

HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2018

**« NOUVEAUTÉS ET NOUVELLES PRATIQUES EN HÉMATOPATHOLOGIE À
L'ÈRE DE LA CLASSIFICATION OMS 2016**

LUNDI 5 NOVEMBRE 2018

Coordination : Pierre BROUSSET

Avec la participation de : Lénaïg MESCAM, Camille LAURENT, Luc XERRI

SOMMAIRE

Introduction	3
Cas n°1 – Pierre Brousset (IUCT-O, Toulouse)	4
Cas n°2 – Lénaïg MESCAM (Institut Paoli Calmettes, Marseille)	7
Cas n°3 – Pierre Brousset – (IUCT-O, Toulouse)	9
Cas n°4 – Lénaïg MESCAM (Institut Paoli Calmettes, Marseille)	12
Cas n°5 – Luc XERRI (Institut Paoli Calmettes, Marseille)	14
Cas n°6 - Camille Laurent (IUCT-O, Toulouse)	17
Cas n°7-Camille Laurent (IUCT-O, Toulouse)	23
Cas n°8- Luc XERRI (Institut Paoli Calmettes, Marseille)	28

Introduction

La nouvelle classification de l'OMS des lymphomes reconnaît plus de 80 entités. L'analyse des lésions lymphomateuses repose sur une batterie d'examen qui explique qu'un diagnostic précis est de plus en plus difficile à donner si l'on n'a pas une certaine expérience. L'expérience est liée au recrutement qui implique que l'on a accès à des techniques d'immunomarquage, de FISH et de biologie moléculaire sophistiquées et coûteuses. Les derniers développements de la biologie moléculaire (avec le NGS) ont apporté quelques précisions sur l'origine et la pathogénie des lymphomes mais le transfert de toutes les données NGS en routine a été décevant. En fait, on peut pratiquement se passer de NGS en routine pour porter un diagnostic de lymphome. Dans certains cas ces techniques peuvent être intéressantes pour affiner le diagnostic (gènes *MYD88*, *BRAF*, *IDH2*, *TET2*, *CARD11*, *CD79*, *DNMT3A*, *RHOA*...). et sous classer les lésions mais les informations fournies n'auront le plus souvent aucun impact réel dans la prise en charge des patients. De plus, pas mal d'informations issues de la biologie moléculaire peuvent être adaptées à des détectations immunohistochimiques simples (algorithme de Hans pour les lymphomes B diffus à grandes cellules, recherches de formes mutées de protéines comme BRAF ou IDH2 par exemple pour lesquelles des bons anticorps existent). Dans certains cas, les techniques de FISH permettent assez simplement d'identifier le gène réarrangé (*MYC*, *BCL2*, *Cycline D1*, *BCL6*, *IRF4*, *DUSP22*...). Enfin, dans des cas douteux faisant hésiter sur la nature lymphomateuse d'un infiltrat, on peut avoir recours à des techniques de PCR multiplex avec analyse de fragments pour rechercher un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines ou du TCR. Ces techniques sont lourdes et mériteraient d'être simplifiées par des approches NGS mais encore une fois leur accès restera réservé à quelques laboratoires ayant des analyses bioinformatiques. Bref, force reste à l'étude immunomorphologique et ce pour encore pour de nombreuses années. Un des points important que nous aborderons dans ce symposium est la difficulté diagnostique liée à la réalisation de plus en plus fréquente de biopsies à l'aiguille. Ce matériel étroit donne une vision très partielle et trompeuse de la lésion lymphomateuse qui peut s'avérer complexe. Il conviendra de rester prudent dans certains cas et ne pas hésiter à demander une re-biopsie voire une exérèse ganglionnaire si possible.

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent de pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec ces articles

Cas n°1 – Pierre Brousset (Laboratoire de Pathologie, Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUCT-O))

Renseignements cliniques

Homme 64 ans. Ganglion axillaire isolé de 2 cm.

Diagnostic

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire (NMZL)

Commentaire

Ce cas illustre le diagnostic d'élimination que représente ce type de lymphome. Il s'agit d'un lymphome B à petites cellules CD5-, CD10-, Cycline D1-, CD23-, IgM+/- (sans plasmocytes), IgD-, Ki67 peu élevé (parfois plus variable). Un des éléments important est la conservation d'un réseau de cellules réticulaires dendritiques bien que dissocié parfois même hyperplasique (comme pénétré par les cellules lymphomateuses) laissant entrevoir des résidus de centres germinatifs. Préférer un marquage avec anti-CD21 qu'avec un anti-CD23. La recherche de réarrangement des gènes des immunoglobulines montre un clone B et la recherche de mutation MYD88L265P est négative.

Epidémiologie

Le lymphome B à zone marginale ganglionnaire (NMZL) est un lymphome indolent relativement rare, représentant 1 à 2% de tous les néoplasmes lymphoïdes, et environ 10% de tous les lymphomes de la zone marginale [1-8]. L'âge médian au moment du diagnostic est de 59 ans [1,8]. Le NMZL peut également être diagnostiqué chez les enfants où il présente des caractéristiques cliniques et morphologiques distinctes avec un excellent pronostic [10]. Dans la classification la plus récente de l'OMS sur les tumeurs des tissus hématologiques et lymphoïdes, le «NMZL pédiatrique» est décrit comme une variante distincte [1]. Il présente une morphologie et une présentation clinique distinctes avec une évolution clinique typique indolente mais un pronostic global bien meilleur que celui du NMZL chez l'adulte. Chez les enfants, une prédominance masculine est observée et la plupart des cas sont asymptomatiques avec une maladie localisée (stade I), un faible taux de rechute et un excellent résultat. De plus, il y a moins d'aberrations génétiques que chez les adultes NMZL [25 26]. Quel que soit le traitement utilisé (observation seule, résection chirurgicale, chimiothérapie, radiothérapie, stéroïdes, antibiotiques et rituximab), la survie globale reste autour de 100%.

Description histologique

À faible grossissement, de multiples modèles de croissance peuvent être reconnus. Un profil d'infiltration diffuse ou d'infiltrations interfolliculaires et nodulaires sont visibles. On observe des signes de colonisation de centres germinatifs parfois trompeurs notamment avec des cas en acutisation en lymphome à grandes cellules [1,3-7]. Quelques cas ont un aspect "splénique" avec une croissance centrifuge à partir de la zone marginale de follicules au manteau réduit et de centres germinatifs résiduels. A plus fort grossissement, les cellules du NMZL présentent une morphologie hétérogène, allant des cellules de type centrocyte aux cellules monocytoïdes, aux cellules plasmocytoïdes, avec un nombre variable de centroblastes et d'immunoblastes intercalés. Les cellules monocytoïdes ont un noyau central avec une chromatine condensée et des nucléoles indistincts, entourés d'un cytoplasme clair pâle. Les cellules ressemblant aux centrocytes, ressemblant parfois aux centrocytes du centre germinatif, ont des noyaux avec des membranes nucléaires légèrement irrégulières et une structure de chromatine plus grossière. Des cellules lymphoplasmocytaires sont visibles et ont certaines caractéristiques des cellules plasmocytaires, mais pas toutes; par rapport aux plasmocytes, ils ont moins de cytoplasme basophile. Ils sont plus petits que les plasmocytes typiques et ont une structure de chromatine plus fine. Des cellules monocytoïdes ont été signalées dans un tiers des cas, mais la prédominance des cellules monocytoïdes est rare et devrait inciter à envisager une atteinte secondaire des ganglions lymphatiques par un lymphome de type MALT. Les corps de Dutcher sont rarement observés, mais peuvent être nombreux. Une variante florale a également été rapportée. Ils ont montré une prolifération de cellules de taille moyenne dans la zone marginale entourant des centres germinaux élargis avec une zone de manteau épaisse et irrégulière qui s'étendait parfois dans le centre germinatif, similaire aux centres germinaux progressivement transformés. L'infiltration de la moelle osseuse n'a été décrite que dans un petit nombre de cas, avec un schéma nodulaire et paratrabéculaire dans la plupart des cas, suivi d'un pattern diffus et plus rarement intra sinusoïdal. L'impact du pourcentage de grandes cellules sur le pronostic et la ligne de démarcation entre DLBCL et NMZL restent incertains. Certains auteurs ont diagnostiqué une transformation si plus de 20% de grandes cellules sont visibles. Ce phénomène est cependant assez rare.

Phénotype

Les cellules lymphomateuses sont de phénotype B CD20+, CD79a+, PAX5+, IgD- avec une expression de CD43 fréquente alors que l'expression de CD5 est beaucoup plus rare 15% [1]. CD23 est généralement négatif n'est observé que dans 1/3 des cas. La cycline D1 est négative et on n'observe pas de marqueurs de centres germinatifs (GC) (CD10, BCL6, HGAL, MEF2B). BCL2 est le plus souvent positif. La contre partie normale est une cellule B de la zone marginale post GC [1].

Génétique moléculaire

Réarrangement clonal des gènes des Ig avec prédominance de certains gènes VH. Anomalies numériques des chromosomes 3 et 18 faiblement récurrentes [1]. Pas de mutation classique de *MYD88L265P* que l'on observe dans les lymphomes lymphoplasmocytaires bien que quelques cas mutés aient été rapportés.

Diagnostiques différentiels

Tous les lymphomes à petites cellules mais plus particulièrement le lymphome folliculaire et le lymphome du manteau et surtout le lymphome lymphoplasmocytaire avec lequel il existe des zones frontières [3-7]. La confusion avec ce dernier n'a pas de conséquence négative sur la prise en charge.

Traitement

La survie globale sur 5 ans est de 60-70% [1,9]. Le traitement n'est pas toujours nécessaire chez les patients asymptomatiques NMZL et, comme pour les autres lymphomes de bas grade, une politique de «surveillance et attente» peut être une option raisonnable [9]. Chez les patients symptomatiques nécessitant un traitement, l'approche thérapeutique différera selon que la maladie est localisée ou plus systémique. Pour les maladies localisées, la chirurgie suivie d'une radiothérapie est une option possible. En effet, dans une vaste étude rétrospective basée sur la base de données nationale sur le cancer qui incluait 22 378 patients atteints d'un lymphome de la zone marginale splénique, nodale ou extranodale de stade I – II diagnostiqué entre 1998 et 2012, la radiothérapie était associée à 86,7% et 68,8% respectivement contre 78,3% et 54,3% pour aucune radiothérapie. En conséquence, les auteurs concluent que cette modalité est probablement sous-utilisée dans les zones marginales à un stade précoce.

Références

- [1] Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC, Lyon 2017
- [2] Lai C., and Roschewski M.: Nodal marginal zone lymphoma: impersonalized medicine. *Oncology* 2012; 26: 33-43.
- [3] Camacho F.I., Algara P., Mollejo M., et al: Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor: a comprehensive analysis of a series of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 762-71
- [4] Mollejo M., Camacho F.I., Algara P., Ruiz-Ballesteros E., Garcia J.F., and Piris M.A.: Nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2005; 23:108-18
- [5] Sheibani K., Sohn C.C., Burke J.S., Winberg C.D., Wu A.M., and Rappaport H.: Monocytoid B-cell lymphoma. A novel B-cell neoplasm. *Am J Pathol* 1986; 124:310-8
- [6] Piris M.A., Rivas C., Morente M., Cruz M.A., Rubio C., and Oliva H.: Monocytoid B-cell lymphoma, a tumour related to the marginal zone. *Histopathology* 1988; 12:383-92
- [7] Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92
- [8] Khalil M.O., Morton L.M., Devesa S.S., et al: Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014; 165:67-77
- [9] Thieblemont C., Molina T., and Davi F.: Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood* 2016; 127:2064-71
- [10] Taddesse-Heath L., Pittaluga S., Sorbara L., Bussey M., Raffeld M., and Jaffe E.S.: Marginal zone B-cell lymphoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 522-31

Cas n°2 – Lénaïg MESCAM (Institut Paoli Calmettes, Marseille)

Renseignements cliniques

Patiente de 30 ans. Tumeur amygdalienne droite isolée.

Diagnostic

Lymphome B à grandes cellules avec réarrangement IRF4.

Commentaires

Ce cas illustre une nouvelle entité qui doit être évoquée devant un lymphome survenant chez un sujet jeune, enfant ou jeune adulte, au niveau de l'anneau de Waldeyer ou de ganglions cervicaux. La principale difficulté est de penser au diagnostic afin de demander une analyse par FISH IRF4 qui permettra de le confirmer.

Epidémiologie

Ce type de lymphome est rare, constituant moins de 1% des lymphomes B diffus à grandes cellules. La présentation est fréquente chez les enfants et les jeunes adultes avec un âge médian de 12 ans mais peut se voir à tout âge. Des localisations digestives sont possibles. La plupart des patients se présentent avec une tumeur isolée de stade 1 ou 2 [1].

Description histologique

Les cellules tumorales sont de taille moyenne à grande avec une chromatine modérément immature. L'activité mitotique est généralement faible. L'architecture peut être diffuse mais aussi folliculaire, avec des follicules néoplasiques de grande taille étroitement accolés dont les zones du manteau sont absentes ou très amincies. La plupart des cas ont une architecture entièrement diffuse. Les follicules tumoraux ont des contours assez réguliers en comparaison de ceux observés dans les lymphomes folliculaires de type pédiatrique à contour serpigneux [1,2].

Phénotype

Les cellules tumorales ont un phénotype B mature avec une positivité du CD20, CD79a et PAX5. MUM1/IRF4 est fortement exprimé avec une positivité variable de BCL6. Positivité occasionnelle du CD10 et de BCL2 dans 60% des cas. L'index de prolifération est habituellement élevé, sans polarisation dans les follicules néoplasiques. Les cas de LBGC avec un contexte clinique approprié et une expression conjointe de CD10, BCL6 et MUM1 doivent être candidat à une analyse par FISH IRF4 [1,2].

Génétique moléculaire

L'analyse de clonalité montre un réarrangement des gènes des immunoglobulines. L'analyse cytogénétique montre un réarrangement cryptique du locus IRF4 avec un locus IGH dans la plupart des cas. Les chaînes légères sont rarement concernées. Dans de rare cas, il n'est pas

possible de mettre en évidence une translocation de IRF4 mais un réarrangement IGH est alors détectable. Des anomalies du locus BCL6 sont parfois présentes. Les gènes MYC et BCL2 ne montrent pas de réarrangement [1,2].

Traitement

Les patients ont un pronostic favorable après traitement par chimiothérapie. La caractéristique de ces patients est un pronostic moins bon que celui des lymphomes de type pédiatrique mais meilleur que celui des lymphomes B à grandes cellules habituels.

References

- [1] Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC, Lyon 2017
- [2] Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JK, Xerri L, Ott G, et al. Indolent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Virchows Arch.* 2016 Feb;468(2):141-57.

Cas n°3 – Pierre Brousset – (Laboratoire de pathologie, Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUCT-O))

Renseignements cliniques

Patient de 51 ans. Fièvre, polyadénopathies, hémato-splénomégalie, altération de l'état général, prurit et rash cutanés.

Commentaire

Ce cas illustre la difficulté de porter un diagnostic précis sur une biopsie à l'aiguille. Dans le cas de ce patient, le diagnostic de lymphome T angioimmunoblastique (LAI) est soutenu par le contexte clinique qui est très évocateur [1,2]. Sur des biopsies partielles, le diagnostic différentiel le plus délicat est celui de lymphome de Hodgkin classique. On peut voir de nombreuses cellules des type Reed-Sternberg EBV+ et EBV- CD30+, CD15+, PAX5+ (faible), CD20-/+ . De plus dans les lymphomes de Hodgkin classiques il peut y avoir de nombreuses cellules de type TFH. Dans le doute ne pas hésiter à demander une recherche de clonalité T et B et dans des cas extrêmes avoir recours à un panel NGS à la recherche de mutations des gènes *RHOA*, *TET2*, *DNMT3A*, *IDH2R172*. Quand on dispose de l'anticorps,

on peut rechercher la protéine IDH2 mutée par immunohistochimie mais cet anticorps est délicat à faire marcher et ne donne de résultat que sur certains automates d'immunohistochimie (sinon on le teste à la main).

Epidémiologie-Clinique

L'AITL est un lymphome des personnes âgées, l'âge médian des patients est de 60 à 65 ans, avec une incidence égale chez les hommes et les femmes [1,2]. Au diagnostic, presque tous les patients présentent un stade avancé maladie (stades III à IV). Rarement, les lymphoadénopathies sont volumineux; dans environ deux tiers des cas, la manifestation la plus importante de la maladie est une combinaison de symptômes suggérant une maladie systémique: (70%), prurit, éruption cutanée (50%), hépatomégalie (50%) splénomégalie (79%), épanchement pleural (37%), œdème (40%), ascite (25%) [8,34,35]. Dans une proportion significative des maladies auto-immunes des patients peuvent être détectées, y compris: anémie hémolytique auto-immune, anémie agglutinine froide, vascularite, polyarthrite, thyroïdite auto-immune [10]. Parmi les résultats de laboratoire les plus fréquents lors du diagnostic sont: anémie, éosinophilie, hypergammaglobulinémie, auto-anticorps, taux sériques élevés de LDH et atteinte de la moelle osseuse [1,2].

Le diagnostic de LAI n'est pas toujours simple [1,3]. Présentation clinique peut imiter infectieuse, néoplasmes inflammatoires, auto-immuns ou autres lymphoïdes, en particulier le lymphome de Hodgkin. Le diagnostic ne peut être que réalisé par biopsie des ganglions lymphatiques et il convient de le souligner que la connaissance du tableau clinique est d'une importance primordiale. Le diagnostic définitif est souvent difficile et peut être délicat, en particulier avec erreur dans le diagnostic initial dans environ la moitié des cas [1,3]. Par conséquent, une aspiration de l'aiguille fine ou un biopsie au trocart ne constitue pas une procédure de diagnostic appropriée.

Histopathologie

Les ganglions ne sont pas très volumineux. L'architecture nodale est complètement ou partiellement effacée par un infiltrat interfolliculaire et des follicules régressés peuvent être visibles. L'infiltration néoplasique, est essentiellement confinée au paracortex et souvent au-delà de la capsule nodale. Les sinus sont fréquemment préservés et dilatés. L'infiltrat est composé de lymphocytes de taille petite à moyenne avec cytoplasme clair et atypie cytologique minimale, ainsi que un fond inflammatoire composé de plasmocytes, macrophages, éosinophiles, grandes cellules blastiques (immunoblastes) et rares cellules de

Reed-Sternberg [1,3]. Une prolifération de veinules endothéliales hautes (HEV), dont beaucoup présentent des parois épaisses ou hyalinisées de PAS +, et un maillage extrafolliculaire grossier irrégulier de cellules folliculaires dendritique (FDC), ainsi que l'infiltrat polymorphe, sont deux autres caractéristiques importantes. Le maillage de FDC entoure les vaisseaux et est très caractéristique [1].

Immunophénotype

Les cellules néoplasiques représentent souvent une petite fraction de l'infiltrat, variant de 5 à 30%. Le clone tumoral dérive des cellules T helper folliculaires CD4+, PD1+, CD10+/-, CXCL13+, ICOS+, BCL6+ [1,3,4]. L'hybridation in situ pour EBV EBER est positive dans 50% des LAI. Elle marque des lymphocytes B bystanders et des immunoblastes et parfois de cellules de type Reed-Sternberg. Ces dernières peuvent être présentes et non infectées par EBV. On observe un nombre variable de cellules CD8+ parfois blastiques et les cellules B CD20+ sont concentrées dans le réseau hyperplasique et dissocié des cellules folliculaires dendritiques (CFD). Une autre image caractéristique est l'encorbellement des veinules post capillaires (HEV) par le réseau des CFD. Un élément important du diagnostic positif est le fort indice de cellules Ki67+ (#50-60%)

Génétique moléculaire

On observe un réarrangement clonal des gènes du *TCR* dans 80% des cas qui peut être associé à un clone B lié à l'expansion des cellules B EBV+ [1]. La cytogénétique montre des anomalies chromosomiques à type de trisomie 3, 5, 21, gain de l'X et perte du 6q. De manière intéressante, le NGS a révélé des mutations récurrentes des 3 gènes *TET2* (60%), *IDH2* R172 (30%), *DNMT3a* (30%) que l'on observe aussi dans les proliférations myéloïdes (AML) ainsi que des mutations de *RHOA* dans 75% des cas [1,6,7]. Les translocation t(5;9)(q33;q22) *SYK-ITK* se voit dans les lymphomes T folliculaires de phénotype TFH [1].

Diagnostics différentiels

Tous les lymphomes T périphériques notamment ceux de phénotype TFH. Le diagnostic différentiel le plus délicat est le lymphome de Hodgkin classique qui se pose de plus en plus sur des biopsies partielles [8].

Traitement

Chimiothérapie standard avec des résultats très moyens. Quelques études montrent des résultats partiels avec l'immunothérapie notamment avec des anti-CD52 [1,2].

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017
- [2] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *Am J Hematol.* 2017;92(7):706-15
- [3] de Leval L, Parrens M, Le Bras F, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct French information data sets. *Haematologica* 2015; 100:e361–e364.
- [4] Dobay MP, Lemonnier F, Missiaglia E, et al. Integrative clinicopathological and molecular analyses of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of follicular helper T-cell origin. *Haematologica* 2017; 102:e148–e151
- [5] Huang Y, Moreau A, Dupuis J, et al. Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:682–90.
- [6] Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46:171–5
- [7] Lone W, Alkhiniji A, Manikkam Umakanthan J, Iqbal J. Molecular Insights Into Pathogenesis of Peripheral T Cell Lymphoma: a Review. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(4):318-28
- [8] Quintanilla-Martinez L, Fend F, Moguel LR, et al. Peripheral T-cell lymphoma with Reed-Sternberg-like cells of B-cell phenotype and genotype associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1233–1240.

Cas n°4 – Lénaïg MESCAM (Institut Paoli Calmettes, Marseille)

Renseignement cliniques

Homme de 41 ans. Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale IGA. Le bilan montre au scanner une adénopathie unique isolée de la fosse iliaque droite de 4 cm.

Diagnostic

Lymphoprolifération T indolente du tube digestif avec atteinte ganglionnaire.

Commentaires

Ce cas illustre une nouvelle entité avec présentation très indolente sur le plan clinique et cytologique avec cependant un aspect tumoral de la muqueuse, pouvant conduire à un diagnostic de lymphome T NOS et un sur-traitement en cas non-reconnaissance de l'entité.

Cette prolifération T clonale touche la muqueuse digestive notamment de l'intestin grêle et du côlon. La muqueuse peut-être envahie de façon assez importante avec souvent un respect de l'épithélium de surface et une absence d'invasion au-delà de la musculaire muqueuse. L'évolution clinique est indolente avec seulement une minorité de cas pouvant progresser vers un lymphome T agressif [1,2].

Epidémiologie

Cette entité touche surtout les adultes et plus fréquemment des hommes. Malgré l'atteinte plus fréquente de l'intestin grêle et du côlon, tous les sites digestifs peuvent concernés, notamment la cavité buccale et l'œsophage. La moelle osseuse et le sang périphérique sont généralement indemnes, à la différence du cas présent qui présentait une adénopathie mésentérique et une diffusion médullaire infra-cliniques ayant conduit à la réalisation de biopsies digestives. Les symptômes peuvent être une douleur abdominale, une diarrhée ou une perte de poids. Au niveau macroscopique, il y a un épaissement de la muqueuse visible en endoscopie avec des aspects polypoïdes ou hypervascularisés [1,2].

Description histologique

La muqueuse est infiltrée de façon diffuse par un infiltrat qui est peu ou pas destructeur, la sous muqueuse et la musculaire muqueuse sont rarement envahis. Les glandes muqueuses sont repoussées mais non détruites en général bien qu'un épithéliotropisme puisse être observé. Les cellules sont d'aspect monomorphe, de petite taille à contour régulier. Une réaction épithélioïde est rarement associée [1,2].

Phénotype

Les cellules ont un phénotype T mature avec une positivité du CD3, ainsi qu'une positivité du CD8 dans la majorité des cas. Le CD4 est exprimé de façon minoritaire. Les cas positifs pour

CD8 expriment TiA1 mais le granzyme B est négatif. Les autres marqueurs T sont souvent positifs comme CD2 et CD5 avec une expression variable de CD7. Le récepteur T α/β est exprimé dans la plupart des cas, avec une négativité du CD56 et une expression occasionnelle du CD103. L'index de prolifération est extrêmement bas, inférieur à 10%. Une double positivité aberrante du CD4 et du CD8 est possible dans de rares cas, le plus souvent dans les formes plus agressives [1,2,3].

Génétique moléculaire

Il existe un réarrangement au niveau du récepteur T gamma ou béta. Dans les rares cas étudiés, des mutations de STAT 3 ont été rapportées. EBV est négatif.

Traitement

La plupart des patients ont une évolution chronique indolente mais la réponse à la chimiothérapie est mauvaise. En cas de phénotype aberrant, le pronostic semble moins bon.

Le pronostic de la diffusion ganglionnaire locale reste incertain

Références

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC, Lyon 2017
2. Perry AM, Warnke RA, Hu Q, Gaulard P, Copie-Bergman C, Alkan S, et al. C. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood*. 2013 Nov 21;122(22):3599-606.
3. Margolskee E, Jobanputra V, Lewis SK, Alobeid B, Green PH, Bhagat G. Indolent small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a distinct entity with unique biologic and clinical features. *PLoS One*. 2013 Jul 4;8(7):e68343.

Cas n°5 – Luc XERRI (Institut Paoli Calmettes, Marseille)

Renseignements cliniques

Patiente de 58 ans porteuse de prothèse mammaire esthétique depuis 2006.

En 2016, remplacement prothétique pour fissure.

En 2018, apparition d'adénopathie axillaire : biopsie présentée.

Diagnostic

Lymphome anaplasique à grandes cellules sur prothèse mammaire (extension ganglionnaire axillaire).

Commentaire

Ce cas illustre les difficultés diagnostiques potentielles des lymphomes anaplasiques sur prothèse mammaire, notamment dans les cas minoritaires où les patients développent un envahissement ganglionnaire axillaire. Cet envahissement peut en effet être minime comme dans le cas présent, avec des cellules tumorales dispersées dans un tissu lymphoïde hyperplasique. L'aspect pseudo Sternberg des cellules tumorales ainsi que leur positivité pour le CD30 peut conduire au diagnostic erroné de maladie de Hodgkin ou de LNH anaplasique systémique.

Epidémiologie

Le lymphome anaplasique sur prothèse mammaire (LAPM) est rare, avec une incidence estimée à 1 cas pour 500 000 à 3 millions de femmes porteuses d'implants mammaires. L'âge moyen est de 50 ans. La plupart des patients se présentent avec une maladie localisée sous forme d'un épanchement séreux péri-prothétique. La présentation sous forme d'une masse tumorale mammaire est moins fréquente. Environ 30% des patients ont une adénopathie axillaire mais seulement 20% des patients montrent un réel envahissement ganglionnaire histologique. 90% des ganglions sont de siège axillaire. L'intervalle moyen entre la pose de la prothèse et le diagnostic de lymphome est de 10,9 ans [1,2,3].

Description histologique

Dans le cas présent, le ganglion montre un envahissement partiel par des cellules tumorales de grande taille d'allure pseudo-Sternberg, de topographie intra-sinusal ou périfolliculaire, associé avec une importante hyperplasie sous forme de centres germinatifs volumineux.

Dans les séries rapportées d'envahissement ganglionnaire, l'aspect de l'envahissement est sinusoïdal dans plus de 90% des cas, associé à une atteinte périfolliculaire ou interfolliculaire, plus rarement diffuse. Moins de 10% des cas ont un aspect « Hodgkin-Like » [3].

Phénotype

Dans notre cas, au niveau ganglionnaire, les cellules tumorales sont positives pour le CD30 de façon forte, ainsi que pour l'EMA de façon modérée. On note une négativité des marqueurs T, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 et du CD15.

Il existe une faible ébauche de positivité pour le CD43 ainsi qu'une très faible expression focale du CD19, CD20 et PAX5.

Au niveau de la résection capsulaire mammaire, les foyers tumoraux sont positifs pour le CD30 de façon forte et de façon beaucoup plus faible et douteuse pour le CD4. Négativité de ALK.

Génétique moléculaire

Une étude de clonalité effectuée à deux reprises sur des zones tumorales différentes n'a pas permis de mettre en évidence de réarrangement au niveau du récepteur T ni sur celui des immunoglobulines.

Une étude par NGS a permis de mettre en évidence des mutations délétères au niveau de plusieurs gènes impliqués dans l'oncogenèse (CMYA5, TAP1, SOX17, COL6A3).

Diagnostic différentiel

Dans le cas présent d'un envahissement ganglionnaire prévalent, le principal diagnostic différentiel est celui d'un lymphome anaplasique systémique ou d'une maladie de Hodgkin. C'est le contexte clinique et la notion de prothèse mammaire qui permet d'éviter ce piège en incitant à un contrôle radiologique ou éventuellement chirurgical des prothèses mammaires. Au niveau de la capsule prothétique, le diagnostic différentiel est celui d'une réaction inflammatoire granulomateuse simple, dans laquelle l'envahissement lymphomateux peut être difficile à détecter en raison de son caractère minime comme dans le cas présent. C'est la réalisation d'un échantillonnage systématique et minutieux de la totalité des prélèvements de capsulectomie qui permettra un diagnostic précis.

Traitement

Pour les patients sans atteinte ganglionnaire, la présence d'une masse tumorale est un facteur pronostic péjoratif par rapport aux formes in situ. Le pronostic des patients avec un envahissement ganglionnaire montre une survie inférieure à celui des patients indemnes à envahissement (75% vs 98%). Les patients ayant un envahissement capsulaire mammaire

montrent un risque accru d'envahissement ganglionnaire par rapport aux patients porteurs d'une forme superficielle/in situ (38% vs 12%). La plupart des patients avec envahissement ganglionnaire sont curables par les chimiothérapies variées, avec cependant un risque accru d'échec thérapeutique par rapport aux patients ne comportant pas d'envahissement (mortalité de 14% vs 0%) [3,4].

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017
- [2] Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod Pathol.* 2018 Sep 11.
- [3] Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, et al. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(3):293-305.
- [4] Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol.* 2016;27(2):306-14.

CAS N°6 - Dr Camille Laurent (Laboratoire de pathologie, Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUCT-O))

Renseignements cliniques

Homme de 71 ans. Biopsie d'un ganglion inguinal gauche.

Diagnostic

Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire associé à une leucémie lymphoïde chronique (lymphome composite).

Description histologique

Morphologie

Les deux carottes intéressent un parenchyme ganglionnaire d'architecture détruite par une prolifération tumorale d'allure lymphomateuse d'agencement vaguement nodulaire. Elle est focalement remaniée par de fines travées fibreuses. Au sein de cette prolifération, on identifie de volumineuses cellules d'allure tumorale d'aspect centroblastique atypique mais assez fréquemment à noyau multilobé. Elles sont situées sur un fond lymphoïde polymorphe riche en lymphocytes mêlant quelques histiocytes. Enfin et par places, on observe un infiltrat lymphoïde plus monotone fait d'éléments aux noyaux ronds hyperchromatiques d'allure lymphocytaire.

Phénotype

L'analyse immunophénotypique montre que les grandes cellules atypiques expriment le CD20, CD79a, PAX5, OCT2. Elles sont négatives avec les anticorps anti-CD30 montrant quelques immunoblastes réactionnels et négatives avec l'anticorps anti-CD15 qui marque de rares polynucléaires. Certaines sont faiblement positives avec l'anticorps anti-EMA. Elles sont négatives avec l'anticorps anti-IgD. L'hybridation in situ avec la sonde EBER est également négative. Ces cellules tumorales sont entourées d'une couronne lymphocytaire T CD3+ exprimant PD1 et CD57. Le fond lymphoïde est constitué de nombreux éléments B de petite taille et assez monotones exprimant le CD20, le CD5 et le CD23. Elles sont négatives avec l'anticorps anti-cycline D1.

Commentaire

Caractéristiques cliniques

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou lymphome lymphocytaire est une leucémie/lymphome B à petites cellules représentant 6 à 8% des lymphomes de l'adulte et touchant préférentiellement les sujets âgés de plus de 70 ans. Les critères diagnostiques de la LLC reposent sur une lymphocytose de plus de $5 \times 10^9/l$ avec une prédominance de petits lymphocytes matures sur le frottis sanguin pendant au moins 6 mois et un score de Matutes > 3 , défini selon l'expression du CD5, CD23, CD22, Ig et l'absence d'expression de FMC7. La LLC peut se compliquer de manifestations auto-immunes ou d'infections et peut également progresser en leucémie prolymphocytoïde ou se transformer en lymphome de haut grade (syndrome de Richter). Dans 5% des cas, il s'agit d'une transformation en un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) [1]. Dans moins de 1% des cas, la LLC peut se transformer en un lymphome de Hodgkin classique (cHL) [2].

En dehors de ses complications classiques la LLC peut également s'associer à d'autres tumeurs ou à d'autres sous-types de lymphome B ou T. Nous rapportons ici un cas de lymphome composite associant une LLC et un lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire (LHPLN), entité rare initialement décrite en 1995 par Weisenberg et al. [3]. Le LHPLN est un lymphome B d'origine centrofolliculaire représentant seulement 10% des lymphomes de Hodgkin [4] et s'observant le plus souvent chez l'homme (H:F = 2.4:1) âgé de 40 ans.

Aspects histologiques et immunohistochimiques

Histologiquement, la LLC est une prolifération lymphoïde monotone faite de petits lymphocytes aux noyaux ronds avec un petit nucléole et qui est dissociée par des zones plus claires appelées centres de prolifération renfermant des prolymphocytes et des para-immunoblastes. Sur le plan phénotypique, ces cellules tumorales de LLC expriment le CD20, le CD5 et le CD23 et restent négatives avec l'anticorps anti-cycline D1 [5].

Le LHPLN est une prolifération lymphomateuse d'agencement vaguement nodulaire ou plus rarement diffus, formés d'une majorité de cellules de petite taille, aux noyaux hyperchromatiques denses d'où se détachent de volumineuses cellules tumorales appelées LP cells (Lymphocyte Predominant cells ou anciennement décrites comme cellules en « pop-corn »). Ces LP cells ont un aspect centroblastique atypique mais leur noyau est assez fréquemment multilobé, voire multinucléé renfermant une chromatine irrégulière avec souvent un ou plusieurs nucléoles de taille moyenne [5]. Ces cellules LP cells sont très souvent entourées d'une couronne de petits lymphocytes matures et accompagnées d'histiocytes parfois épithélioïdes. Les plasmocytes et les polynucléaires éosinophiles sont le plus souvent absents. Six variants morphologiques de LHPLN ont été décrits: 1) forme nodulaire classique; 2) forme serpigneuse; 3) forme nodulaire avec prédominance de LP cells extranodulaires; 4) forme nodulaire riche en cellules T; 5) forme diffuse avec un aspect lymphome B riche en cellules T/histiocytes-like ; 5) forme diffuse riche en cellules B [6]. Sur le plan phénotypique, les cellules tumorales LP cells sont CD45+ et expriment les marqueurs B matures CD20 et CD79a ainsi que les facteurs de transcription B PAX5, OCT2 et son co-activateur BOB1. Elles expriment les marqueurs B du centre germinatif: BCL6 et HGAL (CGET1) mais sont habituellement négatives avec les anticorps anti-CD10 et anti-MUM1/IRF4. Elles sont habituellement négatives avec l'anticorps anti-CD30 et négatives avec l'anticorps anti-CD15. Les cellules LP cells sont de manière caractéristique entourées

d'une couronne lymphocytaire ou rosette T péri-tumorale CD3+ PD1+ CD57+-. Les cellules LP ne sont habituellement pas infectées par le virus d'Epstein Barr (EBV).

Diagnostiques différentiels

Les principaux diagnostics différentiels de notre observation sont :

- Sur le plan de la LLC:

Le diagnostic différentiel se pose avec tous les autres lymphomes B à petites cellules avec atteinte ganglionnaire et notamment avec le lymphome du manteau. Ce dernier est constitué d'une prolifération lymphoïde B faite de cellules de taille petite à moyenne à noyau irrégulier, ressemblant à des centrocytes avec une surexpression du CD5, de la cycline D1 et de SOX11 sans expression de CD23. La surexpression de cycline D1, secondaire à la translocation t(11;14), est caractéristique de ce type de lymphome.

- Sur le plan du LHPLN:

Les principaux diagnostics différentiels sont le lymphome B riche en T/Histiocytes (LBRT/H) notamment dans les formes diffuses (rares) des LHPLN et le cHL.

Le LBRT/H se caractérise par une population environnante abondante riche en cellules T et en histiocytes, qui est ponctuée de-ci delà par des cellules tumorales de grande taille au noyau volumineux d'allure immunoblastique ou centroblastique atypique pouvant ressembler à des cellules LP cells et parfois à des cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg (HRS). Elles sont de phénotype B exprimant le CD20 et le CD79a et étant OCT2+, EMA+/-, CD30+/- et CD15-. Il n'existe pas d'infection par le virus d'EBV. La population environnante est faite de petits lymphocytes T CD3+ avec une majorité de cellules T CD8+ Tia1+ et un faible nombre de cellules CD57+ ou de rosettes T CD3+ PD1+, sans fond lymphocytaire B IgD+.

Le cHL se différencie des LHPLN essentiellement par la présence de cellules HRS caractérisées par un gros noyau monolobé ou bilobé renfermant des nucléoles de grande taille. Les cellules HRS sont CD30+, CD15+ et faiblement PAX5+. Elles sont CD20-, CD79a-, OCT2- et souvent MUM1/IRF4+. L'association avec une infection EBV peut se voir dans 30%. La population environnante, variable selon les sous-types de cLH, renferme des lymphocytes ou des plasmocytes, des histiocytes et des polynucléaires dont des éosinophiles.

Dans notre observation, ce diagnostic différentiel est d'autant plus important compte tenu du contexte clinique de LLC. En effet la LLC peut au cours de son évolution se transformer en cHL dans lequel on identifie 2 sous types [7] : 1) sous-type 1 se caractérise par la présence de quelques cellules HRS au sein de la prolifération LLC. 2) sous type 2 se caractérise par un

authentique cHL qui apparait bien individualisé de la LLC résiduelle avec des cellules HRS situées au sein d'un stroma fibro-inflammatoire polymorphe riche en cellules histiocytaires épithélioïdes et en éléments lympho-plasmocytaires. Ces cellules HRS sont fréquemment EBER+ suggérant un potentiel rôle oncogénique de l'EBV dans ce type de lésion [8]. Les études de microdissection ont montré qu'il pouvait ou non exister une relation clonale entre les cellules HRS et les cellules LLC [9]. Enfin, le sous type 1 de cHL est considéré comme une phase précoce d'une transformation de LLC et peut progresser vers un sous type 2 pour former un authentique cHL.

Evolution et pronostic de la pathologie

Dans la plupart des cas, la LLC est considérée comme une maladie indolente d'évolution lente et progressive. Toutefois, il existe une hétérogénéité dans l'évolution, et un certain nombre de patients vont avoir une évolution fatale plus rapide. La classification de Binet répartit les patients en trois stades: bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic en fonction de leur lymphocytose, du nombre d'aire ganglionnaire atteinte et de la NFS. Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés: mutation/délétion de TP53, NOTCH1, CDKN2A (p16INK4A) ou CDKN1A (p21), perte d'expression de p27, surexpression de BCL2, de CD38 et de ZAP70, statut non muté de IGHV et trisomie 12 [10]. Les syndromes de Richter sont de mauvais pronostic avec une médiane de survie après transformation en lymphome B diffus à grandes cellules de 8 à 16 mois. La transformation d'une LLC en cHL est également de plus mauvais pronostic qu'un cHL de novo avec une survie médiane 44 mois témoignant de la nécessité d'un diagnostic précoce afin d'adapter le plus rapidement possible la stratégie thérapeutique.

Dans la majorité des cas, le LHPLN est d'évolution indolente mais se caractérise par une récurrence fréquente locale ou multiple (20% des cas). Les formes localisées sont de bon pronostic si bien que certains groupes préconisent une exérèse chirurgicale seule. Dans moins de 5% des cas, LHPLN peut se transformer en LBDGC.

Points importants à retenir

Notre observation illustre la difficulté de poser un diagnostic de lymphome composite sur un matériel biopsique limité. Il implique la nécessité d'un examen approfondi à l'H&E associé à un large panel immunohistochimique ainsi qu'un bon échantillonnage du ganglion par le biopsieur. Cette observation souligne également l'importance du diagnostic de lymphome

composite pouvant entraîner une modification de la stratégie thérapeutique et/ou modifier son pronostic.

Les éléments clés du diagnostic histopathologique repose sur les critères suivants :

Caractéristiques immuno-morphologiques :

- Prolifération lymphomateuse vaguement nodulaire.
- Présence de cellules LP cells exprimant les marqueurs B matures et étant CD30- et CD15-.
- Présence d'un fond lymphoïde à petites cellules monotones B CD20+CD5+et cycline D1-

Pièges à éviter :

- Diagnostic différentiel avec un cHL sur la base de l'aspect cytologique des cellules tumorales, de l'immunophénotype et de l'absence de stroma fibreux.
- Méconnaître l'un des deux sous types du lymphome composite.

Références

- [1] Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005; 103:216-28.
- [2] Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemeister FB, Fayad L, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006; 107:1294-302.
- [3] Weisenberg E, Anastasi J, Adeyanju M, Variakojis D, Vardiman JW. Hodgkin's Disease Associated With Chronic Lymphocytic Leukemia: Eight Additional Cases, Including Two of the Nodular Lymphocyte Predominant Type. *Am J Surg Pathol* 1995; 103:479-484.
- [4] Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of expert pathological review on the clinical management of lymphoma: study of 42,145 patients from the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol* 2017; 35:2008-2017.
- [5] Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. IARC Press (Lyon), 2017.
- [6] Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1346-56.

- [7] Williams J, Schned A, Cotelingam JD, Jaffe ES. Chronic lymphocytic leukemia with coexistent Hodgkin's disease. Implications for the origin of the Reed-Sternberg cell. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:33-42.
- [8] Momose H, Jaffe ES, Shin SS, Chen YY, Weiss LM. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with Reed-Sternberg-like cells and possible transformation to Hodgkin's disease. Mediation by Epstein-Barr virus. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:859-67.
- [9] Xiao W, Chen WW, Sorbara L, Davies-Hill T, Pittaluga S, Raffeld M, et al. Hodgkin Lymphoma Variant of Richter Transformation: Morphology, EBV Status, Clonality and Survival Analysis a Retrospective Study of 77 Patients *Hum Pathol* 2016; 55:108-116.
- [10]. Vellemans H, Lepretre S. Diagnostic et prise en charge du syndrome de Richter en 2017. *Louvain Med* 2018; 137: 328-336.

CAS N°7 - Dr Camille Laurent (Laboratoire de pathologie, Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUCT-O))

Renseignements cliniques

Femme de 40 ans. Adénopathies multiples, asthénie. Suspicion hémopathie.

Adénectomie cervicale droite.

Diagnostic

Lymphome B inclassable présentant des caractéristiques intermédiaires entre un lymphome B diffus à grandes cellules et un lymphome de Hodgkin classique ou lymphome de la zone grise (Gray Zone Lymphoma)

Description histologique

Morphologie

Les prélèvements examinés ont intéressé un ganglion dont l'architecture est détruite par une prolifération tumorale agencée sous forme de nodules lymphoïdes cernés par une fibrose sclérosante. Cette prolifération est polymorphe et constituée sur un fond de petits lymphocytes, d'histiocytes et de quelques polynucléaires éosinophiles, de plages de cellules atypiques de taille moyenne à grande. Ces cellules atypiques sont polymorphes avec un noyau ovoïde mononuclé et nucléolé d'allure centroblastique atypique ou au noyau bi ou multilobé

avec des nucléoles proéminents évoquant des cellules de Hodgkin ou des cellules Reed-Sternberg. Il s'y associe également des cellules lacunaires à cytoplasme rétracté. On observe quelques mitoses.

Immunophénotype

L'analyse immunophénotypique montre une expression intense et diffuse des marqueurs B : CD20, CD79a, PAX5 et OCT2. Elles sont négatives pour les marqueurs du centre germinatifs tels que le CD10 et BCL6 et positives avec l'anticorps anti-MUM1/IRF4. L'anticorps anti-CD23 montre une expression faible et hétérogène des cellules tumorales. L'anticorps anti-MAL montre une expression faible et focale dans certaines cellules tumorales mais est majoritairement négatif. Elles expriment également intensément le CD30 et de manière plus hétérogène le CD15. L'anticorps anti-LMP1 et l'hybridation in situ avec la sonde EBER sont négatifs. Les anticorps anti CD3 et anti CD5 montrent une population lymphoïde T réactionnelle. Les marqueurs EMA et ALK sont négatifs.

Commentaire

Caractéristiques cliniques

Le Gray Zone Lymphoma (GZL) est une entité rare se présentant le plus souvent sous la forme d'une masse médiastinale et touchant plus fréquemment l'homme âgé de 20-40 ans. Il existe également des atteintes non-médiastinales le plus souvent diagnostiquées chez des patients plus âgés qui présentent des stades plus avancés et un score pronostique IPI plus élevé. Initialement décrits en 1998 [1], les GZL ont la particularité de partager les caractéristiques cliniques et immuno-morphologiques du lymphome de Hodgkin classique (cHL) et du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) et plus précisément du lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (PMBL).

Aspects histologiques et immunohistochimiques

Histologiquement, le GZL montre des aspects morphologiques variables entre le PMBL et le cHL mais peut également présenter les caractéristiques morphologiques de l'un ou de l'autre sous-type de lymphome de manière prédominante [2]. Ainsi, le contingent tumoral des GZL apparaît assez pléomorphe avec des cellules au noyau mono ou bilobé et fortement nucléolé de type cellule de Hodgkin ou de cellule de Reed Sternberg (HRS) qui s'associent à des cellules de taille moyenne à grande au noyau ovoïde et nucléolé d'allure centroblastique atypique. Un élément caractéristique des GZL est l'abondance des cellules tumorales souvent

organisées en travées confluentes. La population environnante est également variable allant d'un riche background inflammatoire rappelant celui du cHL à un infiltrat réactionnel moins abondant comme retrouvé dans les PBML (plus fréquent). Il s'y associe rarement une scléro-hyalinose nodulaire comme observée dans les cHL, mais un degré variable de fibrose est possible.

Ce spectre lésionnel explique le phénotype très variable des GZL et la possible discordance entre l'aspect morphologique et l'immunophénotype. Ainsi, on observe des GZL cHL-like exprimant intensément le CD20 mais peu ou pas le CD30 et le CD15 ou des GZL PBML-like exprimant fortement le CD30 et le CD15 avec une expression hétérogène ou faible voire négative des marqueurs B CD20 et CD79a. Classiquement, les cellules tumorales du GZL sont CD45+ et expriment les transcriptions B : PAX5, OCT2 et BOB1. Elles expriment diffusément le CD30 et souvent le CD20 et le CD79a. Elles sont MUM1+, BCL6+- et le plus souvent CD10-. Comme le PMBL, on peut retrouver une expression variable de la protéine MAL et du CD23. Comme le cHL, on peut observer une expression variable du CD15. L'infection à l'EBV peut également être retrouvée dans un faible nombre de cas.

En définitive, la variabilité des critères morphologiques et phénotypiques des GZL a permis d'identifier 4 sous-types de GZL : 1) GZL cHL-like ayant un aspect morphologique proche du cHL avec une expression du CD30 et du CD15+/- mais ayant une expression forte et diffuse du CD20; 2) PMBL-like GZL ayant un aspect morphologique proche du PMBL avec une expression forte et diffuse du CD20 et une expression variable du CD30 et/ou du CD15 ; 3) GZL composite qui associent les deux composants de manière distinctes; 4) GZL séquentiel correspondant à un primo-diagnostic de cHL rechutant en PMBL ou l'inverse [3].

Aspects moléculaires et cytogénétiques :

Des études d'expression génique ont montré un profil d'expression génique des GZL intermédiaire entre les PMBL et les cHL avec notamment une activation des voies de signalisation NFκB et JAK/STAT ainsi que la mise en jeu de mécanismes d'immunorégulation impliquant notamment PDL1/L2 [4-5]. De plus, le GZL présenterait des anomalies cytogénétiques retrouvées dans les deux entités comme des gains/amplifications de la région chromosomique 9p24.1 contenant les locus des gènes JAK2 et celui codant pour PDL1/L2 et des anomalies moléculaires du gène CIITA. Enfin, l'étude des profils de méthylation a montré des différences significatives entre ces 3 entités avec notamment une hypométhylation de HOXA5 (uniquement retrouvée dans les GZL) et l'absence d'hyperméthylation de MMP9 (habituellement retrouvée dans le cHL) ou d'EPHA7

(habituellement retrouvée dans les PBML), soulignant un profil biologique bien distinct des GZL [6].

Diagnostiques différentiels

Le principal diagnostic différentiel est la méconnaissance de l'une ou de l'autre entité et d'omettre l'un des 2 sous-types de lymphome. Le second diagnostic différentiel notamment dans les cas de GZL associés à l'EBV est celui d'un LBDG associé à l'EBV. Dans ce cas le diagnostic de GZL pourra être retenu par l'analyse morphologique du contingent cHL associée à un large panel immunohistochimique (comprenant le CD30 et le CD15) ainsi que par l'absence de contexte d'immunodépression.

Evolution et pronostic de la pathologie

Le pronostic des GZL reste sombre et le taux de survie est inférieur à celui des cHL et des PMBL avec des taux de rechute fréquente dès la première année. [7] La stratégie thérapeutique des GZL n'est pas encore standardisée. A titre d'illustration, Pilichoska et al. [8] ont démontré qu'un traitement par CHOP +-Rituximab (R) était associé à une meilleure survie sans progression comparé à l'ABVD, alors que Sarkozy et al. [3] ont mis en évidence un bénéfice sur la rémission complète, la survie sans événement et la survie globale d'un traitement intensif par BEACOPP (methylprednisolone, doxorubicin, cyclophosphamide, procarbazine, etoposide, bleomycin, vincristine) comparativement au R-CHOP.

Points importants à retenir

Le GZL est une entité rare et agressive de lymphome dont le diagnostic est complexe nécessitant un examen H&E approfondi et un large panel d'immunohistochimie.

Bien que des réponses objectives aient été observées à l'aide d'un traitement intensif par BEACOPP, une meilleure connaissance de la biologie des GZL permettrait de développer de nouvelles cibles thérapeutiques et d'améliorer le pronostic de cette maladie.

Les éléments clés du diagnostic reposent sur les critères suivants :

Caractéristiques morphologiques :

- Pléomorphisme cytologique (HRS cells, immunoblastes, centroblastes).
- Nappes de cellules tumorales.
- Travées fibreuses souvent focales.

Caractéristiques immunophénotypiques :

- Expression forte et diffuse du CD30, PAX5, OCT2 et MUM1.
- Expression plus ou moins hétérogène du CD20 et du CD79a.
- Expression variable et hétérogène CD15 et du CD23.

Caractéristiques moléculaires

- Signature biologique des GZL proche des PMBL/HL avec des modifications épigénétiques distinctes.

Références

- [1] Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G, deWolf-Peeters C, Gascoyne RD, Georgii A, et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma). *Annals of Oncology* 1998; 9:31-38.
- [2] Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. IARC Press (Lyon), 2017.
- [3] Sarkozy C, Molina T, Ghesquière H, Michallet AS, Dupuis J, Damotte D, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017; 102:150–159.
- [4] Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Leval L, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102:3871-3879.
- [5] Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198:851-862.
- [6] Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, Hanson JC, Killian JK, Sun HW, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2011; 96:558-566.
- [7] Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, Kritharis A, Feldman T, Kroll A, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol* 2015; 90:778–783.

[8] Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, Hemminger J, Chang H, Kanakry JA, et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv* 2017; 1:2600–2609.

Cas n°8 – Luc XERRI (Institut Paoli Calmettes, Marseille)

Renseignements cliniques

Patient de 52 ans, antécédent d'adénocarcinome du sein en 2008. Dans la surveillance, découverte fortuite en 2013 d'une adénopathie isolée latéro-pelvienne de 30mm, modérément fixante au TEP-scanner

Diagnostic

Sarcome à cellules folliculaires dendritiques (CFD).

Commentaires

Ce cas illustre les difficultés diagnostiques du sarcome à CFD, en raison de son association avec un important infiltrat lymphoïde et sa localisation ganglionnaire, devant faire éliminer un lymphome de bas grade avec remaniements conjonctifs. En effet, la morphologie des cellules tumorales sarcomateuses peut montrer seulement de discrètes atypies ainsi qu'un agencement vaguement nodulaire rappelant celui des CFDs non tumorales. Les cellules tumorales sont les équivalents néoplasiques des CFD normales, avec des caractéristiques phénotypiques similaires [1].

Epidémiologie

Le sarcome à CFD est une prolifération néoplasique rare survenant à tout âge avec un âge moyen de 50 ans. Une proportion des cas apparaît dans le contexte d'une maladie de Castleman vasculo-hyaline, avec une phase pré-sarcomateuse sous forme d'une hyperplasie des CFDs en dehors des follicules. Une maladie de Castleman peut être associée un sarcome à CFD ou peut le précéder de plusieurs années. La localisation de la tumeur est le plus souvent extra-nodale dans 60% des cas mais peut être ganglionnaire dans 30% des cas. L'atteinte ganglionnaire est le plus souvent cervicale. Les atteintes extra-ganglionnaires touchent les amygdales, le tube digestif, les tissus mous, le médiastin, le rétropéritoine. La plupart des patients ont une maladie localisée à la présentation, sous forme d'une tumeur à croissance

lente, isolée, ne comportant pas de syndrome systémique. Des métastases pulmonaires et hépatiques sont possibles [1,2].

Description histologique

Les cellules tumorales sont fusiformes ou plus rarement ovoïdes formant des faisceaux parfois storiformes ainsi que des tourbillons ou des enroulements parfois vaguement nodulaires. Les limites cytoplasmiques sont indistinctes et les noyaux sont ovalaires ou allongés avec une chromatine fine, parfois des petits nucléoles. Les atypies cytologiques peuvent être très discrètes ou plus prononcées dans certains cas, de même que l'index mitotique. Les cellules fusiformes sont étroitement mêlées à un contingent de petits lymphocytes plus ou moins abondant [1,2].

Phénotype

Le sarcome à cellules folliculaires dendritiques est positif pour les marqueurs habituels de CFD tels que le CD21, CD35 et CD23. Une expression fréquente de CXCL13 et de la podoplanine (D2-40) est observée mais non spécifique. La clusterine est aussi souvent positive. D'autres marqueurs moins spécifiques peuvent être positifs tels que desmoplakine, vimentine, fascine, EGFR, ainsi que PDL1 et plus rarement EMA, PS100, CD68. La tumeur est généralement négative pour CD1a, lysosyme, MPO, CD34, CD3, CD79a, HMB45. Le Ki67 est souvent faible (moyenne 13%). Les marqueurs récents comme la protéine FDCSP et la serglycine semblent très spécifiques. Les lymphocytes d'accompagnements peuvent être de façon prédominante des cellules B ou T. On trouve parfois des cellules T positives pour TdT [1,2].

Génétique moléculaire

Certains cas montrent un réarrangement des gènes des immunoglobulines, ce qui constitue un piège diagnostique avec un lymphome B en cas de contingent lymphocytaire B abondant. La mutation BRAF V600E est rapportée dans de rares cas. La positivité pour la sonde EBER est retrouvée de façon exclusive au niveau d'une forme particulière splénique appelée « sarcome à CFD variant pseudo tumeur inflammatoire » [1,3].

Diagnostic différentiel

Il faut éliminer un lymphome B de bas grade dans les cas où l'architecture est vaguement nodulaire et les cellules tumorales sont peu nombreuses ou peu atypiques avec un important

infiltrat lymphocytaire B. L'absence de clone B détectable comme dans le cas présent est un argument important mais pouvant être pris en défaut dans les rares cas où un clone est présent. L'analyse morphologique attentive des cellules fusiformes permet d'éliminer l'éventualité de CFD réactionnelles/résiduelles.

Traitement

C'est le plus souvent un traitement chirurgical avec parfois une radiothérapie où une chimiothérapie adjuvante. La récurrence locale ou la diffusion métastatique surviennent dans 28 et 27 % des cas. La survie globale à 2 ans pour les formes localisées est de 80% alors qu'elle n'est que de 40% pour les formes disséminées. Certains patients développent un pemphigus paranéoplasique réfractaire avec pronostic vital engagé [4].

Références

- [1] Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. IARC Press (Lyon), 2017.
- [2] Quesada AE, Young KH, Medeiros LJ, Thakral B. Indolent T-lymphoblastic proliferation associated with low grade follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Pathology*. 2018 ;50(3):351-352
- [3] Huang W, Qiu T, Zeng L, Zheng B, Ying J, Feng X. High frequency of clonal IG and T-cell receptor gene rearrangements in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Oncotarget*. 2016;7(48):78355-78362.
- [4] Akel R, Fakhri G, Salem R, Boulos F, Habib K, Tfayli A. Paraneoplastic Pemphigus as a First Manifestation of an Intra-Abdominal Follicular Dendritic Cell Sarcoma: Rare Case and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2018;11(2):353-359.