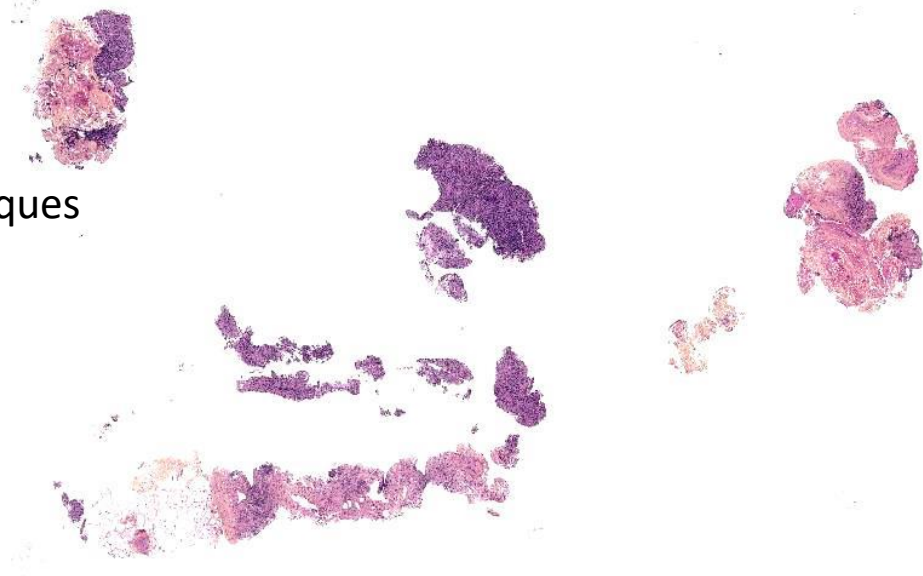


Diagnostic de Lymphome T sur biopsie ganglionnaire à l'aiguille : est-ce envisageable et possible ?



Pr Céline BOSSARD
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
CHU Nantes
Université de Nantes
CRCINA, Nantes



Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

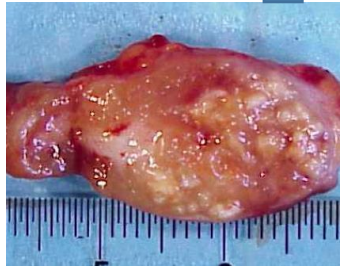
F. d'Amore¹, P. Gaulard², L. Trümper³, P. Corradini⁴, W.-S. Kim⁵, L. Specht⁶, M. Bjerregaard Pedersen¹ & M. Ladetto⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

diagnosis

A PTCL diagnosis should be made by an expert haematopathologist and should, whenever possible, rely on an excisional tumour tissue biopsy that provides enough material for formalin-fixed samples. According to the WHO classification (2008), the distinction among different PTCL entities requires the integration of the clinical picture, morphology, immunohistochemistry, flow cytometry, cytogenetics, and molecular biology [3]. In PTCL, the

Les recommandations d'experts ne sont pas toujours suivies dans la pratique clinique !!

Biopsie d'adénopathies profondes mais également superficielles !



Plus long à réaliser,
plus facile à
interpréter !

Plus rapide à réaliser, plus difficile et long à interpréter !

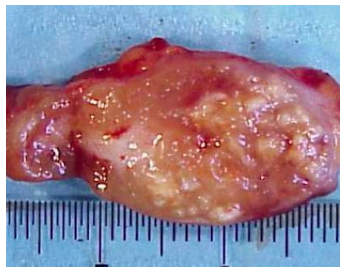
Avantages :

- ✓ accès plus rapide au radiologue qu'au chirurgien !
- ✓ geste possible en ambulatoire
- ✓ taux de complication plus faibles (0-8% vs 1-34% pour une biopsie chirurgicale)
- ✓ coût plus faible

Inconvénients : dans 1 à 35% des cas re-biopsie nécessaire !

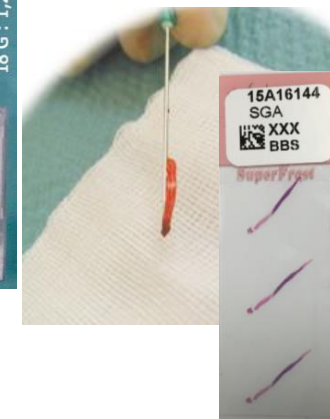
- ✓ **matériel insuffisant** pour IHC complète/bio mol ou inadéquat (écrasement, fibrose, ...)
- ✓ **discordance anatomo-clinique** (faux négatifs ou faux positifs, diag de lymphome mais erreur de classification ++++)

Les recommandations d'experts ne sont pas toujours suivies dans la pratique clinique !!



Au CHU de Nantes:

- ✓ 40% de microbiopsies ganglionnaires en 2018
- ✓ 71% gg superficiels
- ✓ 21% de récidives lymphomateuses
- ✓ 1 à 3 biopsies/patient



La microbiopsie ganglionnaire: retour d'expérience Lymphopath 2010-2018

	Microbiopsies à l'aiguille N=22246	Biopsies chirurgicales N=20677
Lymphome inclassé	595	96
Diagnostic de lymphome incertain	257	111
Matériel insuffisant	204	9

Biopsies pairées	1 ^{ère} microbiopsie à l'aiguille	2 ^{ème} biopsie chirurgicale
PTCL classé	4%	12%
Lymphome inclassé	11%	0
Diagnostic de lymphome incertain	11%	1%

Quels sont les sous-types de lymphomes T selon la classification OMS 2017 ?

- Les lymphomes T sont hétérogènes et peu fréquents : 10 à 15% des lymphomes non hodgkiniens
→ *diagnostic difficile*
- Sujet âgé : 60-70 ans (mais âge variable selon les entités)
- Les lymphomes T ganglionnaires sont plus fréquents que les lymphomes T extra-gg : > 80% des PTCL (en Europe)
- Contexte clinique et biologique important ++++

Modifications/OMS 2008 : entités définitives
Nouvelles entités provisoires

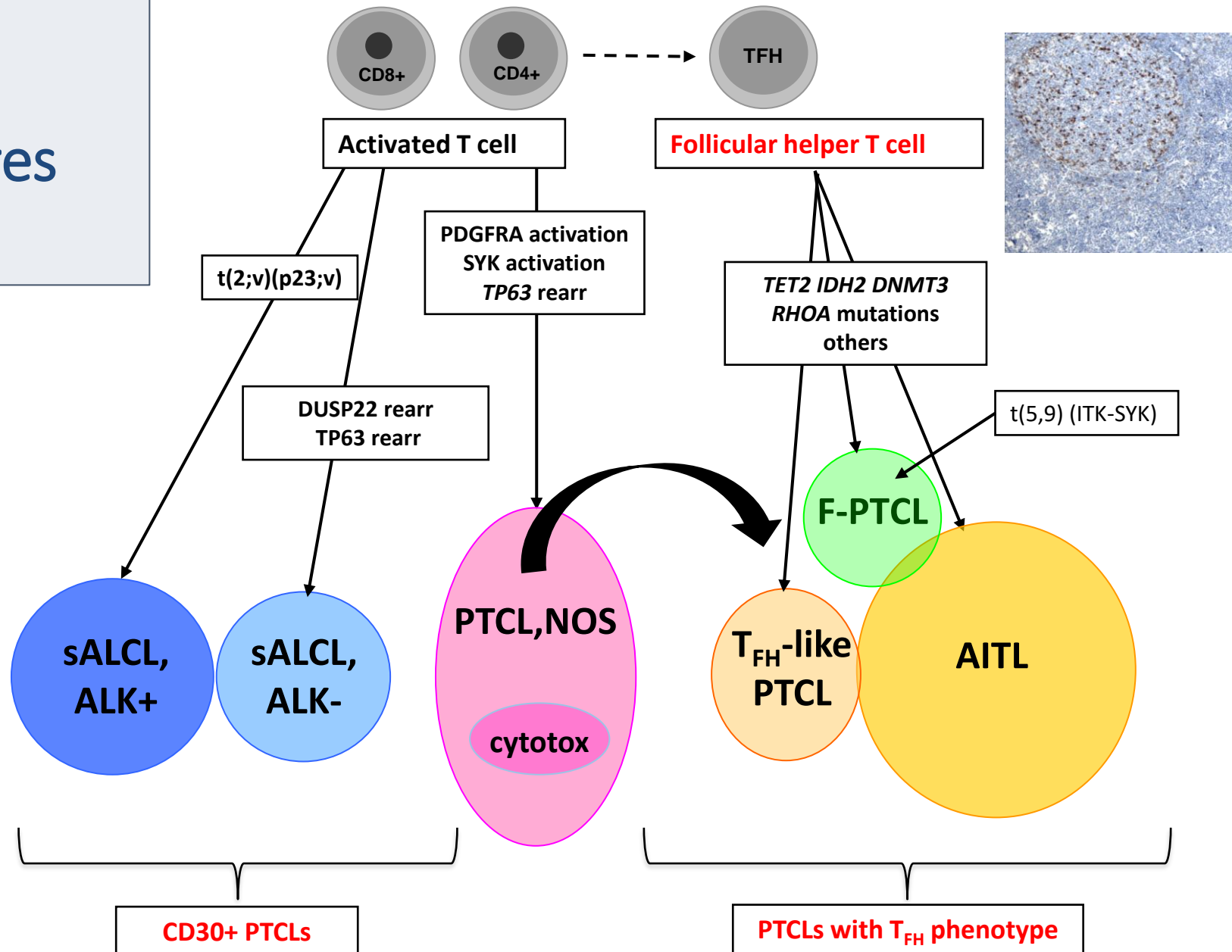
Lymphome à cellules NK/T de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie (EATL)
Lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope (MEITL)
Lymphome T hépatosplénique
Lymphomes cutanés T.... (MF, Sézary....)

Extra-ganglionnaire

Lymphome T périphérique sans autre spécificité
Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome T folliculaire
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH
Lymphome T/nul anaplasique à grandes cellules ALK+
Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-
Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires

Ganglionnaire

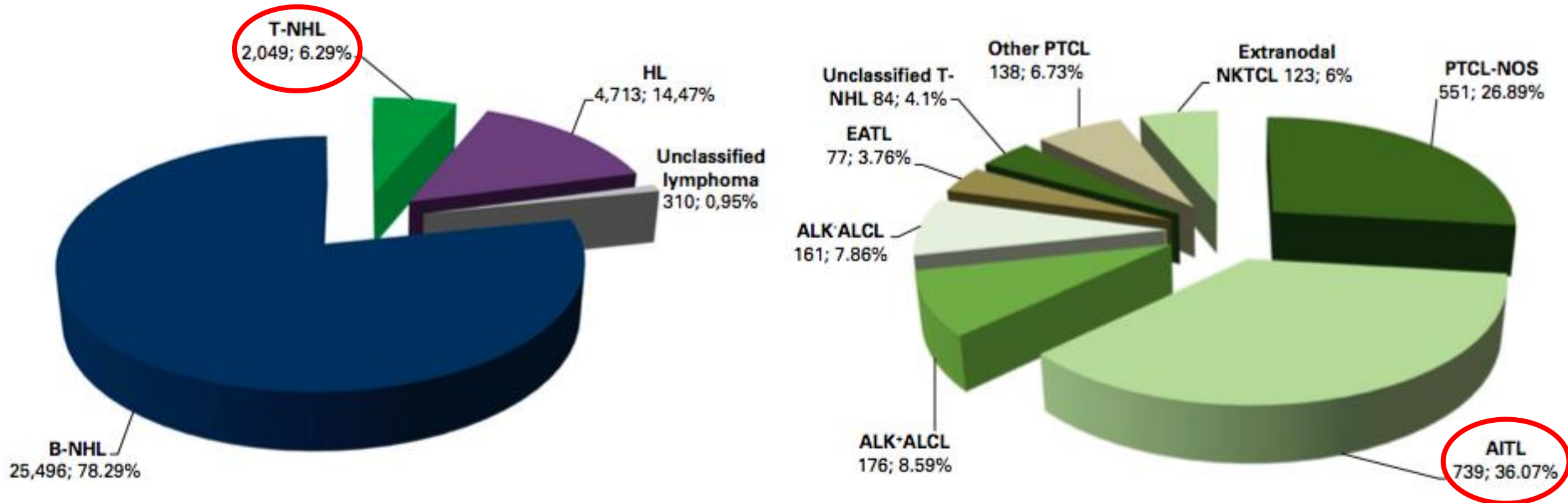
OMS 2017
Lymphomes
ganglionnaires
« matures »



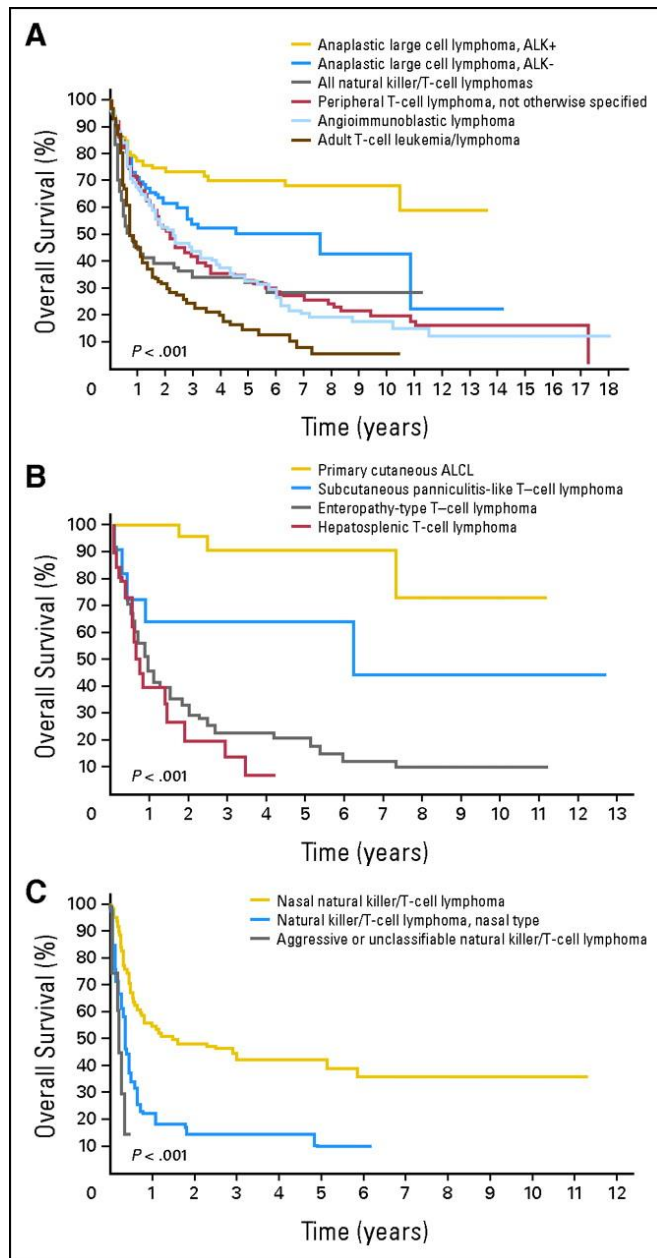
Les lymphomes T périphériques : quelle fréquence en France ?

Réseau Lymphopath 2010-2013: 42 145 cas

Parmi les lymphomes issus de cellules matures....



Lymphomes agressifs avec un pronostic défavorable



Médiane de survie globale < à 3 ans (sauf ALCL)

Peu d'efficacité des chimiothérapies conventionnelles à base d'anthracyclines / aux DLBCL

Overall survival of patients with the common subtypes of peripheral T-cell lymphoma (PTCL).

Caractères histopathologiques communs aux lymphomes T matures

- **Morphologie :**

- infiltration inter-folliculaire préférentielle; expansion zones paracorticales
- pléomorphisme des cellules tumorales
- cellules tumorales mêlées à population cellulaire polymorphe : **nombreuses cellules réactionnelles dont lymphocytes ++++ et peu de cellules tumorales**

→ Diag différentiel difficile avec LYMPHADENITE réactionnelle virale, autoimmune, etc....

- **Phénotype** CD3e+ (rarement perdu), CD20-, fréquente perte autres marqueurs T = **trou phénotypique**
- **Génotype** réarrangement clonal TCR



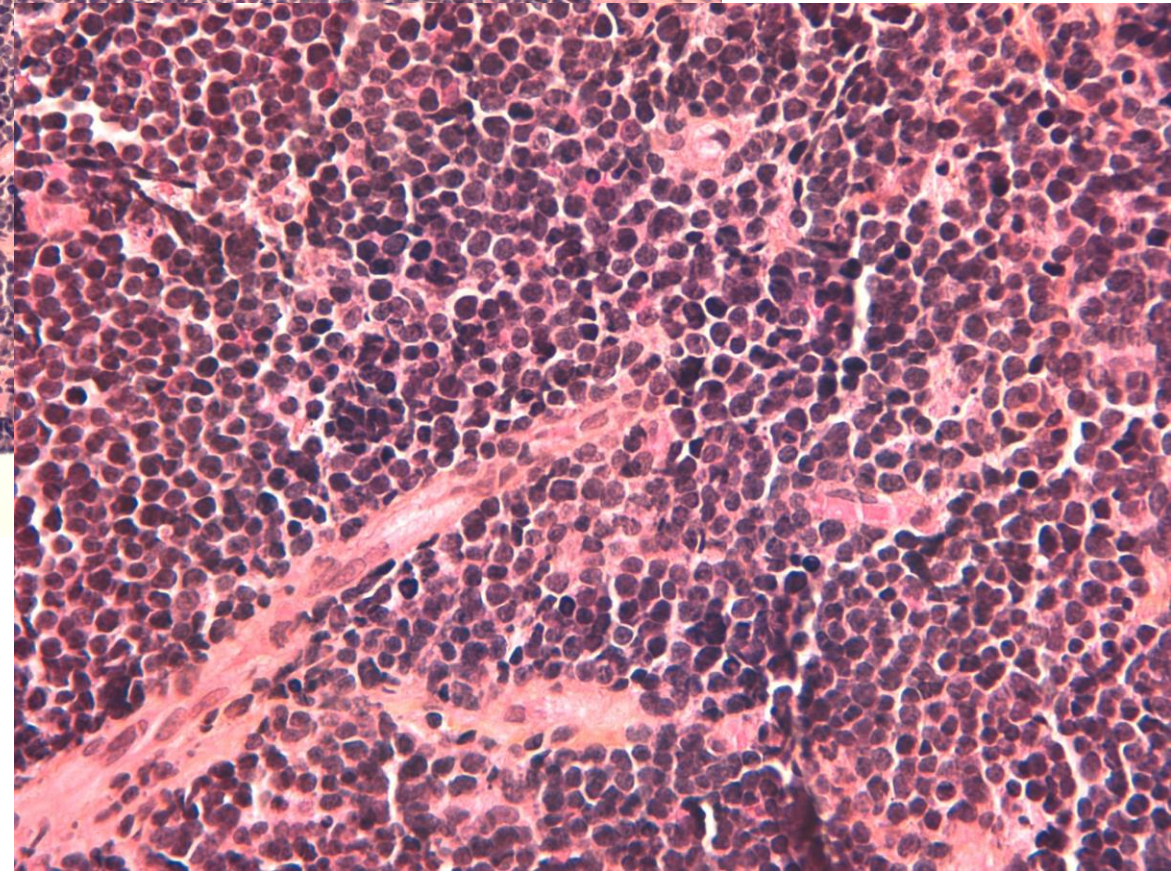
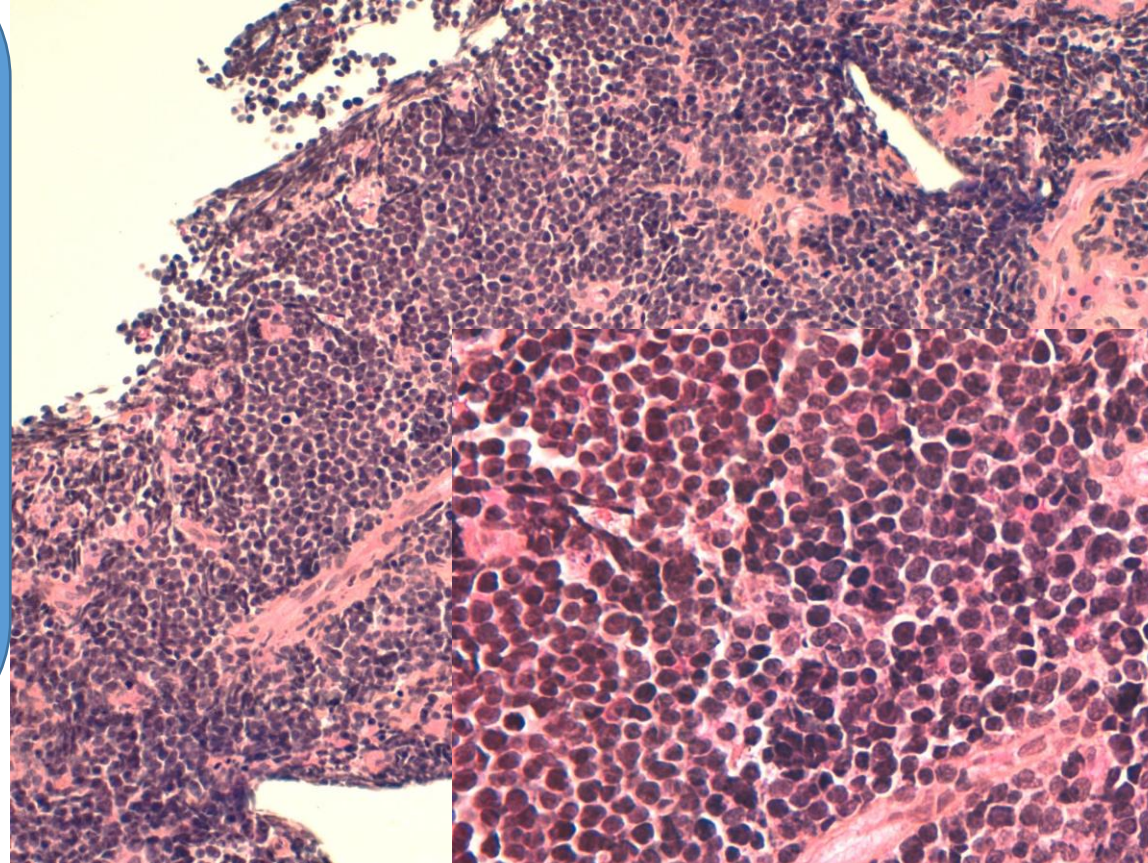


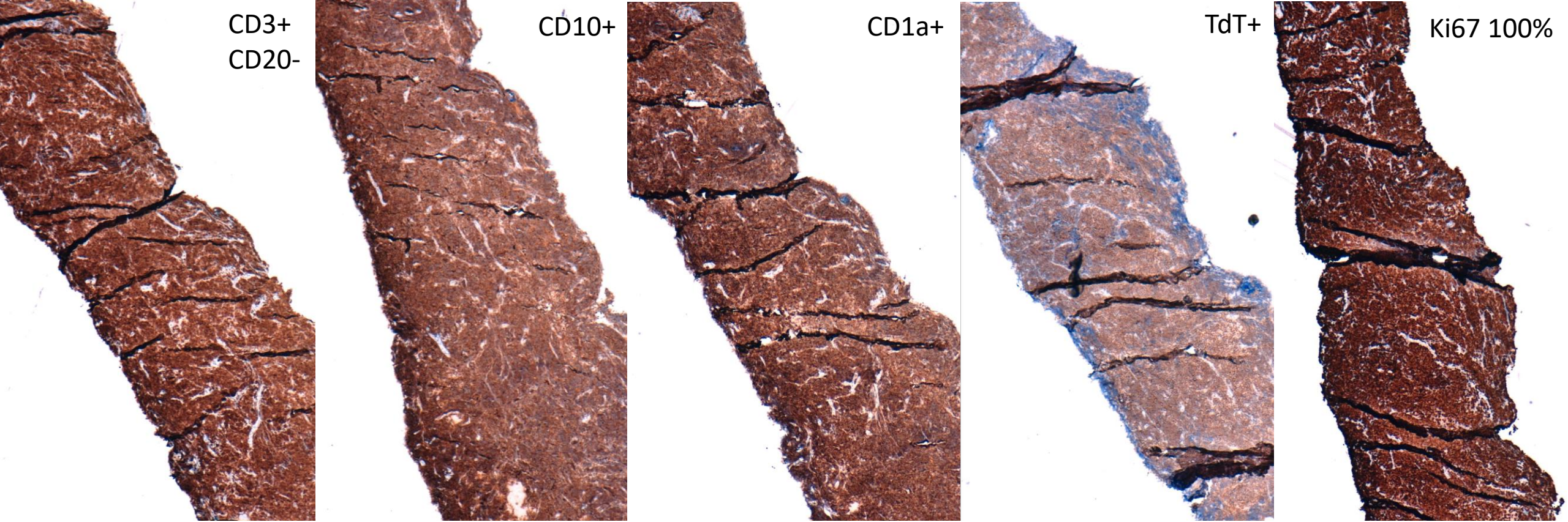
Diagnostics envisageables sur microbiopsie ?



Lymphome lymphoblastique T

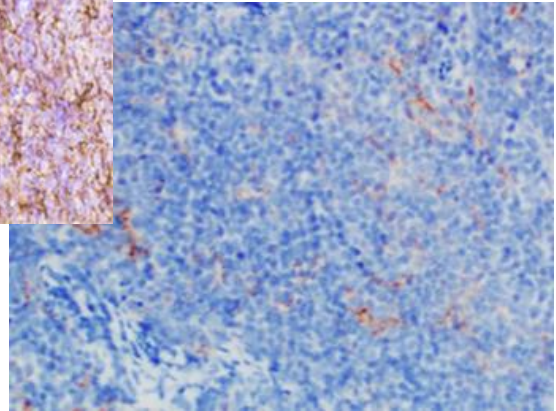
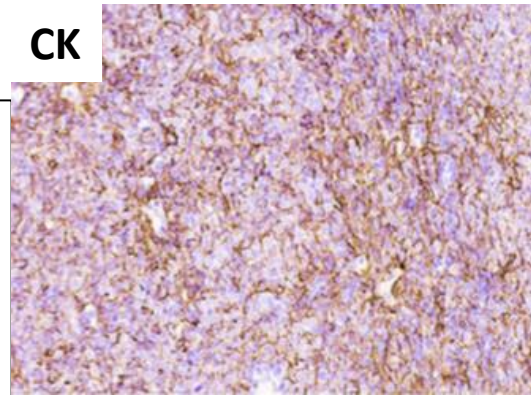
- ✓ Cellule d'origine : précurseur lymphoblastique T thymique
- ✓ Rare : 1-2% des lymphomes non hodgkiniens, mais 90% des lymphomes lymphoblastiques
- ✓ **Urgence diagnostique et thérapeutique**
++++
- ✓ Adolescent, jeune adulte; H > F
- ✓ Masse médiastinale bulky, d'évolution rapide, compressive +/- ep pleuraux, gg *monomorphe, monotone, cellules moy blastiques (mais parfois aspect mature !!)*



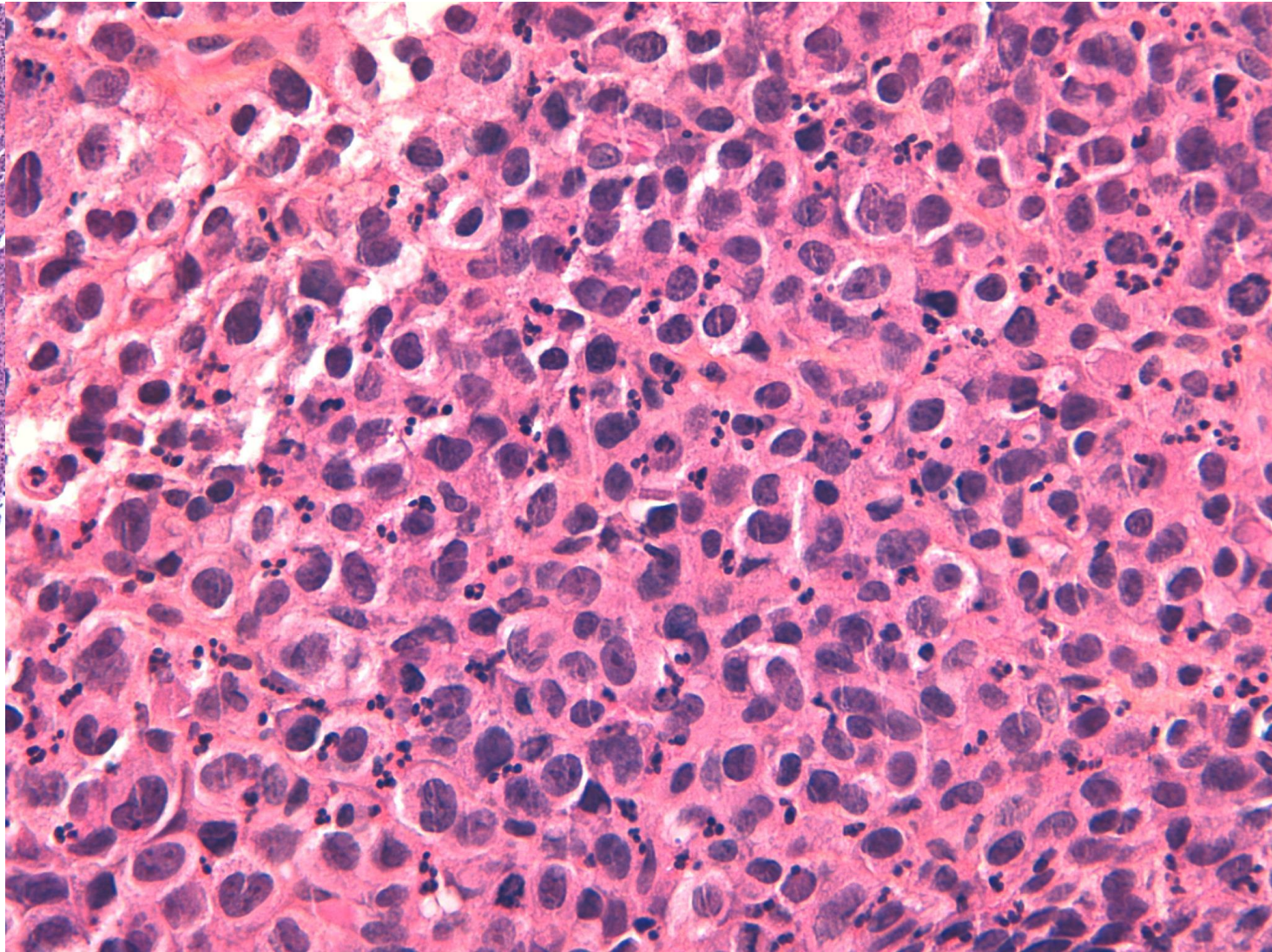
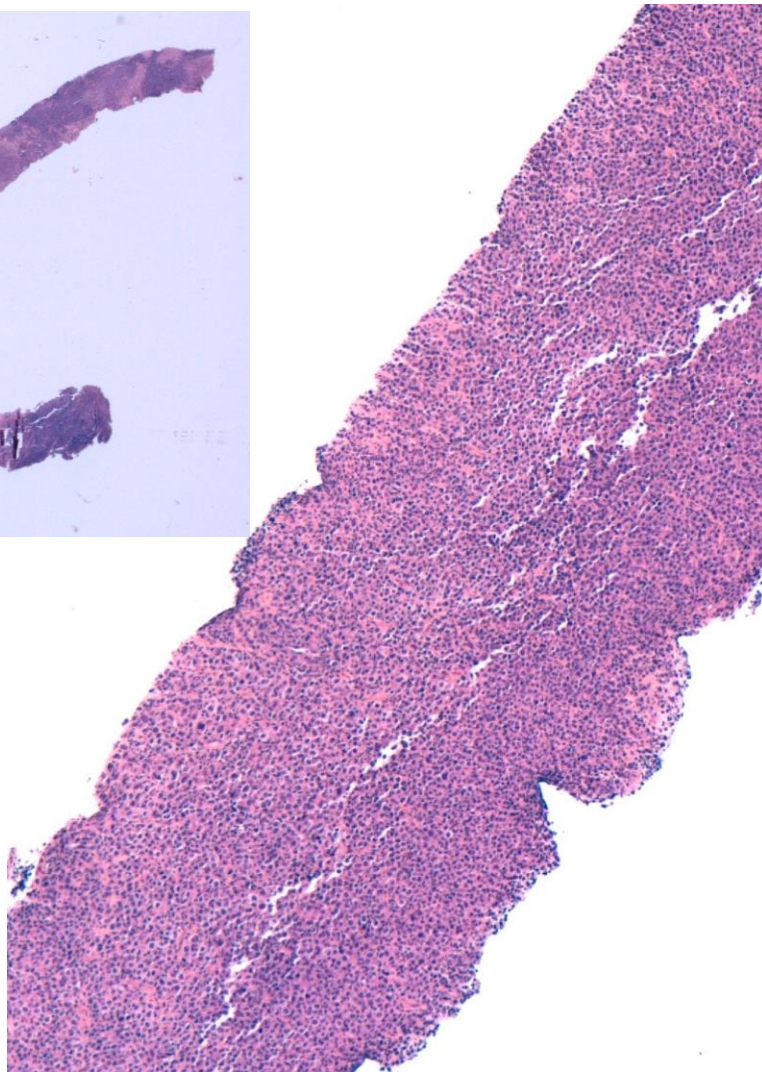


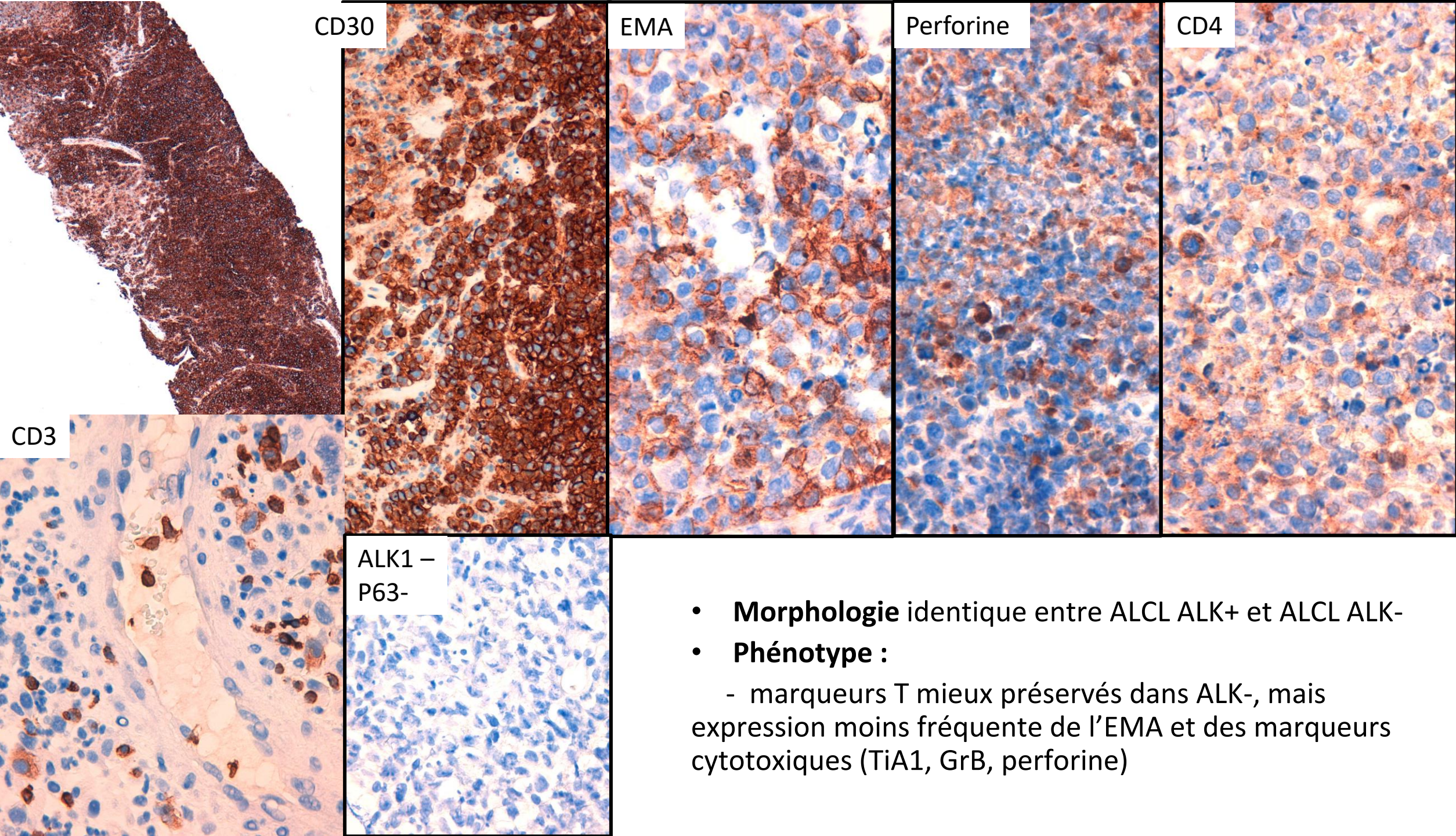
- CD3+, CD7+, CD2+/-, CD5+/-, CD4+/-, CD8+/-, TdT+ (**10% de cas Tdt-, pronostic défavorable**) CD34+, CD1a+, CD99+, CD10+, Ki67 élevé
- **Si biopsie médiastinale : faire panCK, p63, p40 voire E cadherine pour éliminer thymome ++++** (âge de survenue plus tardif 40-60 ans en général, mais pas toujours !)

CK



Lymphome à grandes cellules anaplasiques, *si riche en grandes cellules tumorales, forme « commune » !*





CD30

EMA

Perforine

CD4

CD3

ALK1 –
P63-

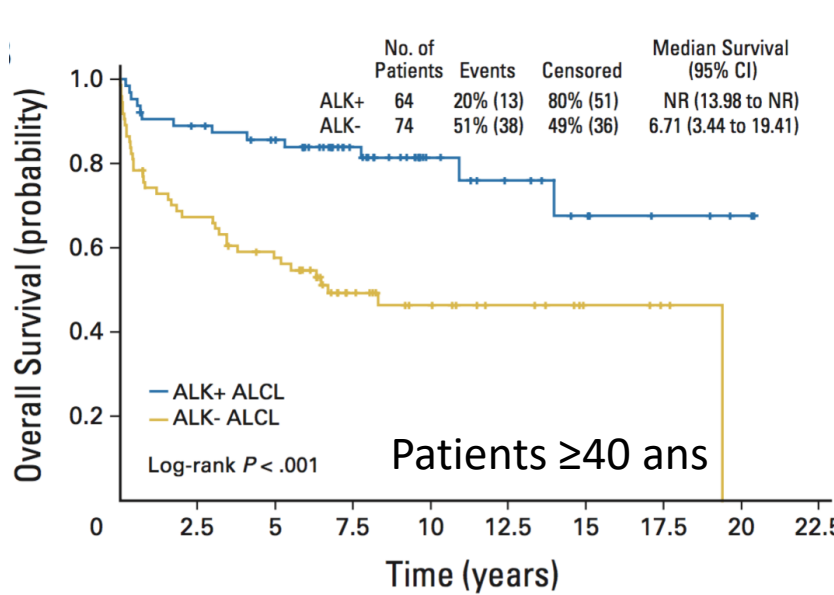
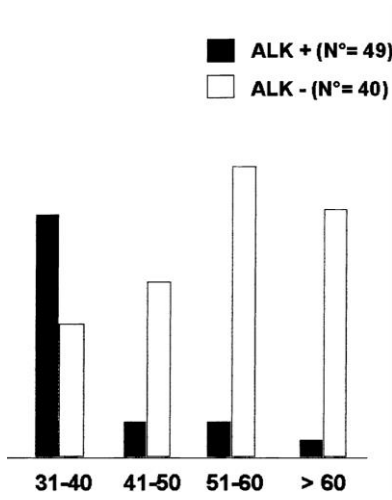
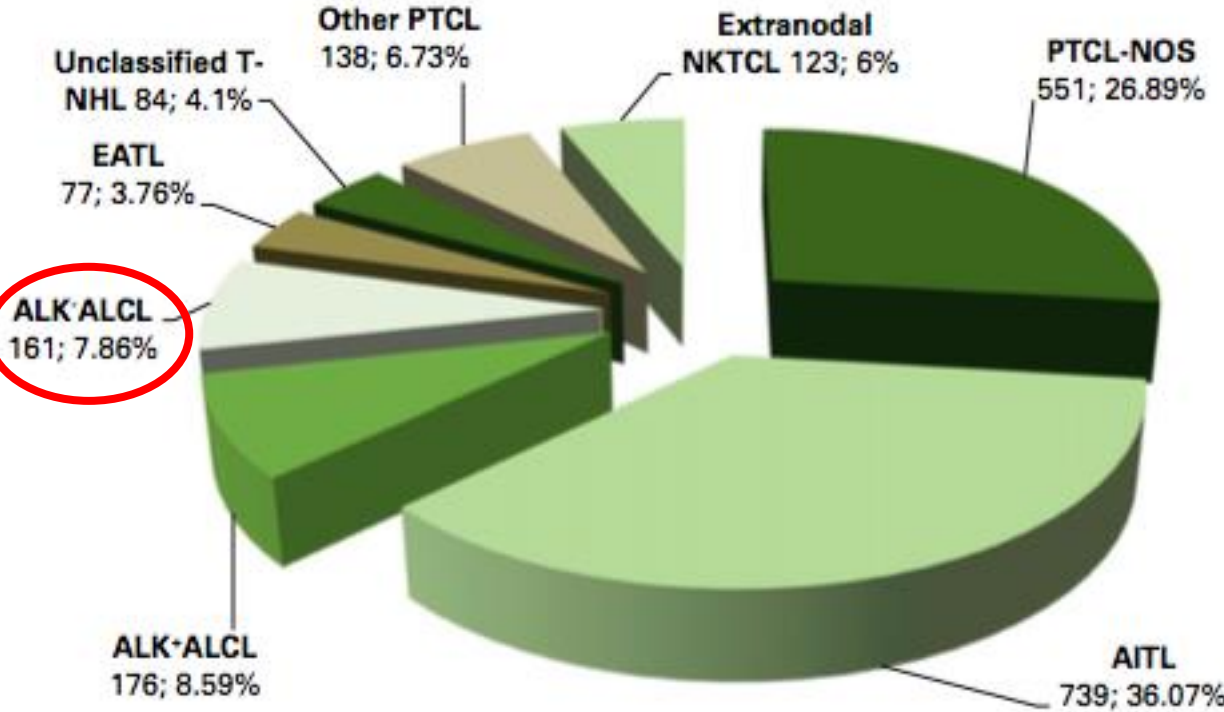
- **Morphologie** identique entre ALCL ALK+ et ALCL ALK-
- **Phénotype** :
 - marqueurs T mieux préservés dans ALK-, mais expression moins fréquente de l'EMA et des marqueurs cytotoxiques (TiA1, GrB, perforine)

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK - (ALCL ALK-)

OMS 2008
Entité provisoire



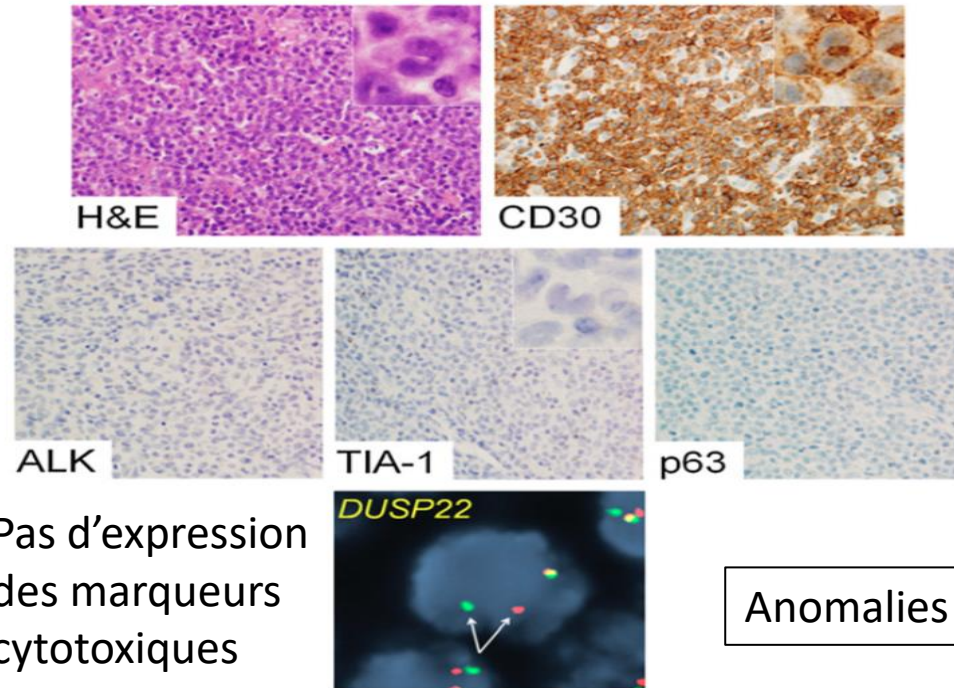
OMS 2016
Entité définitive



Von Wasielewski et al, 1997; Falini B, 1998; Stein et al, 2000; Delsol et al, 2009; Sibon et al, 2012; Iqbal et al, 2014

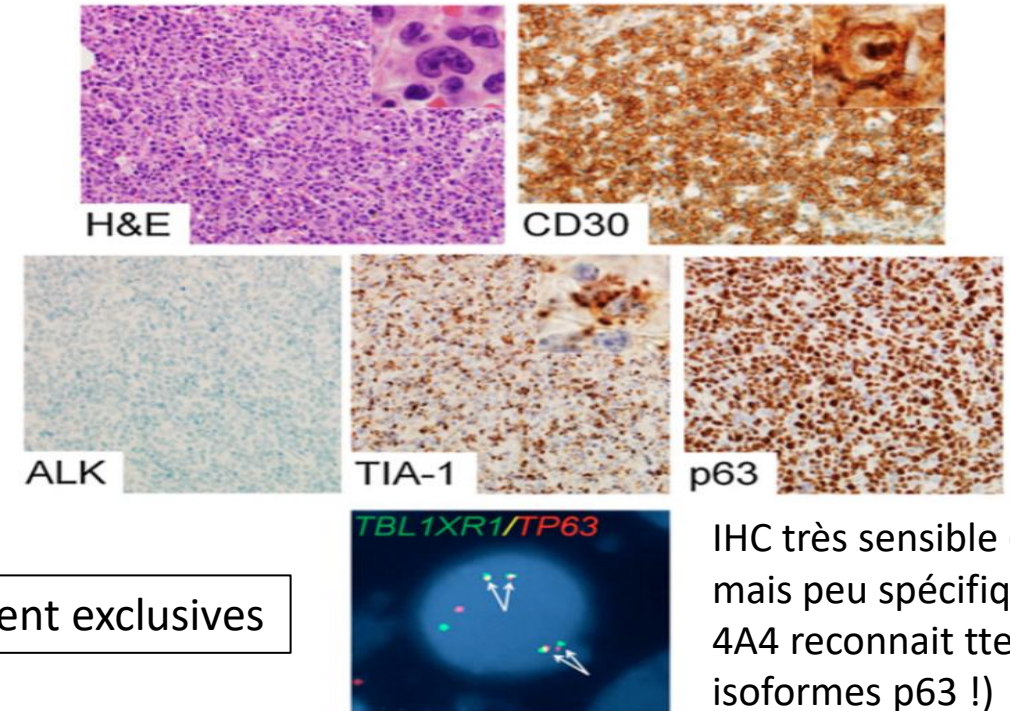
Réarrangement *DUSP22/IRF4* en 6p25.3 (30% des cas)

Réarrangement de *TP63/TBL1XR1* (*inv3* ou *t(3,6)*) en 3q28 (5 à 8% des cas) → protéine de fusion oncogénique

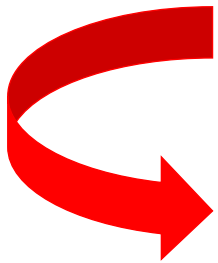


Pas d'expression des marqueurs cytotoxiques

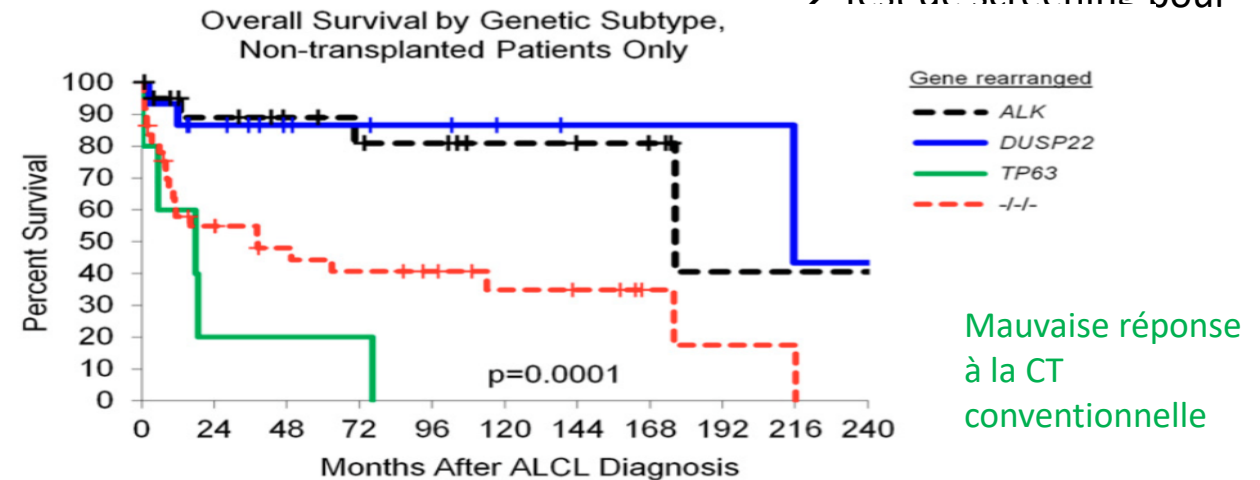
Anomalies mutuellement exclusives



IHC très sensible (30 à 40%) mais peu spécifique (clone 4A4 reconnaît toutes les isoformes p63 !)
→ Test de screening pour



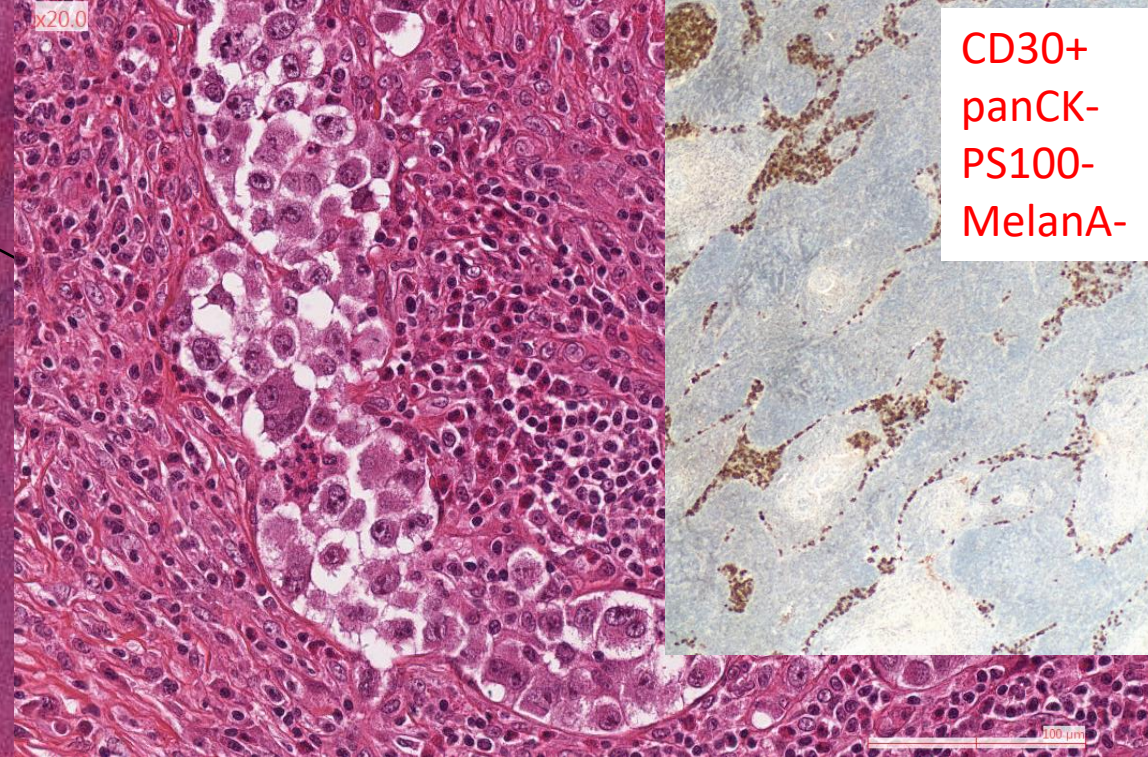
Le diagnostic d'ALCL ALK- doit motiver la réalisation d'une analyse cytogénétique / FISH (si reste matériel sur biopsie !!)





Diagnostiques difficiles d'ALCL sur microbiopsies

Infiltration ganglionnaire partielle,
essentiellement intra-sinusale



CD30+
panCK-
PS100-
MelanA-

Faux négatif

Les autres variantes d'ALCL: à petites cellules,
lymphohistiocytaire ou de type Hodgkin-like !

Penser à faire CD30,
ALK1 (clone D5F3) et
PAX5 ++++

Difficile !

Lymphome T LAI, pattern III « tumoral »

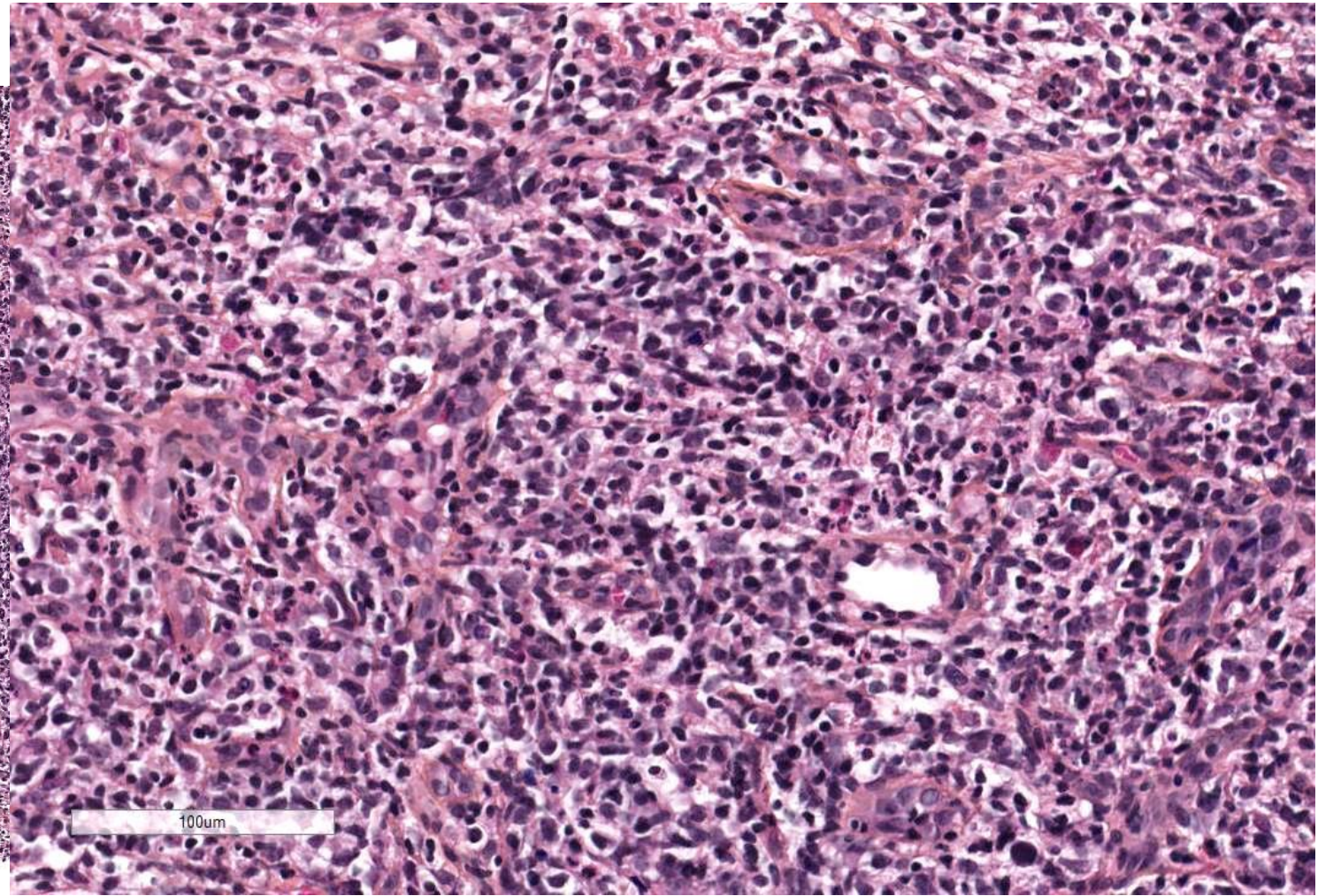
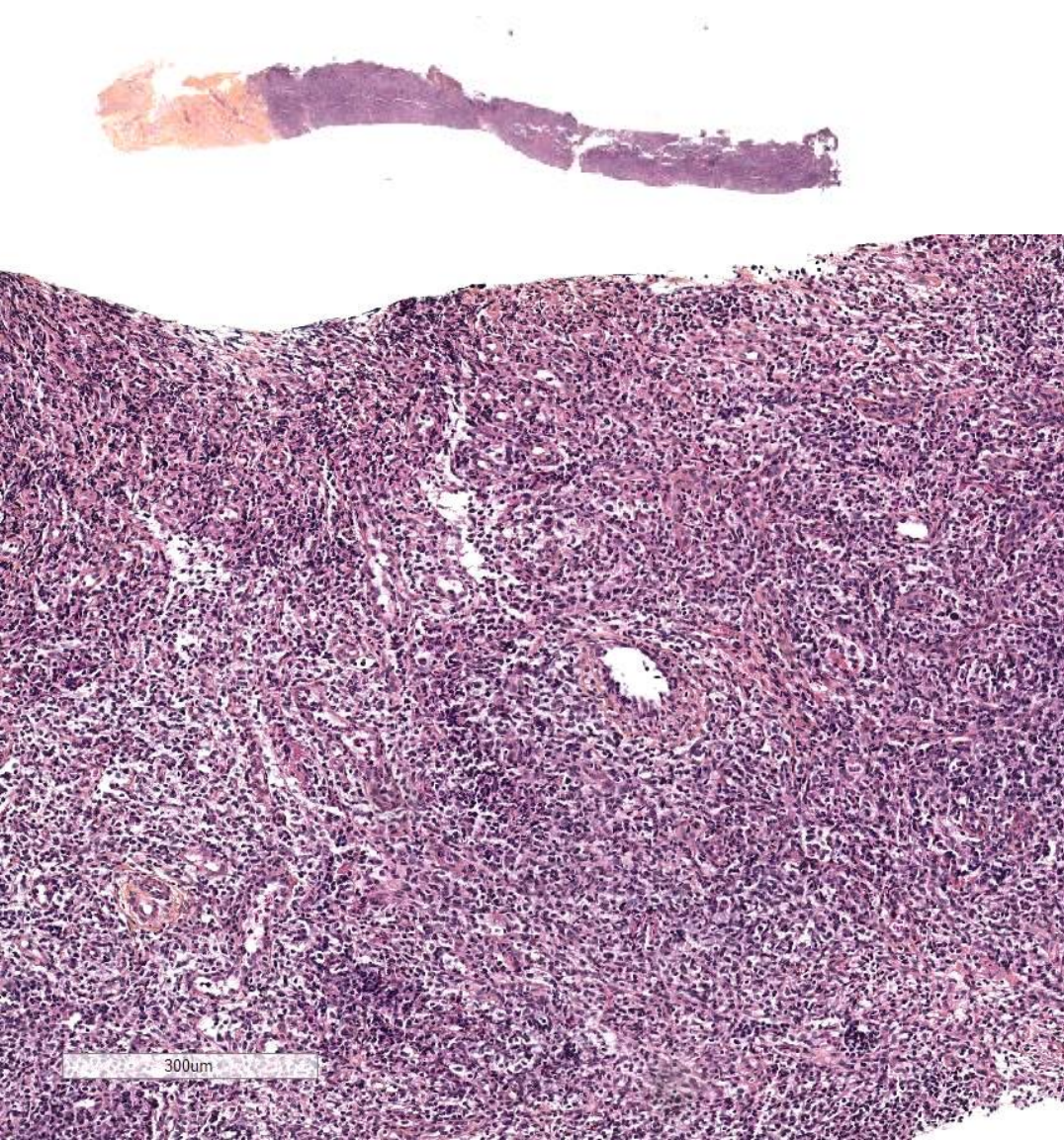
Homme, 45 ans

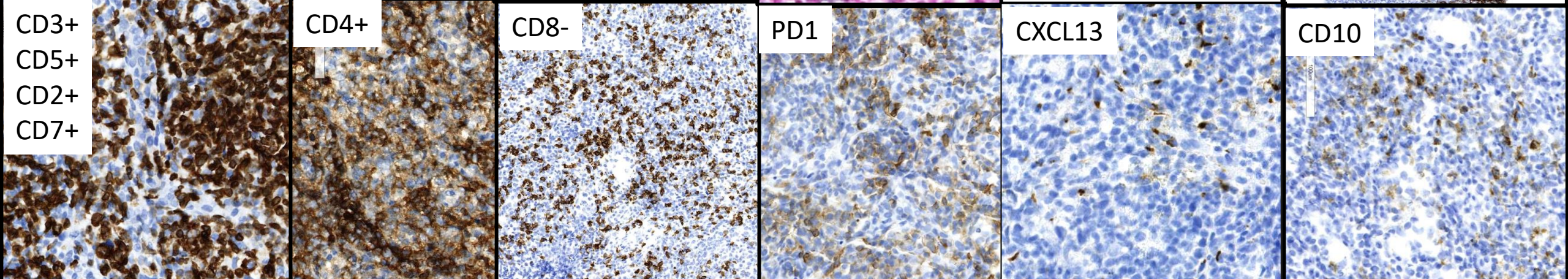
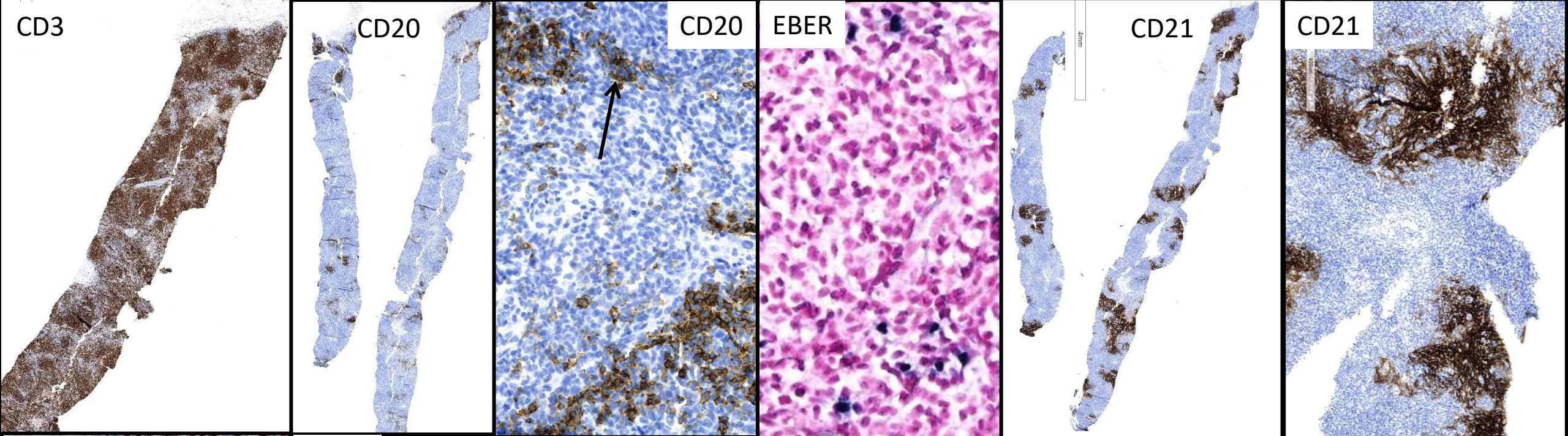
Polyadénopathie sus et sous diaphragmatique

Splénomégalie

Hyperleucocytose

→ Biopsie gg inguinal (2 carottes formolées + 1 cryopréservée)



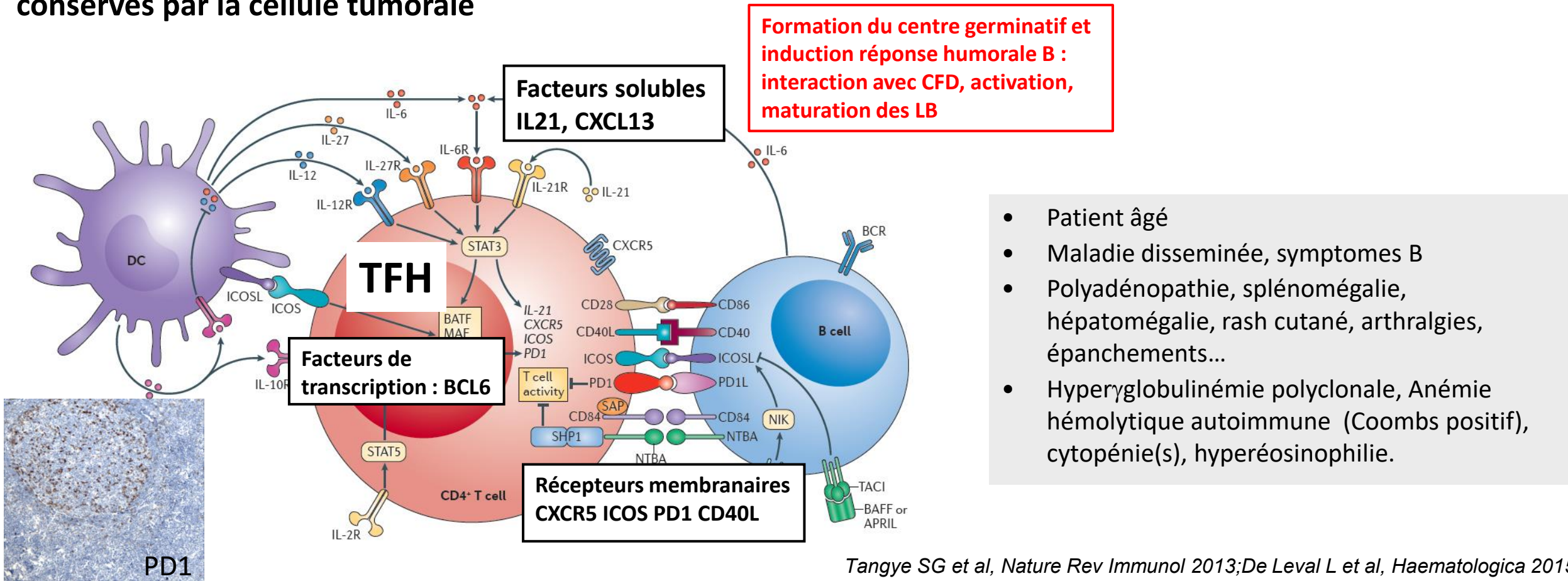


Clone T identifié (carotte cryopréservée)
Bonne concordance anatomo-clinique : diagnostic de TLAI possible

Le lymphome T angioimmunoblastique: le prototype des lymphomes T TFH, le plus fréquent des PTCL +++

OMS 2017 – Lymphome ganglionnaire dérivé de cellules T matures CD4+ TFH

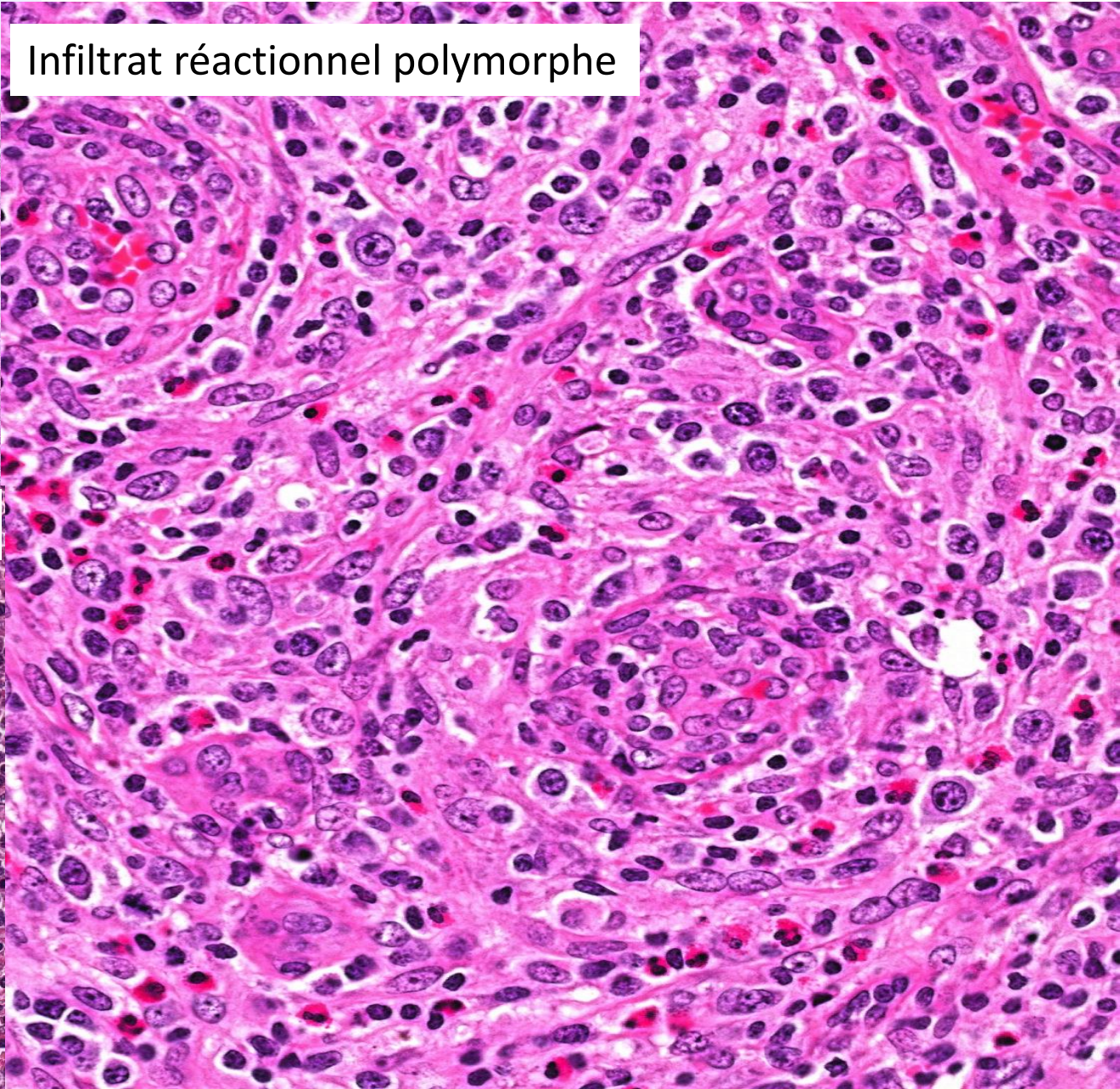
La cellule T_{FH}: un phénotype et une fonction spécifiques, conservés par la cellule tumorale



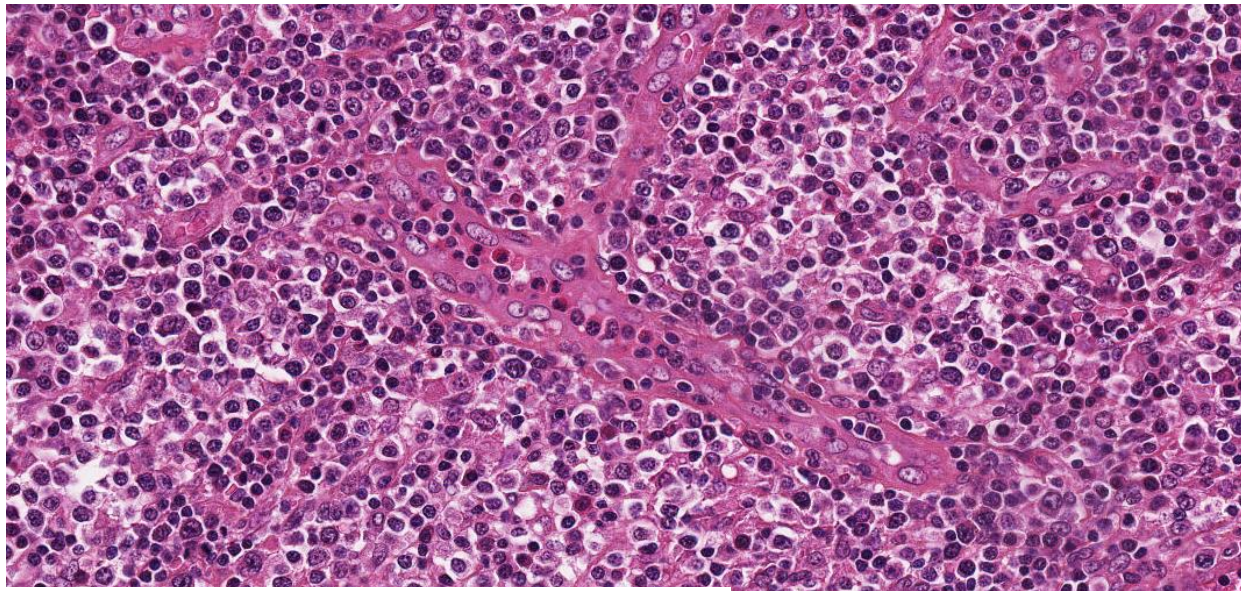
AITL – signe du sinus



Infiltrat réactionnel polymorphe

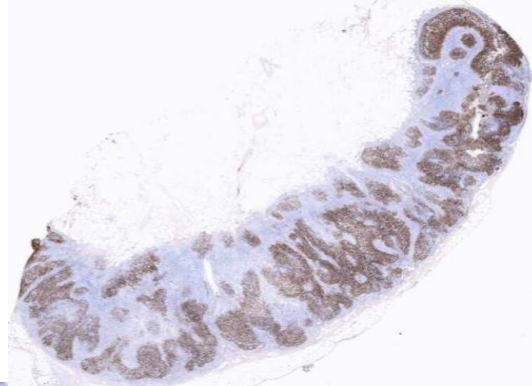


Hyperplasie des veinules post-capillaires arborescentes



Cellules claires peri-vasculaires





CD21



CD20
Blaste EBV+



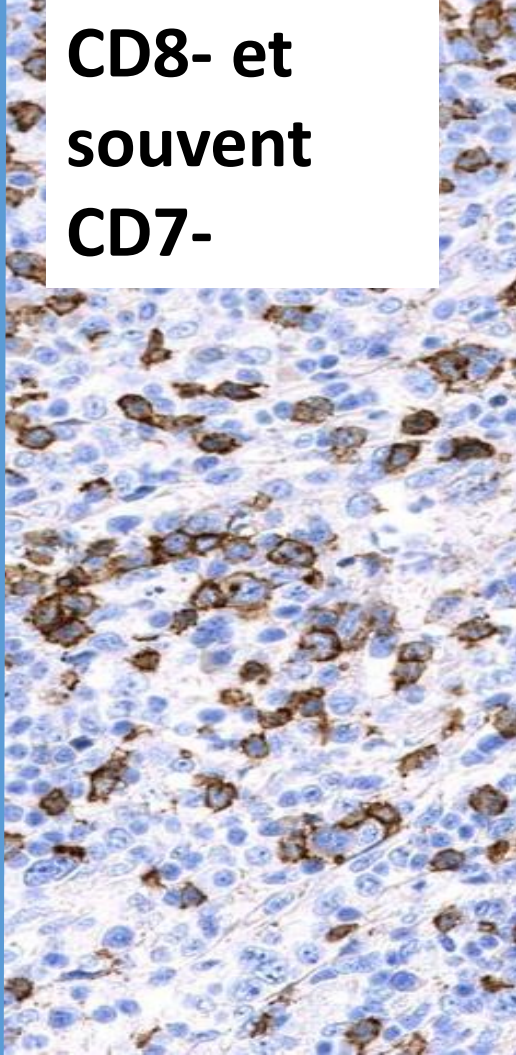
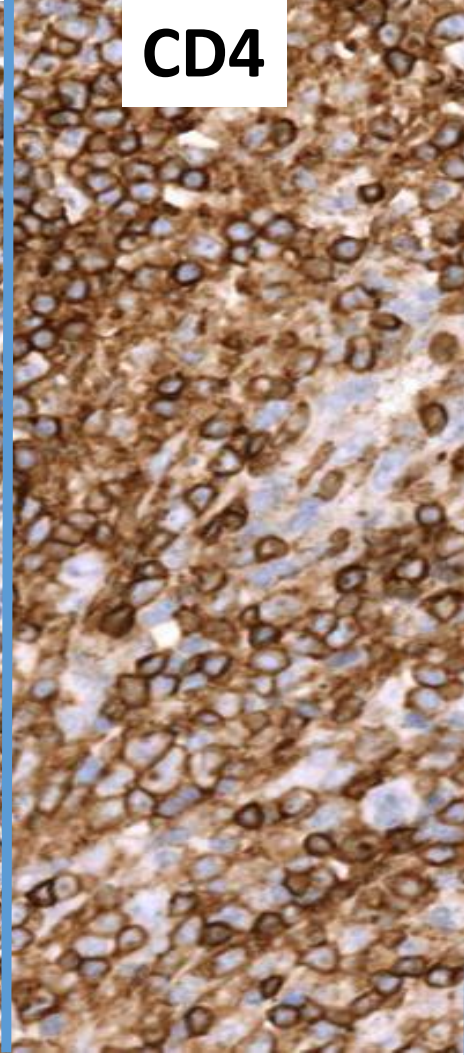
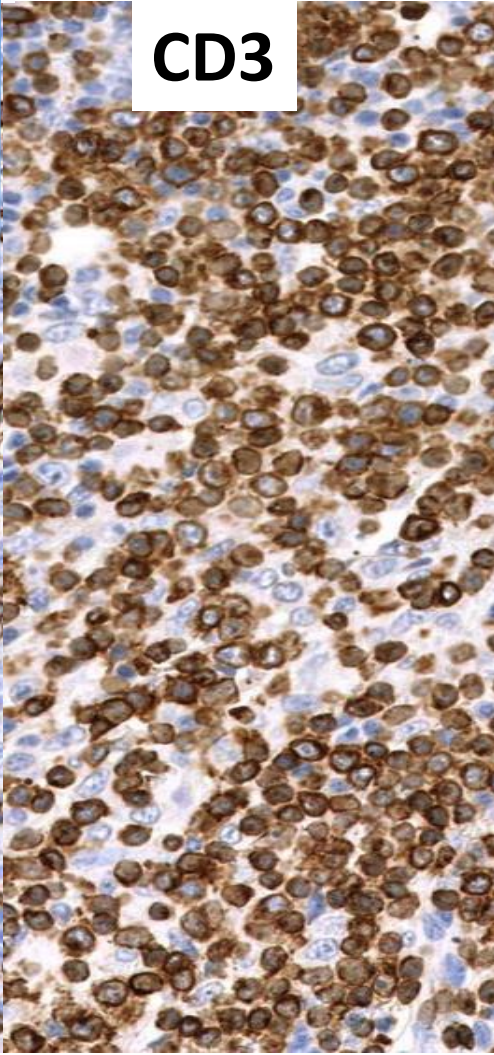
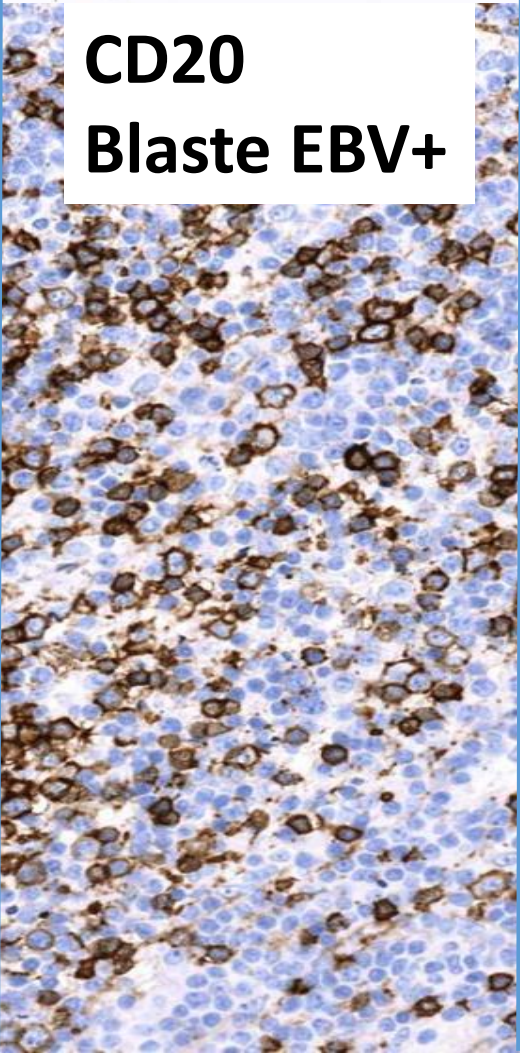
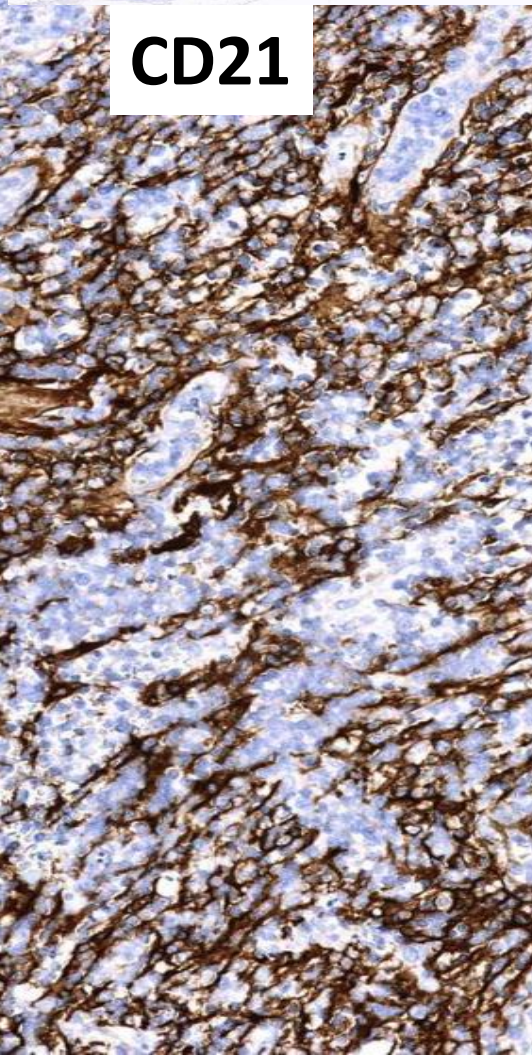
CD3



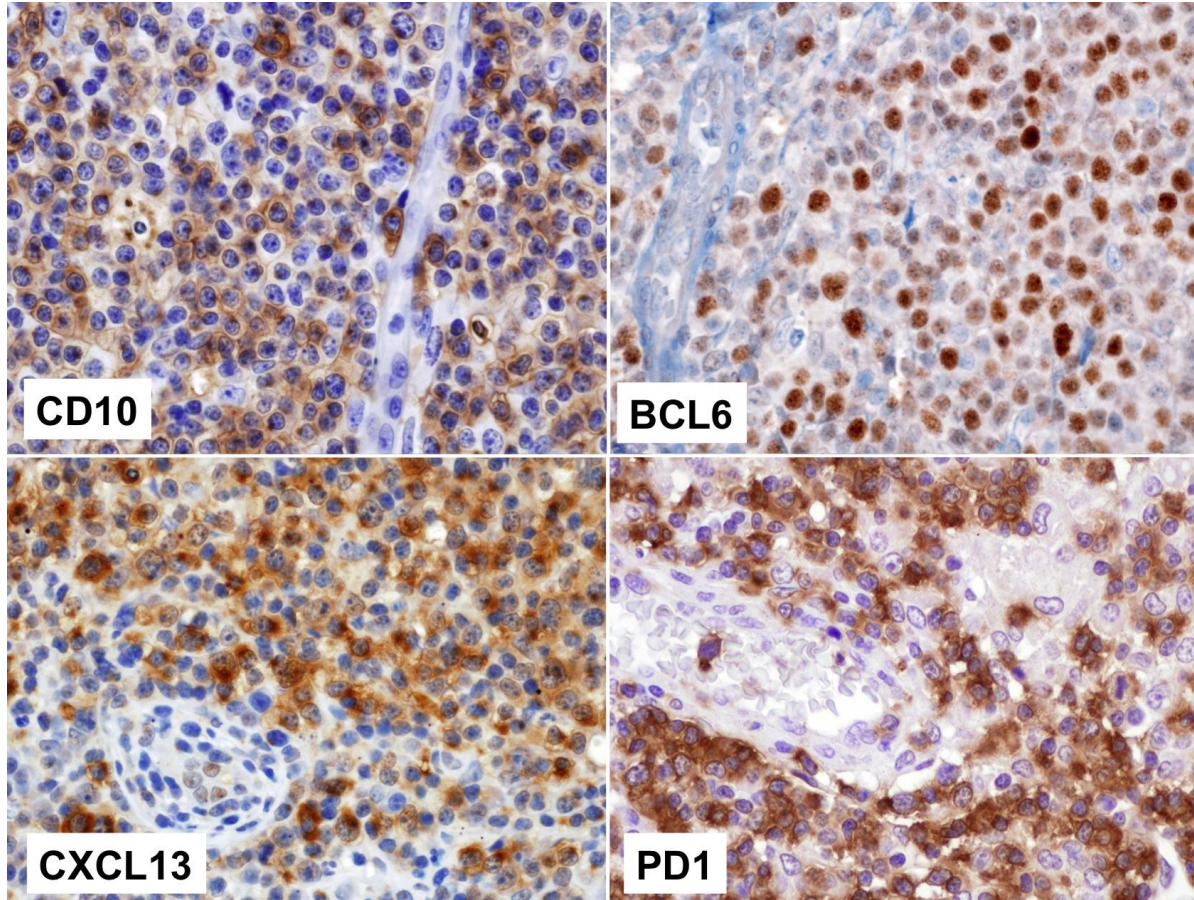
CD4



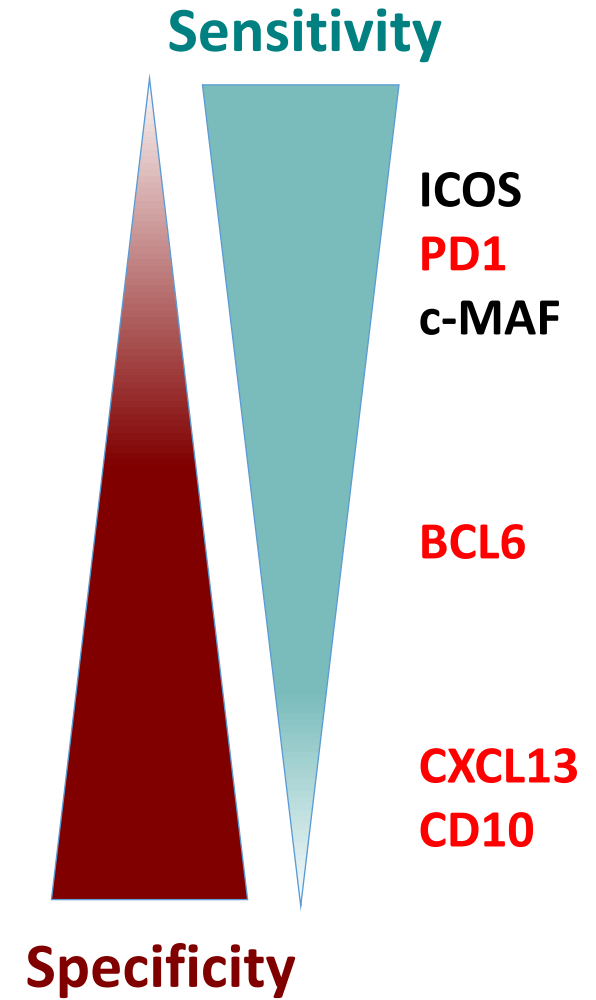
CD8- et
souvent
CD7-



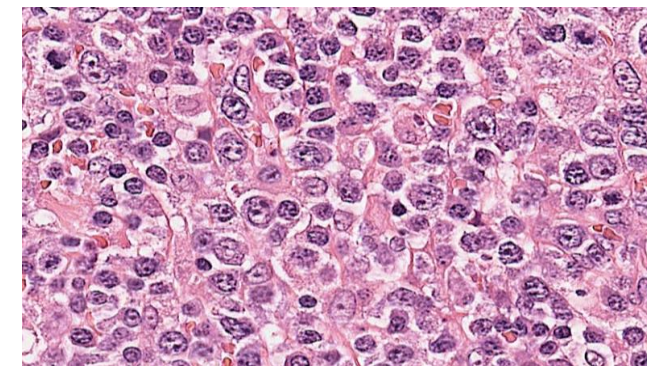
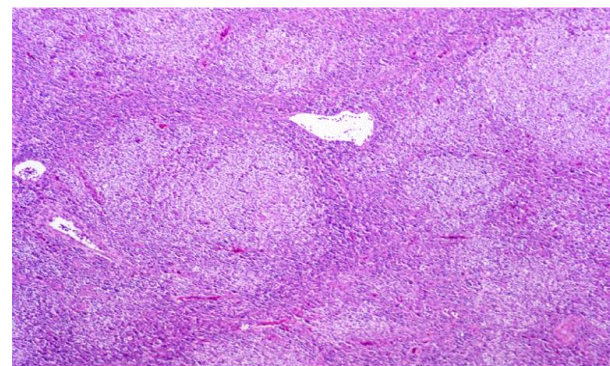
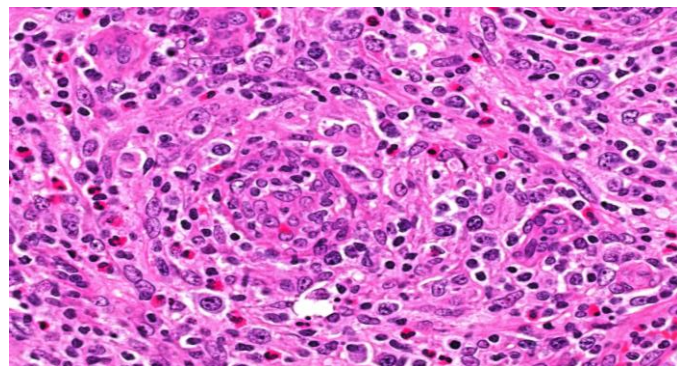
Un phénotype TFH



→ Utiliser au moins 3 marqueurs +++

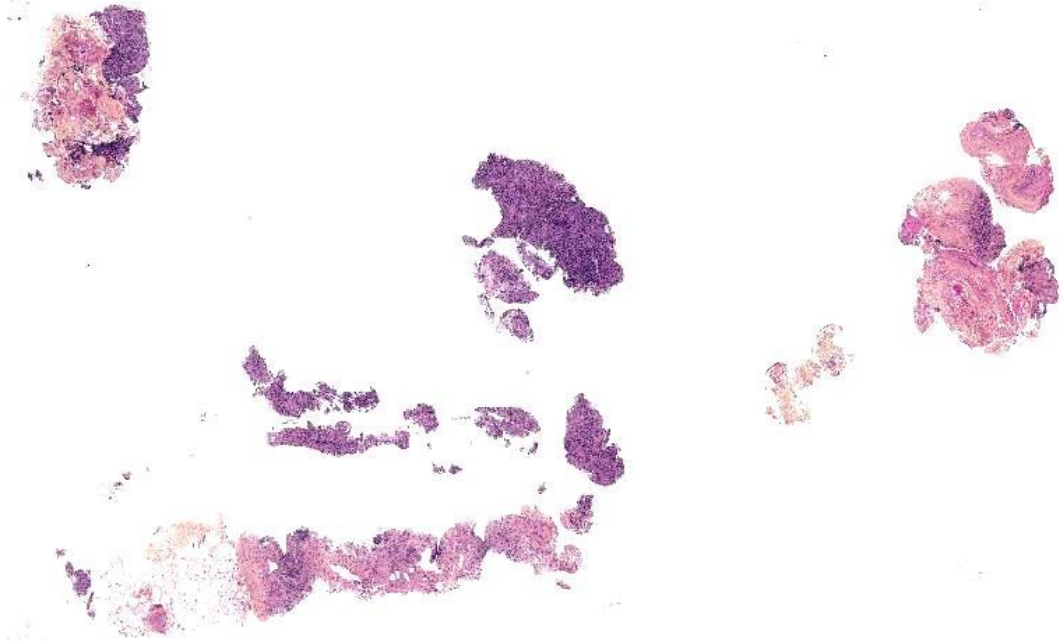


	AITL	F-PTCL	TFH-PTCL
Epidemiologie	Le plus fréquent des PTCL	Très rare	20% des PTCL-NOS
Architecture	Diffus (perifolliculaire)	FL-like ou PTCG-like	Diffus (zone T)
Cellules tumorales	Petite à moy, cellules claires	Variable	Moy à grande
Infiltrat polymorphe	Abondant	Absent ou minime	Absent ou minime
FDC	Prolifération diffuse	Restreint au follicules	Minime ou absent
Veinules post capillaires	Abondant	Absent ou minime	Absent ou minime
Immunoblastes EBV+	present	Peuvent être presents	Peuvent être presents
Phenotype TFH	Plusieurs marqueurs TFH heterogene	Plusieurs marqueurs TFH, intense	Au moins 2 marqueurs TFH

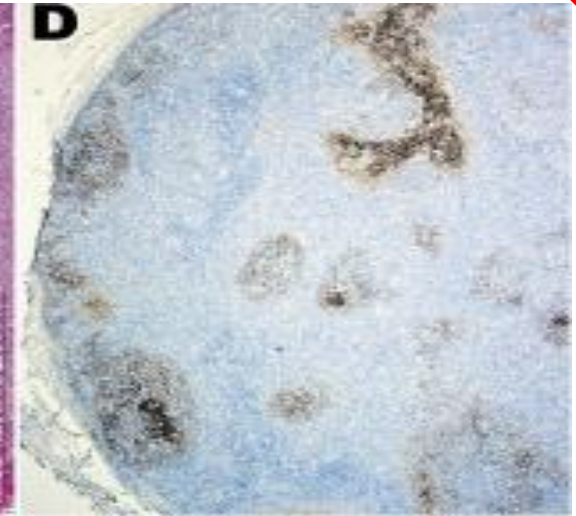
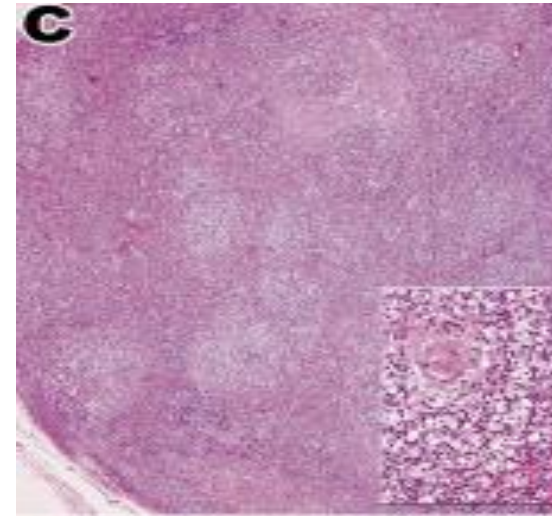
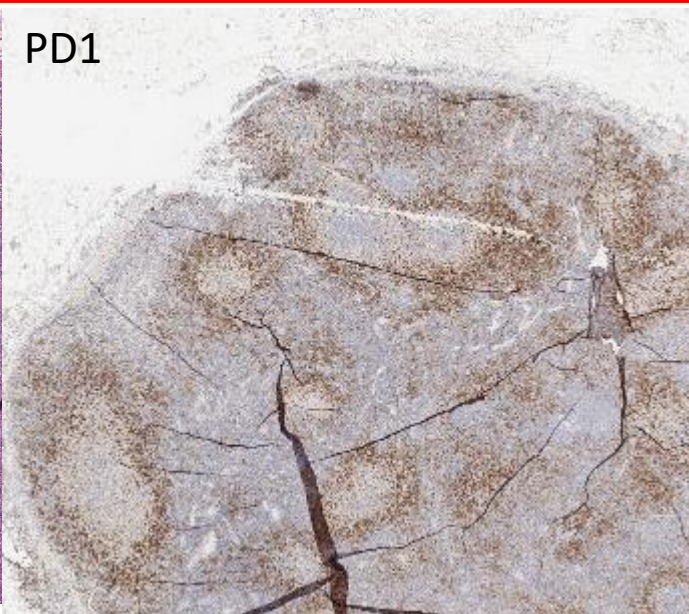
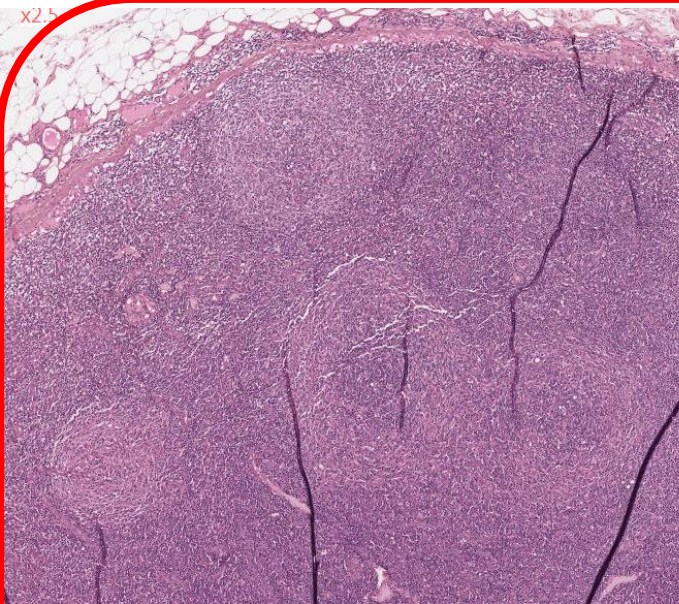




Diagnostics difficiles (impossibles?) sur
microbiopsie: plusieurs raisons....



Différents patterns architecturaux dans l'AITL !



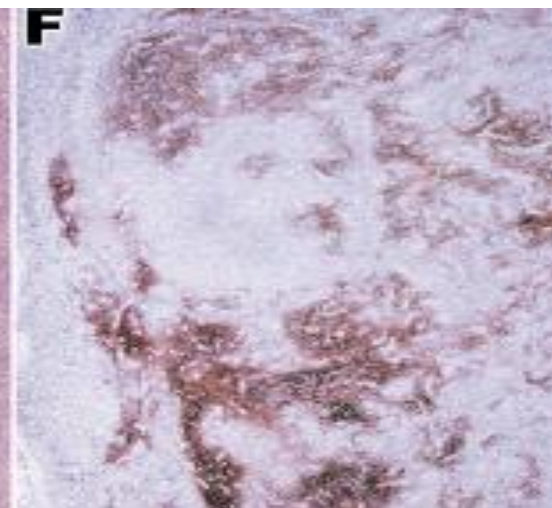
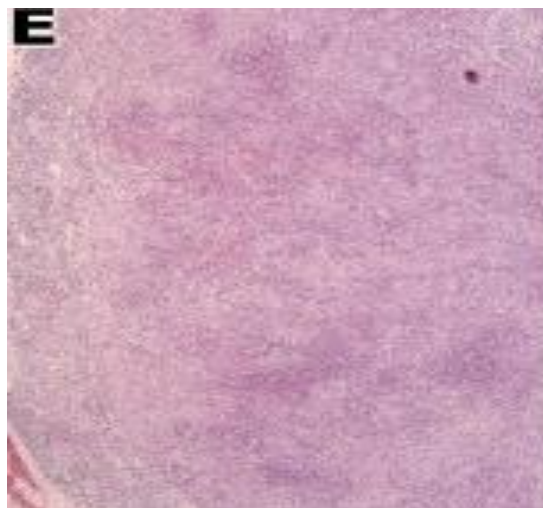
Pattern I : « early » AITL

Architecture conservée, Hyperplasie folliculaire

Pattern II

Architecture conservée mais follicules régressifs

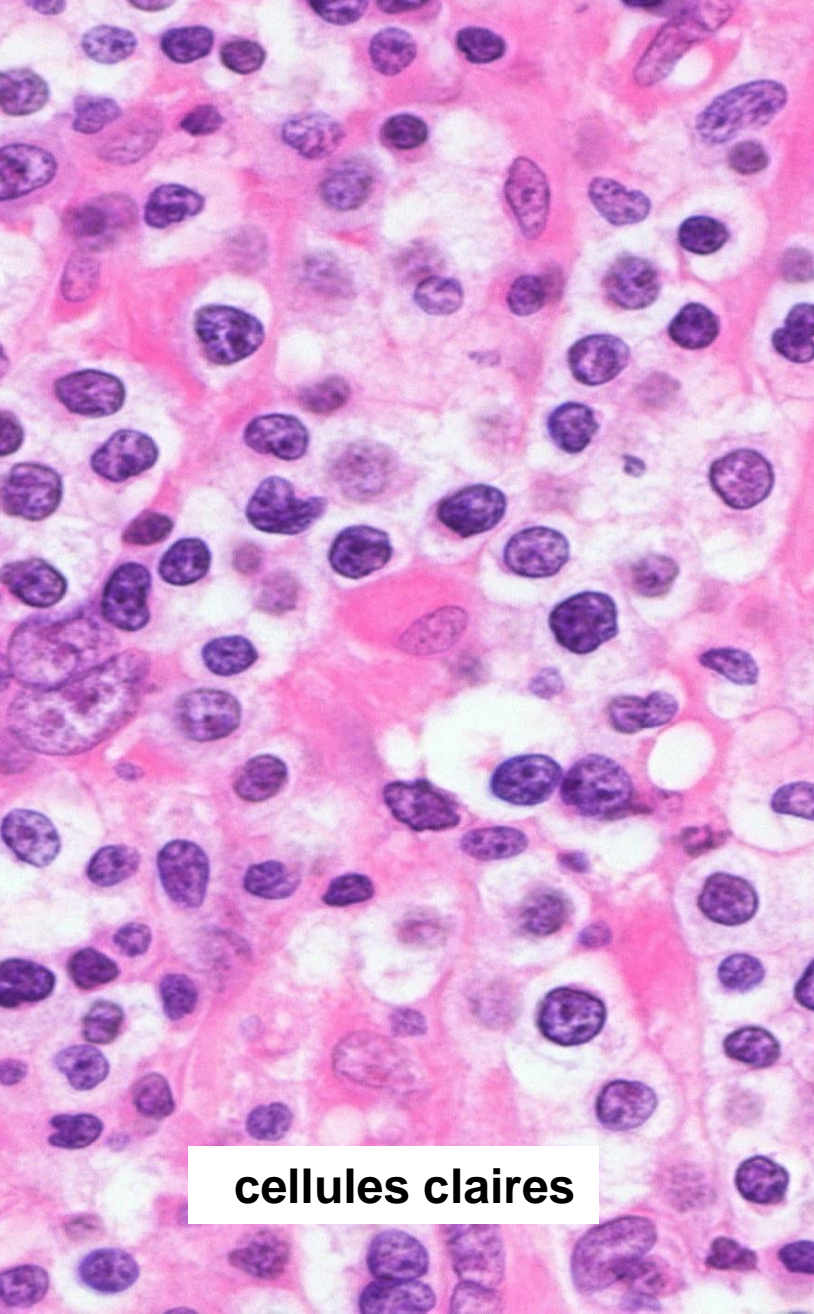
Diag différentiel : lymphadénite réactionnelle



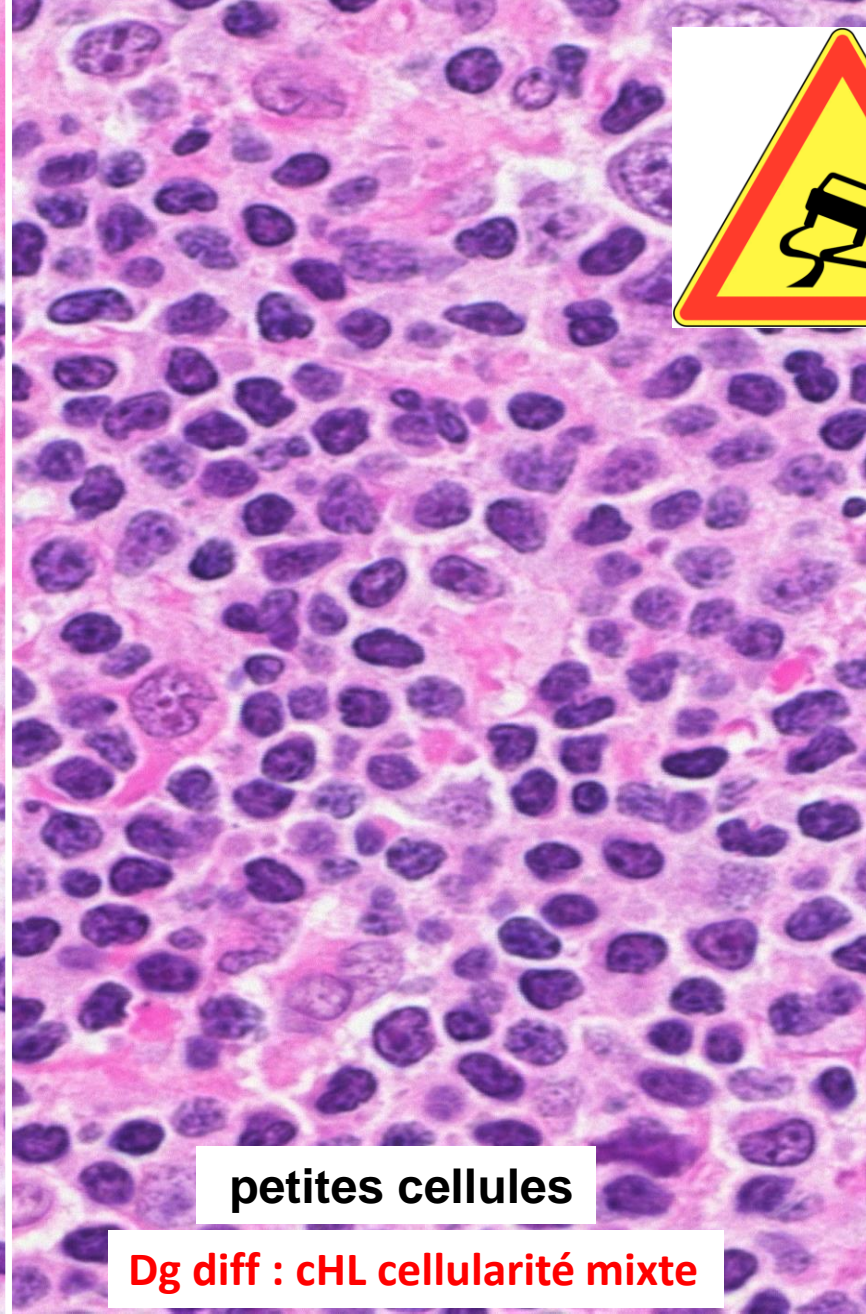
Pattern III : « late » AITL

Architecture totalement détruite,
follicules effacés

Cellules tumorales : différents aspects morphologiques !

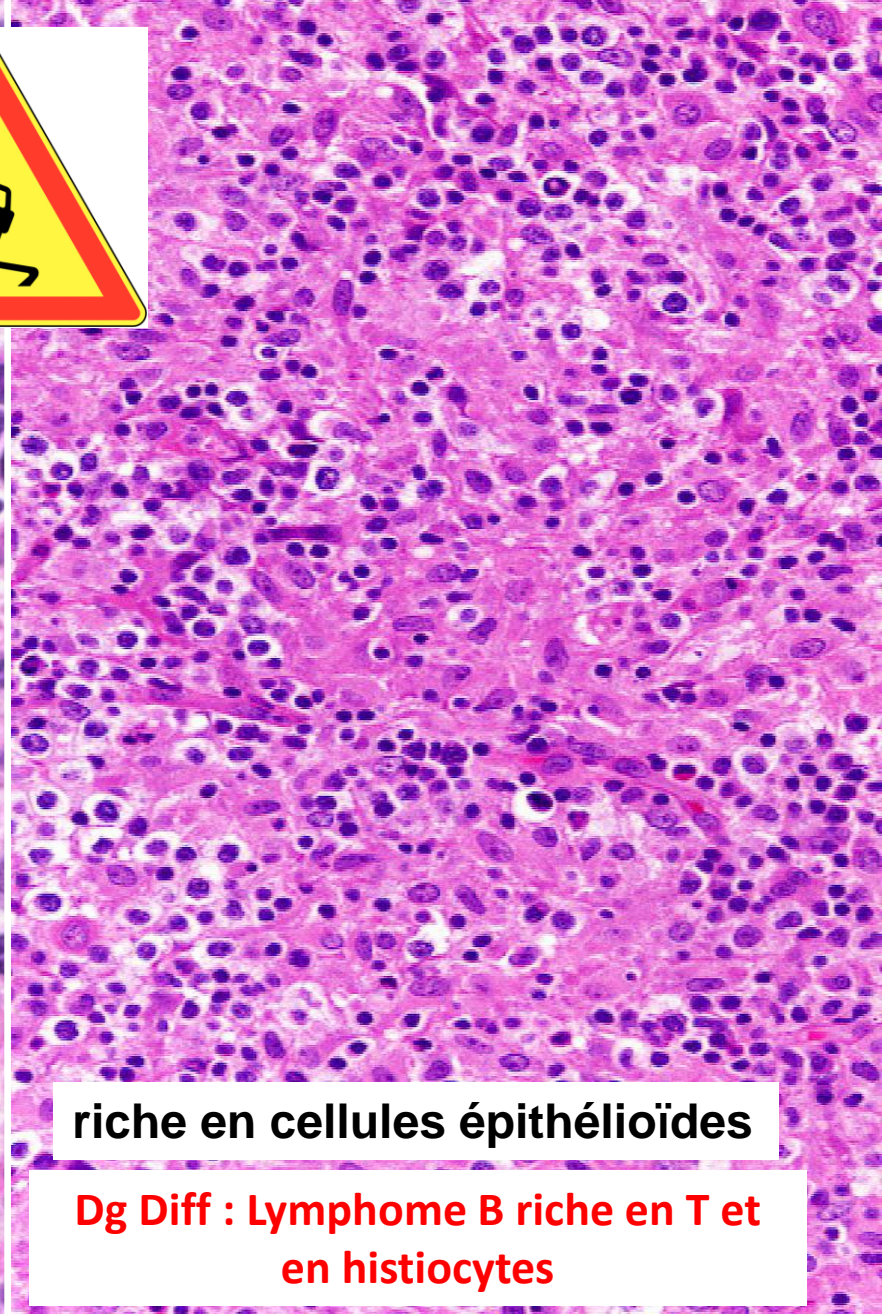


cellules claires



petites cellules

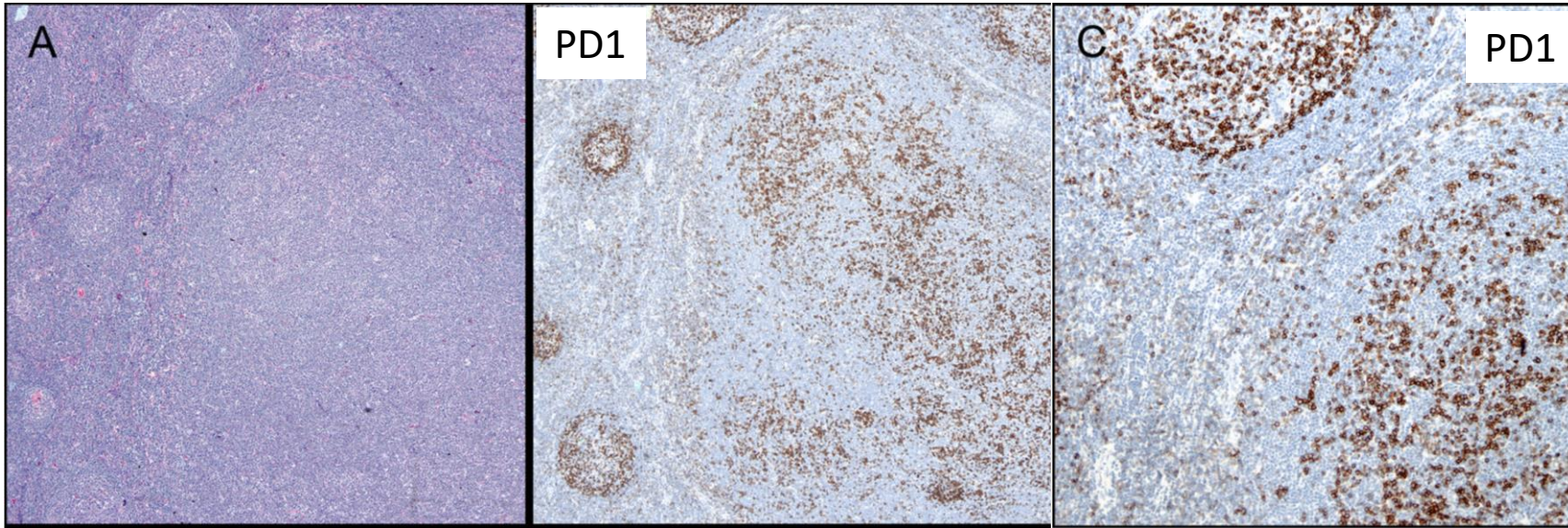
Dg diff : cHL cellularité mixte



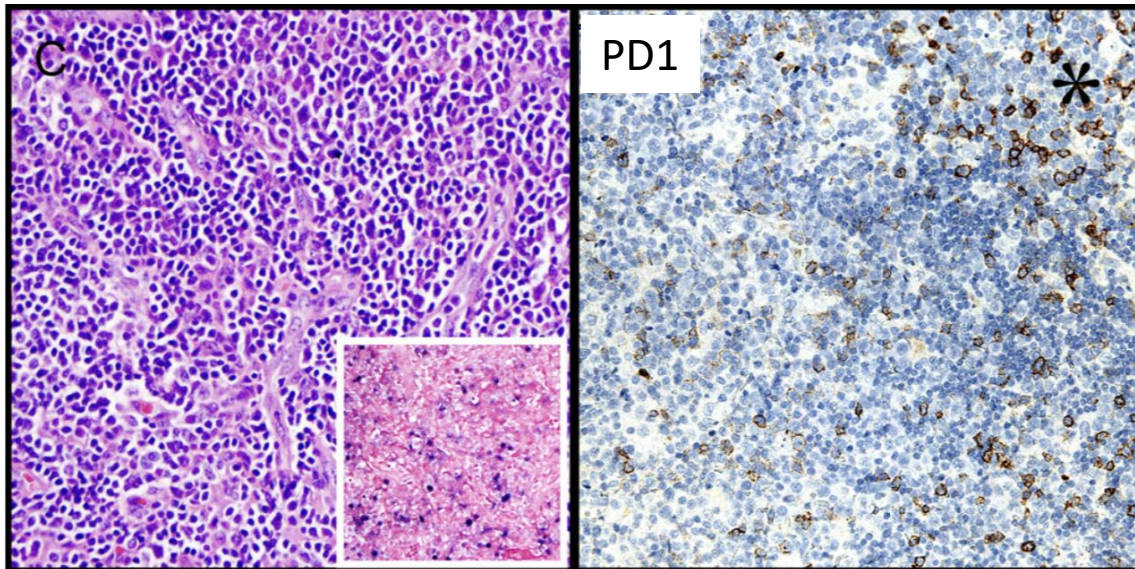
riche en cellules épithélioïdes

Dg Diff : Lymphome B riche en T et en histiocytes

Nbreux T PD1+ (+/-CXCL13) paracorticaux dans les lymphadénites, notamment infectieuses (EBV, CMV, HIV), dermatopathiques (Krishnan C, 2010, AJSP; Muenst S, 2010, Pathobiology), CGTP, Castelman....

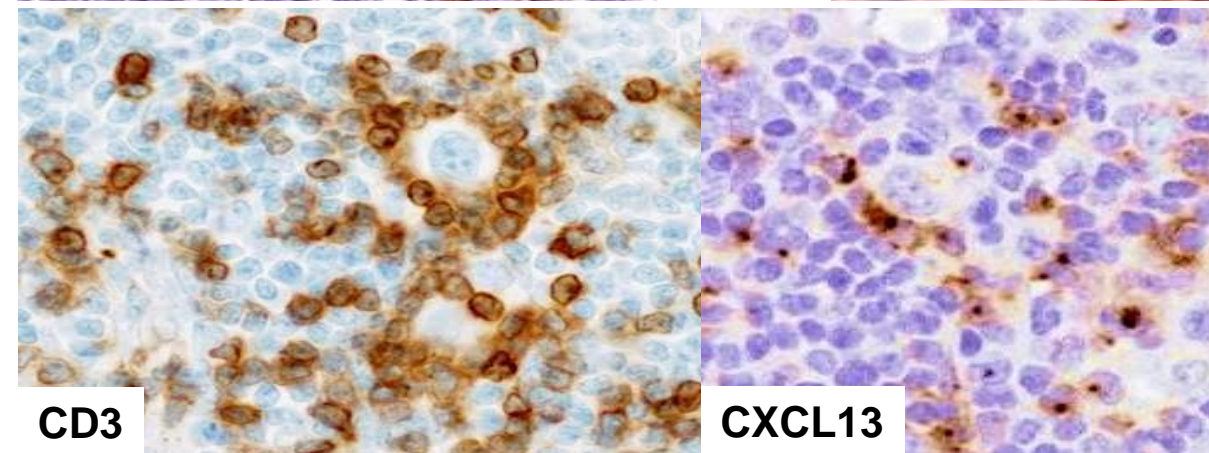
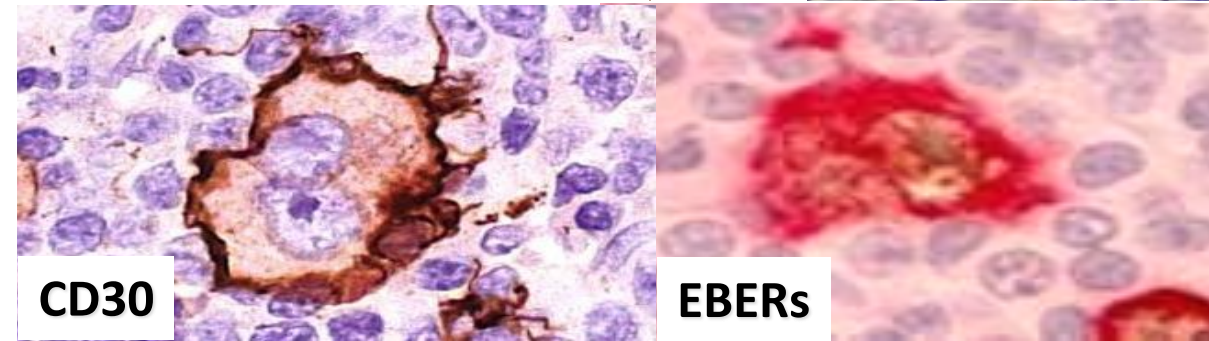
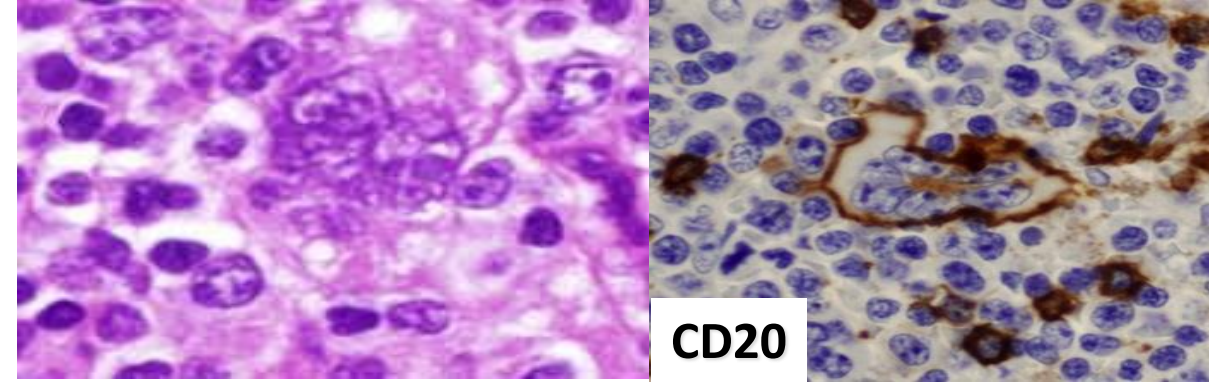
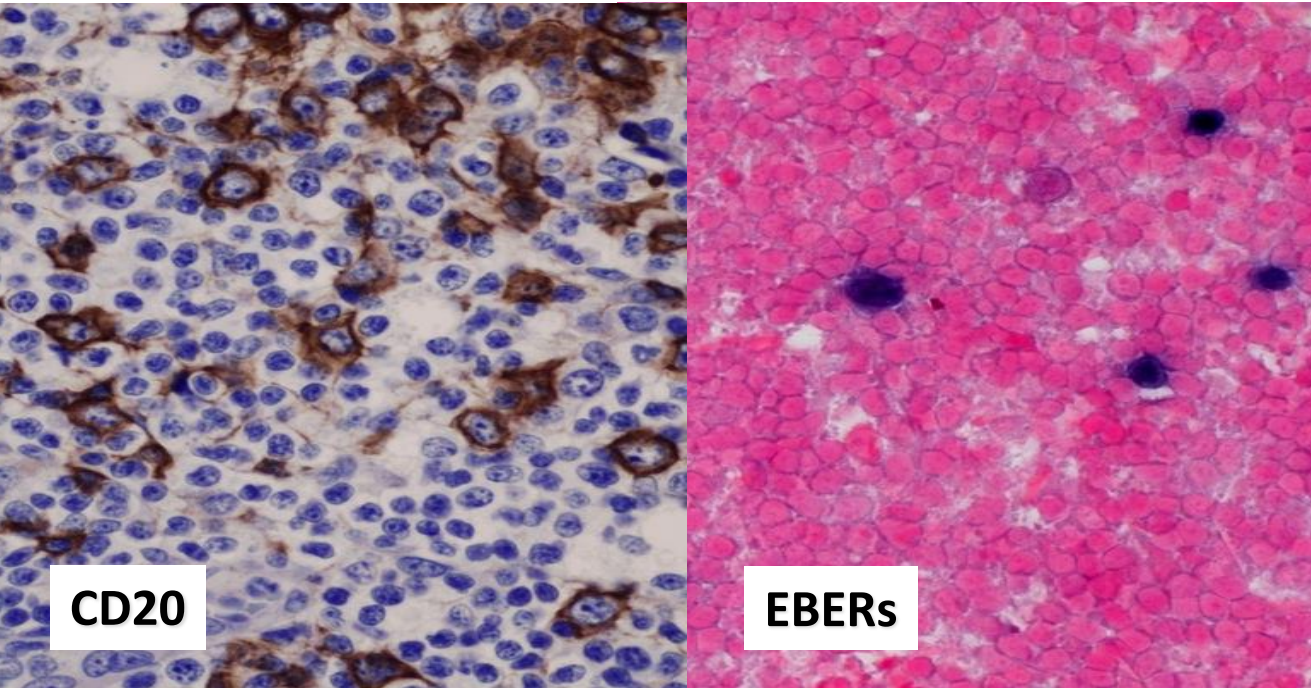


PTGC
Nombreux éléments PD1+ dans les nodules mais aussi en dehors !



Infections virales
Hyperplasie des VPC
Nombreux éléments lymphoïdes PD1+ dans les zones paracorticales expansives , +/- CXCL13+

Les blastes B dans l'AITL : différents masques !



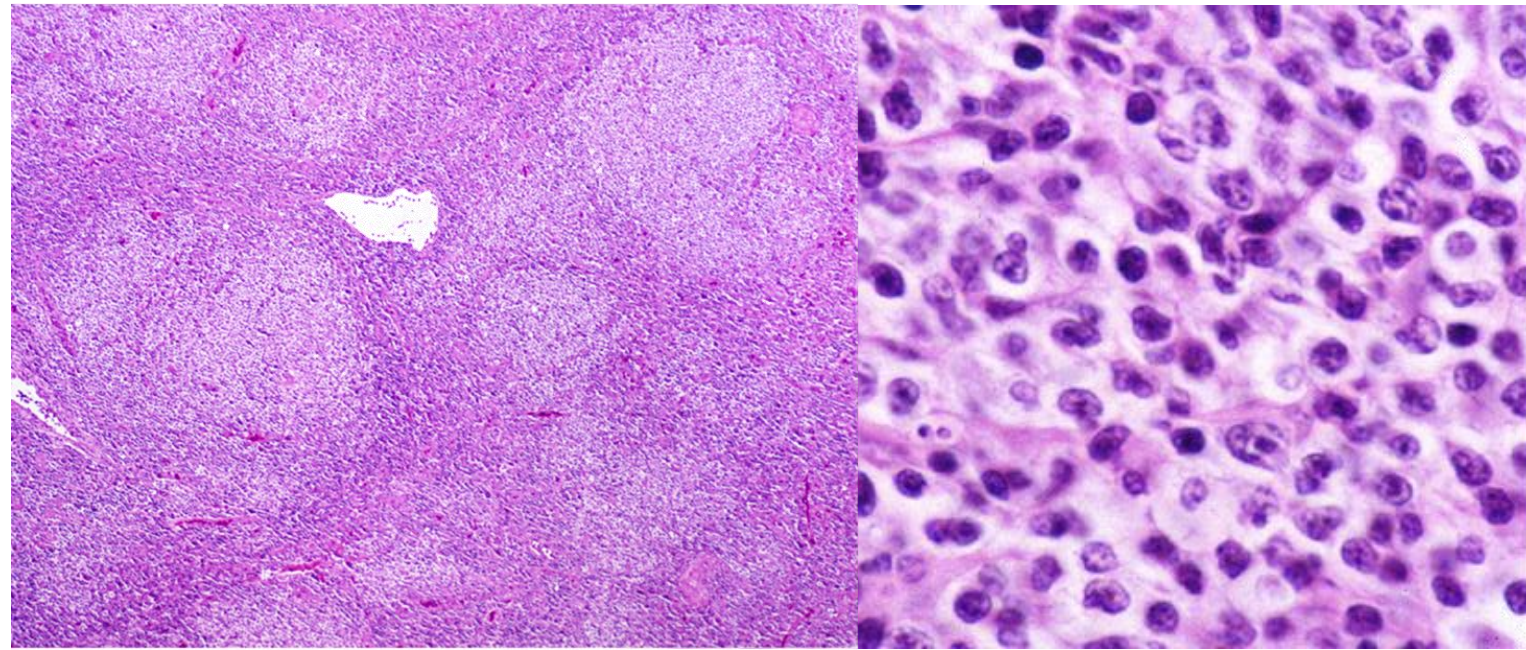
- Immunoblastes B CD20+ dispersés EBV+ (80% des cas) → **si EBV- : attention au LBRTH ++++**
- Parfois sternbergoides !
 - CD30+ CD15+/- CD20 +/- PAX5+
 - **Attention de ne pas diagnostiquer à tort un lymphome de Hodgkin classique**

Lymphome T folliculaire (F-PTCL)

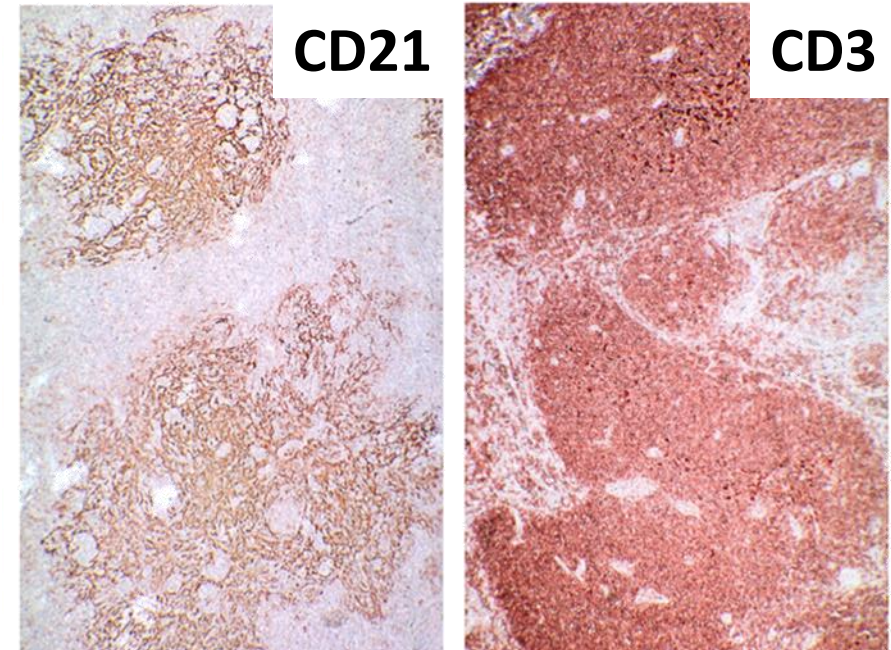
OMS 2008
Variante folliculaire
du PTCL NOS



OMS 2016
Nouvelle entité
provisoire



- Entité rare
- Sujet âgé
- Possibles anomalies biologiques typiques de TLA1
- Lymphome ganglionnaire localisé, peu de symptômes systémiques
- Architecture nodulaire folliculaire +/- périfolliculaire
- Phénotype TFH des cellules tumorales
- **B intranodulaires +/- nombreux : attention au lymphome folliculaire !! → clonalité ++++**

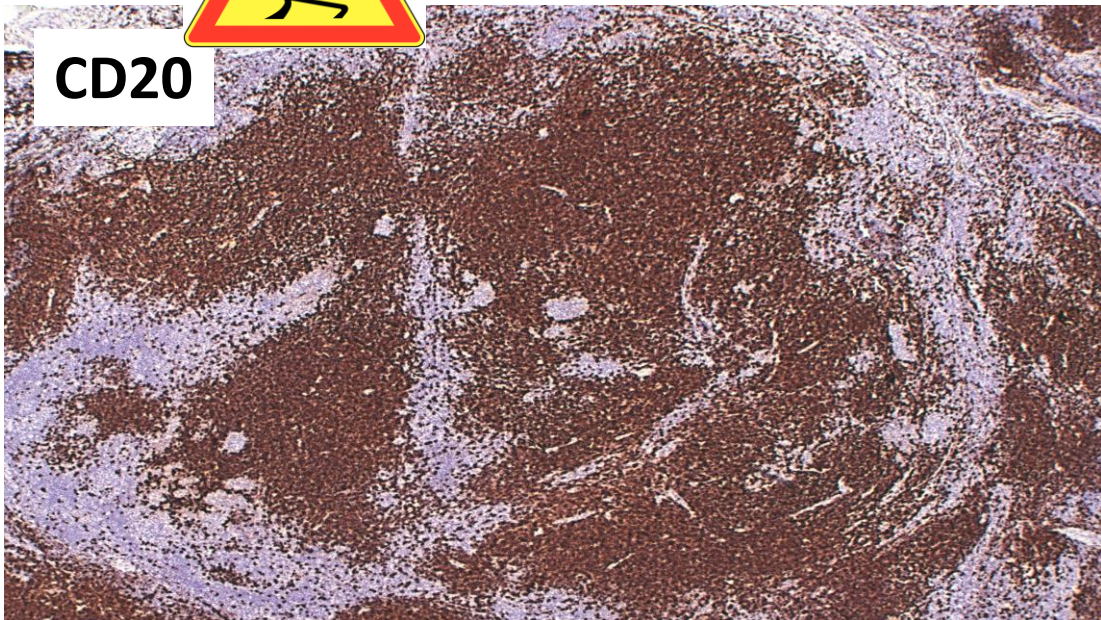


de Leval et al. Am J Surg Pathol 2001; Ikonomou et al. 2006
Huang L et al. AJSP 2009; Hu et al. Human Pathol 2012

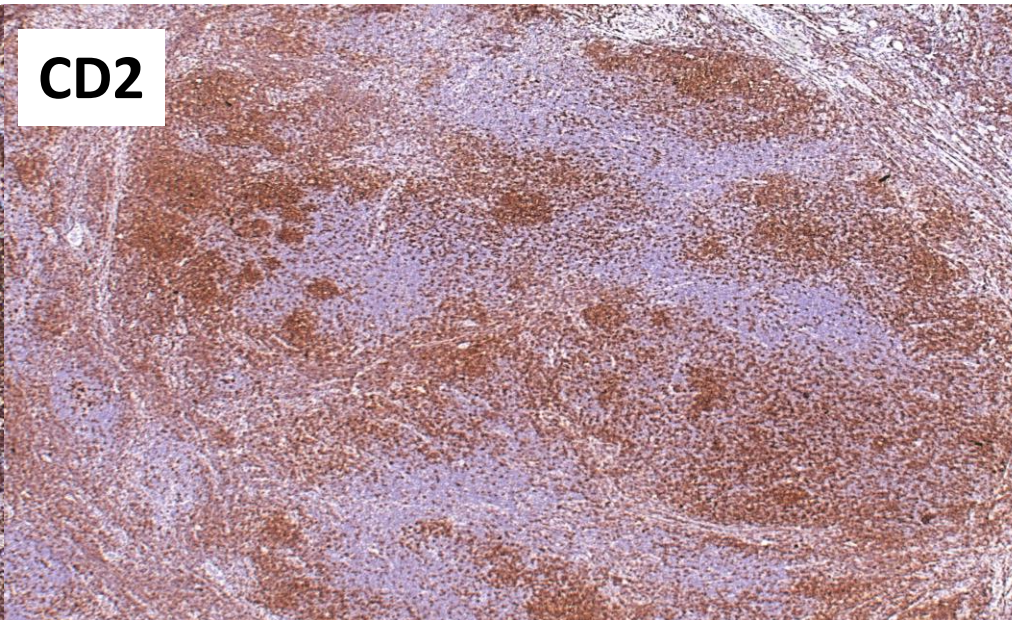
F-PTCL pattern PTGC-like : **lymphome B, PTGC, Poppema ?**



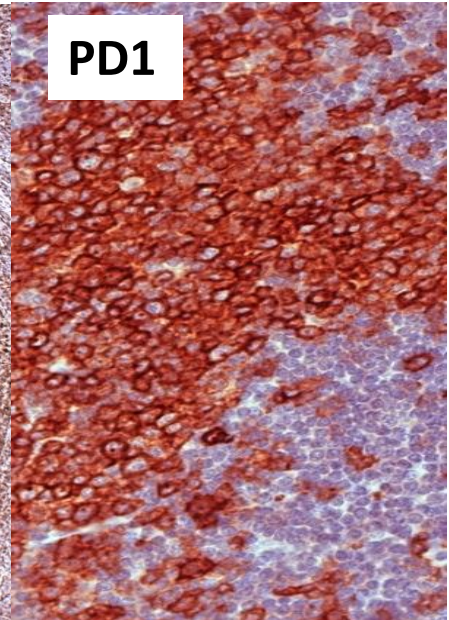
CD20



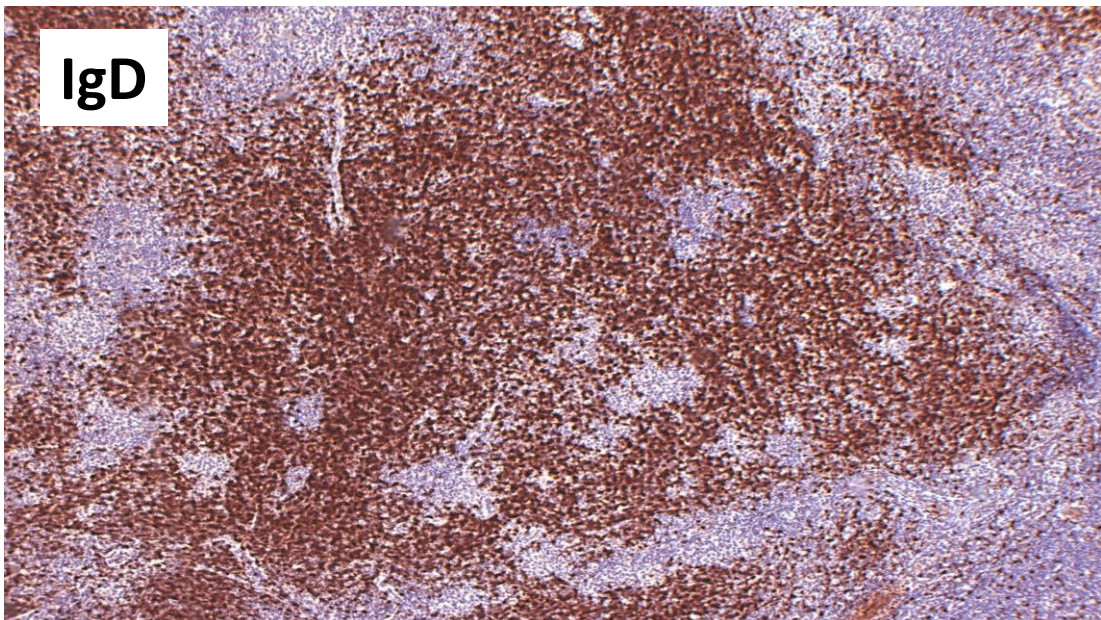
CD2



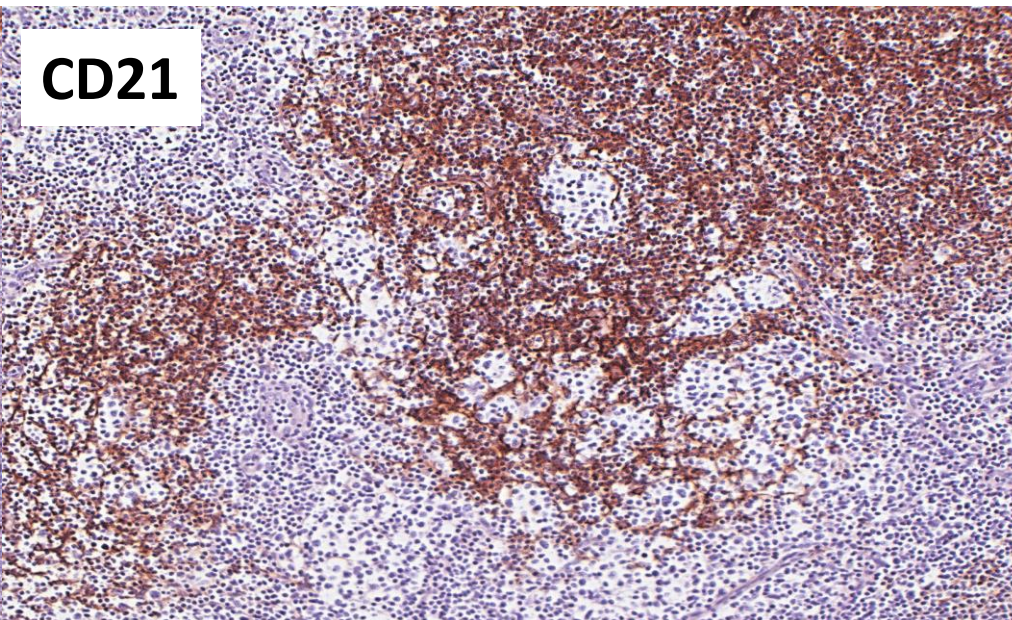
PD1



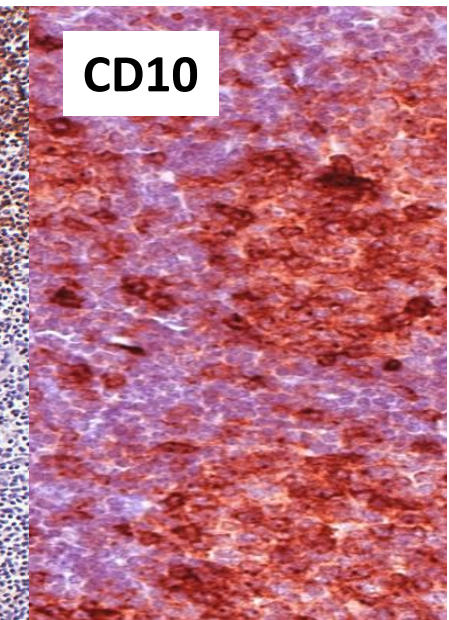
IgD



CD21

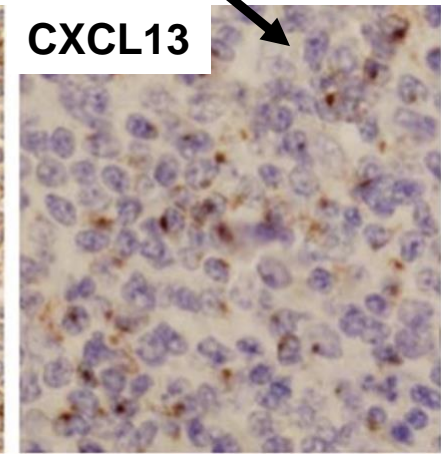
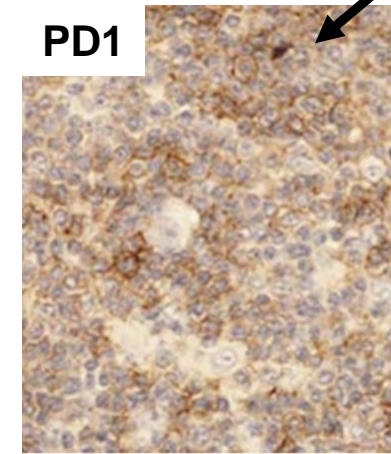
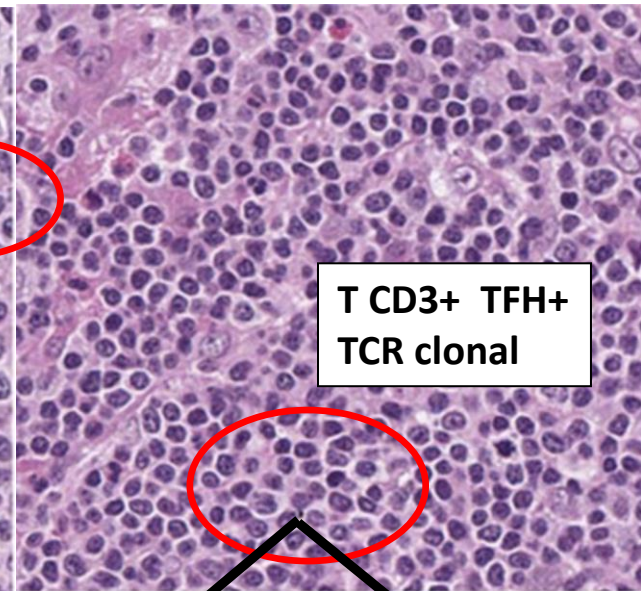
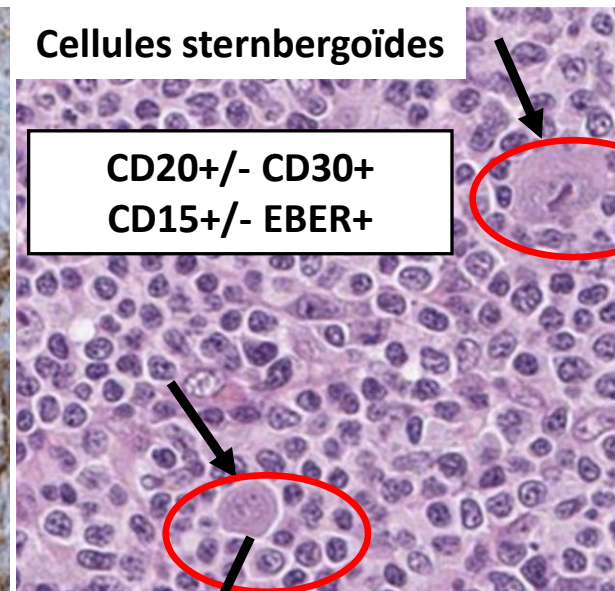
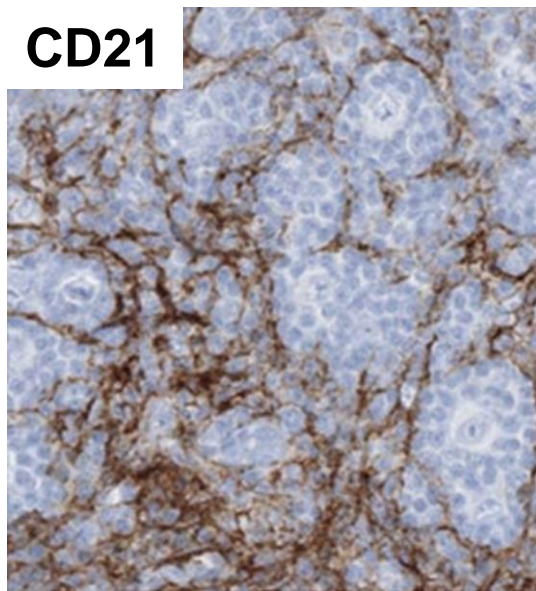
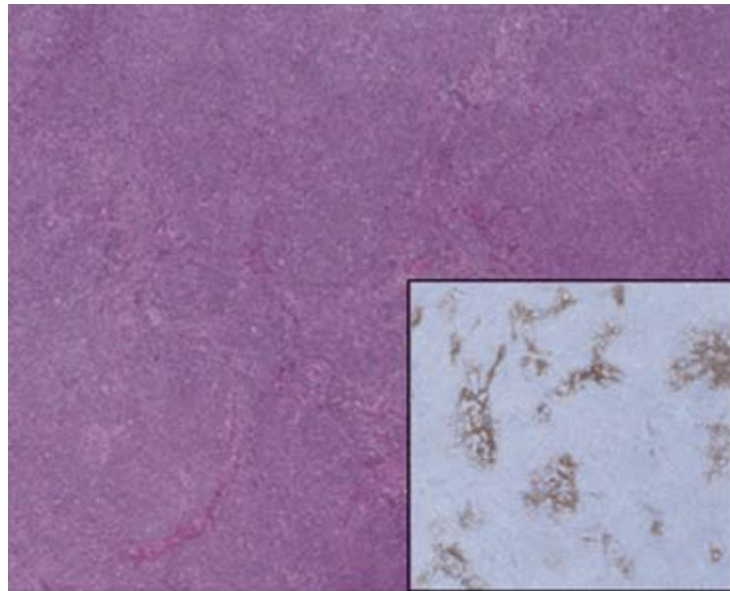


CD10





Certains F-PTCL PTGC-like peuvent contenir des cellules RS et mimer un **cHD riche en lymphocytes** !



Diagnostiques différentiels nombreux sur microbiopsie à l'aiguille avec impact thérapeutique majeur +++

PTCL TFH ou lymphadénite réactionnelle (virale, autoimmune, PTGC....) ?

Phénotype : IHC minimale LNHT

marqueurs T (CD2, CD3, CD4, CD8, CD5, CD7), **marqueurs TFH** (CD10, BCL6, PD1, CXCL13), **marqueurs B** (CD20, PAX5), **marqueurs CFD** (CD21), **EBER, CD30**

En fonction : EMA, marqueurs cytotoxicité, CD15

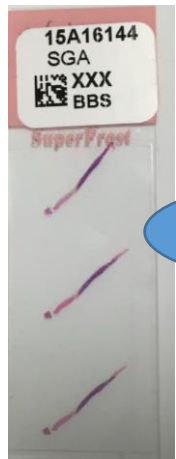
Clonalité B et T si possible +++

PTCL ou autre lymphome ?

- Clinique (âge, polyadénopathie diffuse vs localisée...)
- Biologie (sérologie virale, stigmates d'autoimmunité)
- **Morphologie : cellules T atypiques ??** difficile si petites cellules tumorales !
- Immunohistochimie et clonalité si possible : Composante **T atypique CD4+**, **monoclonale vs Composante T CD8+ polyclonale** (mais parfois monoclonale transitoire++)

- *Lymphome folliculaire vs F-PTCL*
- *Lymphome de Hodgkin nodulaire riche en lymphocytes (Poppema) ou lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes* (vs F-PTCL PTGC like)
- *Lymphome de Hodgkin classique de type cellularité mixte +++ vs AITL pattern III à petites cellules*
- *Lymphome B riche en lymphocytes T et en histiocytes vs AITL pattern III riche en histiocytes*

Biopsie chirurgicale souvent indispensable pour trancher



Lymphome

Lymphome lymphoblastique T

Monomorphe, Blastoïde, diffus
CD3+, CD20-, TdT+, CD10+/-, CD1a+, CD34+/-, Ki67 élevé, CK -

ALCL

Grandes cellules hallmark, CD30, EMA, cytotox, ALK +/-

FISH DUSP22, TP63 si ALCL ALK-

Existe-t-il une atteinte extra-gg (ORL, cutanée, digestive...)?

NK/T type nasal
EATL, MEITL
HSTL, ALCL pc....

Eber +++, TiA1, perforine, CD103, CD56, CD8, CD5, CD7

PTCL type TFH/
AITL/F-PTCL

Polymorphisme cellulaire, Hyperplasie VPC et FDC
Cellules T atypiques, Marqueurs TFH+, B blasts EBV+ (HIS > LMP1) (clone T +/- Mutations RhoA, TET2, DNMT3...)

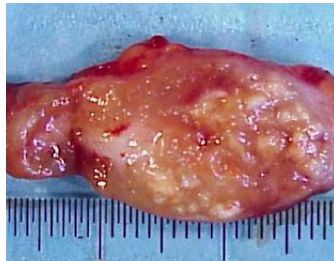
Adult T cell
Leukemia/Lymphoma
(Japon, Caraïbes, Afrique centrale, sérologie HTLV1+)

CD3+, CD4+, CD25+, FOXP3+

Clinique (âge, localisation...)
Biologie (anémie, test de coombs, hypergammaglobulinémie, sérologies virales....)
Morphologie (atypies cytologiques ? Architecture ? CD3, CD20, CD21 +++)
Phénotype (trou phénotypique? CD4 vs CD8 ? Marqueurs TFH extra-folliculaires)
Clonalité T

PTCL ou lymphadénite ?

PTCL ou autre lymphome ?



Biopsie chirurgicale si discordance anatomo-clinique+++

Take-home messages

- Diagnostic de lymphome T ganglionnaire sur microbiopsie pour diag initial : challenging – bq de diagnostics différentiels possibles !
- Inclure chaque carotte formolée (si multiples) séparément dans 1 bloc : épargne tissulaire (IHC, FISH, clonalité,)
- **Diagnostic possible si infiltration massive « tumorale » avec atypies cytologiques significatives et corrélation anatomoclinique:**
 - **lymphome lymphoblastique T** : urgence diagnostique, penser à faire CD3, CD20, TdT, et autres marqueurs d'immaturité et marqueurs épithéliaux si biopsie médiastinale (Dg \neq thymome+++)
 - **lymphome à grandes cellules anaplasiques** : si ALK1-, penser à la FISH DUSP22 et TP63 (+/- IHC p63) → impact pronostique
 - **lymphome T de type TFH**, les plus fréquents : les lymphomes T CD4+ doivent être explorés pour l'expression des marqueurs TFH (CD10, PD1, CXCL13, BCL6, ICOS) : utiliser au moins 3 à 4 marqueurs
 - la présence de cellules de type Reed-Sternberg CD20+/- CD30+, CD15+/- est assez fréquente dans les PTCL : ne pas faire à tort un Dg de cHL de type à cellularité mixte +++
- **Si architecture gg globalement respectée et peu d'atypies cytologiques = diagnostic différentiel difficile avec LYMPHADENITE +++**
 - la présence de cellules claires atypiques T aux pourtours de CG réactionnels doit faire penser au T LAI pattern I (marqueurs TFH +++)
 - penser à faire CD30 et ALK1 pour identifier infiltration purement intra-sinusale ALCL
- Attention à l'âge +++; tous les infiltrats T ne sont pas malins (penser à un syndrome lymphoprolifératif autoimmun chez l'enfant plutôt qu'à un PTCL !!....)

Ne pas forcer son talent sur une microbiopsie ! Si discordance anatomo-clinique et biologique → Demander biopsie chirurgicale +++ impact thérapeutique majeur (lymphadénite/lymphome T/lymphome B/lymphome de Hodgkin)