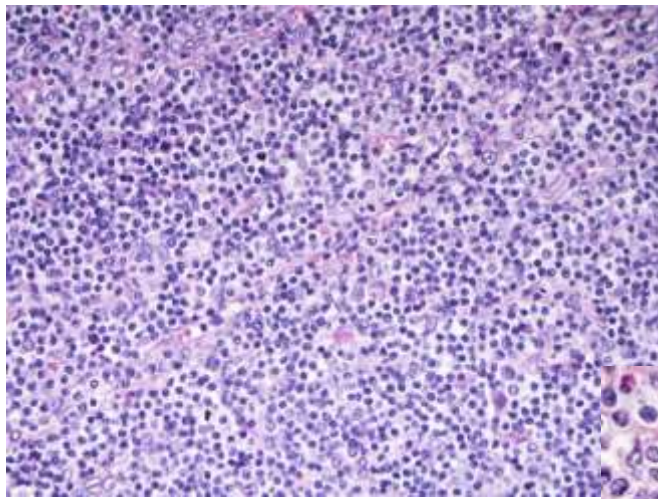
La cellule hallmark : un critère commun à toutes les variantes morphologiques

Variante commune 60%

Infiltration diffuse, ou paracorticale, ou injection sinusale isolée +++ (Dg ≠ métastase carcinome, mélanome)

Amas de cellules de grande taille +/- hallmark cohésives

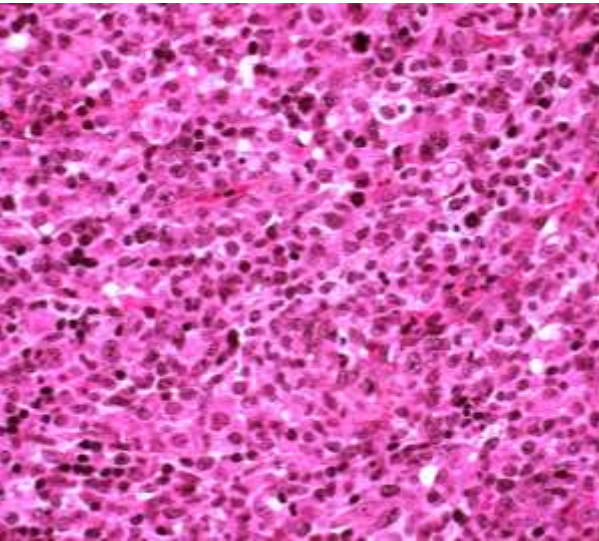
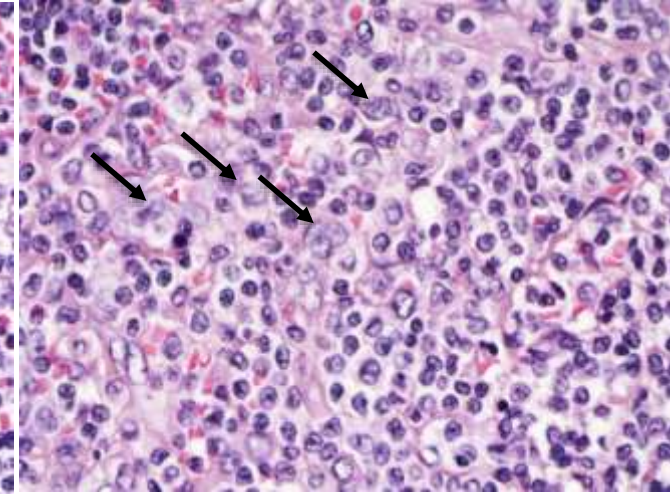
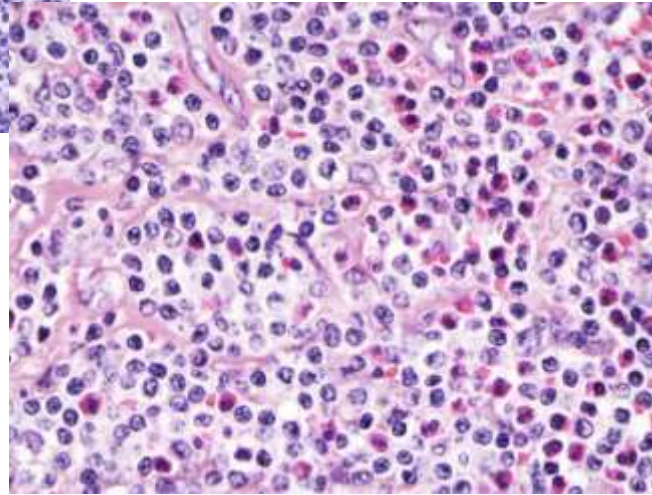




Variante à petites cellules (\approx 5-10%)

Cellules petites à moyennes, monomorphes

Rares grandes cellules autour des vaisseaux +++

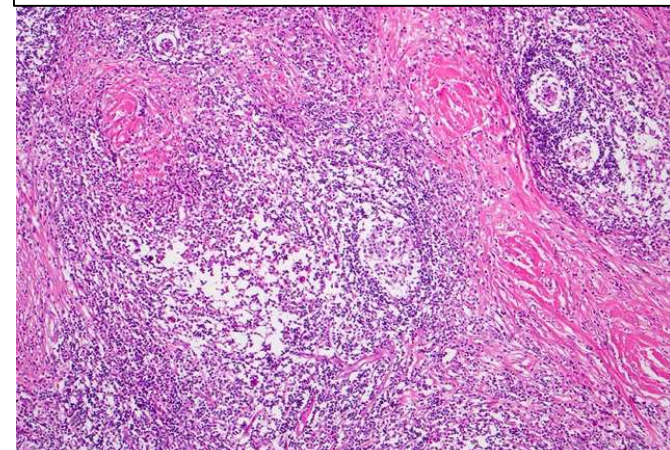


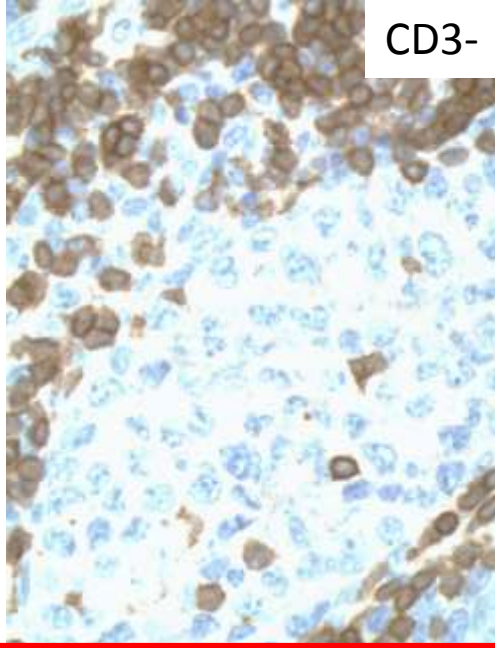
**Variante lympho-histiocytaire
(\approx 10%)**

Cellules tumorales rares,
masquées par nbreux
histiocytes, lymphocytes,
plasmocytes

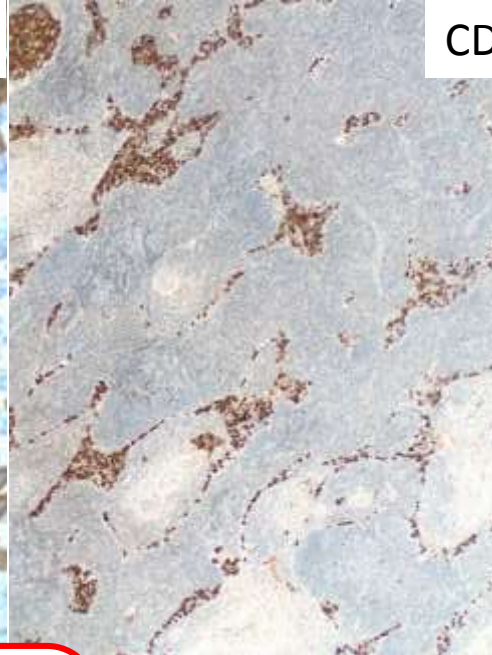
*Pileri et al, 1990; Kinney et al, 1993; ;
Bennaroch et al, 1998; Stein et al,
2000*

Variante « Hodgkin-like » (3%)

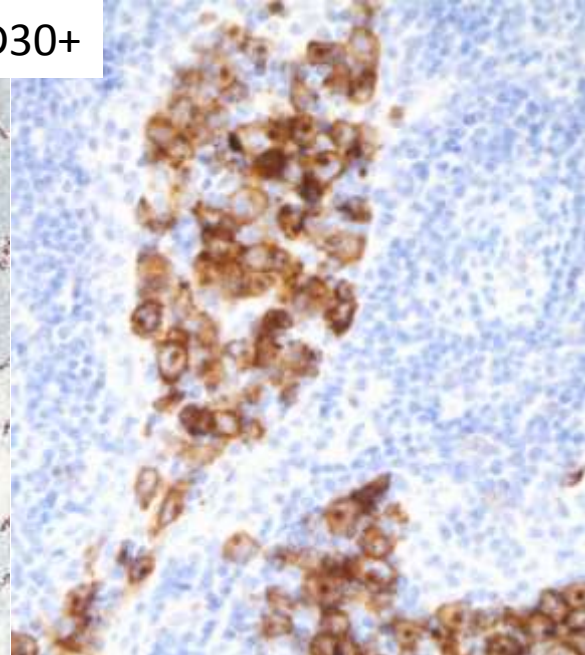




CD3-

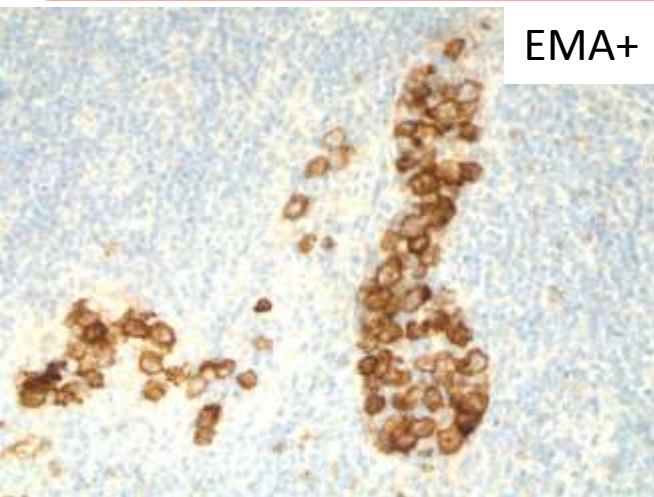


CD30+

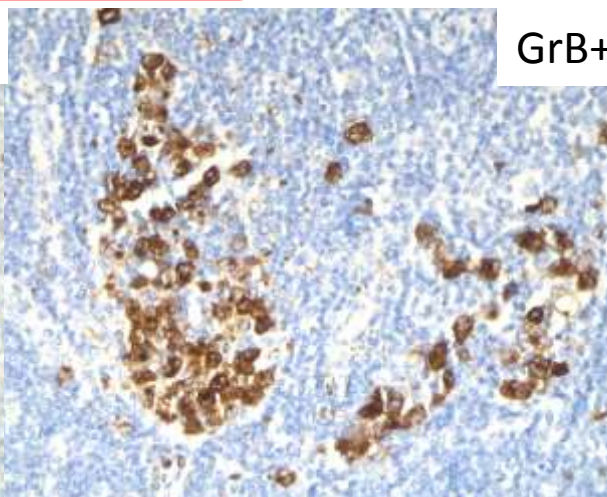


Phénotype T (CD3- ds > 75% des cas, CD5-, CD7-, CD2+ et CD4+) ou **phénotype nul** malgré réarrangement TCR
CD30+, EMA+, ALK +, EBV-
Phénotype cytotoxique : TiA1, GrB ou perforine

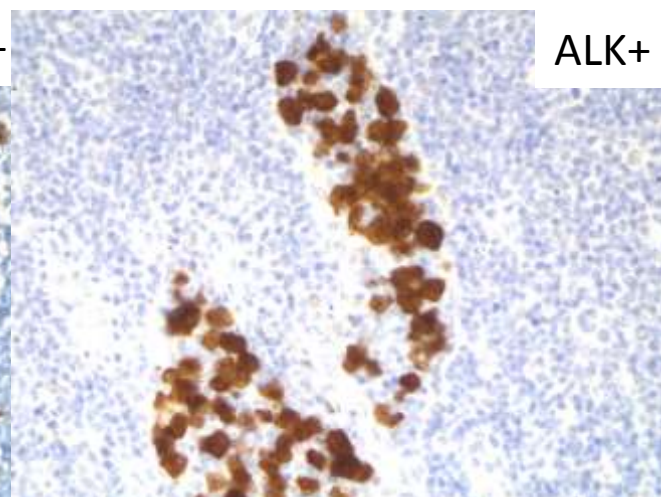
Faire CD30 sur BOM à la recherche d'une dissémination médullaire (30%) +++



EMA+



GrB+

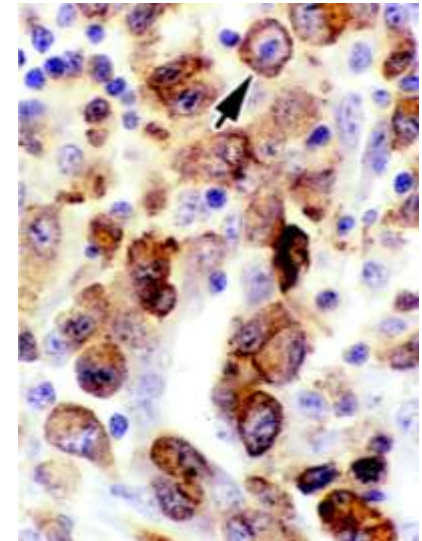
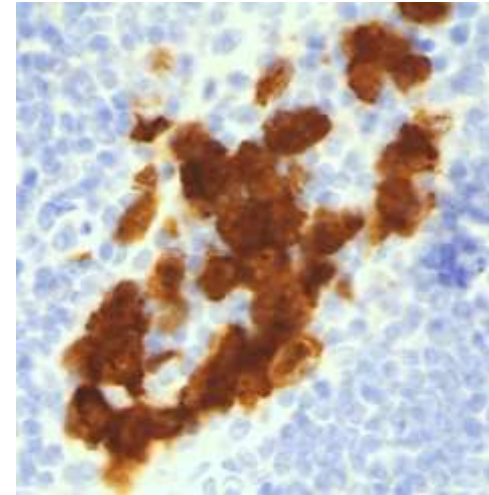


ALK+

Plusieurs translocations impliquant le gène ALK

Translocations and fusion proteins involving ALK

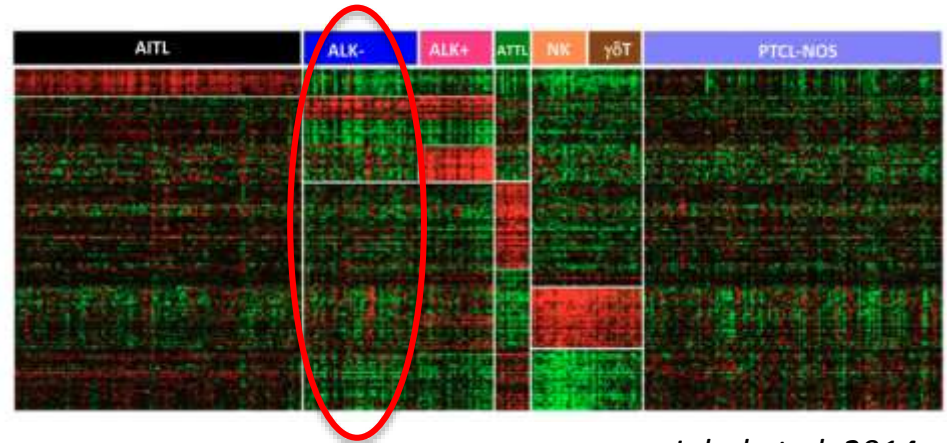
	Nucleophosmin	Anaplastic Lymphoma Kinase	Staining	Frequency
t(2;5)	NPM	ALK	cytoplasmic/ nuclear/ nucleolar	70-80%
Tropomyosin 3				
t(1;2)	TPM3	ALK	cytoplasmic	10-20%
Trk Fusion Gene				
t(2;3)	TFG	ALK	cytoplasmic	2-5%
ATIC (Pur H gene)				
Inv2	ATIC	ALK	cytoplasmic	2-5%
Clathrin heavy chain				
t(2;17)	CLTC	ALK	cytoplasmic granular	2-5%
t(2;19) / others	?	ALK	?	1-2%



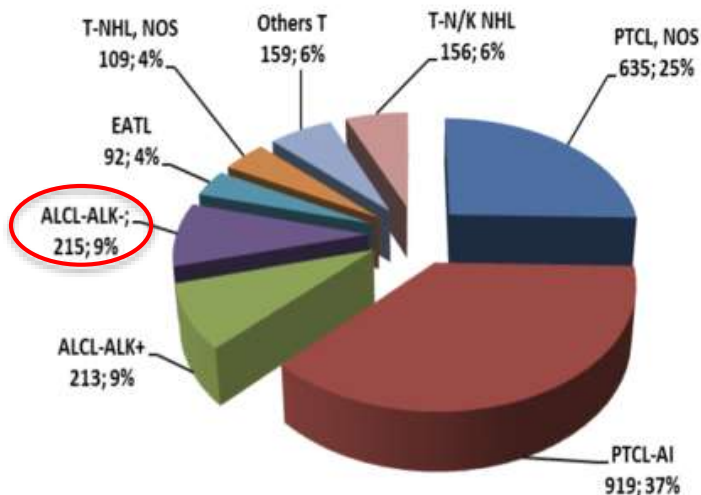
Localisation sub-cellulaire de ALK variable en fonction de la translocation

ALCL systémique ALK -

Entité définitive
Signature moléculaire spécifique



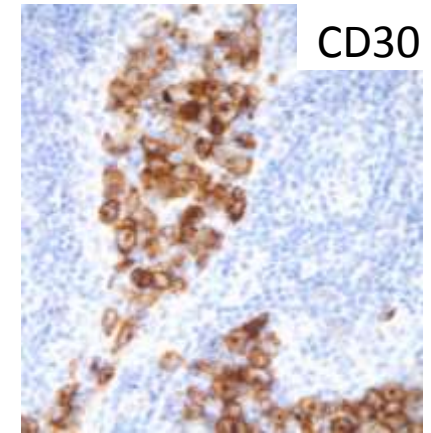
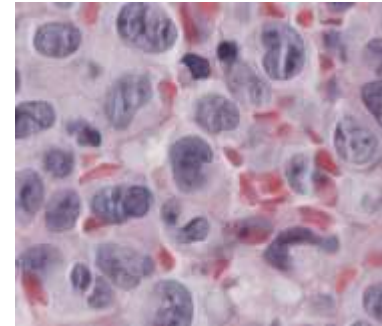
Iqbal et al, 2014



Données Lymphopath
2010-2015

- **Sujet plus âgé (≈ 55 ans)**
- **Localisation extra-ganglionnaire moins fréquente (peau, os, tissu mou)**
→ **Dg ≠ avec ALCL pc ++++**
- **Pronostic plus défavorable que l'ALCL ALK+**

- **Morphologie** identique à celle de l'ALCL ALK+
- **Phénotype**
 - CD30+, ALK -
 - marqueurs T mieux préservés,
 - expression moins fréquente de l'EMA et des marqueurs cytotoxiques (TiA1, GrB, perforine)



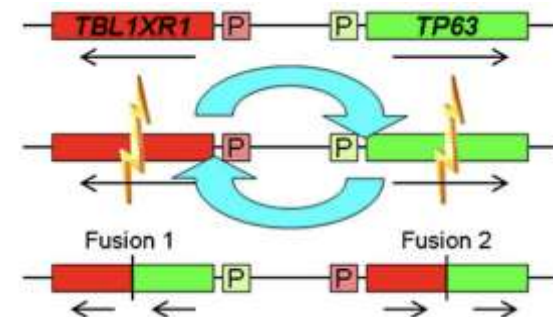
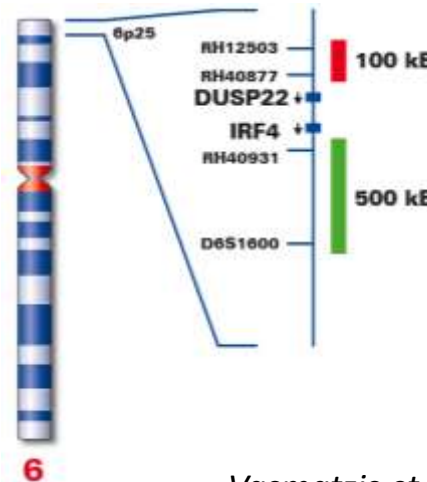
Les critères diagnostiques de l'ALCL ALK- dans la classification OMS

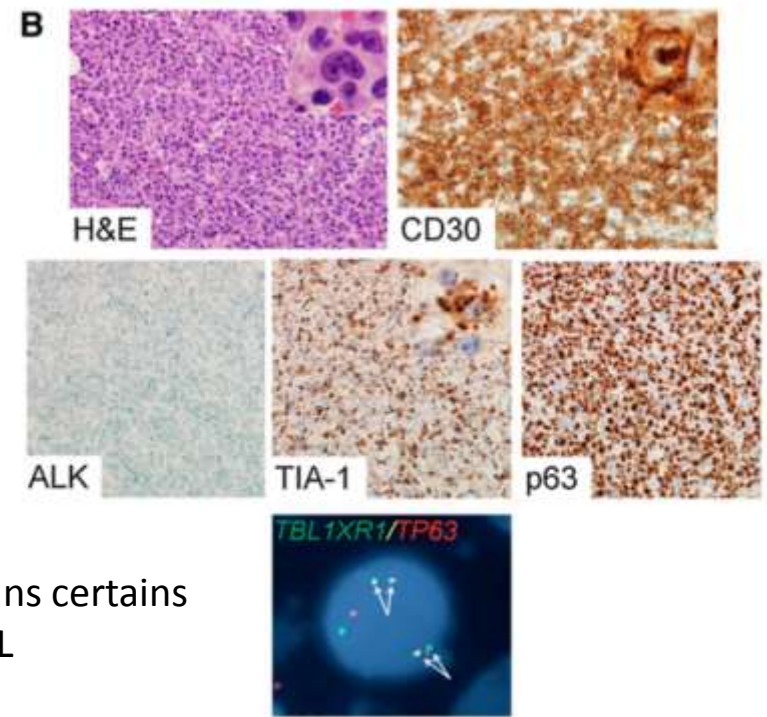
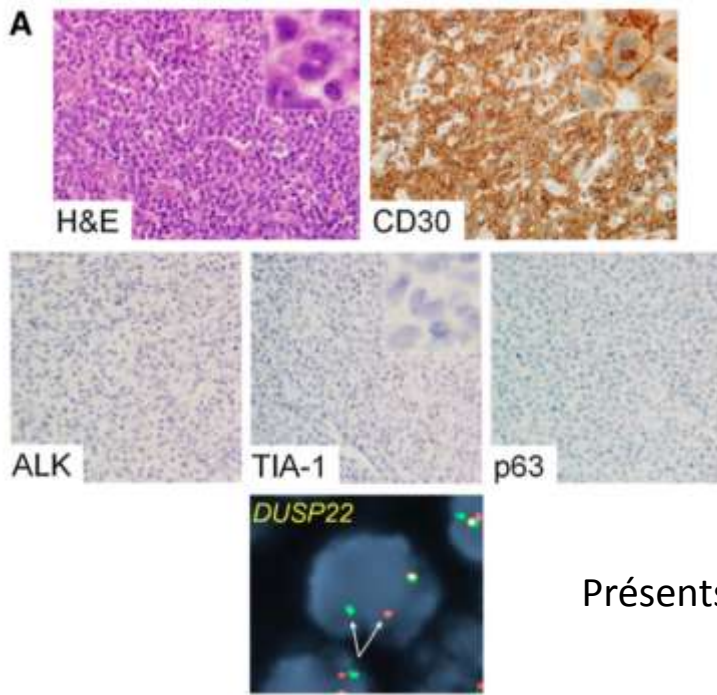
- ✓ cellules hallmark cohésives CD30+
- ✓ infiltration sinusoidale
- ✓ perte d'un ou plusieurs marqueurs T
- ✓ marqueurs de cytotoxicité +
- ✓ EMA +

Critères requis

Critères souhaitables

- **Moléculaire : une entité hétérogène**
 - Réarrangement *DUSP22/IRF4* en 6p25.3 (30% des cas) → inhibition du TCR
 - Réarrangement de *TP63/TBL1XR1* (*inv3* ou *t(3,6)*) en 3q28 (8% des cas) → protéine de fusion oncogénique
 - Réarrangements mutuellement exclusifs

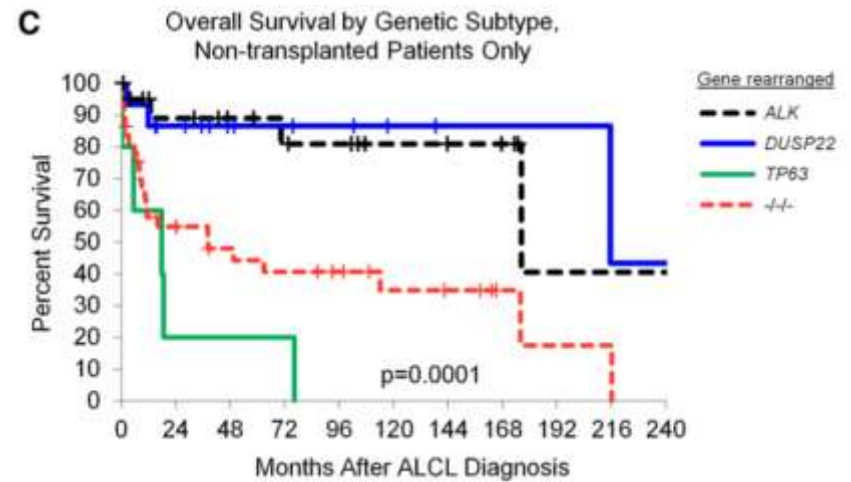




Présents aussi dans certains
pc ALCL

Retrouvé aussi dans quelques
PTCL NOS

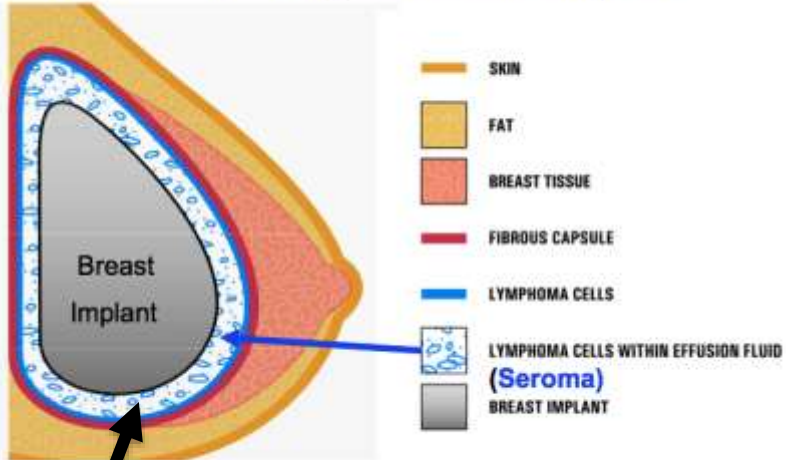
Le diagnostic d'ALCL ALK- doit
motiver la réalisation d'une
analyse cytogénétique / FISH



Mauvaise réponse à la CT conventionnelle

ALCL associé aux implants mammaires

Location of ALCL Adjacent to Breast Implant

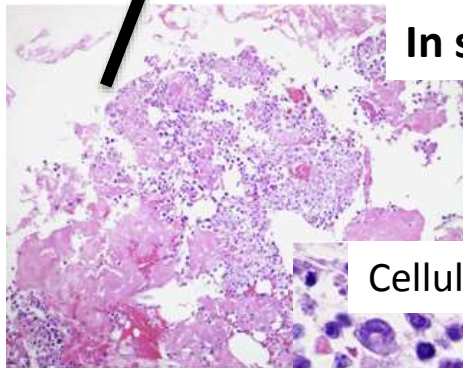


Modified from Thompson PA et al Haematologica 2010

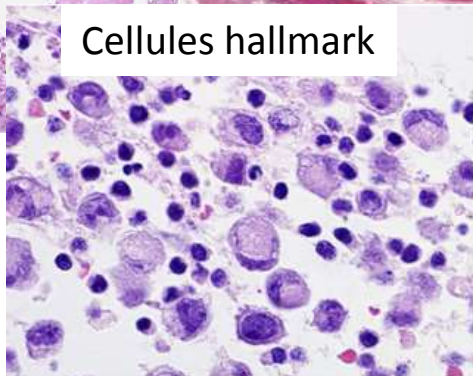
29 cas déclarés à l'ANSM en 2016 (1^{er} cas en 2011)
Âge médian de survenue: 60 ans
Délai de survenue médian: 9 ans
90% sur implant texturé, contenant du silicone (>80%)
Risque évalué : 1 à 2 pour 10 000 femmes implantées

In situ (75%) = révélé par un **épanchement péri-prothétique** = bon pronostic après capsulectomie

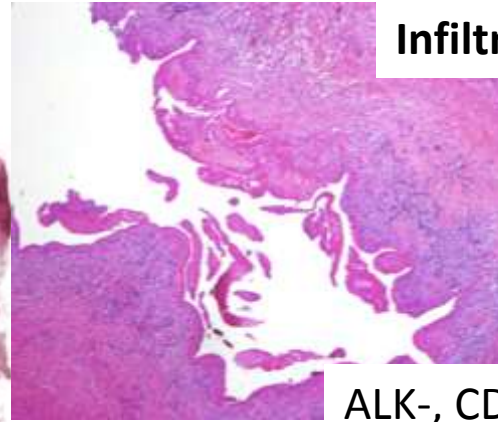
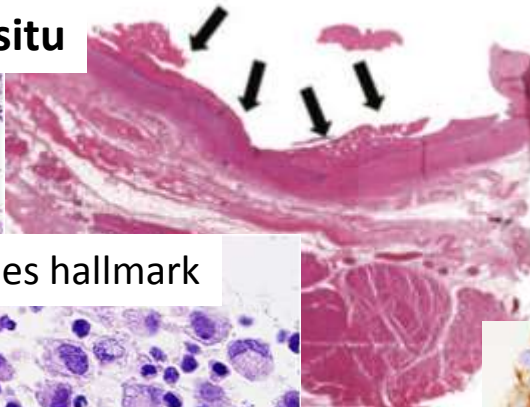
Infiltrant (25%) = **infiltration capsulaire**, masse tumorale palpable, pronostic identique à l'ALCL syst ALK-



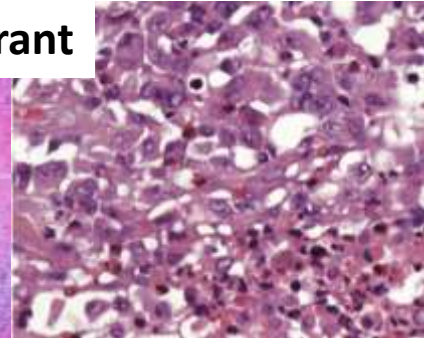
In situ



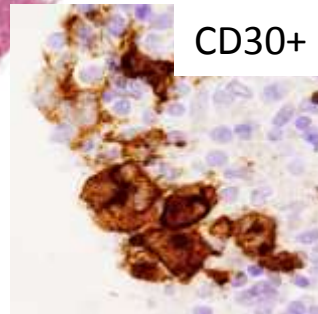
Cellules hallmark



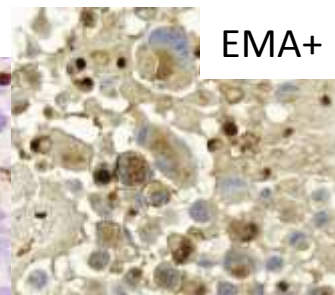
Infiltrant



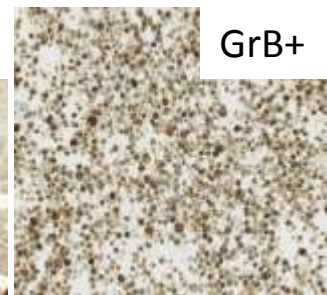
ALK-, CD4+, CD3-, CD5-, CD7-



CD30+



EMA+



GrB+

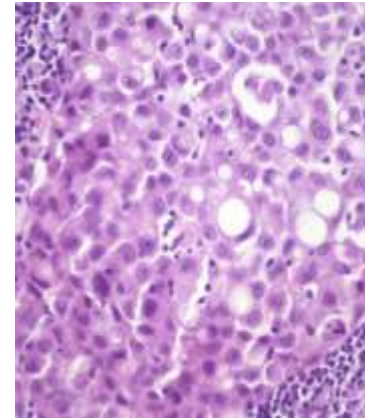
ALCL associé aux implants mammaires : en pratique

- Faire le diagnostic positif : éliminer un lymphome de Hodgkin classique dans les formes infiltrantes, souvent inflammatoires +++
- Déclaration à l'ANSM, et inclusion dans un registre selon les recommandations du Ministère de la Santé
- RCP nationale hautement recommandée

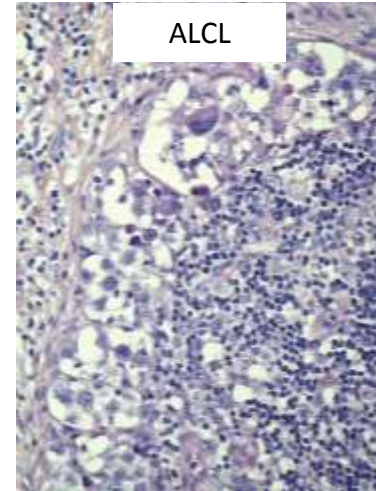
ALCL systémique : les pièges à éviter !

Métastase ganglionnaire de carcinome, mélanome vs ALCL syst : panel immunohistochimique adéquat dont le CD30 !

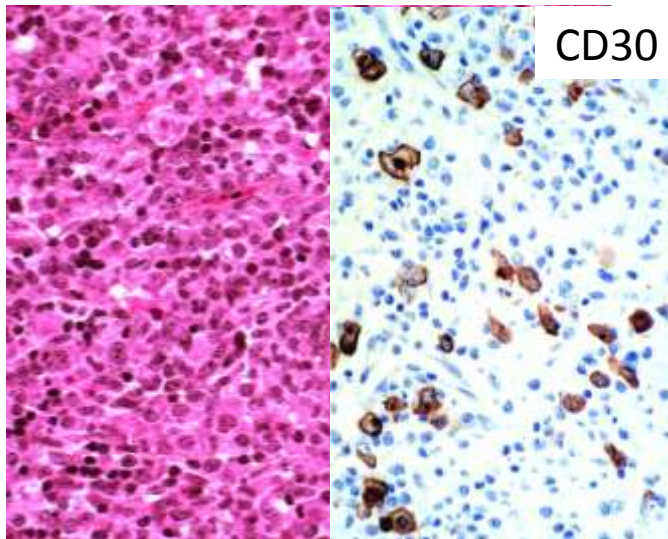
Métastase d'ADK à cellules en bague à chaton



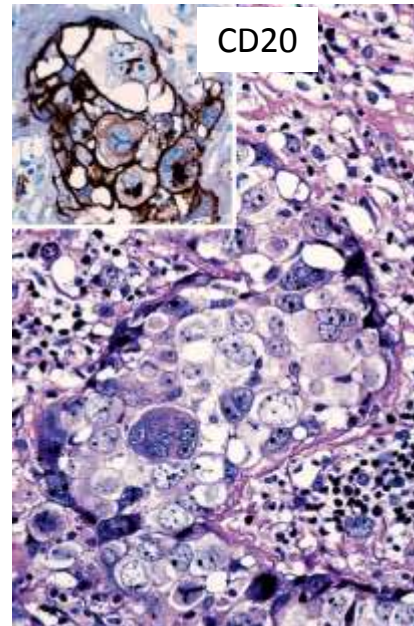
ALCL



Lymphadénite réactionnelle (vs variante lymphohistiocytaire de l'ALCL ALK+) : le CD30 aide à identifier les cellules tumorales +++



CD20

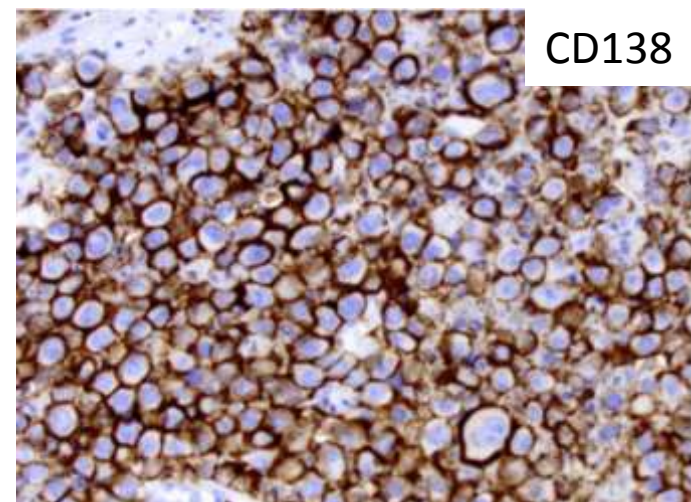
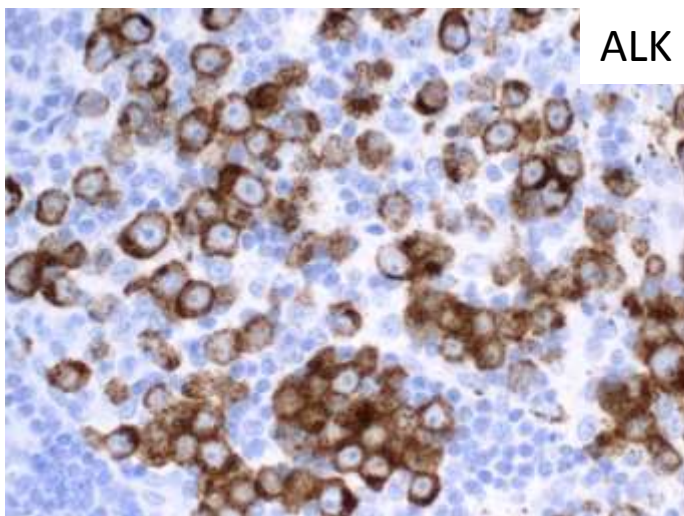
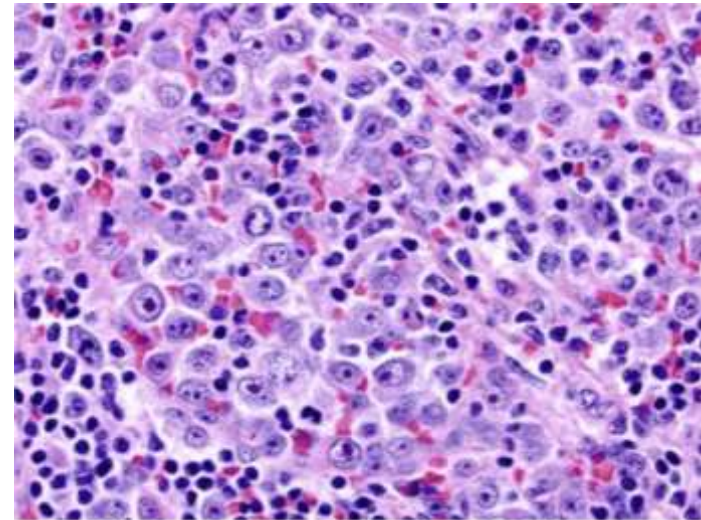
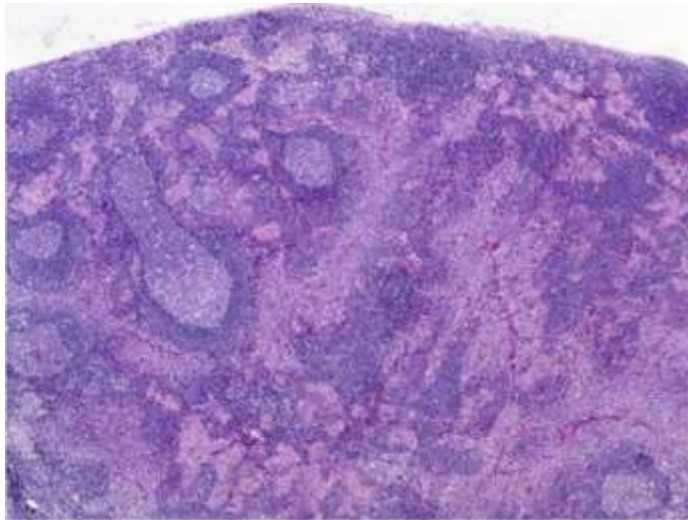


DLBCL, variante anaplasique (vs ALCL syst ALK-)

CD30+, ALK- mais **expression marqueurs B + (CD20, CD79a, PAX5), marqueurs T -, EMA -, cytotox -**

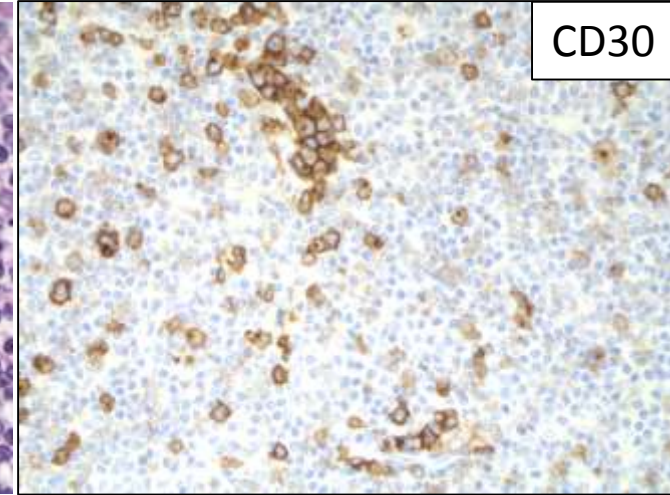
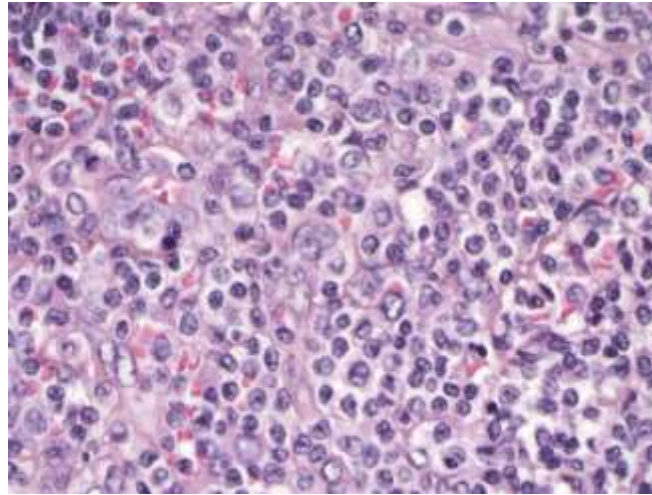
Lymphome B à grandes cellules ALK+ (vs ALCL ALK+)

Piège diagnostique morphologique : Infiltration sinusale et/ou diffuse, grandes cellules parfois « Hallmark ». **Phénotype CD138+, ALK+, CD30-**



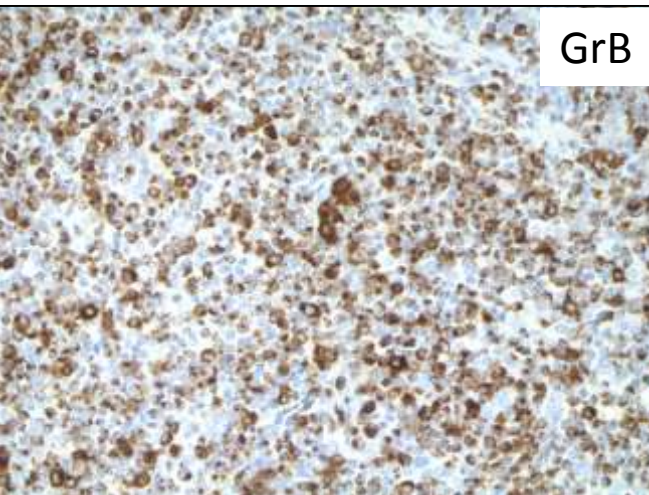
Attention à la variante à petites cellules de l'ALCL ALK+ !

Seule la composante à grandes cellules, intravasculaire et périvasculaire, est CD30+ et EMA+ !

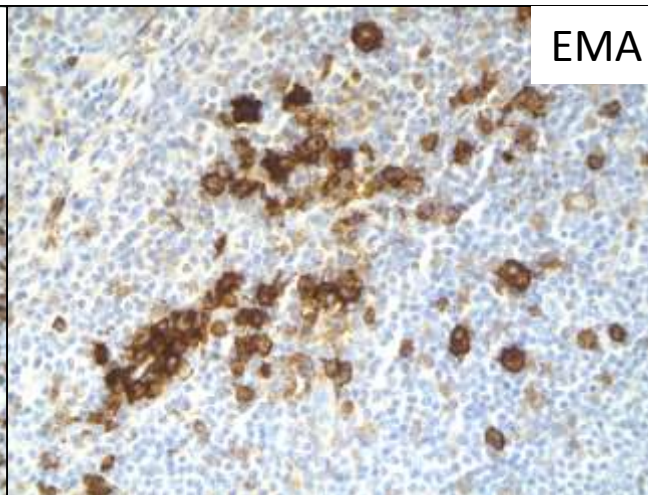


CD30

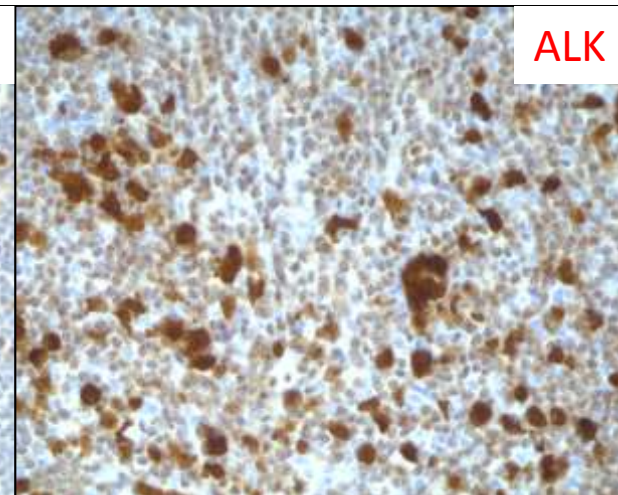
Ne pas faire la Dg de PTCL NOS : penser à faire CD30 et EMA pour identifier les cellules Hallmark, puis ALK et marqueurs cytotoxiques pour identifier la composante à petites cellules ++++



GrB



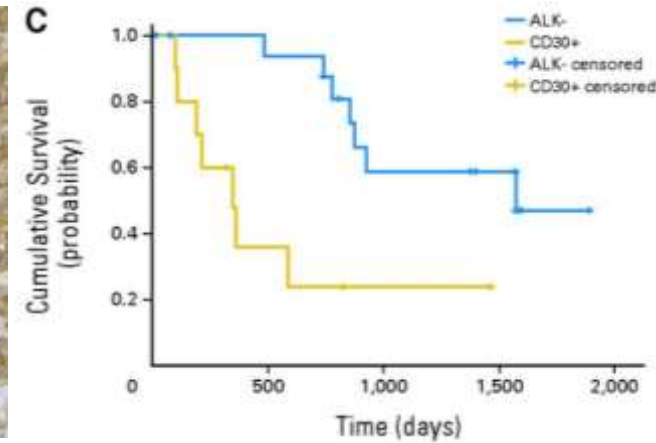
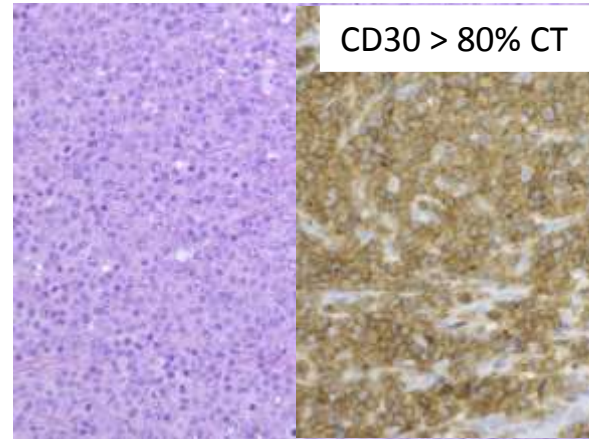
EMA



ALK

Lymphome T périphérique sans autre spécification (PTCL NOS) CD30+ vs l'ALCL ALK-

- 10 à 12% des PTCL NOS
- pas d'expression de l'EMA, ni des marqueurs cytotoxiques, pas d'infiltration sinusale
- Pronostic défavorable

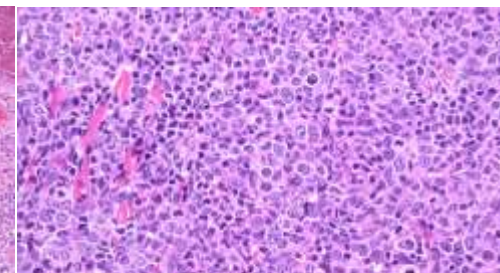
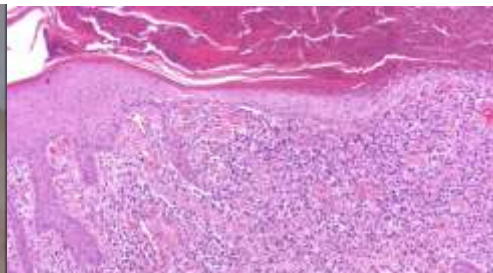


Piccaluga et al, 2013

Lymphome anaplasique primitif cutané (pc ALCL) vs localisation cutanée d'un ALCL ALK-

- Possible dissémination gg régionale (sans grever le pronostic – SG 96% à 5 ans)
- s'enquérir de la **présentation clinique et du staging iconographique +++**

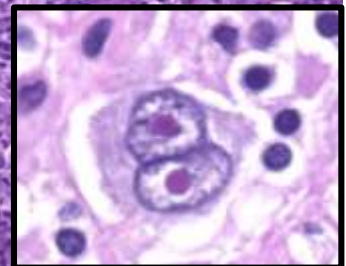
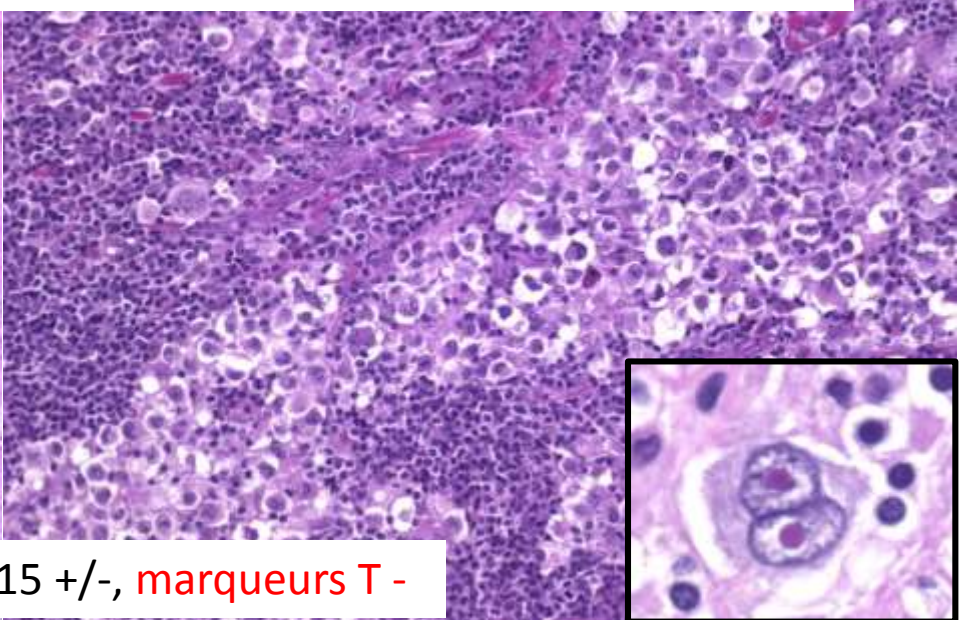
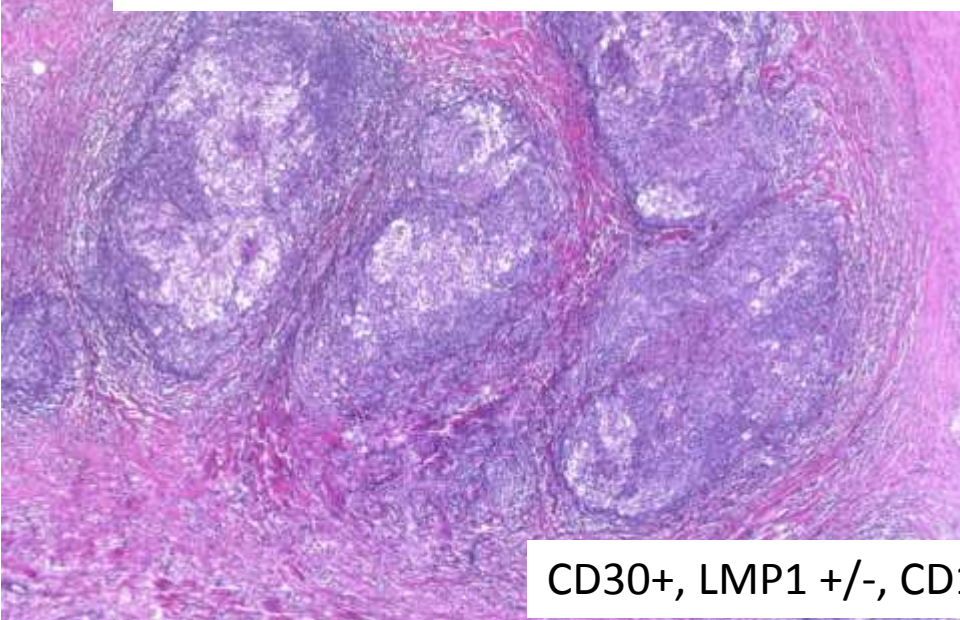
Kempf et al, 2011



CD30+ > 75%,
marqueurs
cytotoxiques +,
phénotype T
aberrant
ALK- et le plus
souvent **EMA-**

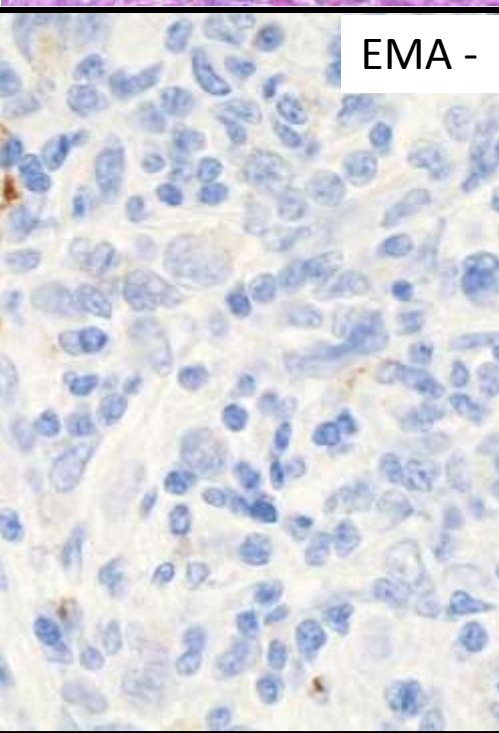
nodule(s) cutané(s) isolé (ou groupés)
de croissance rapide +/- régressif(s).

Lymphome de Hodgkin classique de type scléro-nodulaire riche en cellules tumorales

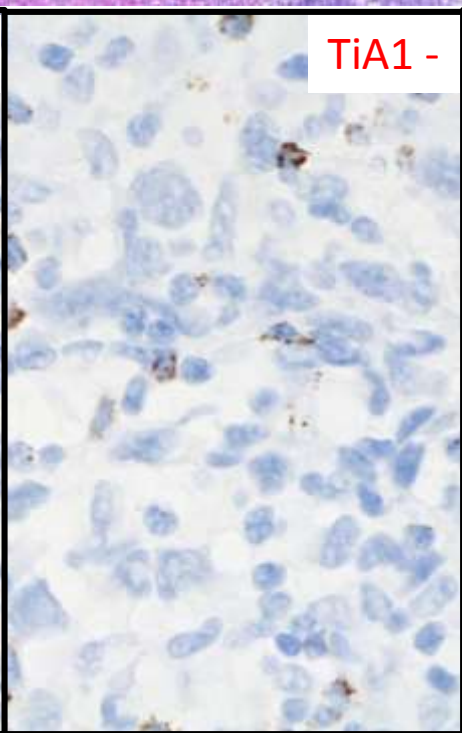


CD30+, LMP1 +/-, CD15 +/-, **marqueurs T -**

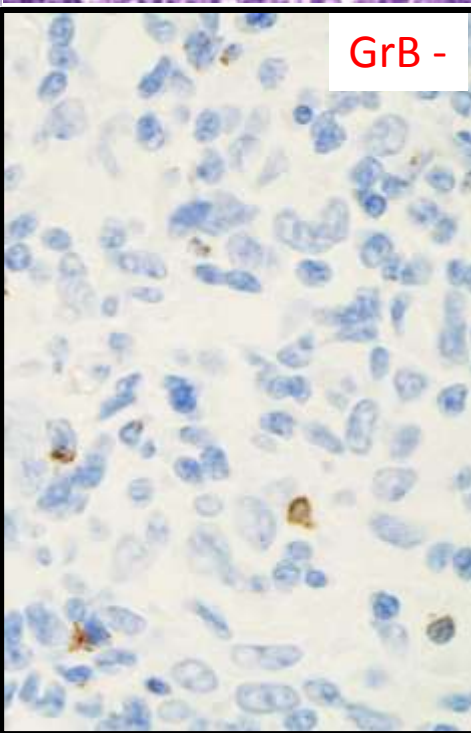
EMA -



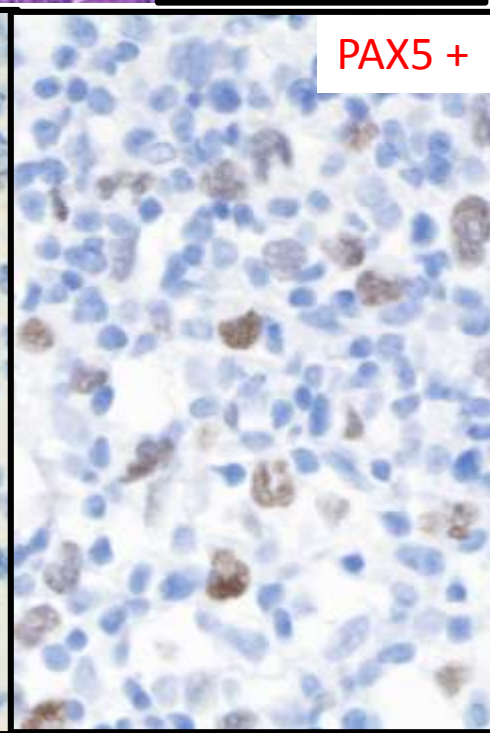
TiA1 -



GrB -

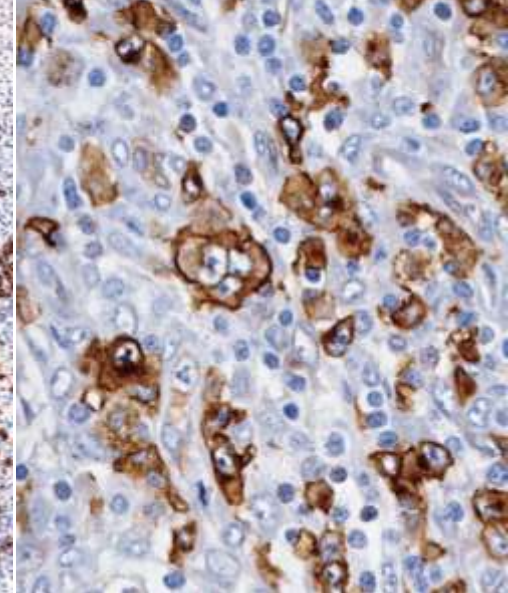
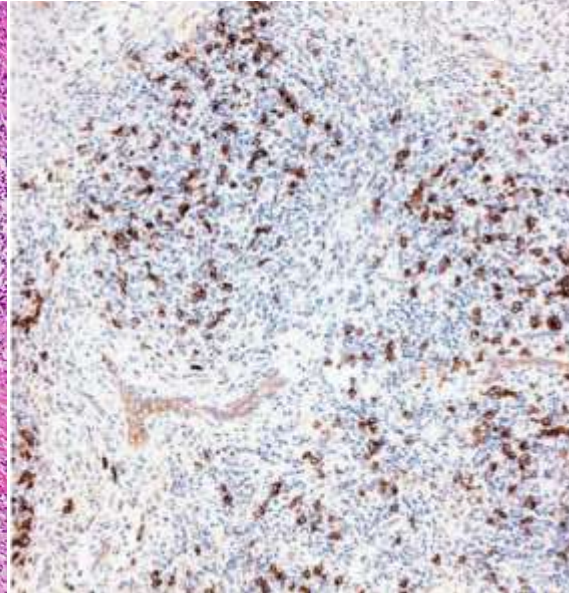
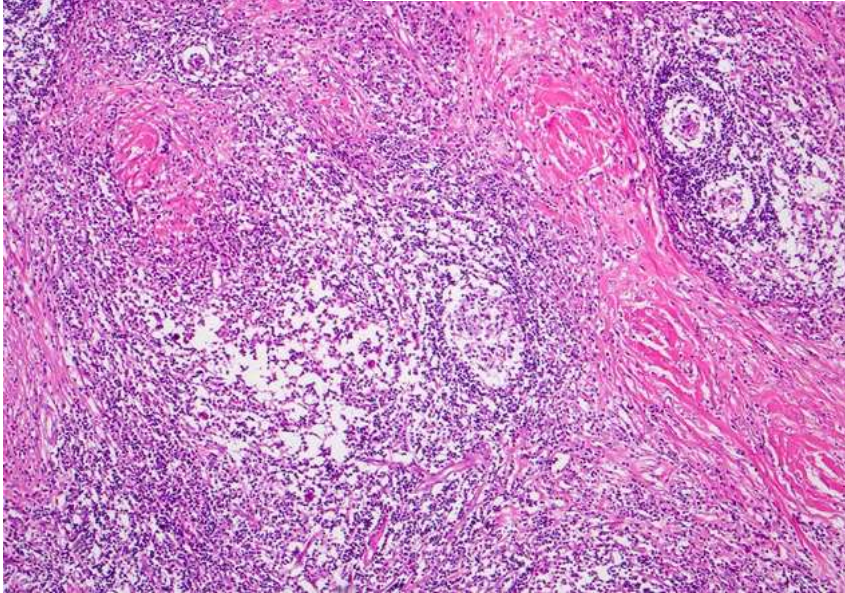


PAX5 +



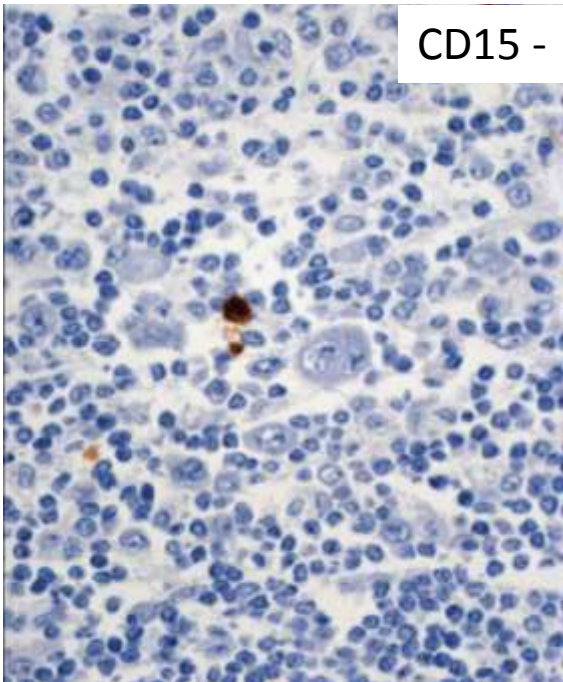
Variante « Hodgkin-like » de l'ALCL ALK+ (3%)

CD30+

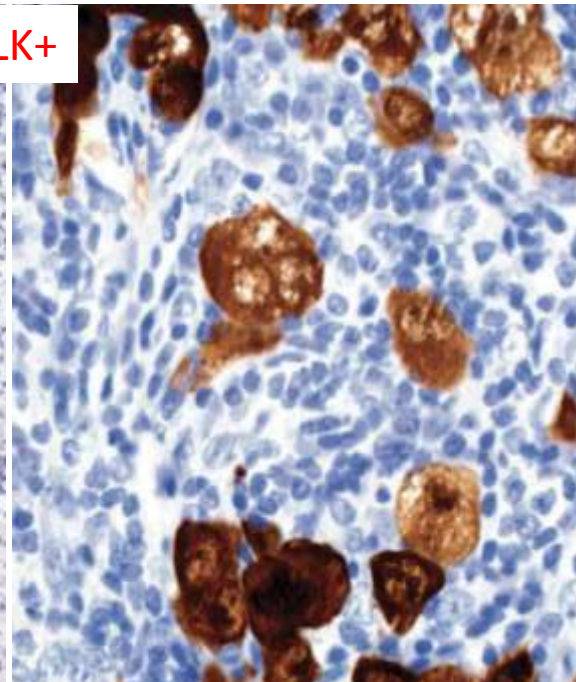
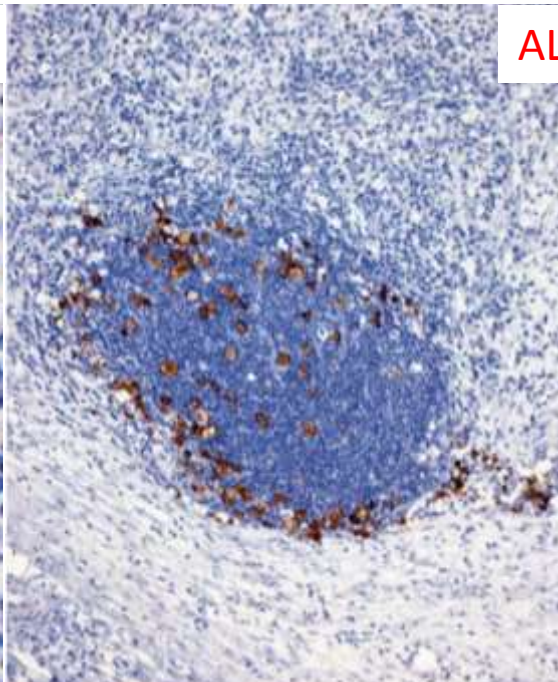


EMA+, phénotype T aberrant, marqueurs cytotoxiques +, PAX5 -

CD15 -

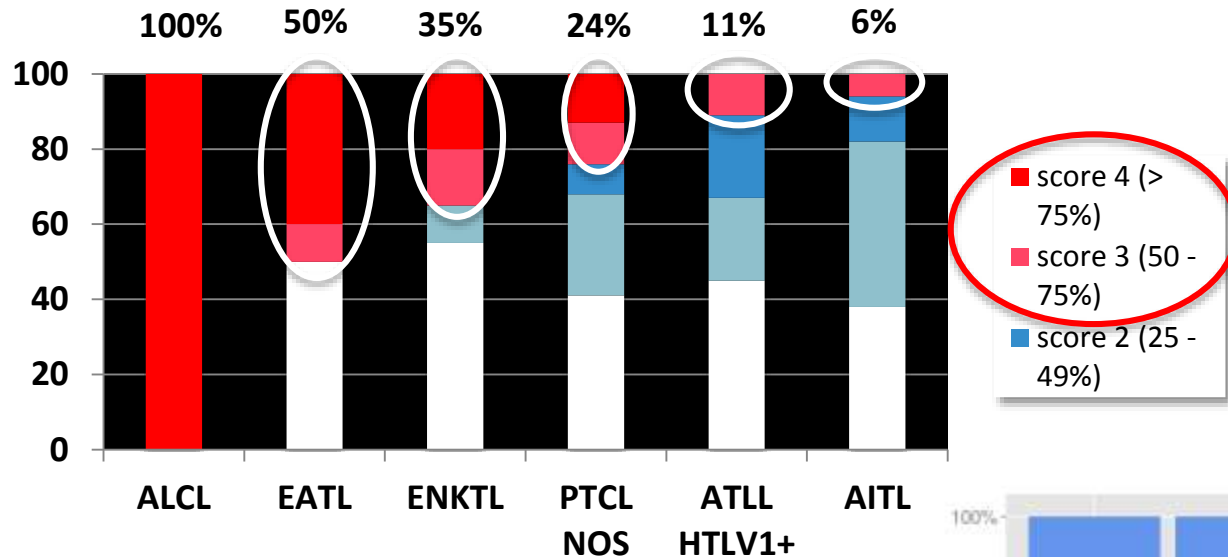


ALK+

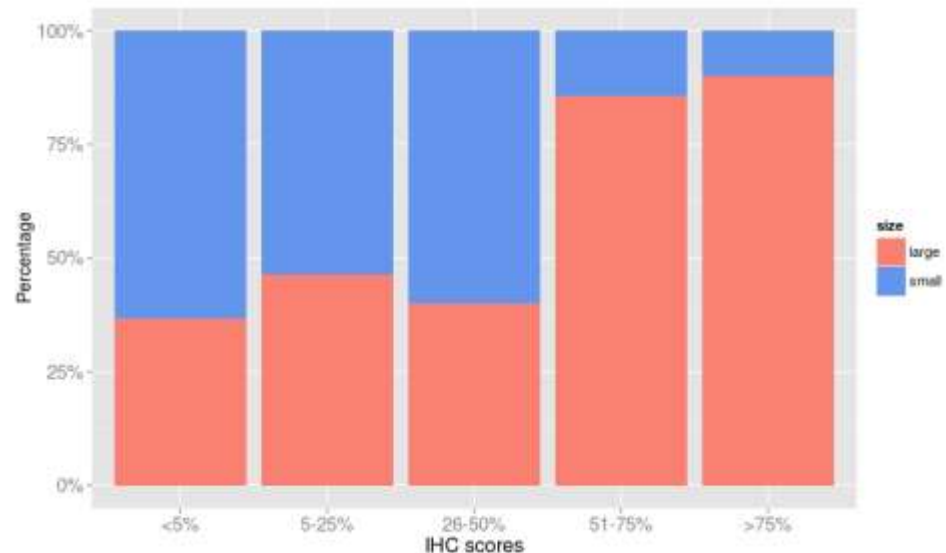


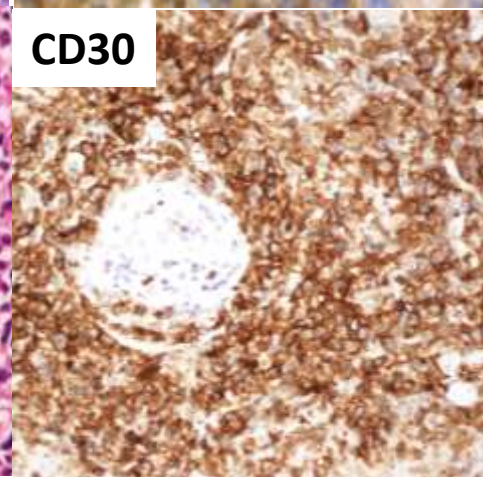
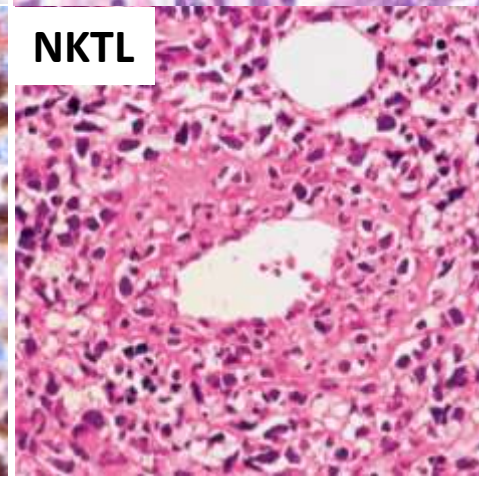
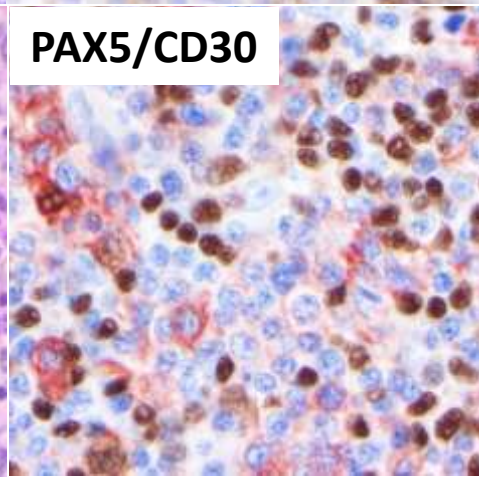
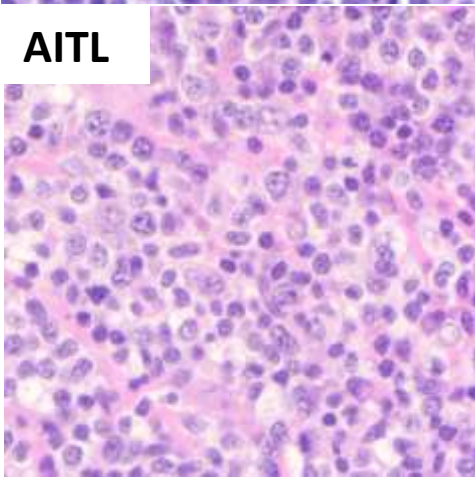
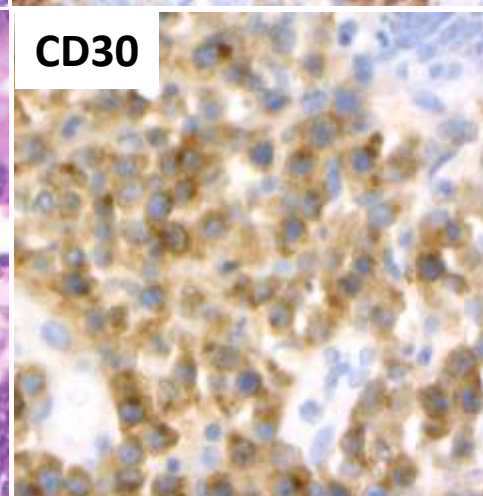
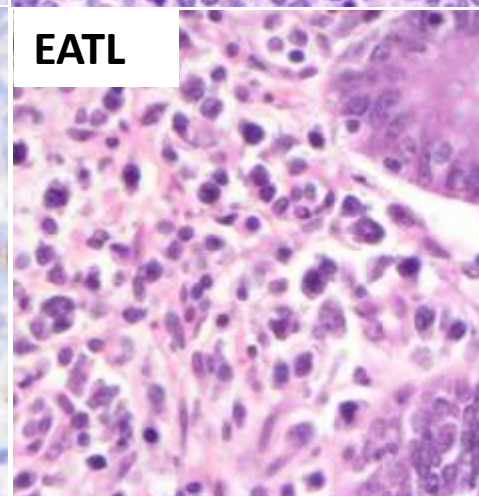
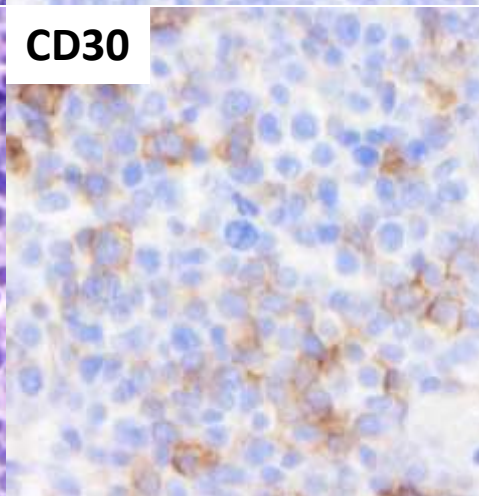
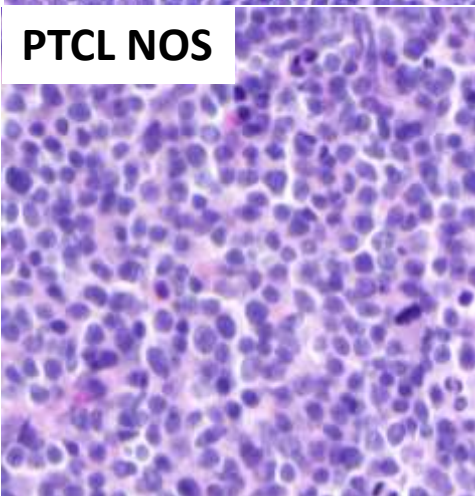
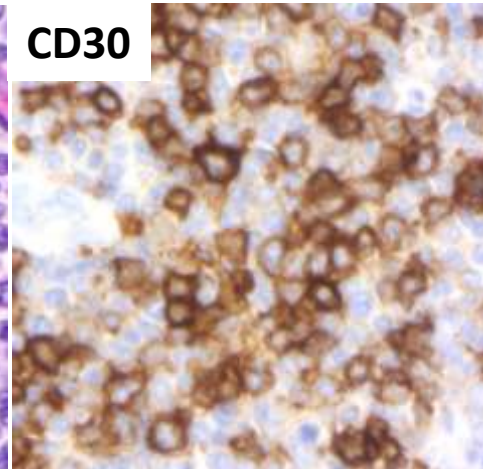
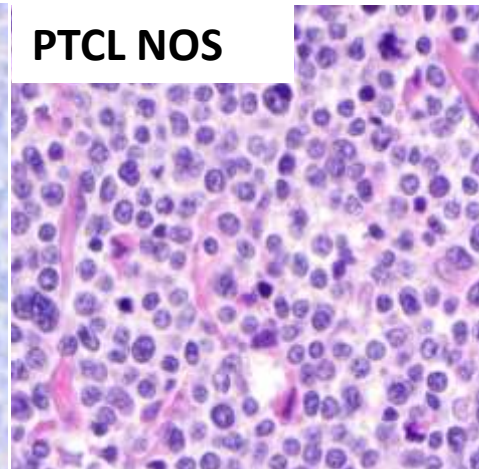
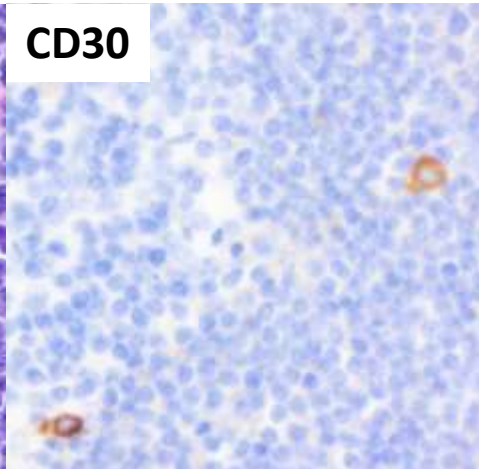
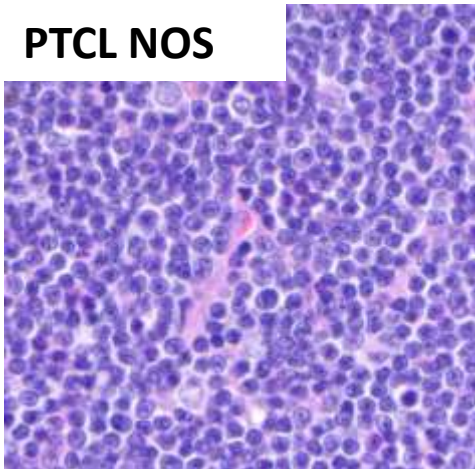
Le CD30 : un marqueur non spécifique de l'ALCL, exprimé dans d'autres PTCLs

23% des PTCLs (non ALCL) expriment intensément le CD30 (> 50% cellules tumorales)



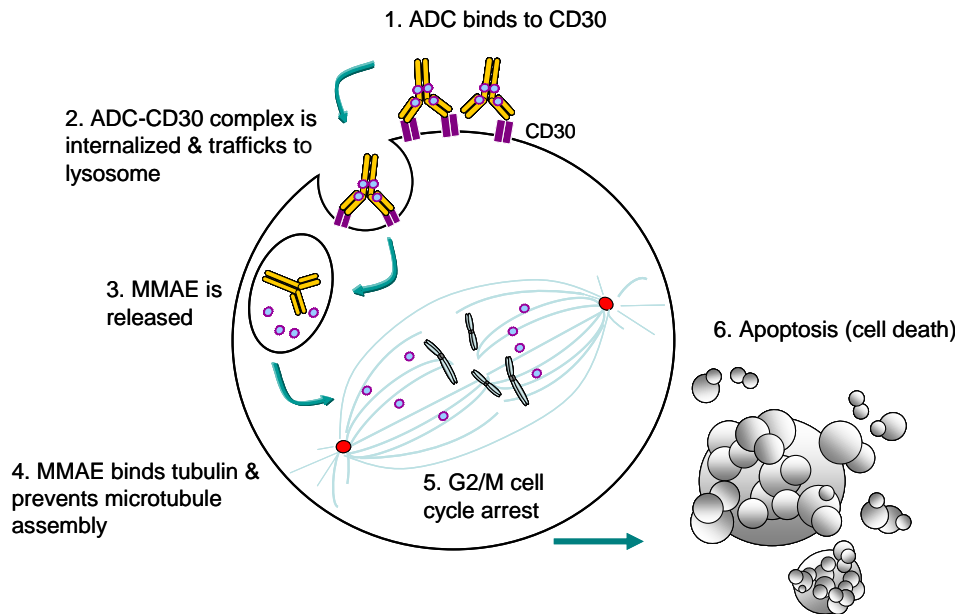
L'expression du CD30 est corrélée et proportionnelle à la taille des cellules tumorales





Expression du CD30 dans les PTCLs : une cible thérapeutique

Anticorps monoclonal anti-CD30 : Brentuximab-vedotin (Adcétris®)



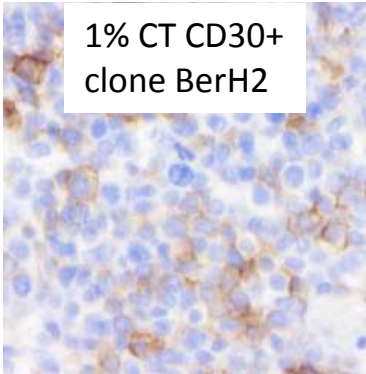
AMM actuelle : ALCL systémique en rechute ou réfractaire

Newly diagnosed CD30+ mature T cell lymphoma
 Measurable disease ≥ 1.5 cm by CT
 FDG-avid disease by PET

R

Brentuximab/CHP
 Every 3 weeks
 6-8 cycles

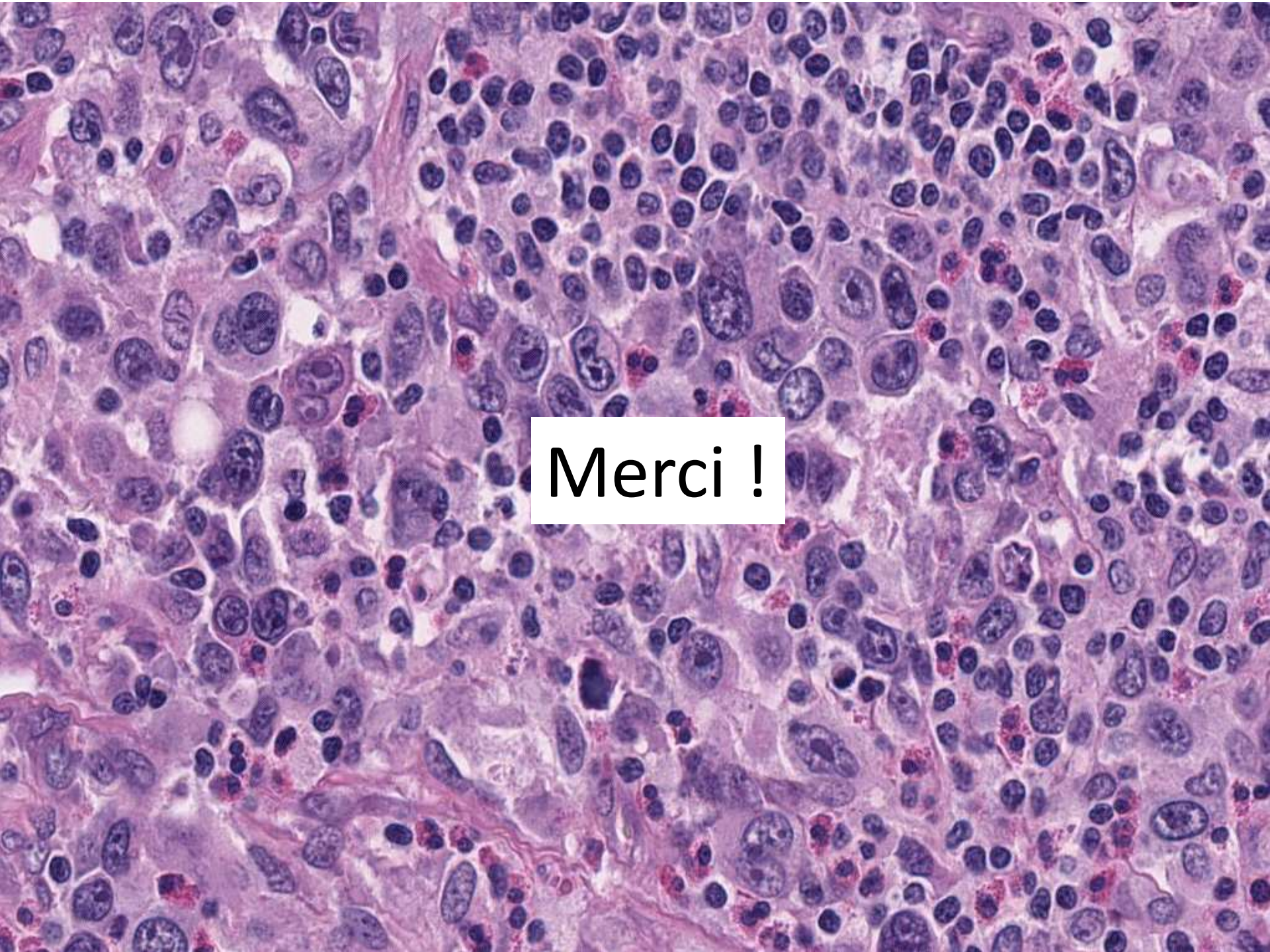
CHOP
 Every 3 weeks
 6-8 cycles



Essai Echelon 2

En pratique,

- Penser à faire le CD30 devant un aspect pseudo-métastatique gg
- Devant une lymphoprolifération CD30+, penser au lymphome anaplasique
- L'expression du CD30 n'est pas spécifique du lymphome anaplasique
 - panel IHC obligatoire afin d'éliminer les diagnostics différentiels : marqueurs T, ALK, EMA, TiA1, GrB ou perforine, PAX5, CD20, CD79a, CD138, EBV, CD15
 - à confronter à l'ensemble des données cliniques et iconographiques ++
- Implication thérapeutique : anticorps anti-CD30, Brentuximab-vedotin dans les PTCL
 - préciser l'expression du CD30 (% CT CD30+, clone Ber-H2) dans le CR
 - l'expression du CD30 peut disparaître après ttt par BV !



Merci !