Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

Université de Paris

Biomarqueurs pronostiques dans les atteintes ganglionnaires des lymphomes T cutanés (mycosis fongoïde/syndrome de Sézary)

Julien Calvani, Adèle de Masson, Constance de Margerie-Mellon, Éric de Kerviler, Caroline Ram-Wolff, Aurélie Gruber, Véronique Meignin, Pauline Brice, Aurélie Sadoux, Samia Mourah, Martine Bagot, Maxime Battistella

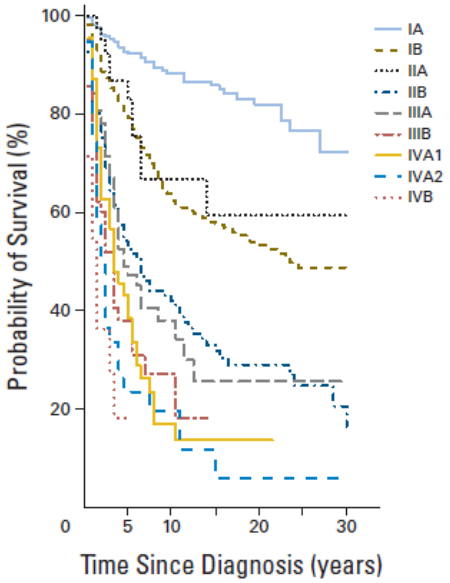
Carrefour Pathologie | Hématopathologie ganglionnaire et cutanée | 24 novembre 2020

Introduction

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

- MF/SS = Lymphomes T cutanés les plus fréquents.
- Pronostic très hétérogène.
- Nombreux facteurs pronostiques identifiés :
  - Type de lymphome +++
  - Degré d'envahissement cutané.
  - Importance des atteintes extra-cutanées.
  - Taux de LDH.
  - Transformation à grandes cellules.

} Stade TNMB



Agar NS *et al*. *J Clin Oncol*. 2010

Introduction

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

Atteinte ganglionnaire : Classification ISCL/EORTC

N_1

↓

Lymphadénite dermatopathique

N_2

↓

Envahissement tumoral précoce
=
Pas de destruction architecturale

N_3

↓

Envahissement avancé
=
Destruction architecturale
(partielle ou complète)

Olsen E *et al*. *Blood*. 2007
Olsen E *et al*. *J Clin Oncol*. 2011

Introduction

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

- Recommandations de l'ISCL/EORTC :
  - Adénopathie palpable et/ou > 1 cm de petit axe et/ou > 1,5 cm de grand axe.
  - Exérèse chirurgicale = méthode préférentielle +++
    - Analyse de l'architecture.
    - Techniques complémentaires (CMF, clonalité T).

Olsen E *et al*. *Blood*. 2007
Olsen E *et al*. *J Clin Oncol*. 2011

Introduction

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

- Alternatives :
  - Cytoponction à l'aiguille (FNA) : CMF + clonalité T (Galindo LM et al. *Am J Clin Pathol*. 2000).
  - Micro-biopsies à l'aiguille radioguidées :
    - Meilleure accessibilité et moins de complications.
    - « Petites séries » (Battistella M *et al*. *Br J Dermatol*. 2016 : 38 CTCL dont 28 MF/SS).
- Pas de recommandations spécifiques sur les marqueurs IHC à utiliser.

Objectifs

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

Évaluer la valeur pronostique des micro-biopsies à l'aiguille radioguidées dans le MF/SS, sur une large cohorte de patients,

- ❑ En utilisant l'examen morphologique ;
- ❑ Des marqueurs immunohistochimiques (IHC) ;
- ❑ Et la fréquence du clone tumoral (TCF).

de Masson A *et al*. *Sci. Trans. Med*. 2018

Matériel & Méthodes

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

- Recherche rétrospective de toutes les biopsies ganglionnaires MF/SS réalisées entre 2008-2019 à l’hôpital Saint-Louis, Paris, France.
- Statut ganglionnaire déterminé selon la classification ISCL/EORTC à l’aide d’une coupe HES et des marqueurs CD20, CD3, CD4, CD7, CD8 et PS100.
- Transformation à grandes cellules (LCT).
- Immunohistochimie (%) : TOX, PD1, KIR3DL2, CD30 et Ki67.
- Fréquence du clone tumoral (TCF) par séquençage haut débit du gène du TCR-bêta (HTS-TCRB).
- Analyse de survie (Kaplan-Meier et Modèle de Cox).

Résultats

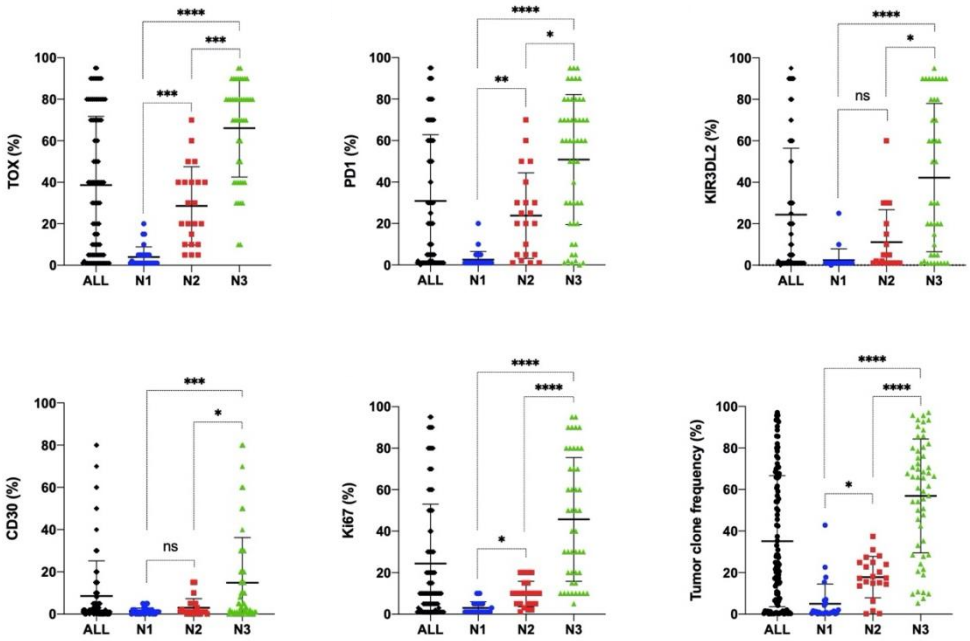
Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

- Inclusion de 119 micro-biopsies ganglionnaires (100 patients) dont 45 MF et 55 SS.
- Biopsies écho-guidées (89%) ou scanno-guidées (1%) (NA pour 12 cas).
- Ganglion axillaire (40%), inguinal (48%), cervical (10%) ou para-aortique (1%) (NA pour 1 cas).
- Calibres de l’aiguille : 14G (40%), 16G (28%) ou 18G (3%) (NA pour 35 cas).

Résultats

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

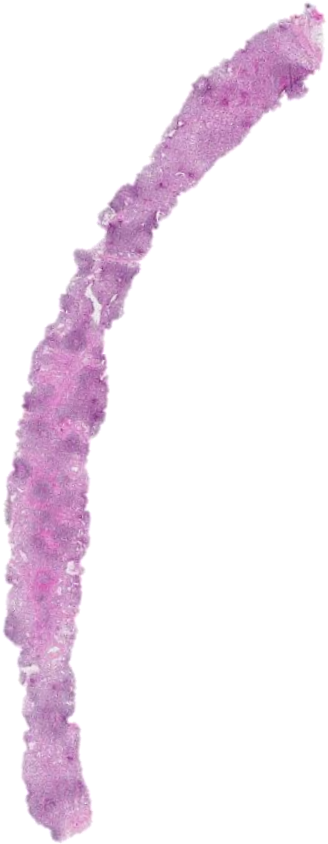
N1 = 34 biopsies (29%)
N2 = 26 biopsies (22%)
N3 = 58 biopsies (49%)



Bonne corrélation des marqueurs TOX, PD1, KIR3DL2, CD30, Ki67 et TCF au stade N

N_1

N_2



N_3

HES

N_1

N_2

N_3

CD20

N_1

N_2

N_3

CD3

N_1

N_2

N_3

TOX

N_1

N_2

N_3

PD1

N_1

N_2

N_3

Ki67

Résultats

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

La taille du ganglion permet-elle de prédire un stade N3 ?

Petit-axe > 1 cm et/ou
Grand-axe > 1,5 cm

↓

Sensibilité : 98%
Spécificité : 21%

Produit des diamètres
> 150 mm^2

↓

Sensibilité : 93%
Spécificité : 33%

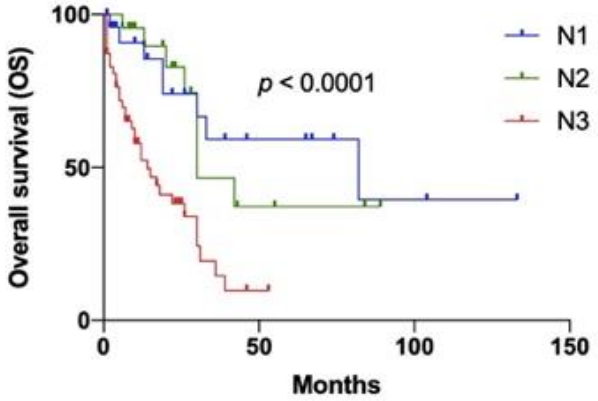
Lymphadénite dermatopathique +++

Résultats

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

Survie globale (OS)

- Après une durée moyenne de suivi de 21,2 ± 24,2 mois, 48 patients étaient décédés
- Médiane de survie = 30 mois (IQR,12-82) ; Taux de survie à 2 ans de 58% (95% CI, 48,0-70,3)



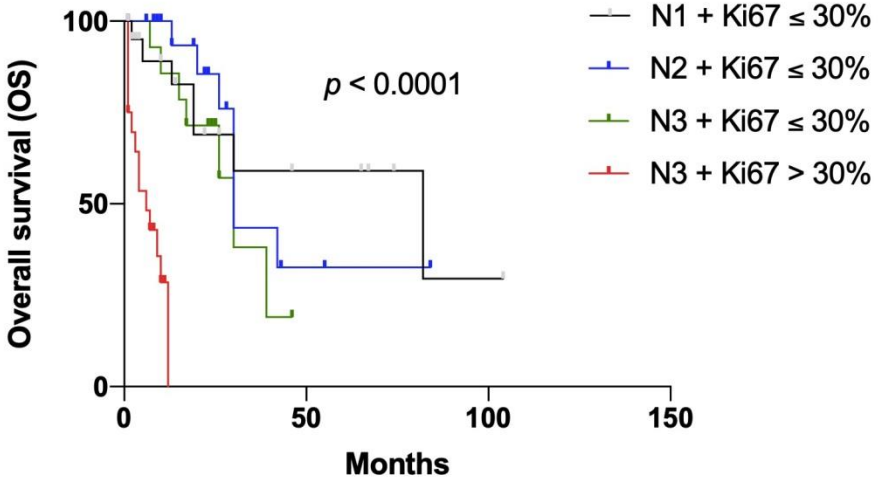
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (95%)	p	HR (95%)	p
Age > 75 ans	3.8 (2.0-7.2)	< 0.001	**4.5 (1.3-15.9)**	**0.020**
Petit-axe > 15 mm	3.1 (1.4-6.6)	0.004	1.7 (0.4-7.7)	NS
Stade N3	3.8 (2.0-7.0)	< 0.001	2.7 (0.3-27.7)	NS
LCT	2.7 (1.5-4.9)	0.001	0.9 (0.1-6.2)	NS
TOX > 60%	3.8 (2.0-7.3)	< 0.001	0.5 (0.1-3.6)	NS
PD1 > 25%	2.0 (1.0-3.9)	0.036		
Ki67 > 30%	19.6 (6.1-62.9)	< 0.001	**27.0 (2.5-288.9)**	**0.006**
KIR3DL2 > 15%	2.6 (1.2-5.6)	0.013		
CD30 > 10%	2.2 (1.1-4.3)	0.020		
TCF > 25%	4.8 (2.4-9.6)	< 0.001	1.0 (0.2-6.6)	NS

Résultats

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

Survie globale (OS)

- Nouveau marqueur pronostique composite basé sur le statut ganglionnaire et le Ki67.
- Meilleur stratification des patients N3.



Conclusion

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

- Stadification ISCL/EORTC : efficiente pour la détermination du pronostic, y compris sur micro-biopsies.
- Distinction N2 *versus* N3 difficile sur micro-biopsies : intérêt des marqueurs TOX, PD1 et KIR3DL2.
- Identification de nouveaux marqueurs pronostiques dans l'atteinte ganglionnaire du MF/SS : CD30, Ki67 et fréquence du clone tumoral évaluée par HTS-TCRB.
- Taille du ganglion : mauvais prédicteur du stade N3 (lymphadénite dermatopathique) d'où l'importance de réaliser systématiquement une biopsie ganglionnaire.

Remerciements

Micro-biopsies ganglionnaires radioguidées dans le MF/SS

- Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis.
  - Dr Véronique Meignin
  - L’ensemble de l’équipe technique +++
- Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis.
- Service de Radiologie, Hôpital Saint-Louis.
- Département de Génomique des Tumeurs Solides

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

Université de Paris