



CARREFOUR PATHOLOGIE 2016

HISTOSEMINAIRE LYMPHOMES T PERIPHERIQUES NON
CUTANES: PROBLEMES PRATIQUES ET DIAGNOSTICS
DIFFERENTIELS

Que reste t'il du lymphome T périphérique
sans autre spécificité en 2016 ?
Conclusions pratiques

Philippe Gaulard,
Département de Pathologie,
Hôpital Henri Mondor, Créteil

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.

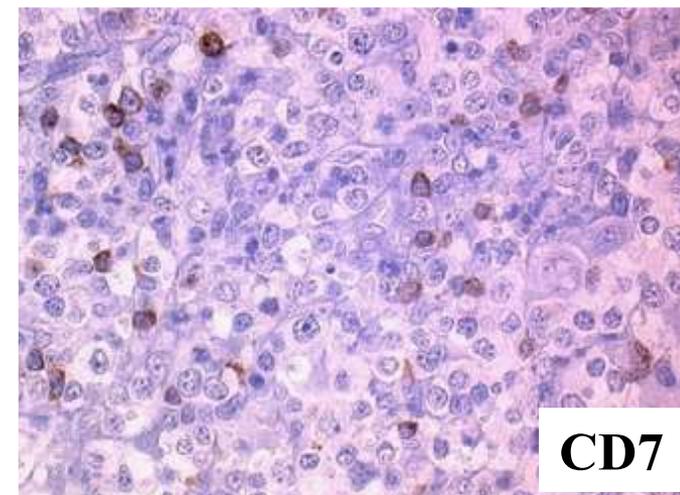
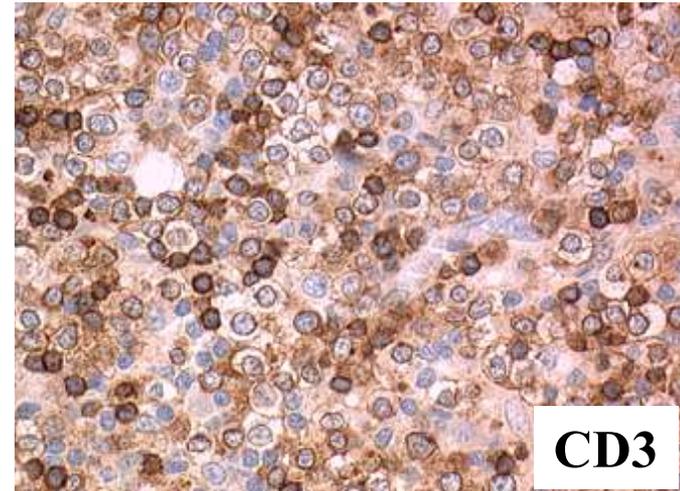
*Conflits d'intérêts en rapport avec mon intervention
TAKEDA : Board*

LTP sans spécificité - Définition

- **Diagnostic de lymphome T périphérique (cad non lymphoblastique)**
→ morphologie, clinique, Tdt-/CD1a-/CD10
- **Avoir éliminer toute autre entité de lymphome LTP, requérant :**
 - un examen morphologique minutieux,
 - une analyse immuno-histochimique extensive
 - parfois une confrontation clinique

Approche diagnostique pratique (1): c'est un lymphome T !

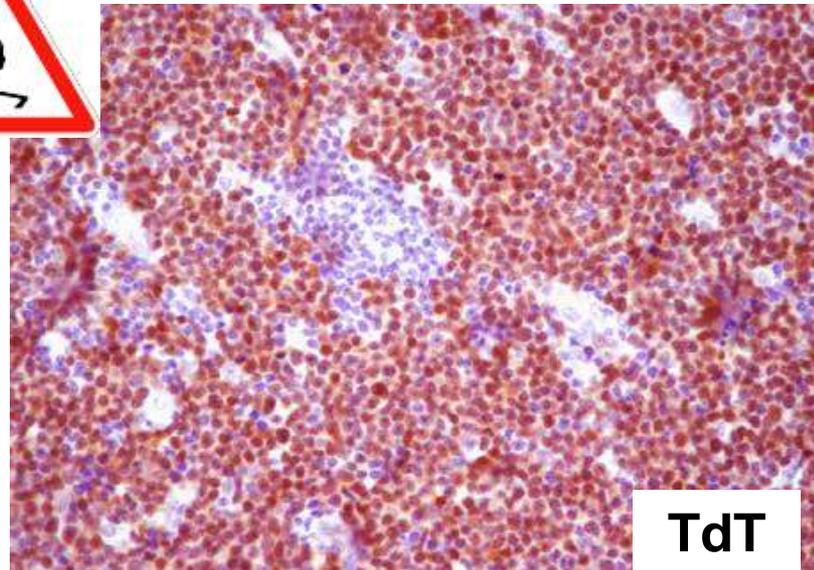
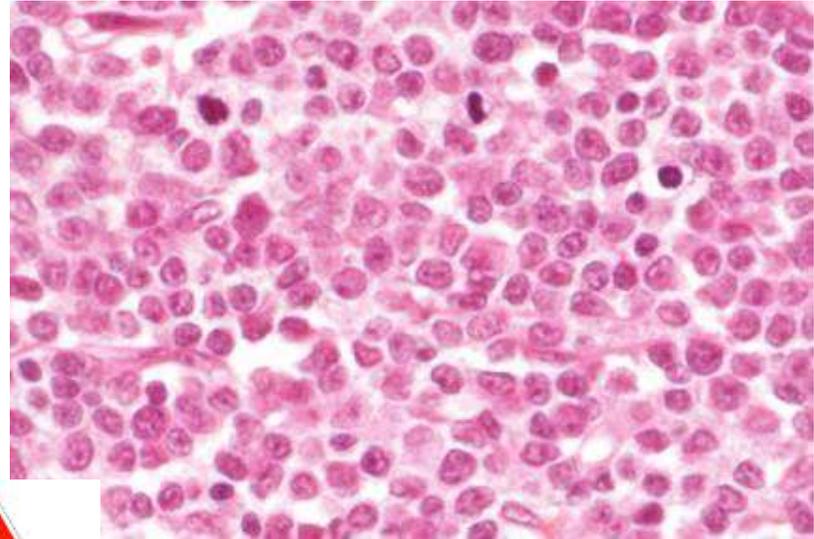
- Morphologie:
 - architecture ! focale!
 - cytologie
- Phénotype T (CD3+):
 - phénotype aberrant (« trou phénotypique »: perte antigène T)?
 - !!! cytotox CD8+
- Clonalité (PCR) si besoin
- Contexte clinique



! Pb des biopsies à l'aiguille

Approche diagnostique pratique (2): ce n'est pas un lymphome/leucémie lymphoblastique T !

- Enfants/adultes jeunes, masse médiastinale +/- ADP cervicales d'évolution rapide
- +/- leucémie (moelle, sang, SNC)
- **Monotone, « blastique », mitoses**
- **Phénotype T immature (thymique)**
 - CD3(cyto) +, CD7+
 - TdT +, CD1a+ (50%), CD10+/-
 - CD4-/CD8- or CD4+/CD8+
 - /Ki67 élevé (usually >70%)
- Génétique :
 - translocations 14q11(a/d), 7q35(b), 7p14(g);
 - délétion/translocation TAL1
 - mutations *NOTCH1*....



Absence de réseau épithélial (CK)

TdT

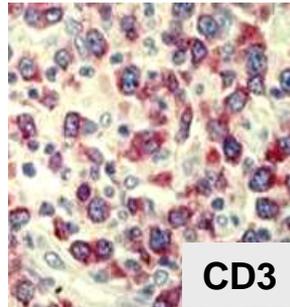
Approche diagnostique pratique (3): éliminer un autre entité de LTP !

Morphologie

Age

Siège du prélèvement

Contexte



LT cutané

gg

Extra-gg

LT hépatosplénique
(HSTL)

AITL
LTP-TFH

« MEITL »

ALCL ALK+
ALCL ALK-

L NK/T
type nasal

L T associé à
entéropathie
(EATL)

!!! Le lymphome/leucémie T de l'adulte (HTLV1) peut prendre des aspects morphologiques très variés!

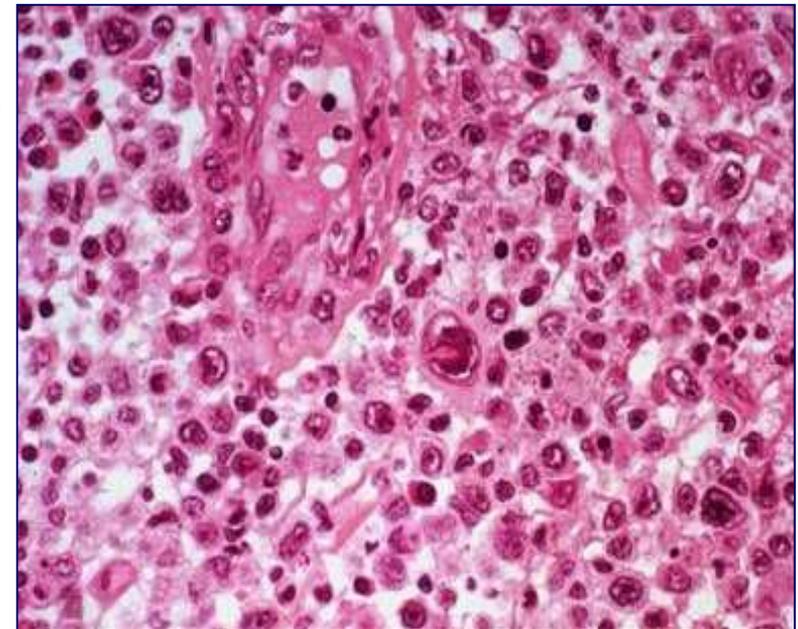
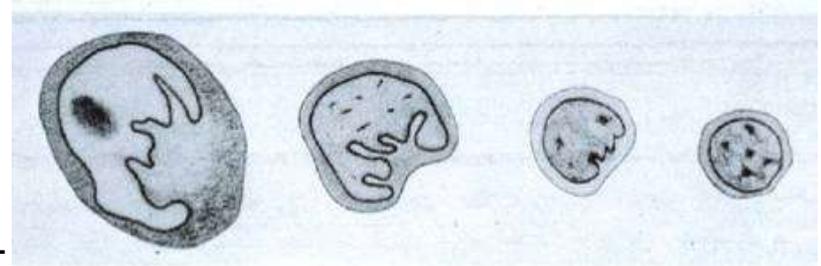
LYMPHOME T PERIPHERIQUE, sans autre précision (« PTCL-NOS »)

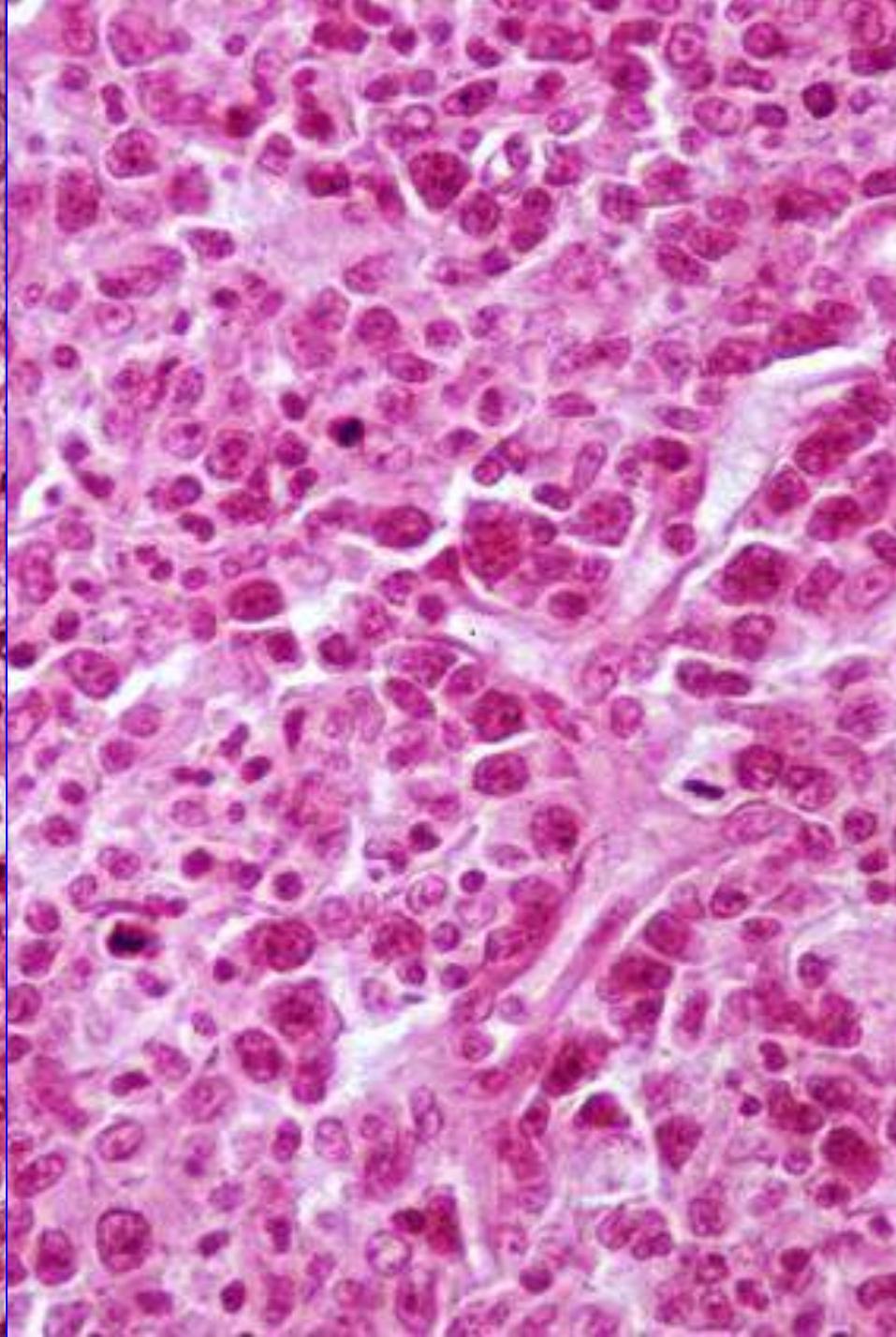
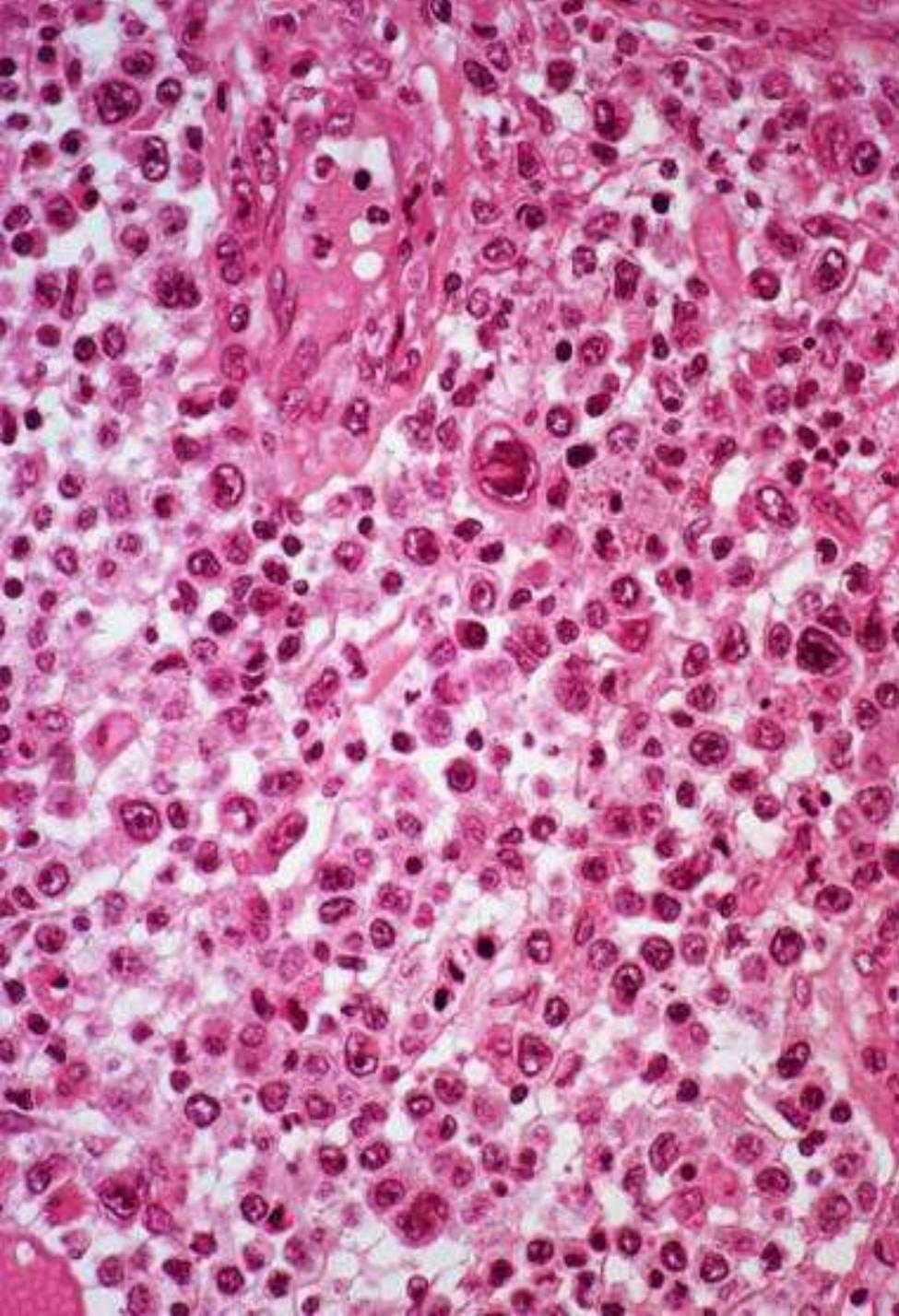
- Autrefois, le plus fréquent des LTP
- Tableau clinique : adultes, souvent mal. Disséminée (poly ADP, BM+, ...), ...
- **Morphologie variable:**
 - svt pléomorphe,
 - rares variantes (Lymphome de Lennert, T-zone)
- CD4>>CD8, CD30 variable
- Absence d'anomalie cytogénétique caractéristique
- Evolution agressive (30% survie à 5 ans)

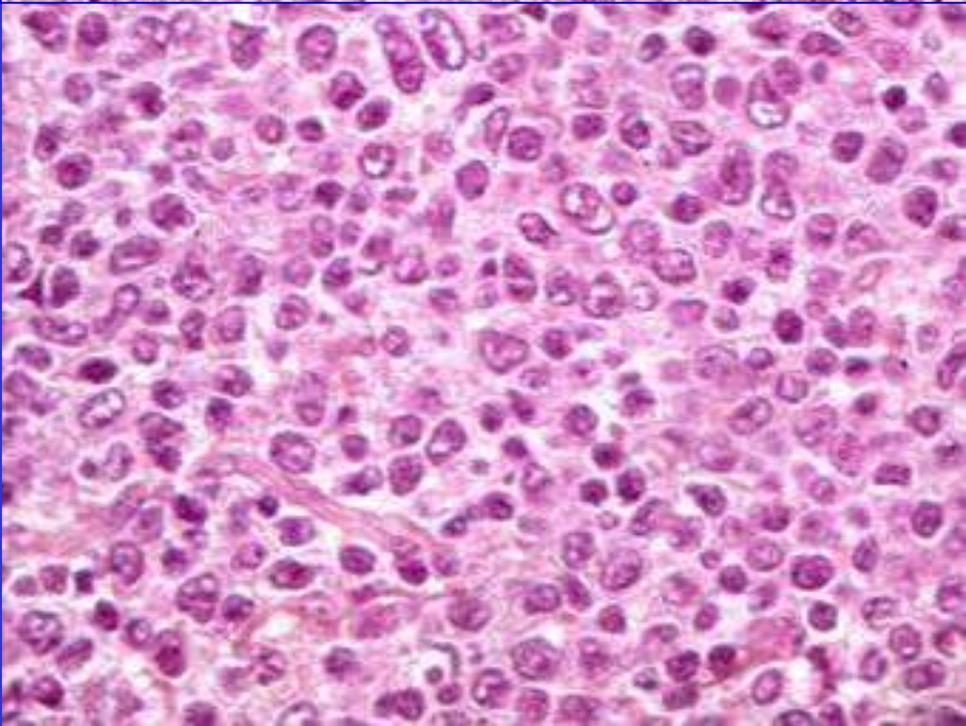
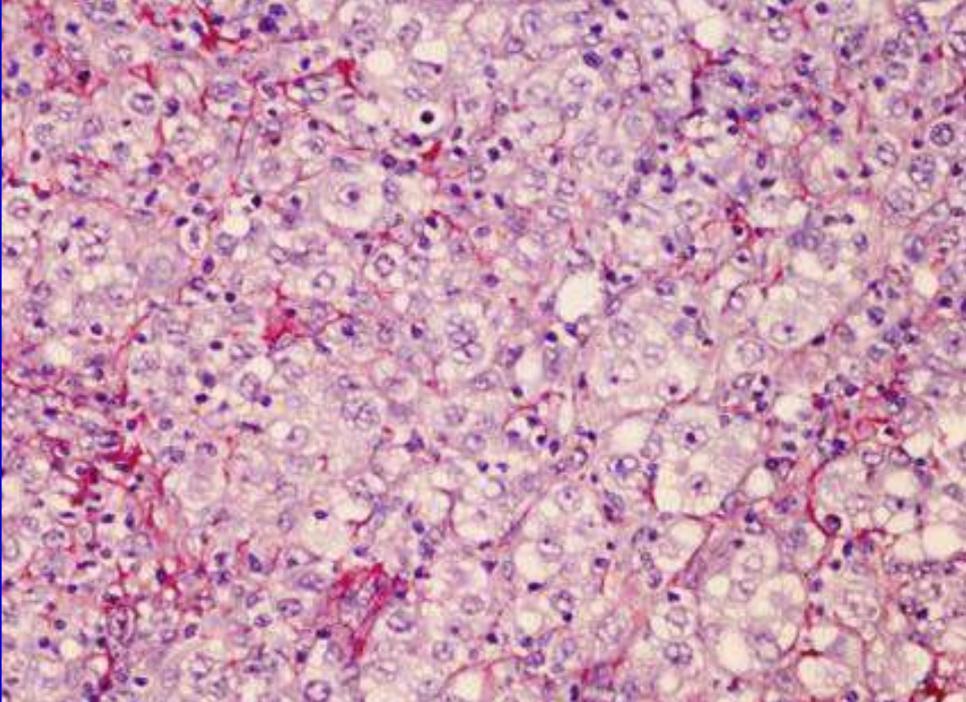
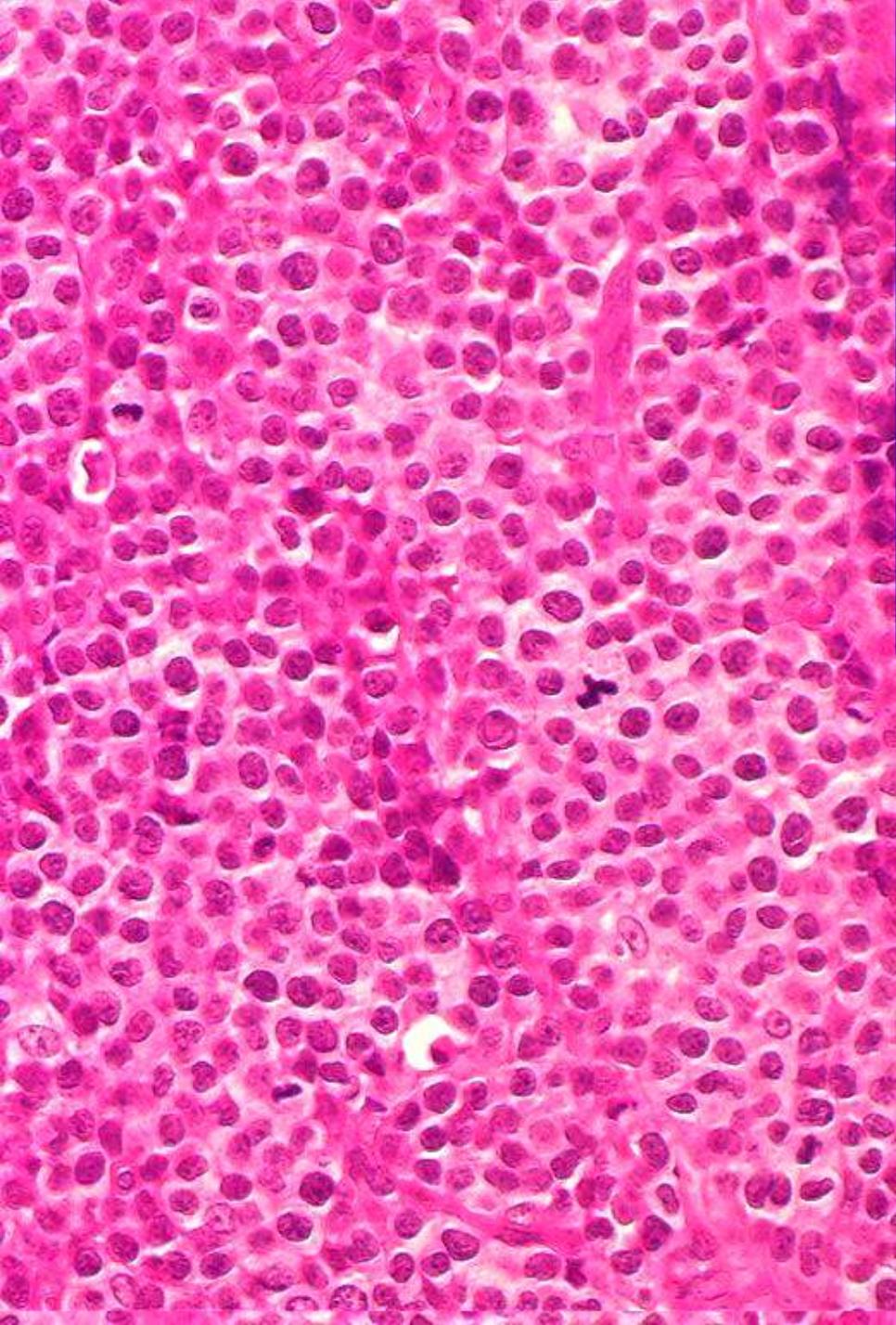
→ origine cell ? : Th1, Th2

→ pathogénie ?

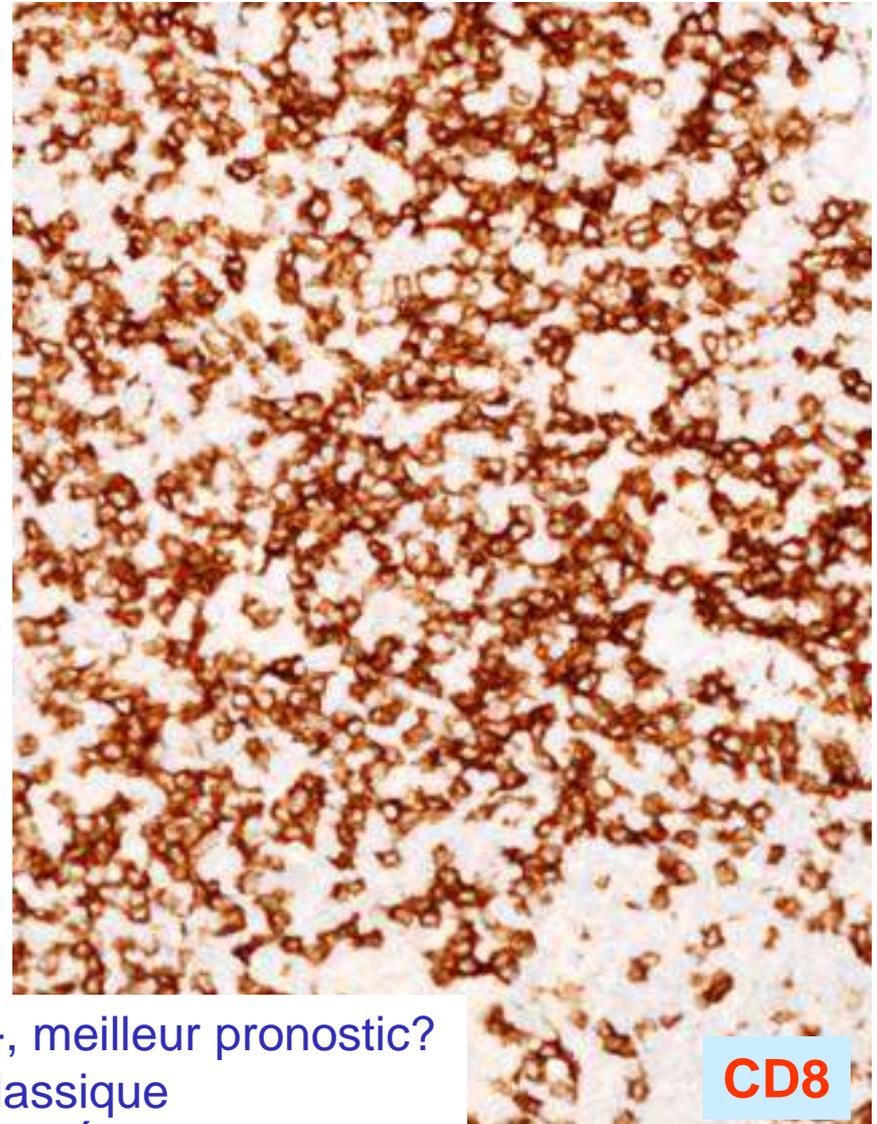
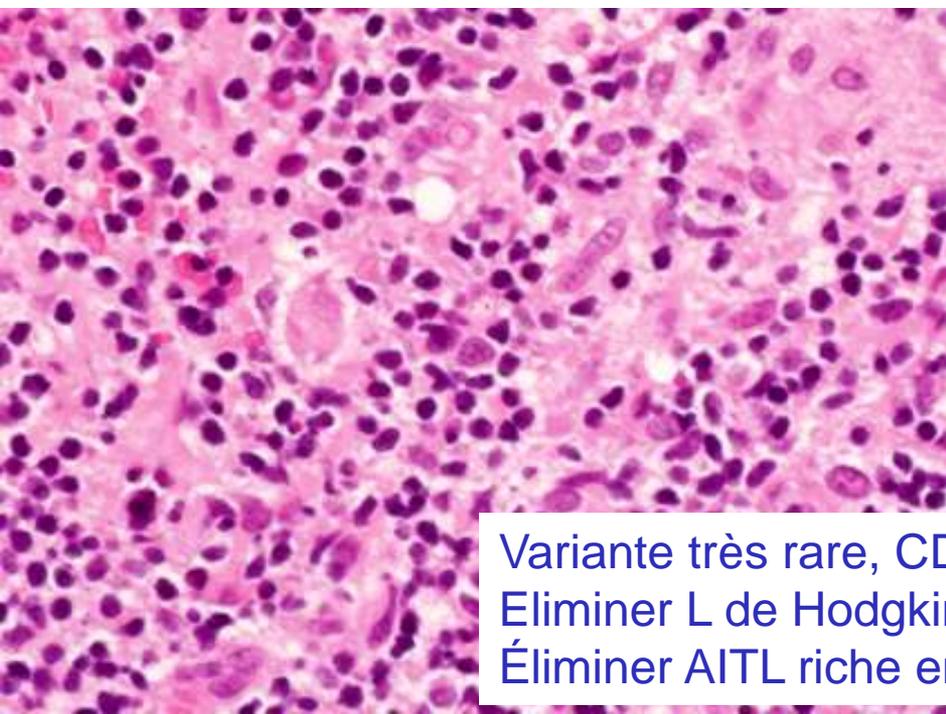
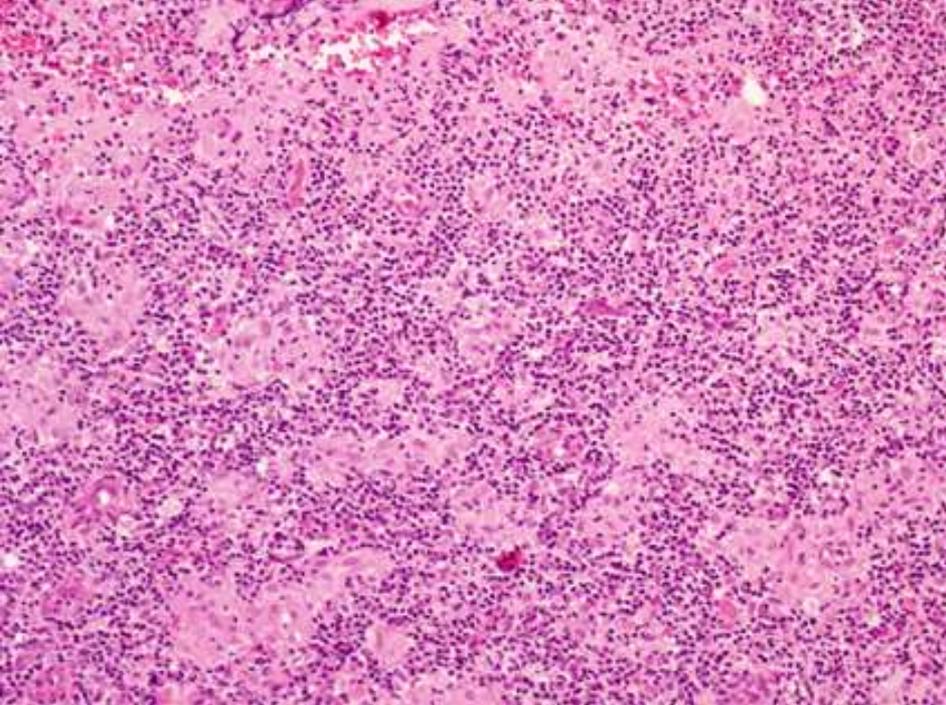
→ Probablement, plusieurs catégories dont la frontière avec T-LAI et ALK-ALCL peut être difficile, même si mieux définie actuellement







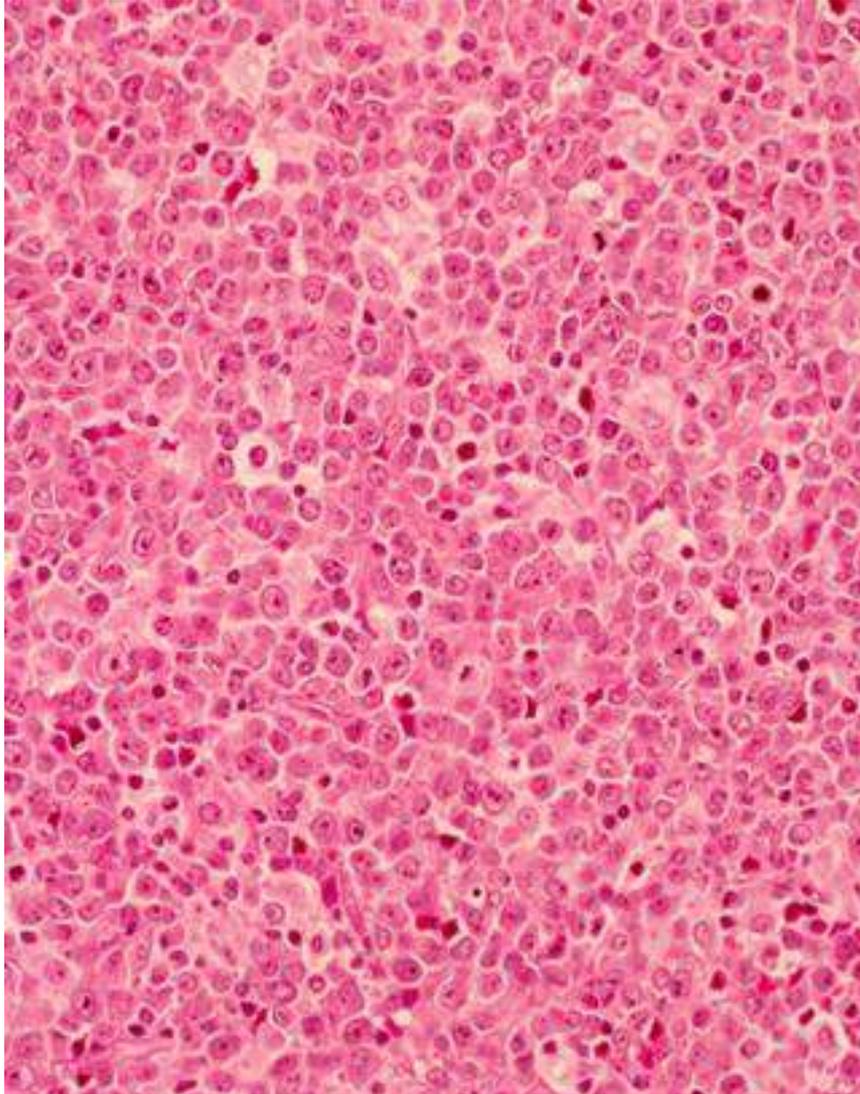
PTCL-NOS :
Lennert's lymphoma variant



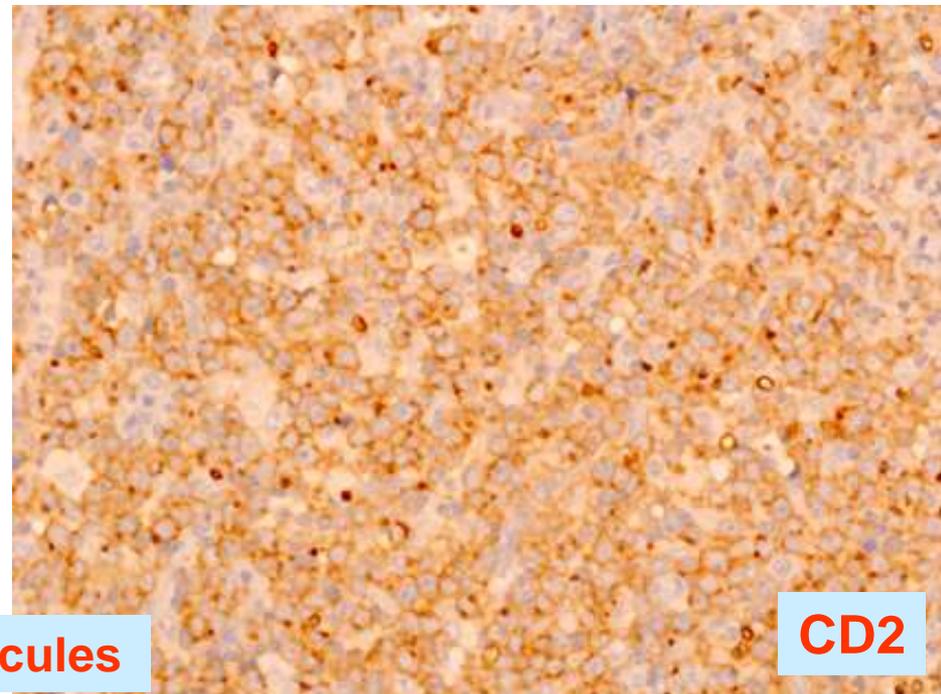
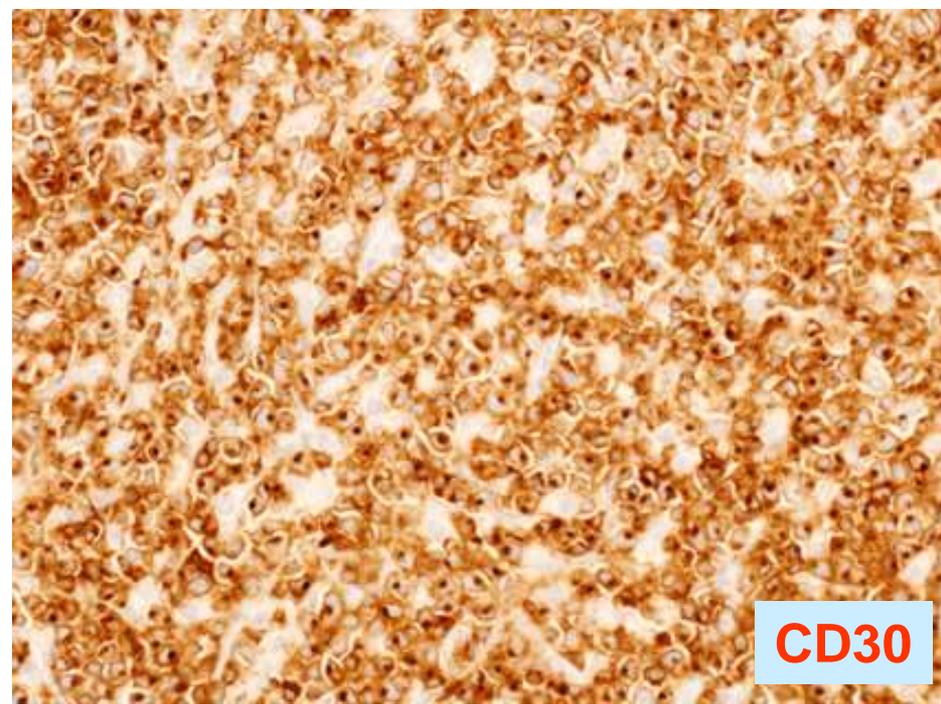
Variante très rare, CD8+, meilleur pronostic?
Éliminer L de Hodgkin classique
Éliminer AITL riche en cell. Épithélioïdes

CD8

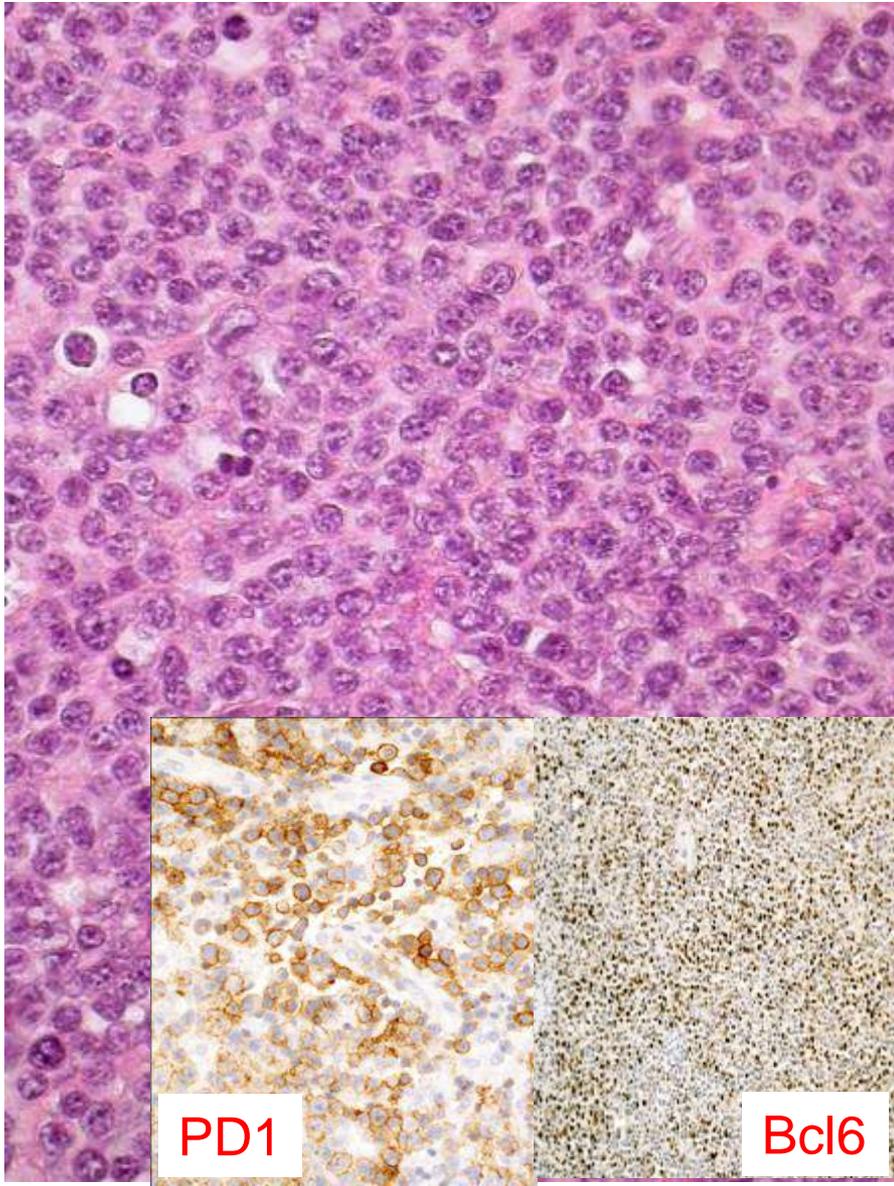
An example of CD30+
PTCL,NOS



EMA-, ALK-, absence of cytotoxic molecules



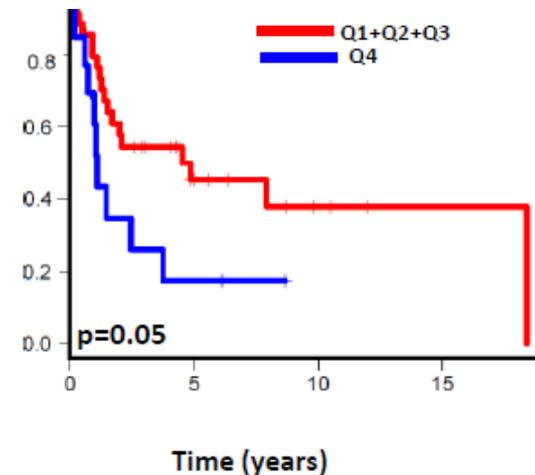
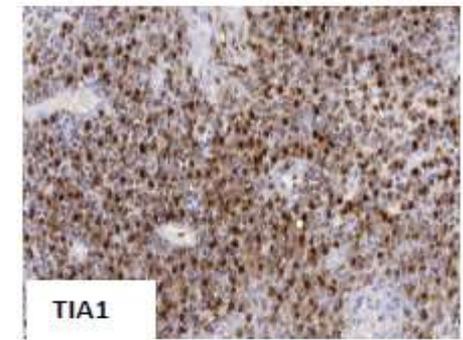
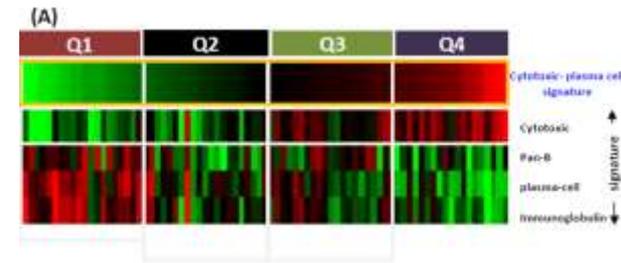
Nodal PTCL of T_{FH} origin -> **LTP TFH**



- No histological feature of AITL
- TFH phenotype
- Sometimes with some other IHC features of AITL
- Molecular similarities with AITL?
- Clinical similarities ?

« PTCL-NOS » cytotoxiques: un sous-groupe au pronostic encore plus péjoratif?

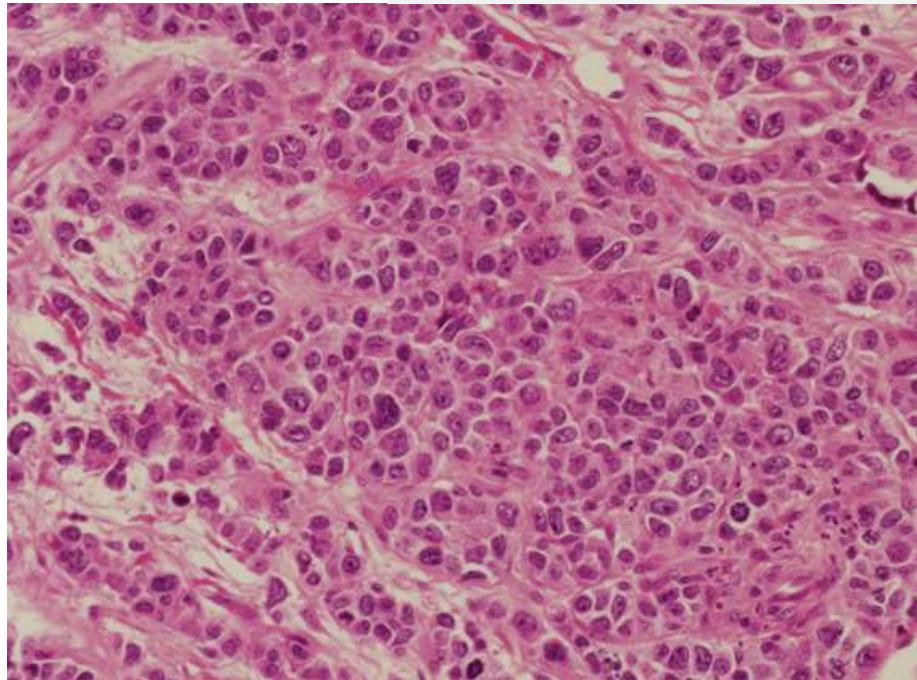
- Diagnostic de « PTCL-NOS » (avoir éliminé une atteinte ganglionnaire d'un lymphome cytotoxique extra-ganglionnaire)
- Expression de molécules cytotoxiques (TIA1, GrB, perforine)
- CD8+, ou CD4-/CD8-, rarement CD4+
- EBV- le plus souvent
- Si EBV+: se méfier d'une localisation d'un lymphome NK/T de type nasal



Iqbal et al. Blood 2014

Asano et al. AJSP 2005; Kato S et al. Histopathology 2012

« PTCL-NOS » cytotoxique



Femme de 68 ans, poly-adénopathies,
signes généraux

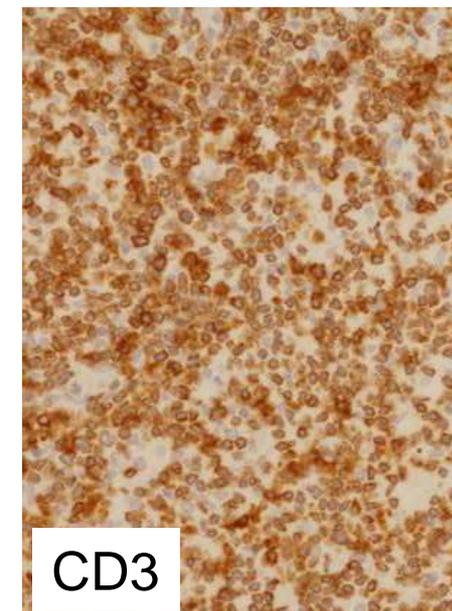
CD3+, CD2+, CD5-, CD7-, **CD4-/CD8+**,
bF1-, CD56-

CD10-, PD1-, ICOS-, CXCL13-, CD30-,
CD25-, CD103-

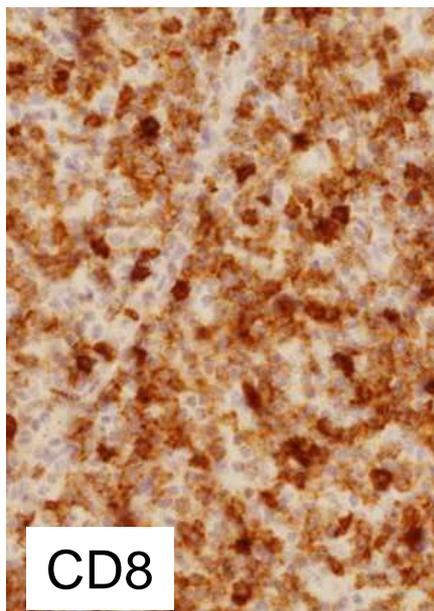
TIA1+, Prf+, GrB+

EBV (EBER)-

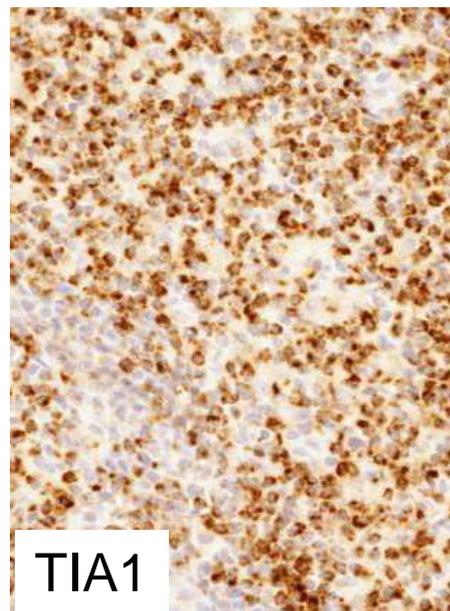
PCR γ : clone T



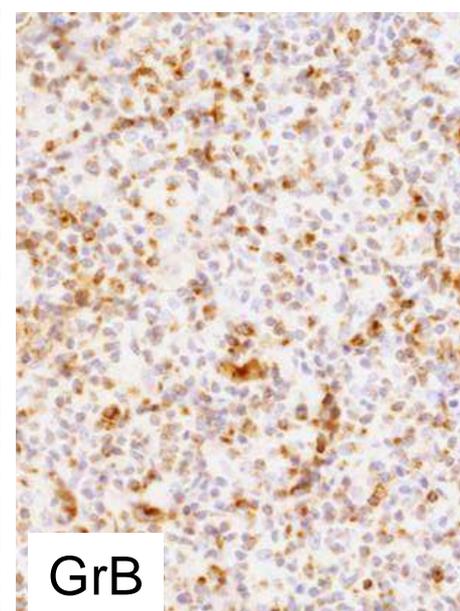
CD3



CD8



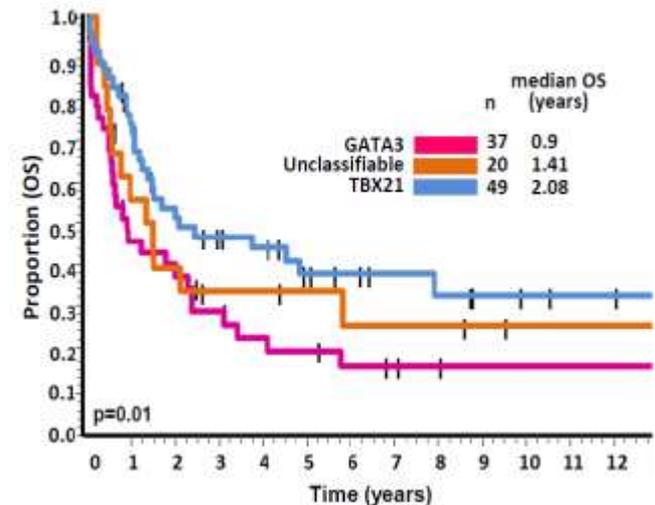
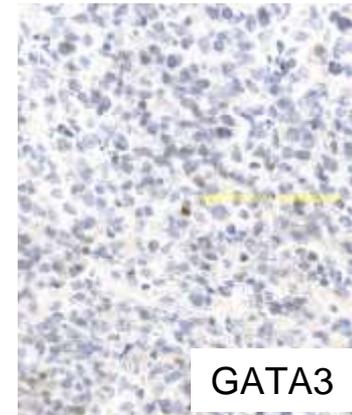
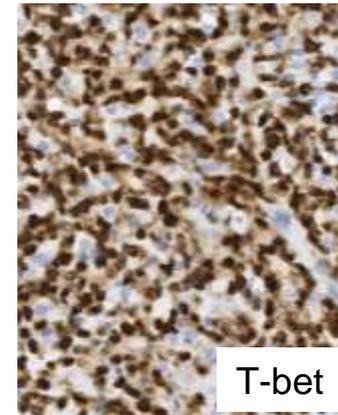
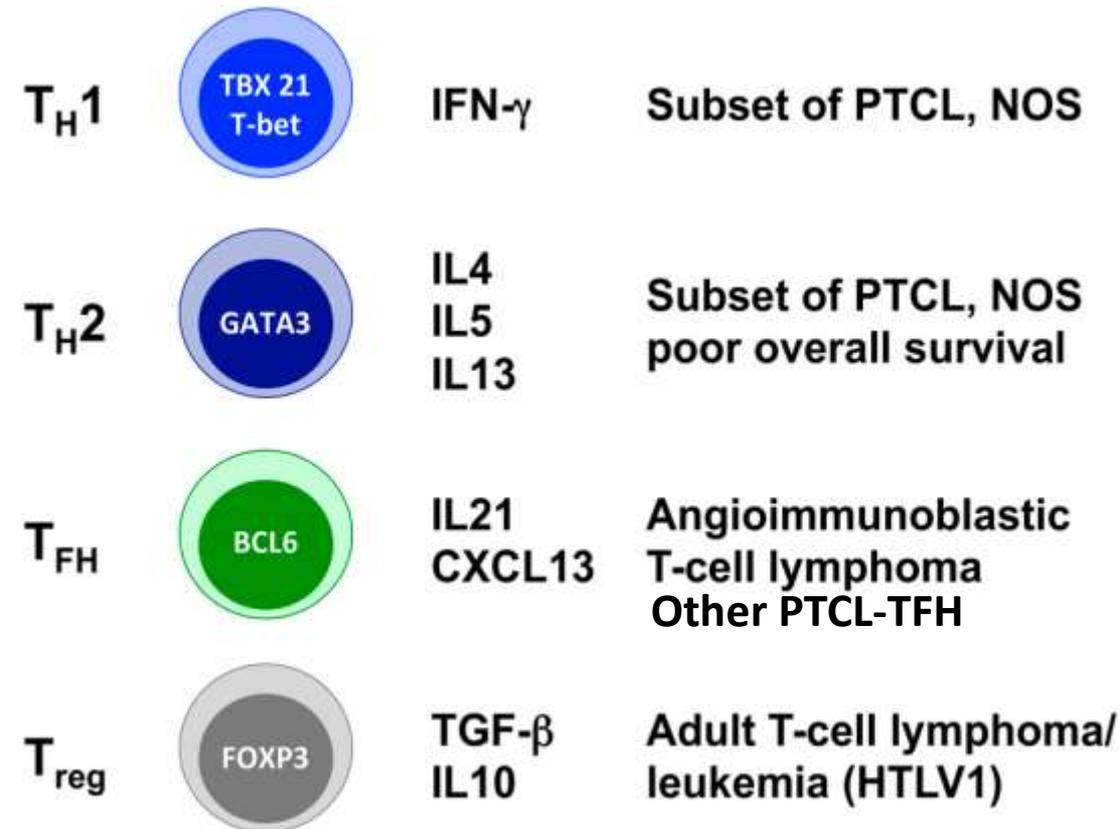
TIA1



GrB

Que reste t'il du "PTCL, NOS" en 2016?

Vers de nouveaux sous-groupes selon l'origine cellulaire ?



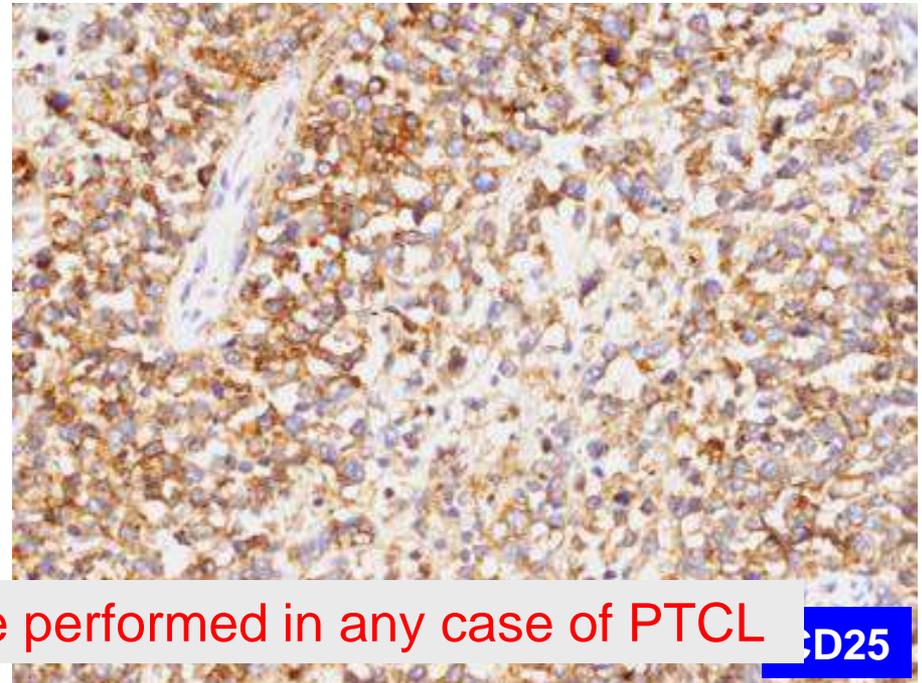
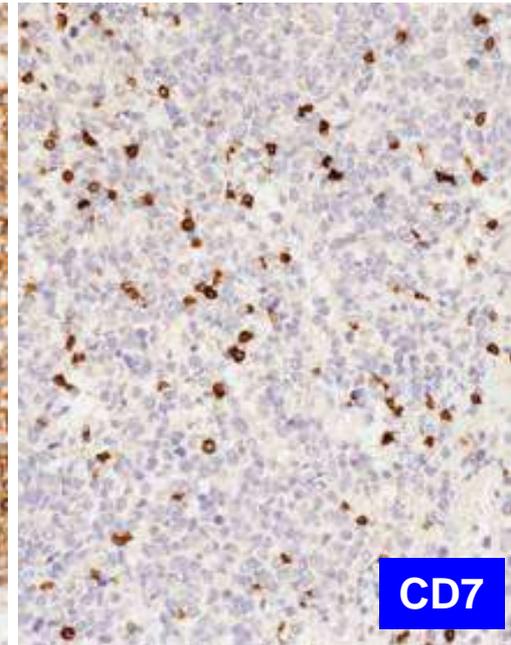
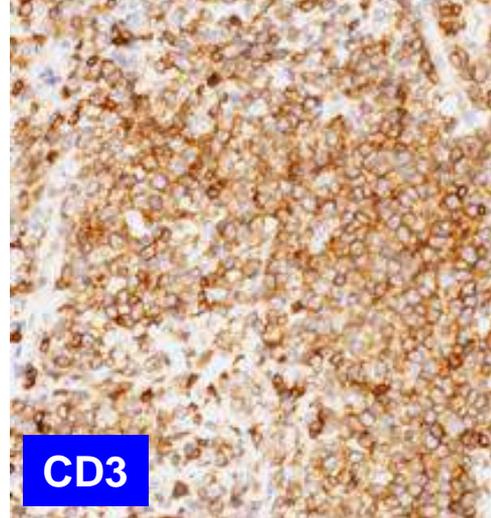
Iqbal et al. Blood, 2014
Wang et al. Blood 2014

Adapted from de Leval & Gaulard. Blood 2014

Mais....

PTCL, NOS ?

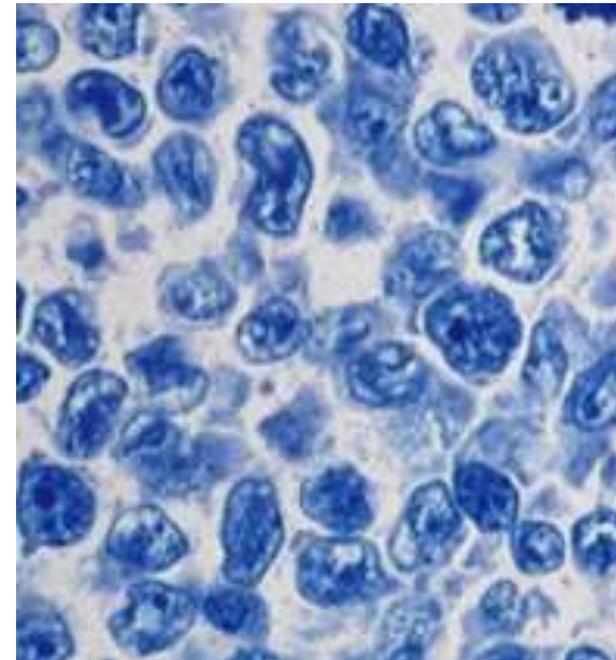
A 57 yo man,
French Carribean islands
B symptoms,
large tumor mass in the spleen
No other ADP
HTLV1 + → Lymphome/leucémie
T de l'adulte (HTLV1+)



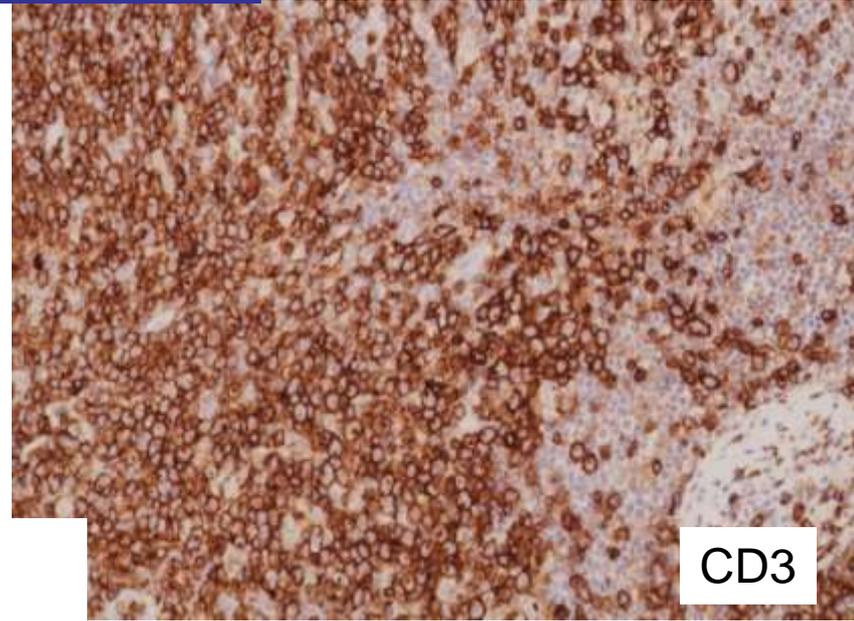
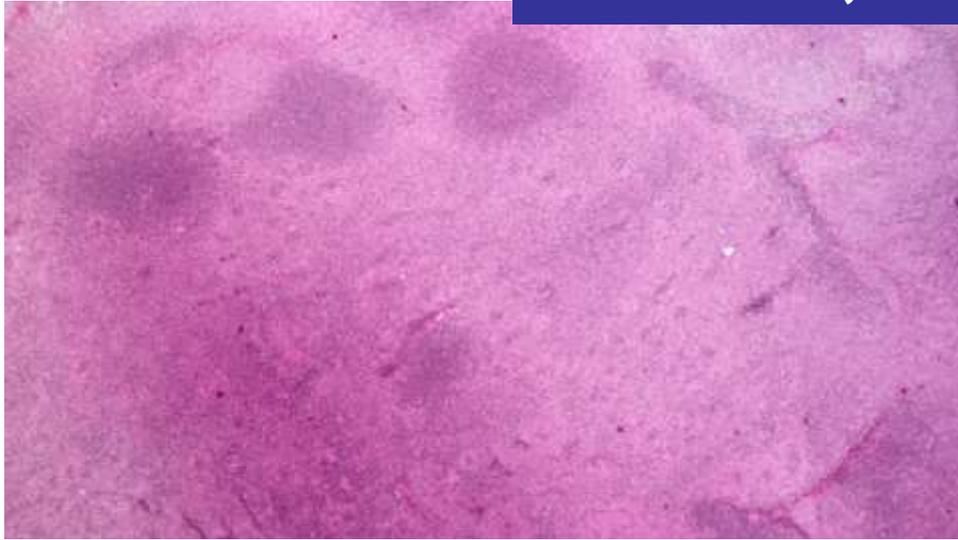
Serological tests for HTLV1 to be performed in any case of PTCL

Adult T-cell leukaemia/lymphoma (HTLV1+) (ATLL)

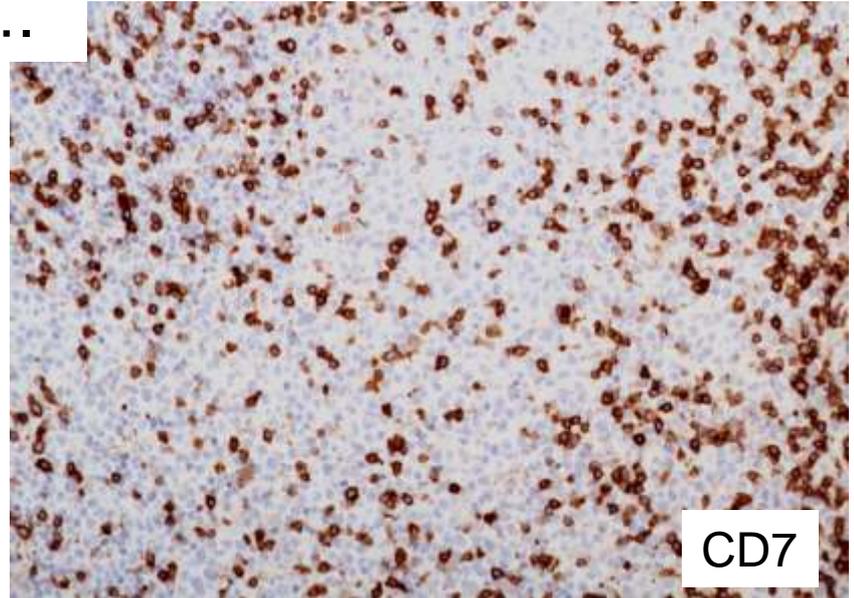
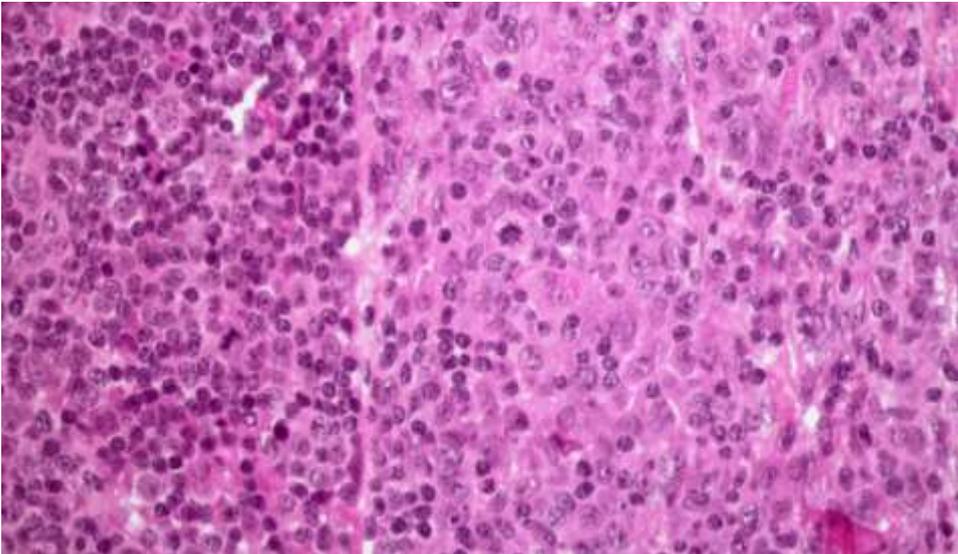
- A peripheral T-cell neoplasm caused by HTLV1
- Endemic : South Japan, Caribbean islands, Central Africa
- Adults (long latency ≥ 20 y)
- Morphology highly variable: pleomorphic small, medium or large; convoluted nuclei (« flower » cells)
- Phenotype: CD3+, CD4+, CD7-, **CD25+**, **FoxP3+**
- Genotype: clonal integration of the viral HTLV1 genome
- Clinical variants with critical prognostic relevance:
 - smoldering (skin)
 - chronic
 - lymphomatous
 - acute (leukemic)



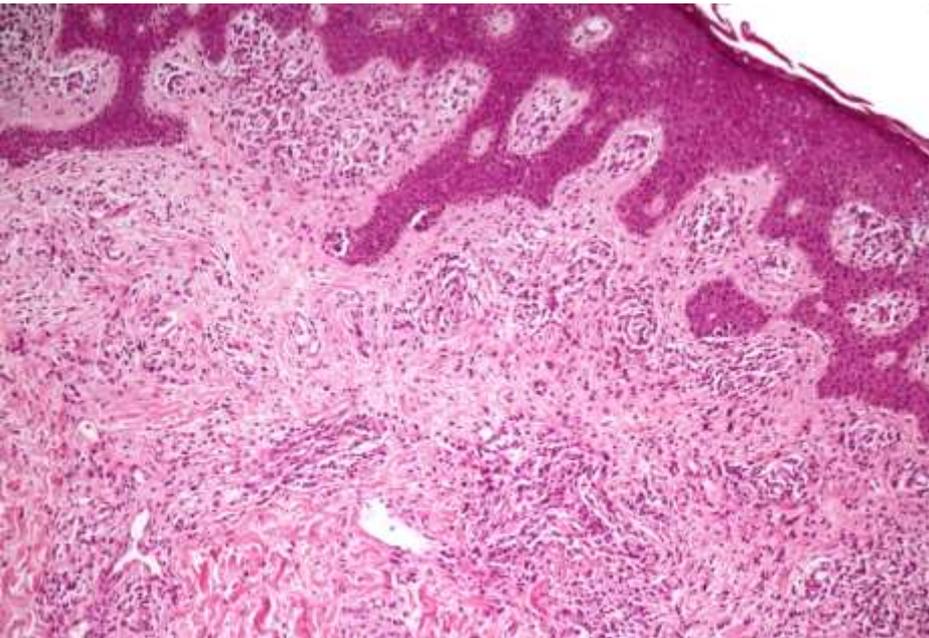
PTCL, NOS ?



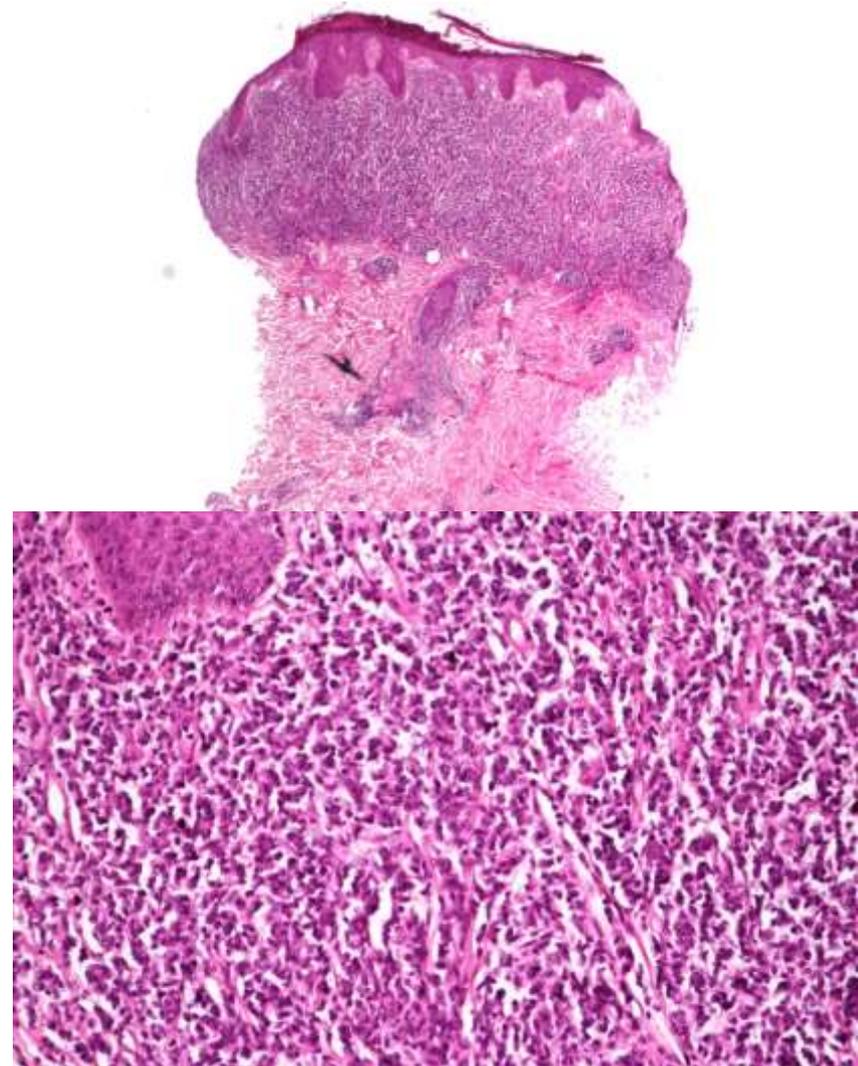
Femme de 28 ans
Suivi en dermatologie depuis 4 ans....



~~PTCL NOS~~ - Localisation ganglionnaire d'un
Mycosis fongoïdes transformé !



2011



2015

En résumé, « PTCL, NOS »

- **Un diagnostic d'exclusion**
- Lymphomes **agressifs**
- Très **hétérogènes** (vers des sous-groupes)
- **Altérations moléculaires** en cours de démantèlement

En pratique, chaque cas de “PTCL-NOS” nécessite le panel immuno-histochimique le plus exhaustif (marqueurs TFH, des CFD, EBV, CD30, cytotoxiques..) pour exclure une entité mieux définie, notamment un LTP TFH (AITL), un ALCL, ou une localisation par un lymphome T extra-ganglionnaire.

OMS 2016



Activated T cell

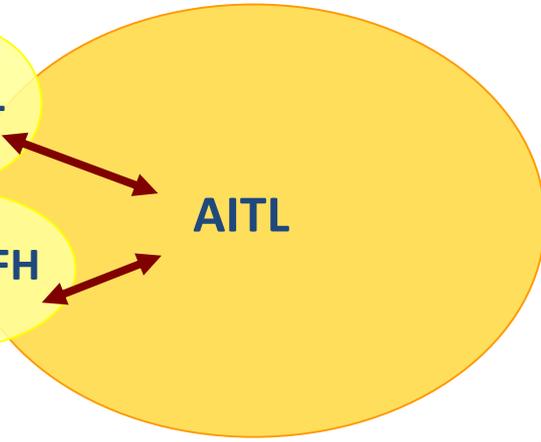
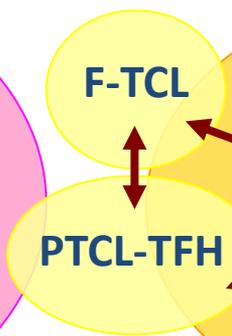
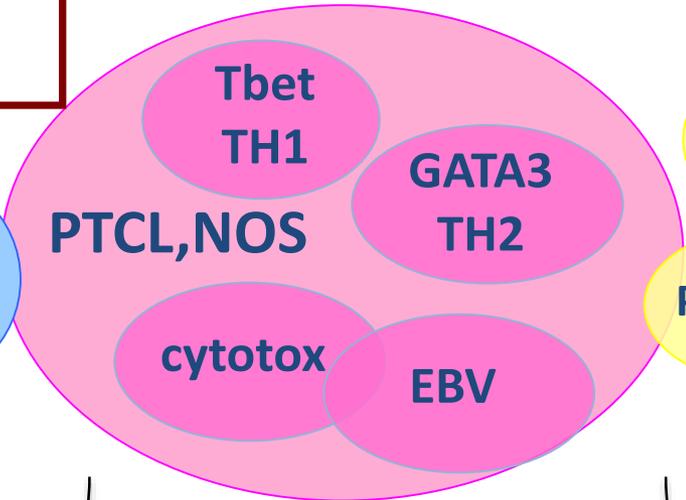


Follicular helper T cell

PDGFRA activation
SYK activation
TP63 VAV1 rearr.

TET2 IDH2 DNMT3 RHOA
TCR signalling pathway (50%)
PLCG1 (15%) CD28 (10%)
t(5;9)(q33;q22) ITK-SYK

100% ALK rearr.
IRF4/DUSP22, TP63, VAV1 rearr. STAT3 act.



CD30+ PTCLs

Variable TH1/TH2
Cytotoxic



Nodal lymphomas of TFH origin

Lymphomes T périphériques:
Conclusions, que retenir en
pratique ?

1- Réactionnel ou lymphome T ?



- Infiltrat T dense # lymphome T
- Même lorsqu'il existe des atypies
- Surtout lorsqu'il est cytotoxique (CD8+)

- Notamment infections virales (EBV) ou pathologies dysimmunes
 - MNI
 - lymphadénite histiocytaire nécrosante non suppurée (Kikuchi)
 - ALPS...

- Valeur architecture

- Attention aux petites biopsies

2 - Quid de la biopsie à l'aiguille ?

Femme de 58 ans

ATCD de lymphome du manteau en 2012

Volumineuse ADP axillaire

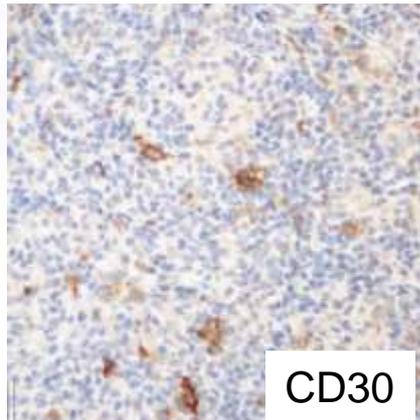
PTCL? PTCL-NOS? Hodgkin?



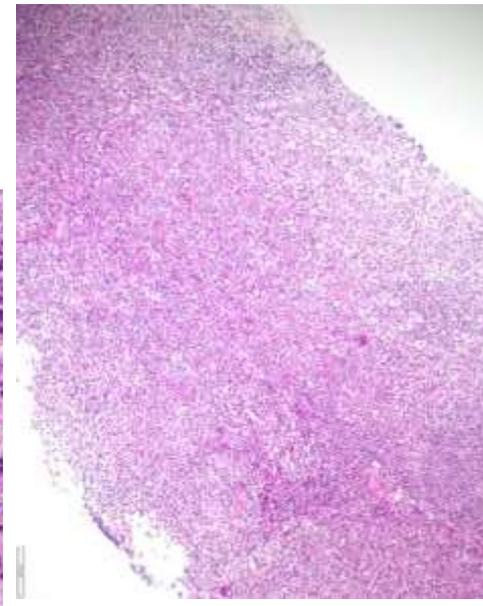
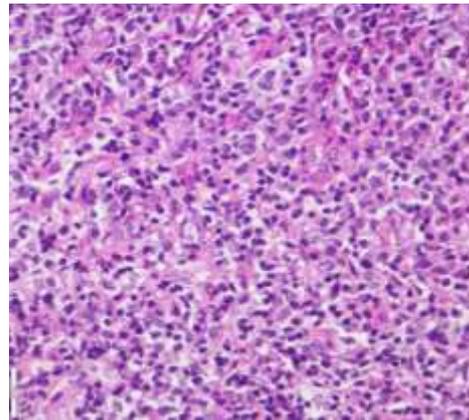
Lésion non classable, suspecte de pouvoir correspondre à un lymphome;
Biopsie chirurgicale indispensable



CD21

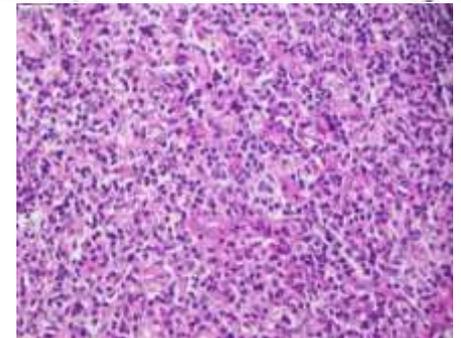
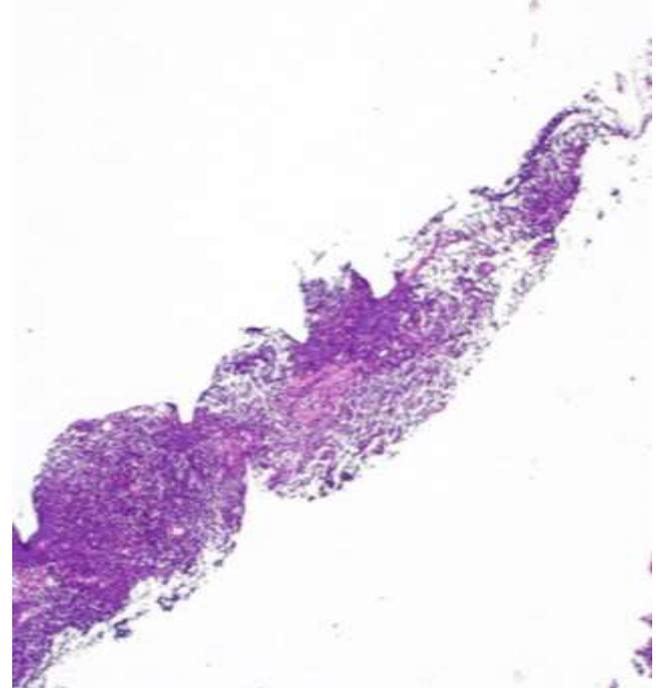


CD30

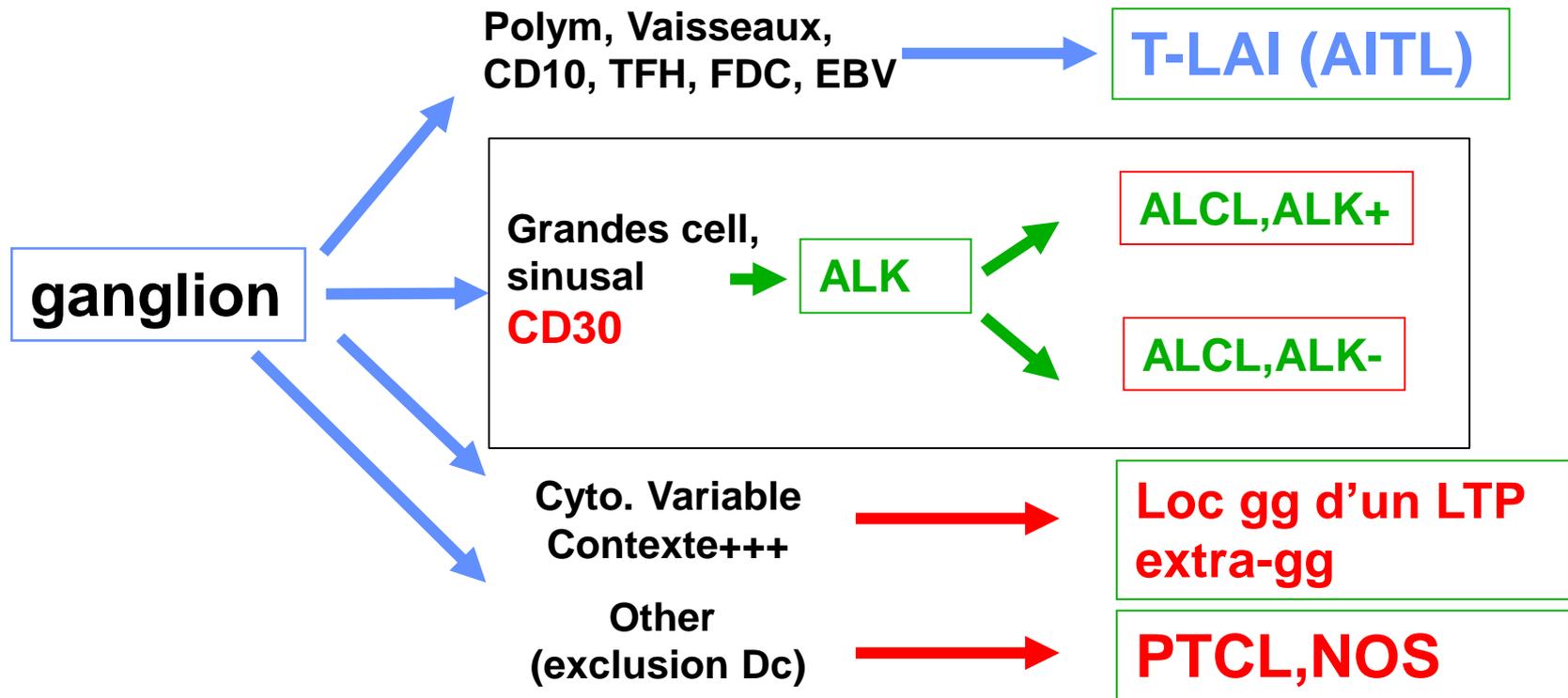


2' - Quid de la Biospie à l'aiguille?

- **Ne pas se forcer à faire un diagnostic - surtout de LTP**
 - **sur de petites biopsies :**
 - importance de l'architecture ;
 - beaucoup de LTP sont « polymorphes »;
 - pas de « parachute »!
 - l'IHC ne résout pas tout : les infiltrats réactionnels sont T, aussi ds Hodgkin!)
- **Implication thérapeutique++**



3 - LTP à présentation ganglionnaire

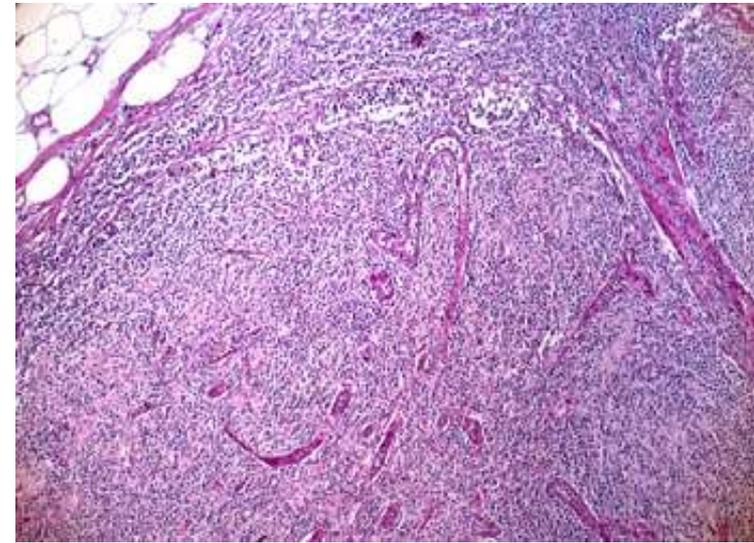


!!!Petits lymphocytes (monomorphe) :
- est-ce un lymphome ?

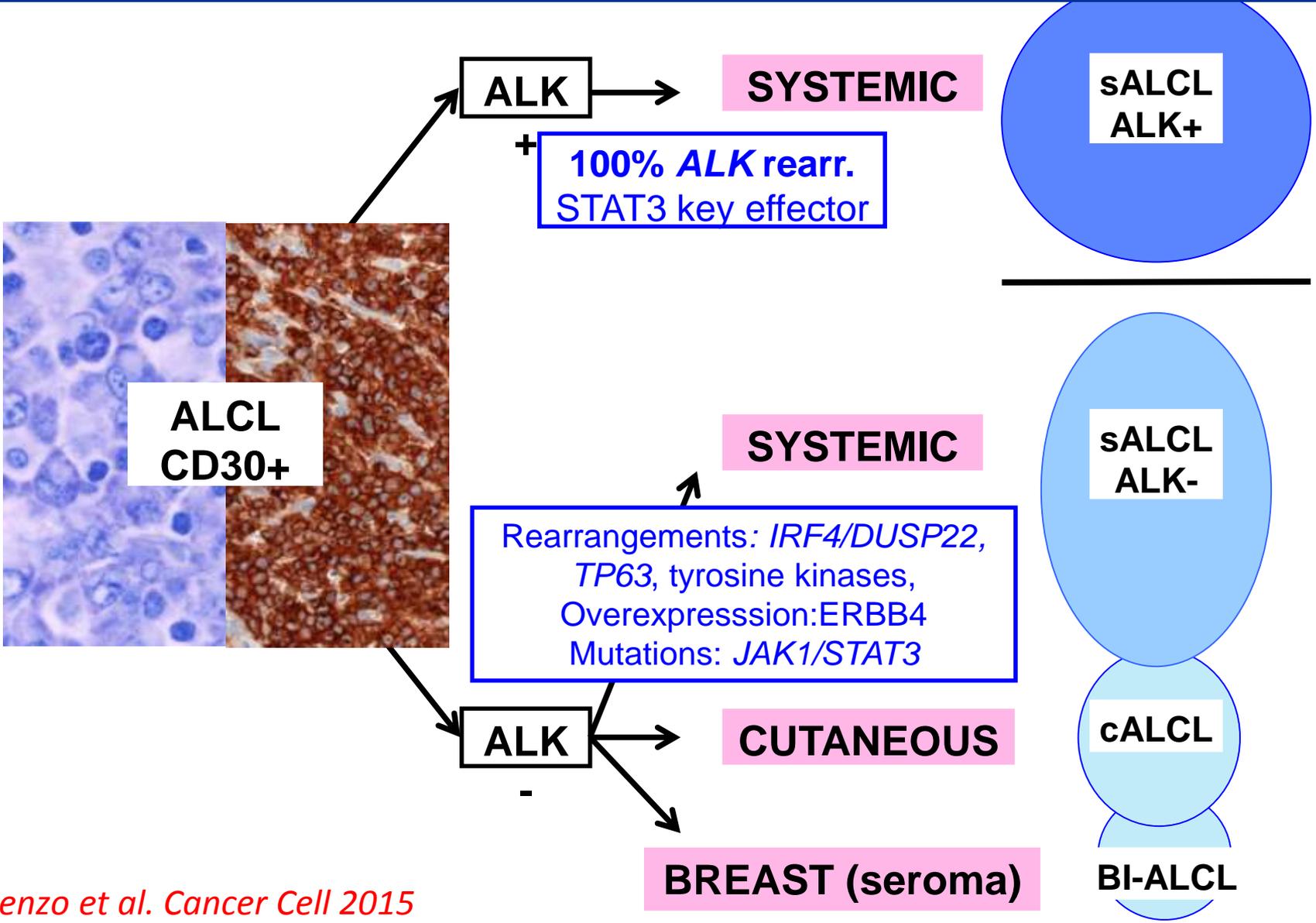
! ATLL peut reproduire le spectre morphologique de l'ensemble des PTCLs..

4 – Le Lymphome T angioimmunoblastique

- **Le plus fréquent** des lymphomes T, en France
- défini par un **ensemble morphologique, phénotypique et cliniques**
- Cell. Claires, atypies (CD3/CD5)
- exprime souvent CD10 et les marqueurs des TFH (PD1, CXCL13)
- **Réseau dissocié de cell. Follic. Dendritiques (CD21/CD23)**
- Immunoblastes B dispersés +/- nombreux CD20+/-, CD30+/-, EBV+, parfois d'aspect Reed-Sternberg-like (RS-like, CD30+), infectées par l'EBV
- Si besoin, clonalité T voire recherche mutations (*RhoA*, *IDH2/TET2*...)



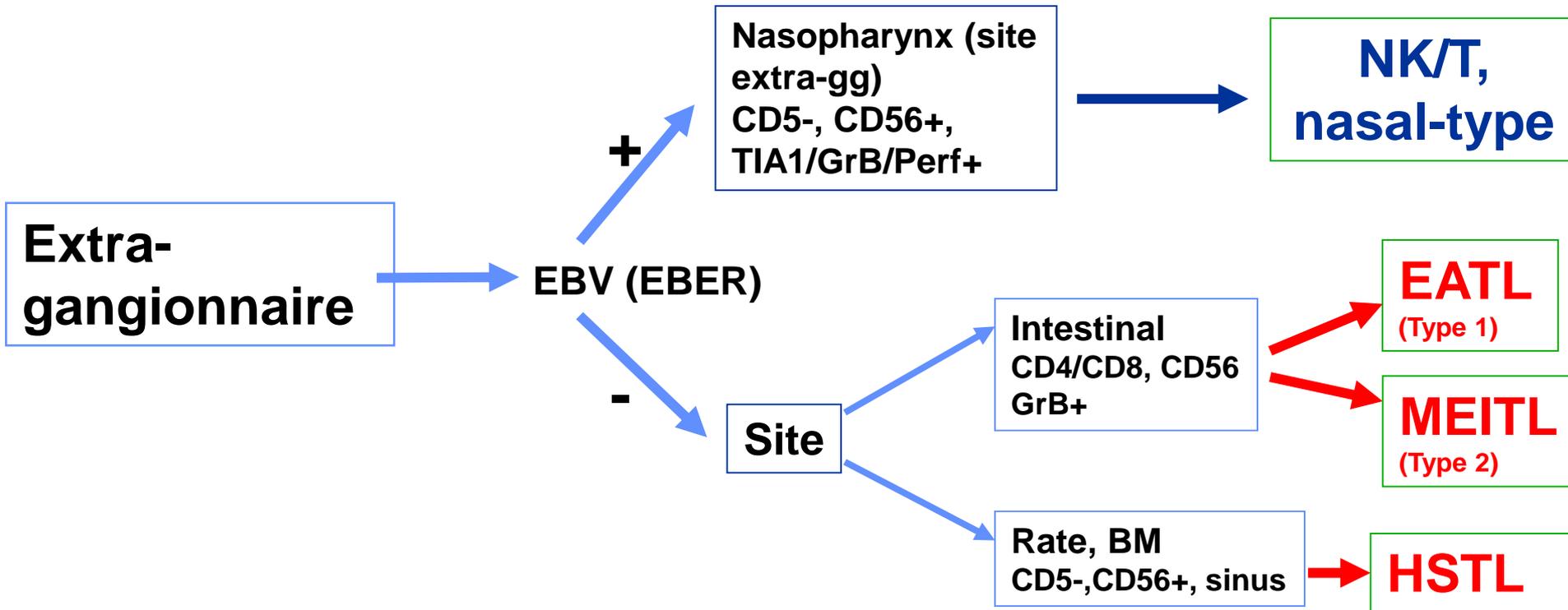
5 – Le Lymphome anaplasique (ALCL): plusieurs entités



Crescenzo et al. Cancer Cell 2015
Piva et al. Blood 2016

Adapted from Gaulard & de Leval. Blood 2016

6- Lymphomes T extra-ganglionnaires (non cutanés)



! ATLL can present in the skin, bone or other extranodal site..

!! Any other specific nodal entities can present with extranodal (rarely prominent) localisations (ex: skin in AITL...)

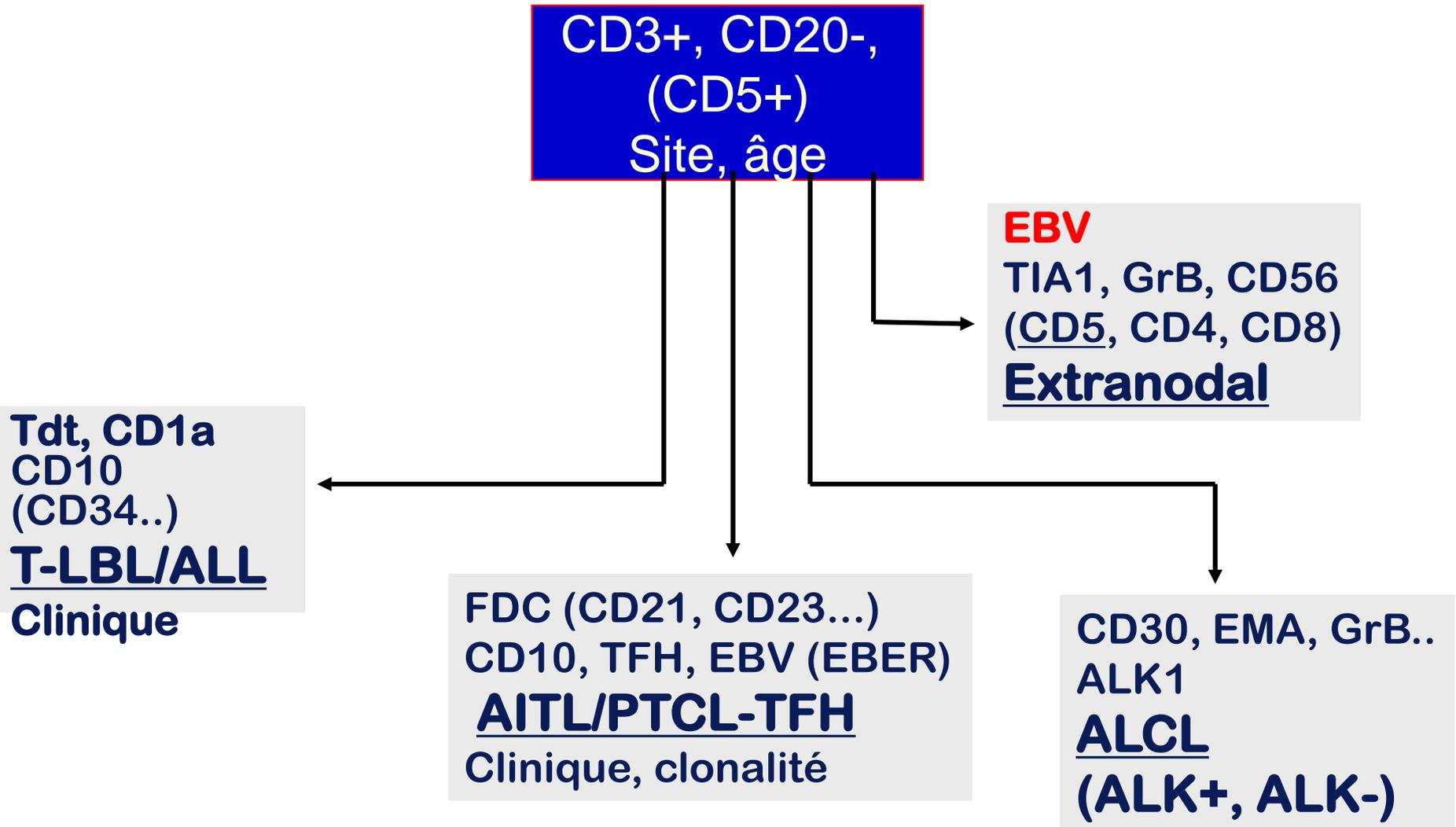
!!! By exclusion of any other diagnosis, PTCL, NOS

7 – Qu'attendre des analyses moléculaires ?

- **EBV+++** (HIS EBER >LMP1)
- **Clonalité (PCR γ)**, même si doit être interprété en fonction du contexte clinique et histopathologique
- **Recherche d'altérations « spécifiques »:**
 - **ALK1 (IHC)**
 - RHOA (G17V), IDH2, TET2, DNMT3A ds LT TFH
 - mutations ds gènes de la voie JAK-STAT (JAK3, STAT3, STAT5B..) ds LTP de phénotype cytotoxique (HSTL, EATL, MEITL, ALK- ALCL, T-LGL)
 - autres (DUSP22, SETD2, BCOR,...)

Intérêt diagnostique, théranostique

8 - Algorithme diagnostique des lymphomes T (et NK) (non cutanés)



« PTCL, NOS » est un diagnostic d'exclusion



- Céline Bossard
- Laurence de Leval
- Marie Parrens

