

Histoséminaire de la Société Française de Pathologie « Apport des nouvelles techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic des lymphomes : mythe ou réalité ? ».

Carrefour de Pathologie 17 novembre 2022

Responsable de l'histoséminaire : Pr Camille Laurent

Intervenants : Pr Camille Laurent; Pr Alexandra Traverse-Glehen ; Pr Luc Xerri et Dr Charlotte Syrykh

Camille LAURENT laurent.c@chu-toulouse.fr

Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole

1 avenue Irène Joliot-Curie

31059 TOULOUSE Cedex 9

Alexandra TRAVERSE-GLEHEN alexandra.traverse-glehen@chu-lyon.fr

Chef de Service Adjoint Anatomie-pathologique

Groupement Hospitalier Sud

Hospices Civils de Lyon

165 Chem. du Grand Revoynet, 69495 Pierre-Bénite

Luc XERRI XERRIL@ipc.unicancer.fr

Département de bio-pathologie

Institut Paoli-Calmettes

232, Bd Sainte Marguerite

13273 Marseille Cedex 9

Charlotte SYRYKH Syrykh.Charlotte@iuct-oncopole.fr

Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole

1 avenue Irène Joliot-Curie

31059 TOULOUSE Cedex 9

SOMMAIRE

INTRODUCTION Pr Camille Laurent	3
1. Anomalies moléculaires ayant un intérêt diagnostique	4
1.1 Anomalies chromosomiques	4
1.2 Mutations	5
1. Altérations génétiques ayant un impact clinique	7
2.1 Impact pronostique	7
2.2 Impact dans la prise en charge thérapeutique	8
CAS N°1 Pr Alexandra Traverse-Glehen	11
CAS N°2 Pr Alexandra Traverse-Glehen	17
CAS N°3 Pr Luc Xerri	25
CAS N°4 Pr Luc Xerri	29
CAS N°5 et 6 Dr Charlotte Syrykh.....	34
Présentation cas n°5 Dr Charlotte Syrykh	34
Présentation cas n°6 Dr Charlotte Syrykh	36
Discussion des cas N°5-6 Dr Charlotte Syrykh	37
CONCLUSION Pr Camille Laurent	42

Introduction

Ces dernières années, les progrès techniques de l'immunophénotypage et les tests de génétique moléculaire ont révolutionné le diagnostic des tumeurs malignes hématopoïétiques. Parmi elles, le lymphome représente l'hémopathie maligne la plus fréquente et constitue un groupe de maladies hétérogènes avec plus de 80 sous-types individualisés notamment à l'aide de techniques complémentaires. Parmi elles, les techniques de séquençage à haut débit (regroupées sous l'acronyme NGS, pour Next generation sequencing) ont apporté d'importantes précisions sur l'origine cellulaire et l'oncogenèse des lymphomes. Les mutations récurrentes détectées par NGS font désormais partie de la carte d'identité moléculaire au même titre que les translocations impliquant par exemple un oncogène et les profils d'expression génique notamment identifiant l'origine cellulaire des cellules tumorales appelée cell of origine (COO). En parallèle du NGS, les techniques de FISH plus largement utilisées en routine permettent d'identifier les principales anomalies chromosomiques associées à certains sous types de lymphome (*MYC*, *BCL2*, *CCND1*, *BCL6*, *IRF4*, *DUSP22*, anomalie du chromosome 11q...) et parfois nécessaires au diagnostic. Les techniques de PCR multiplex avec analyse de fragments pour rechercher un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines ou du TCR sont encore couramment utilisées dans le diagnostic des lymphomes notamment en cas de difficulté diagnostique entre un lymphome et un processus réactionnel ou pour différencier un lymphome T d'un lymphome B. Ces dernières pourraient être simplifiées par des approches NGS mais dans ce cas elles nécessiteront une plateforme moléculaire ad-hoc dotée d'analyses bioinformatiques souvent complexes. Dans les nouvelles classifications des hémopathies 2022 WHO et ICC révisées selon deux groupes d'experts [1,2], certaines anomalies moléculaires révélées par des NGS et/ou FISH apparaissent désormais utiles voire nécessaires dans le diagnostic de certains lymphomes et apportent des précisions pour la prise en charge thérapeutique et/ou le suivi des patients atteints de lymphome. C'est dans ce contexte, que nous proposons dans ce symposium un bilan sur l'apport des nouvelles techniques de biologie moléculaire et particulièrement du NGS en hématopathologie. Ce symposium sera illustré par un éventail de lésions lymphomateuses ayant nécessité le recours de ces nouvelles technologies dans le but de valider une hypothèse diagnostique ou de classer correctement un sous type de lymphome. Nous discuterons également des limites de ces nouvelles technologies ou des difficultés d'interprétation, qui

impliquent une confrontation morphologique et moléculaire avant de rendre un diagnostic définitif.

1. Anomalies moléculaires ayant un intérêt diagnostique

1.1 Anomalies chromosomiques

La translocation t(14;18) (q32; q21) juxtaposant le gène *BCL2* et le locus *IGH* entraîne l'expression la protéine anti-apoptotique BCL2. Ce réarrangement du gène *BCL2* retrouvé dans 80%-90% des lymphomes folliculaires (LF) et dans 15 à 20% des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) (notamment de phénotype GC) et dans les lymphomes de haut grade (HGBCL) avec réarrangement *MYC* et *BCL2* qui par définition sont accompagnés d'un réarrangement de *MYC* (voir plus bas). Dans le cas du LF, cette anomalie peut être détectée en IHC cependant certains cas demeurent négatifs en IHC liés notamment à des mutations du gène *BCL2* modifiant les épitopes reconnus par les anticorps usuels. Il convient aussi de noter que le réarrangement de *BCL2* peut être absent dans certains cas de LF de forme classique ou conventionnels et dans certains sous types de LF tels que le LF diffus CD23+ *BCL2-R* négatif entité reconnue dans la nouvelle classification ICC [1], le LF pédiatrique ou le LF testiculaire. Dans les cas de LF *BCL2* négatif, la recherche d'un réarrangement *BCL6* et la recherche de mutations récurrentes par NGS (voir plus bas) observés dans les variants de LF peut conforter un diagnostic de LF conventionnel ou d'un variant de LF (pour revue [3]).

La translocation t(11;14)(q13;q32) entraînant une surexpression de cycline D1 retrouvée dans la plupart des lymphomes du manteau et dans quelques cas de LBDGC et de myélome. Dans le lymphome du manteau, le réarrangement de *CCND1* est également détecté par IHC montrant dans les cas réarrangés une expression forte et diffuse l'anticorps anti-cycline D1.

Dans les lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale associés aux muqueuses (MALT) on observe la t(11;18) responsable de la fusion *BIRC3-MALT1* souvent retrouvée dans les MALT gastriques ou pulmonaire, la t(14;18) entraînant la fusion *IGH-MALT1* retrouvée dans les MALT des glandes salivaires et/ou orbitaire et la t(3;14) observée dans les MALT de la thyroïde et/ou dans la cavité orbitaire. Ces réarrangements observés dans les MALT restent néanmoins peu recherchés en routine diagnostique.

Le réarrangement du proto-oncogène *MYC* retrouvé dans les lymphomes de Burkitt, dans 5% à 16% des LBDGC et par définition dans tous les cas de HGBCL avec réarrangements *MYC*

et *BCL2* associé ou non à un réarrangement *BCL6*. Dans les lymphomes de Burkitt, le partenaire est un gène des Ig alors que dans les LBDGC et HGBCL avec réarrangements *MYC* et *BCL2* associé ou non à un réarrangement *BCL6*, il peut intéresser le gène des Ig ou être non-Ig. Il convient de noter que l'IHC anti-MYC n'est pas strictement corrélée au résultat de la FISH *MYC*, ainsi la détection du réarrangement *MYC* par FISH ou autre technique de biologie moléculaire est nécessaire dans le diagnostic des lymphomes de Burkitt et des HGBCL avec réarrangements *MYC* et *BCL2* associé ou non au réarrangement *BCL6*.

Enfin, la détection d'aberrations du chromosome 11q ou d'un réarrangement du gène *IRF4* sont également nécessaires au diagnostic de deux lymphomes récemment individualisés et reconnus dans la classification WHO [2] et ICC [1]: 1) lymphome de haut grade avec aberrations 11q et 2) lymphome B à grandes cellules avec réarrangement *IRF4*.

Dans les lymphomes T, le réarrangement du gène *ALK* entraînant la surexpression *ALK* est retrouvé par définition dans tous les lymphomes anaplasiques à grandes cellules *ALK+* et mis en évidence facilement en IHC à l'aide d'un anticorps anti-*ALK*. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules *ALK-* systémiques représentent un groupe plus hétérogène de lymphomes T anaplasiques dans lequel 20-30% d'entre eux ont un réarrangement du gène *DUSP22* mis en évidence par technique FISH [4] et constituant un sous-groupe de lymphome anaplasique à grandes cellules *ALK-* dans la classification ICC [1]. Dans 8% des lymphomes anaplasiques à grandes cellules *ALK-*, on retrouve une anomalie du gène *TP63* [4]. Bien que de très rares cas concomitants aient été rapportés, les réarrangements *DUSP22* et *TP63* sont le plus souvent mutuellement exclusifs. Enfin dans les rares cas de leucémie prolymphocytaire T un réarrangement du gène *TCL1* diagnostiqué par FISH sera responsable d'une surexpression de *TCL1* pouvant être détectée par IHC. *ITK-SYK* est également retrouvé dans 20% cas des lymphomes T helper folliculaires (TFH) de sous type folliculaire T.

Dans certaines tumeurs histiocytaires, un réarrangement du gène *ALK* peut être retrouvé et dans ce cas peut être utile dans les diagnostics différentiels entre un processus histiocytaire réactionnel et une prolifération tumorale [5,6].

1.2 Mutations

Outre les modifications chromosomiques, les mutations génétiques jouent également un rôle important dans la lymphomagenèse et la détection de certains d'entre eux peut être utile en cas d'incertitude diagnostique (pour revue [7]). Par exemple, les mutations des gènes *BRAF*

V600 E/K dans les leucémies à tricholeucocytes (pouvant être suggérée en IHC à l'aide de l'anticorps anti-BRAF) et la mutation *MYD88* L265P (associée ou non à la mutation *CXCR4*) dans les lymphomes lymphoplasmocytaires/maladie de Waldenström sont considérées comme des altérations définissant la maladie mais une confrontation avec la clinique reste essentielle dans les diagnostics différentiels car ces mutations peuvent être retrouvées dans d'autres hémopathies. Cependant dans la plupart des cas, la détection d'une mutation récurrente ne permet pas d'apporter un diagnostic de certitude mais c'est plutôt le profil mutationnel global qui permettra de conforter une suspicion diagnostique et/ou de différencier deux entités proches histologiquement.

Par exemple dans les lymphomes B, les mutations *CREBBP*, *EZH2* et *KMT2D* sont plus en faveur d'un LF que d'un lymphome de la zone marginale (MZL) dans lequel on retrouve des mutations des gènes *NOTCH1/2*, *PTPRD* and *BRAF* dans les MZL ganglionnaire (NMZL) et *NFKB*, *NOTCH* et *KFL2* dans les MZL spléniques (SMZL) [8,9]. Dans les variants de FL tels que les LF diffus CD23+ *BCL2-R* négatif, le FL pédiatrique et le lymphome testiculaire, les mutations des gènes *TNFRSF14* et *STAT6* sont plus fréquentes et prépondérantes (pour revue [3]).

Les lymphomes de Burkitt et les lymphomes de haut grade avec anomalie 11q ont également un profil mutationnel distinct caractérisé par la présence de mutations des gènes *DDX3X*, *ID3* et *TCF3* dans le lymphome de Burkitt alors que dans les lymphomes B de haut grade avec anomalies 11q on retrouve des mutations des gènes *GNAI3*, *ETS1*, *BTG2* et *NFRKB*.

Dans les lymphomes T périphériques, la détection des anomalies des gènes *TET2*, *DNMT3A*, *RHOA* et *IDH2* (surtout en association) sera très en faveur du diagnostic de lymphome T folliculaire helper (TFH). A noter que la mutation *IDH2* R172 fréquemment retrouvée dans les lymphomes TFH de sous type angio-immunoblastique peut être détectée par IHC avec l'anticorps anti-IDH2. D'autres altérations moléculaires notamment impliquant la voie JAK/STAT sont retrouvées dans 15% des lymphomes anaplasiques ALK- systémiques et touche essentiellement les gènes *JAK1* et *STAT3* [4].

Les lymphomes T intestinaux développés sur entéropathie (EATL) présentent également des mutations *JAK1* et *STAT3* alors que les lymphomes T intestinaux monomorphes et épithéliotropes (MEITL) ont plutôt des mutations dans les gènes *STAT5B* et *JAK3* et ont quasiment tous des mutations du gène *SETD2* (pour revue [10]). Ce dernier est rarement observé muté dans les EATL alors que des mutations *KMT2D* et *TET2* sont présentes dans les EATL et pas dans les MEITL. Les lymphomes T hépatospléniques souvent associés à des

altérations génomiques telles que l'isochromosome 7q et trisomie 8 détectables en cytogénétique, apparaissent fréquemment mutés dans les gènes *SETD2*, *STAT5B* et *STAT3*. Les lymphomes T/NK extraganglionnaires présentent des mutations des gènes *DDX3X*, *TP53* et *KMT2D*. Enfin Les leucémies à grands lymphocytes granuleux T (T-LGL) sont associées à des mutations *STAT3* et *STAT5B*.

Les tumeurs histiocytaires présentent également des mutations récurrentes de gènes impliqués dans la voie des MAPK et moins fréquemment dans voies PI3K/AKT [5,6]. Des mutations de *BRAF* V600E sont également retrouvés dans les histiocytoses langerhansienne et la maladie d'Erdheim chester. Les sarcomes des cellules folliculaires dendritiques montrent elles des mutations dans les gènes *CDKN2A*, *NKBIA*, *TP53* et *BIRC3* rarement *BRAF* [5,6].

2. Anomalies moléculaires ayant un impact clinique

2.1 Impact pronostique

La détection d'anomalies moléculaires ou de profils moléculaires dans les lymphomes permet également de mieux stratifier le risque (pour revue [7]). A titre d'exemple, les mutations du gène *TP53* sont associées à un pronostic défavorable dans de nombreux cancers incluant les lymphomes et leur détection peuvent avoir un impact dans la prise en charge de certains lymphomes tels que les lymphomes du manteau et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) dans laquelle *TP53* muté ou del 17 p fait partie intégrante de la stratification des patients LLC en sous-groupes pronostiques. Il s'y associe d'autres mutations grevant le pronostic de la LLC telle que del(11q) */*ATM*, la trisomie 12, un caryotype complexe et la del(13q) mais également des mutations de gènes *BIRC3*, *NOTCH1* et *SF3B1*. Dans les LBDGC, l'identification de profils génétiques a permis d'identifier des sous-types moléculaires distincts de lymphomes ayant un impact pronostique. Ces sous types moléculaires de LBDGC ont été initialement basés sur le profil transcriptomique de la cellule B d'origine (COO) définissant d'une part les LBDGC de type cellule B activée (ABC ou non centre germinatif GC), rappelant le profil d'expression des cellules B activées du sang périphérique, et d'autre part les LBDGC de type GC, ayant les caractéristiques des cellules B du GC [11]. Cette hiérarchisation des LBDGC en GC et ABC/non GC est cependant couramment définie en IHC en s'aidant l'algorithme de HANS mais reste imparfaite en IHC comparativement aux techniques moléculaires. De fait, de nouvelles techniques moléculaires telles que Nanostring ou RT-MPLA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) se sont rapidement

développées et permettent de déterminer le COO des LBDGC sur ARN extrait à partir de biopsies de tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE). Toutefois la valeur pronostique du COO dans les LBDGC reste incertaine et semble plus faible que la présence de certaines altérations moléculaires telles que les réarrangements de gènes *MYC* et *BCL2* ou encore la surexpression d'une signature double hit [12], tous deux étant associés à un pronostic plus péjoratif. Plus récemment, des méthodes de classification moléculaires intégrant le COO, le profil d'expression génique, les mutations et les réarrangements de gènes ou autres anomalies cytogénétiques ont permis de subclassifier les LBDGC en au moins 6 sous types génétiquement distincts [13]. Schmitz et al. [14] ont identifié quatre sous-types génétiques, appelés MCD (co-occurrence de *MYD88* p.L265P et de mutations CD79B), BN2 (fusions *BCL6* et mutations *NOTCH2*), N1 (mutations *NOTCH1*) et EZB (mutations *EZH2* et translocations *BCL2*), les sous-types MCD et N1 étant de plus mauvais pronostic. De la même manière, Chapuy et al. [15] ont identifié d'autres sous-types: les LBDGC ABC à faible risque d'origine extrafolliculaire/zone marginale; 2 sous types de DLBCL GC C3 et C4 ayant des pronostics distincts; et un sous-groupe ABC ayant une inactivation biallélique de *TP53* et une perte de *CDKN2A*. Enfin, Wright et al. [16] ont identifié deux groupes supplémentaires au *classifieur* de Schmitz et al. [14]: A53 avec inactivation de *TP53* et ST2 comprenant des mutations récurrentes dans les gènes *TET2*, *P2RY8* et *SGK1*.

2.2 Impact dans la prise en charge thérapeutique

La détection de certaines anomalies moléculaires peut dans certains cas améliorer la prise en charge thérapeutique des patients (pour revue [7]). A titre d'exemple dans la LLC, le statut mutationnel des gènes des immunoglobulines et/ou la présence mutation *TP53/del(17p)* entraîne une moins bonne réponse à la chimiothérapie. Dans ces cas-là une alternative thérapeutique pourrait être un traitement par venetoclax, un inhibiteur de BCL2, et/ou des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), comme l'ibrutinib. Les inhibiteurs de BTK sont également très efficaces dans le traitement des lymphomes lymphoplasmocytaires/Waldenström porteurs de la mutation *MYD88* L265P mais sont moins efficaces lorsqu'il existe une mutation *CXCR4* concomitante. Les LBDGC de sous-types génétiques N1 et MCD seraient également plus sensibles aux inhibiteurs de BTK. Les FL porteurs de la mutation *EZH2* en rechute peuvent bénéficier du traitement par inhibiteurs d'*EZH2*. Enfin les lymphomes ou tumeurs histiocytaires porteurs du réarrangement *ALK* ou

BRAF peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteurs de ALK ou de BRAF. La recherche d'anomalies moléculaires permet également d'identifier certains mécanismes de résistance, notamment ceux liés aux thérapies ciblées comme l'ibrutinib ou le venetoclax. La détection de ces anomalies (ex mutation du site de liaison ou de *PLCγ2* pour ibrutinib et mutation de *BCL2*) entraîne des résistances au traitement. La liste est non exhaustive mais permet de donner un aperçu de la nécessité développer ces approches moléculaires en pathologie lymphomateuse notamment avec le déploiement des thérapies ciblées.

Références

- [1] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140:1229–53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.
- [2] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [3] Laurent C, Cook JR, Yoshino T, Quintanilla-Martinez L, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma and marginal zone lymphoma: how many diseases? *Virchows Arch* 2022 (in press).
- [4] Feldman AL, Laurent C, Narbaitz M, Nakamura S, Chan WC, de Leval L, et al. Classification and diagnostic evaluation of nodal T- and NK-cell lymphomas. *Virchows Arch* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03412-6>.
- [5] Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200–28. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
- [7] de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, Campo E, Davies AJ, Dogan A, et al. Genomic Profiling for Clinical Decision Making in Lymphoid Neoplasms. *Blood* 2022;140:1229–53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015854>.
- [8] Spina V, Khiabani H, Messina M, Monti S, Cascione L, Bruscaggini A, et al. The genetics of nodal marginal zone lymphoma. *Blood* 2016;128:1362–73. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-696757>.

- [9] Bonfiglio F, Brusca A, Guidetti F, Terzi di Bergamo L, Faderl M, Spina V, et al. Genetic and phenotypic attributes of splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2022;139:732–47. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012386>.
- [10] de Leval L, Feldman AL, Pileri S, Nakamura S, Gaulard P. Extranodal T- and NK-cell lymphomas. *Virchows Arch* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03434-0>.
- [11] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503–11. <https://doi.org/10.1038/35000501>.
- [12] Ennishi D, Jiang A, Boyle M, Collinge B, Grande BM, Ben-Neriah S, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:190–201. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01583>.
- [13] Morin RD, Arthur SE, Hodson DJ. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol* 2022;196:814–29. <https://doi.org/10.1111/bjh.17811>.
- [14] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1396–407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801445>.
- [15] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018;24:679–90. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8>.
- [16] Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell* 2020;37:551-568.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.015>.

Cas n°1 - Alexandra Traverse-Glehen et Marie Donzel (Service de Pathologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon)

Renseignements cliniques

Femme de 21 ans. Adénopathie cervicale isolée de 10 cm.

Diagnostic

Lymphome B de haut grade / à grandes cellules avec aberration 11q (HGBL-11q).

Description histologique

Sur la biopsie, l'architecture du parenchyme ganglionnaire est remaniée avec une infiltration diffuse de cellules de taille moyenne à grande, nucléolées, avec un aspect en ciel étoilé. L'étude immunohistochimique montre que ces cellules expriment le CD20 de façon diffuse et intense. Elles expriment les marqueurs centrofolliculaires (CD10+, BCL6+, MUM1+), mais pas BCL2. L'index de prolifération Ki67 est évalué à environ 90%. CMYC est positif dans environ 30% des cellules, avec une intensité faible à modérée. Par technique d'hybridation in situ, il n'y a pas de surexpression des ARN EBERS.

Analyses moléculaires

Les analyses par FISH ne retrouvent pas de réarrangement de *CMYC*, ni *BCL2*, ni *BCL6*, mais une anomalie en 11q (gains proximaux et perte télomérique).

Commentaire

Ce cas illustre une nouvelle entité appelée lymphome B de haut grade avec aberration 11q (HGBL-11q) selon la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2022 [1], ou lymphome B à grandes cellules avec aberration 11q (LBCL-11q), selon la classification ICC (International Consensus Classification) 2022 [2]. Le lymphome B de haut grade avec aberration 11q (HGBL-11q) était dénommé lymphome « Burkitt-like » avec aberration 11q dans la classification OMS 2016 [4]. Il reste une entité provisoire de la classification ICC [2].

Il s'agit d'un lymphome pouvant présenter différents aspects histologiques, allant du lymphome de Burkitt au lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL). En immunohistochimie, cette entité présente un phénotype centro-germinatif, avec une

surexpression variable de CMYC, et une absence de surexpression de BCL2 dans la plupart des cas. Les techniques moléculaires (FISH ou CGH-Array...) mettent en évidence des anomalies du bras long du chromosome 11, caractérisées par des gains proximaux associés à une perte télomérique [3], sans réarrangement de *MYC* associé. Il est important d'utiliser une sonde de fusion *IGH:MYC*, ou de contrôler les résultats négatifs en break-apart avec cette dernière.

Epidémiologie

La présentation clinique est variable. L'âge moyen des patients s'étend de 8 à 80 ans selon les études [5,6], et il semble exister une discrète prédominance masculine [5]. La présentation « classique » consiste en une masse/adénopathie isolée, de localisation cervicale [5]. Néanmoins, certains cas ont également été rapportés dans des localisations extra-ganglionnaires, en particulier au niveau abdominal, au niveau de l'appendice [5], de l'omentum [5], du colon [7], du foie [8], ou au niveau splénique [9].

En l'état actuel des connaissances, ces lymphomes sont décrits comme étant peu agressifs. L'essentiel des cas publiés étaient de stade I à II au diagnostic selon le Système International de Stadification des Lymphomes Non Hodgkiniens de l'Enfant (IPNHLSS), et la plupart des patients ont obtenu une réponse complète après chimiothérapie [5]. Néanmoins, des cas de HGBL-11q avec un comportement agressif cliniquement commencent à être décrits dans la littérature [10].

Description histologique

L'aspect histologique peut varier. Dans la plupart des cas, l'aspect est celui d'un lymphome de haut grade, avec une morphologie intermédiaire avec un lymphome de Burkitt, ou une morphologie blastoïde. Il a également été décrit des cas avec une morphologie très évocatrice de lymphome de Burkitt, et des cas avec une morphologie de DLBCL [1,5]. L'aspect en ciel étoilé est inconstant (environ 50% des cas) [5]. Lorsqu'il est présent, la présence de « gros » débris apoptotiques dans les macrophages est décrite [6]. Il est également décrit de rares cas avec une architecture vaguement nodulaire [5].

Phénotype

En immunohistochimie, ils sont de phénotype centro-germinatifs, sans expression de BCL2 [1]. Dans la littérature, les aspects morphologiques et phénotypiques soulignent une certaine

hétérogénéité au sein de cette entité. En effet, deux principales cohortes de HGBL-11q sont actuellement publiées, celle de Gonzalez-Farre et al. et celle de Horn et al., avec respectivement 11 et 17 cas [4,5]. Dans ces deux études, l'ensemble des cas de HBCL-11q présente effectivement un phénotype centro-germinatif, avec une expression du CD10 et de BCL6 mais pas de MUM1 [5,6]. LMO2, un marqueur centro-germinatif habituellement positif dans les DLBCL-GC, mais pas dans les lymphomes de Burkitt, est positif dans moins de la moitié (45%) des cas [5]. CMYC est surexprimé dans 35-45% des cas. Lorsqu'il est surexprimé, l'expression de CMYC est en générale partielle et/ou d'intensité modérée [5,6]. BCL2 est surexprimé dans 9-12% des cas [5,6]. Il n'y a pas d'association à l'EBV décrite. L'index de prolifération avec le Ki67 est bien sûr très élevé (> 90%).

Techniques moléculaires

Les techniques de FISH doivent mettre en évidence un pattern particulier d'aberration du chromosome 11q caractérisé par des gains proximaux (11q23.2-q23.3) et des pertes télomériques de 11q24.1-qter. L'absence de réarrangement de *MYC* (en utilisant une sonde break-apart et/ou une sonde de fusion *IGH:MYC*) est indispensable au diagnostic, de même que l'absence de réarrangement de *BCL2* ou *BCL6*.

Selon les données actuelles de la littérature, les HGBL-11q présenteraient un profil mutationnel similaire aux DLBCL-GC, avec des variants pathogéniques de *BTG2*, *DDX3X*, *ETS1*, *EP300*, ou *GNAI3* [5]. D'après Wagener et al., les variants pathogéniques les plus fréquents dans ces entités seraient les variants de *GNAI3* et *TTN* [11]. Les mutations typiques des BL, en particulier *MYC*, *ID3*, *TCF3* ou *CCND3*, ne sont pas décrites dans ces entités [5,11].

Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel à éliminer devant un HGBL-11q est le lymphome de Burkitt, car la prise en charge thérapeutique est différente. Il est primordial d'avoir éliminé formellement ce diagnostic à l'aide d'une technique de FISH *MYC* (break-apart ou/et dans l'idéal *IGH:MYC*). En effet, la FISH break-apart seule peut méconnaître des réarrangements cryptiques de *MYC*, et donc être responsable de résultats faussement négatifs [12,13]. Par ailleurs, ce diagnostic ne doit pas être porté en excès. En effet, certaines aberrations 11q peuvent également survenir secondairement dans certaines entités, en particulier dans des lymphomes de Burkitt *MYC*-réarrangés [6] ou des HGBL, NOS [14].

Le second diagnostic différentiel est le lymphome de haut grade « double hit » ou « triple hit » [4], renommé dans les nouvelles classifications. En effet, le lymphome B de haut grade avec réarrangement de *MYC* et *BCL2* est maintenant appelé lymphome B de haut grade avec réarrangement *MYC/BCL2* [1,2]. Le lymphome B de haut grade avec réarrangement de *MYC* et *BCL6* appelée lymphome B de haut grade avec réarrangement *MYC/BCL6* est une entité provisoire dans la classification ICC [2] et a été supprimé de la classification OMS 2022 (il devient un lymphome diffus à grandes cellules B, sans autre spécificité) [1]. Ces entités posent finalement assez peu de problème de diagnostic différentiel avec les HGBL-11q, compte tenu de la présence de réarrangements de *MYC* et *BCL2*, et/ou *BCL6*.

En l'absence de réarrangement de *MYC*, *BCL2*, *BCL6* et 11q, on en restera au diagnostic de lymphome B de haut grade, sans autre spécificité (HGBL-NOS).

La réalisation d'une FISH 11q n'est donc recommandée qu'après avoir éliminé ces diagnostics différentiels, via les techniques de FISH appropriées.

Traitement

Le traitement de ces entités n'est actuellement peu ou pas codifié. Certaines équipes traitent ces patients selon des protocoles pédiatriques, d'autres selon des protocoles adultes [5]. Certaines les traitent par analogie aux lymphomes de Burkitt, d'autre par analogie aux lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL)[5]. Cette absence de consensus sur le traitement est en partie liée au nombre limité de cas décrits. Une meilleure connaissance de ces entités pourrait permettre d'en définir le pronostic, et, par conséquent, le traitement le plus adapté.

Points à retenir

- HGBL-11q est un lymphome B de haut grade récemment individualisé dans les deux nouvelles classifications ICC et WHO.
- Y penser devant une morphologie de lymphome B à grandes cellules agressives, Burkitt like ou blastoïde sans réarrangement de *CMYC*, indication de réaliser une FISH 11q dans ces cas
- Le diagnostic HGBL-11q repose sur la présence d'anomalie du chromosome avec perte 11q24 et gains 11q 23 couramment identifiée par techniques de FISH

- Son principal diagnostic différentiel est le lymphome de Burkitt avec lequel il partage la morphologie mais a un profil mutationnel distinct et des translocations différentes.

Références

- [1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [2] International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data | *Blood* | American Society of Hematology n.d. <https://ashpublications.org/blood/article/140/11/1200/485730/International-Consensus-Classification-of-Myeloid> (accessed October 25, 2022).
- [3] Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R, Kreuz M, Kohler CW, Richter J, et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood* 2014;123:1187–98. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-507996>.
- [4] Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133:1703–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>.
- [5] Gonzalez-Farre B, Ramis-Zaldivar JE, Salmeron-Villalobos J, Balagué O, Celis V, Verdu-Amoros J, et al. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a germinal center-derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma. *Haematologica* 2019;104:1822–9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.207928>.
- [6] Horn H, Kalmbach S, Wagener R, Staiger AM, Hüttl K, Mottok A, et al. A Diagnostic Approach to the Identification of Burkitt-like Lymphoma With 11q Aberration in Aggressive B-Cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2021;45:356–64. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001613>.
- [7] Murakami M, Muto M, Nakagawa S, Kedoin C, Matsui M, Sugita K, et al. Successful laparoscopy-assisted en bloc resection of bulky omental malignant lymphoma involving the ascending colon and multiple lymph node metastases: Report of a technically demanding case in a pediatric patient. *Asian J Endosc Surg* 2022;15:836–40. <https://doi.org/10.1111/ases.13081>.
- [8] Yang H-J, Wang Z-M. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration confirmed by needle biopsy of the liver: A case report. *World J Clin Cases* 2022;10:9470–7. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i26.9470>.
- [9] Okwan-Duodu D, Huang Q. Primary splenic Burkitt-like lymphoma with 11q aberration. *Blood* 2021;138:1642–1642. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012824>.
- [10] de Nattes T, Camus V, François A, Dallet G, Ferrand C, Guerrot D, et al. Kidney Transplant T Cell-Mediated Rejection Occurring After Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for Refractory Aggressive Burkitt-like Lymphoma With 11q Aberration: A Case Report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2022;79:760–4. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.012>.

- [11] Wagener R, Seufert J, Raimondi F, Bens S, Kleinheinz K, Nagel I, et al. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood* 2019;133:962–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-864025>.
- [12] May PC, Foot N, Dunn R, Geoghegan H, Neat MJ. Detection of cryptic and variant IGH-MYC rearrangements in high-grade non-Hodgkin's lymphoma by fluorescence in situ hybridization: implications for cytogenetic testing. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;198:71–5. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2009.12.010>.
- [13] Woroniecka R, Rymkiewicz G, Szafron LM, Blachnio K, Szafron LA, Bystydziński Z, et al. Cryptic MYC insertions in Burkitt lymphoma: New data and a review of the literature. *PLoS One* 2022;17:e0263980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263980>.
- [14] Grygalewicz B, Woroniecka R, Rymkiewicz G, Rygiel J, Borkowska K, Kotyl A, et al. The 11q-Gain/Loss Aberration Occurs Recurrently in MYC-Negative Burkitt-like Lymphoma With 11q Aberration, as Well as MYC-Positive Burkitt Lymphoma and MYC-Positive High-Grade B-Cell Lymphoma, NOS. *Am J Clin Pathol* 2018;149:17–28. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx139>.

Cas n°2 - Alexandra Traverse-Glehen et Marie Donzel (Service de Pathologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon)

Renseignements cliniques

Homme de 55 ans. Adénopathie spinale droite de 2 cm douloureuse, découverte sur une symptomatologie de toux et dyspnée avec augmentation des LDH. Les examens radiologiques en particuliers le scanner mettent en évidence une masse médiastinale antérieure associée de 5 cm. Biopsie exérèse ganglionnaire diagnostique de l'adénopathie cervicale.

Diagnostic

Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (PMBL)

Description

A l'examen microscopique sur la coloration standard, l'architecture ganglionnaire est effacée par une prolifération tumorale diffuse de cellules moyennes à grandes, à noyaux irréguliers, à cytoplasme clarifié et d'aspect parfois Hodgkin like. Il s'y associe quelques remaniements fibreux mais pas d'aspect évident de fibrose réticulaire ou d'encorbellement. Ces grandes cellules expriment le CD20, le CD30 de façon intense et diffuse et le CD23, mais pas le CD15. Il n'y a pas d'expression des marqueurs plasmocytaires CD138 et CD38. Il existe une expression de BCL6 et MUM1 mais pas du CD10 et une surexpression de BCL2. Il n'y a pas d'expression des marqueurs T (CD3, CD5, CD7, CD2, CD4, CD8). CMYC est exprimé sur environ 50% des cellules tumorales. Par technique d'hybridation in situ, il n'y a pas de surexpression des ARN EBERS. La technique de FISH sur coupe en paraffine montre la présence d'un réarrangement de *CTIIA*. La technique de RTMPLA et le NGS retrouvent un profil moléculaire de type PMBL.

Commentaire

Cette observation illustre l'intérêt des analyses moléculaires pour préciser la nature primitive médiastinale de ce lymphome B à grandes cellules, nécessaire pour adapter la thérapeutique (DLBCL/PMBL) et d'illustrer les difficultés du diagnostic différentiel au niveau médiastinal entre les lymphomes B à grandes cellules primitifs du médiastin (PMBL, primitif mediastinal B cell Lymphoma), les lymphomes diffus à grandes cellules B, les lymphomes frontières, de

«la zone grise» (MGZL, mediastinal grey zone lymphoma), et les lymphomes de Hodgkin classiques (cHL, classical Hodgkin lymphoma) [1,2].

Epidémiologie

Le PMBL est une entité rare représentant environ 2-3% des lymphomes non hodgkiniens [3], dont la cellule d'origine est un lymphocyte B de la médullaire thymique [3]. Il survient préférentiellement chez les adultes jeunes (20-40 ans), avec une prédominance féminine [2,3]. Environ 80 % des cas sont de stade I-II (Ann Arbor) au diagnostic [4] et se présentent sous forme d'une masse médiastinale antérieure, souvent de grande taille (supérieure à 10 cm, « bulky ») dans plus de 70% des cas [3]. Les patients présentent des signes B (fièvre, sueurs profuses, amaigrissement) dans 20-30% des cas, ainsi que des signes cliniques en lien direct avec l'effet de masse médiastinale (syndrome cave supérieur, épanchement pleural et/ou péricardique...). Un envahissement des structures adjacentes (plèvre, poumons, péricarde) et des ganglions cervicaux et/ou sus-claviculaires est fréquemment associé. A contrario, l'envahissement des ganglions à distance, la présence d'une phase circulante, ainsi que l'envahissement médullaire sont rares et doivent faire remettre en cause le diagnostic de PMBL. En cas de maladie avancée ou réfractaire, la dissémination extra-ganglionnaire à distance est possible.

Description histologique

Histologiquement, on observe une prolifération d'architecture diffuse ou parfois vaguement nodulaire sur un fond fibreux. Ce dernier est responsable d'artéfacts d'écrasement cellulaire, voire un aspect parfois presque fusiforme des cellules lymphomateuses. Celles-ci sont de taille moyenne à grande, avec un cytoplasme modéré ou abondant, une chromatine claire et des noyaux assez peu nucléolés. Il s'en détache des cellules « Hodgkin like », voire de véritable cellule de Reed Sternberg. Les mitoses sont nombreuses, parfois associées à des images d'apoptose, voire à des plages de nécrose. Il s'y associe un infiltrat polymorphe constitué de petits lymphocytes T réactionnels, d'histiocytes, et parfois de plasmocytes et/ou de polynucléaires éosinophiles. Dans les localisations thymiques, les corpuscules de Hassall sont parfois visibles.

Phénotype

Sur le plan immunohistochimique, les cellules lymphomateuses expriment les marqueurs B (CD20, CD19, CD79a, PAX5, OCT2). Elles sont de phénotype non centro-germinatif, avec une expression de MUM1 et/ou de BCL6 (dans 70 % des cas), mais pas du CD10. Le marquage avec ce dernier est parfois difficile à analyser compte tenu des remaniements fibreux, et on peut s'aider de marqueurs centro-germinatifs nucléaires (LMO2, MEF2B), qui seront négatifs. Il existe une expression de BCL2 dans 55-80% des cas [5]. Une surexpression de C-MYC en immunohistochimie peut s'observer dans environ 30% des cas [3,6]. Une expression du CD30 est observée dans environ 75 % des cas, en général partielle, avec une intensité faible à modérée. Le CD15 est négatif. Le CD23 est exprimé par les cellules lymphomateuses dans 70 % des cas. La positivité de MAL (Myelin and lymphocyte protein) est décrite comme spécifique des PMBL [7], mais cet anticorps est également positif dans les lymphomes de Hodgkin. Ces lymphomes ne sont pas associés à l'EBV, bien que d'exceptionnels cas aient été décrits, et la présence de nombreuses cellules EBV+ au sein de l'infiltrat doit faire remettre en cause le diagnostic [8]. L'index de prolifération avec le Ki-67 est généralement élevé, supérieur à 75 %.

Techniques moléculaires

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) peut permettre d'obtenir des résultats rapides permettant d'orienter le diagnostic. En effet, les PMBL ne présentent classiquement pas de réarrangement *BCL2* ou *BCL6* [9], ni de *MYC*, bien que de rares cas de PMBL « double hit » aient été décrits [10]. A l'inverse, un réarrangement du locus 16p13.13 impliquant le gène *CIITA* (MHC class II transactivator) est présent dans environ 35% des cas de PMBL [3,11]. Ce réarrangement peut être retrouvé dans les lymphomes de Hodgkin classique à hauteur de 15% [3], mais pas dans les lymphomes diffus à grandes cellules.

Le profil moléculaire de cette entité est lié à son origine cellulaire. En effet, les études suggèrent que les PMBL, les cHL et les formes « frontières » seraient issues de la même cellule d'origine, un lymphocyte B thymique [8,12] expliquant en partie pourquoi ces entités peuvent rechuter sous ces différentes formes [13]. Les principaux gènes mutés dans les PMBL sont : *SOCS1* (60 %), *STAT6* (45 %), *XPO1* (30 %) et *PTPNI* (20 %), menant à une activation constitutive de la voie JAK/STAT [3,5,14]. Il s'y associe des mutations aboutissant à une activation de la voie NF-κB, telles que *TNFAIP3/A20* (30-60 %), *ITPKB* (40-50%), *NFKBIE* (30%), *IL4R* (30 %), *NFKB2* (10%) ou *IKBKB* (10%) [5]. Des mutations dans des gènes

impliqués dans la signalisation de l'interféron ont également été décrites telles que *IRF2BP2* (22%), *IRF8* (12%), *IRF4* (11%) et *CISH* (10%), ainsi que des mutations impliquées dans l'échappement immunitaire, telles que *B2M* (45%), *CIITA* et *CD58* (20%) [3,15]. Enfin, une autre anomalie fréquemment retrouvée est l'amplification du locus 9p24.14 incluant les gènes *JAK2*, *PDL15* ou *PDL2* concernant jusqu'à 70 % des PMBL, mais également retrouvée dans les cHL [3].

Diagnostiques différentiels

Si les données morphologiques et immunohistochimiques permettent d'évoquer le diagnostic de PMBL, elles ne permettent souvent pas de poser ce diagnostic de manière formelle, et de le différencier, en particulier des cHL ou des lymphomes diffus à grandes cellules B, sans autre spécificité (DLBCL-NOS). Un important travail de démembrement de ces entités a été effectué, notamment à l'aide de techniques moléculaires, tel que le profil d'expression génique (GEP) ou le séquençage de nouvelle génération (NGS), permettant d'individualiser chaque entité du spectre cHL/GZL/PMBL.

Face à un PMBL sur un prélèvement histologique, les principaux diagnostics différentiels sont donc les cHL, les MGZL et les DLBCL NOS. En l'absence de renseignements cliniques, ou dans les cas difficiles, les techniques moléculaires peuvent aider pour classer les lymphomes, au diagnostic, dans l'une de ces catégories.

Dans le cas présenté ici, les diagnostics différentiels discutés étaient le DLBCL NOS et le MGZL, qui entraînent des prises en charge et des traitements différents. Au sein même des MGZL, il a été individualisé deux entités distinctes ; les lymphomes thymiques, à rapprocher des PMBL (PMBL-like-MGZL), et les lymphomes non-thymiques, plus proches des DLBCL (DLBCL-like-MGZL). Les seules données morphologiques et immunohistochimiques sont souvent insuffisantes pour classer définitivement un lymphome en PMBL (expression du CD30 et du CD23 possible dans les DLBCL et les MGZL). D'autre part les biopsies médiastinales sont souvent le siège d'artéfacts d'électrocoagulation et d'écrasement, rendant difficile l'analyse morphologique précise. Les données cliniques sont importantes pour orienter le diagnostic, l'absence d'atteinte ganglionnaire à distance et l'absence d'envahissement médullaire sont des arguments cliniques en faveur du diagnostic de PMBL plutôt que celui de DLBCL avec atteinte médiastinale secondaire. Mais ce sont essentiellement les techniques moléculaires qui permettront de différencier formellement ces entités. Ainsi, les PMBL seront caractérisés par des variants pathogéniques de *SOCS1*, *B2M*,

TNFAIP3, *GNAI3*, *LRRN3* ou *NFKBIA* et/ou un réarrangement de *CIITA* en FISH [16]. Au contraire, les DLCBL présenteront un profil mutationnel distinct, enrichi en mutations de *TP53*, *BCL2*, ou *BIRC6*, et sans les mutations précédemment décrites, et avec un réarrangement de *MYC*, *BCL2* et/ou *BCL6* en FISH dans certains cas.

Par ailleurs, dans les cas où la question du diagnostic différentiel entre PMBL et cHL se pose, les arguments devant faire privilégier le diagnostic de cHL plutôt que le diagnostic de PMBL sont : la présence de cellules de Reed Sternberg de phénotype classique (CD30 +, CD15 +, et CD20 -), un fond polymorphe riche en polynucléaires éosinophiles et une architecture scléronodulaire. À l'inverse, la présence de cellules de Hodgkin dispersées sur un infiltrat lymphocytaire constitué de grandes cellules B (CD20 +, CD79A +, ...), d'architecture plutôt diffuse et sur un fond globalement scléreux fait privilégier le diagnostic de PMBL. Les formes intermédiaires (présence de cellules « Hodgkin-like » de phénotype B CD20+ avec un marquage intense et diffus sur l'ensemble des cellules tumorales, et une expression du CD30 +/- du CD15, sur un fond peu inflammatoire) fera porter le diagnostic de cHL-like-MGZL. A contrario, les éléments devant faire privilégier le diagnostic de PMBL-like-MGZL plutôt que celui de PMBL sont ; la présence d'un infiltrat lymphocytaire constitué de grandes cellules assez pléomorphes, avec un phénotype CD20 +++ CD30 +^{intense et diffus} CD15 +/-, CD20+++ CD15 +^{intense et diffus} CD30 +/-, ou CD20 – CD79A + CD30 + CD15 +). Sur le plan moléculaire, ces deux entités présentent des similitudes [14,16]. La présence d'un réarrangement de *CIITA* en hybridation in situ est retrouvée dans 38% des PMBL, mais également dans 15% des cHL [17]. En NGS, les mutations les plus fréquentes dans les cHL sont ; *SOCS1* (59%), *TNFAIP3* (36%), *STAT6* (32%), *B2M* (26%), *PTPN1* (20 %), *GNAI3* (24%), *NFKBIE* (15%), *XPO1* (18%) et *TP53* (9-17%) [14,18,19].

Traitement

Bien qu'il n'existe pas de traitement standardisé de manière internationale, la plupart des centres utilisent un protocole associant du rituximab et des anthracyclines en première ligne [20]. Le EPOCH-R à dose ajustée (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, rituximab) et le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) sont les principales combinaisons de chimiothérapies utilisées dans le monde, parfois associés à une radiothérapie [20,21]. Les taux de réponse complète semblent plus élevés avec le DA-R-EPOCH, avec des taux de survie exceptionnels sans radiothérapie atteignant 93 % à 5 ans dans certaines études, mais au prix d'une plus grande toxicité liée au

traitement [22,23]. Chez l'enfant et l'adolescent, ce protocole semble légèrement moins efficace que chez les adultes, et certains auteurs recommandent l'utilisation préférentielle des protocoles pédiatriques standards de type Lymphomes Malins B (LMB) [24–26]. Chez les patients réfractaires ou en rechute, les possibilités thérapeutiques, en dehors d'essais cliniques, sont peu nombreuses et peu efficaces. L'allogreffe de cellules souches est une option controversée [23,27]. Le pembrolizumab, un anti-PD1, a montré des résultats intéressants en monothérapie ou associé à un anti-CD30 tel que le brentuximab vedotin [23]. Plus récemment, la thérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR T-cell) anti-CD19 a été admise comme étant également une stratégie efficace chez ces patients [5,23].

Le développement des connaissances des PMBL sur le plan moléculaire a permis d'individualiser cette entité, auparavant classée au sein des lymphomes à grandes cellules B (DLBCL), et d'en adapter le traitement et par conséquent d'en améliorer le pronostic. La survie à 5 ans dans ces pathologies est actuellement de 90 à 95%, contre 60-65% pour les DLBL [5]. Il est donc important d'individualiser cette entité au diagnostic, et les données moléculaires sont souvent une aide précieuse au diagnostic.

Points à retenir

- PMBL est un lymphome B à grandes cellules de localisation médiastinale.
- Ses principaux diagnostics différentiels sont les DLBCL NOS, cHL et MGZL
- Le profil moléculaire détecté en NGS et/ou RTMLPA/nanostring peut être utile au diagnostic différentiel avec les DLBCL NOS et cHL.
- MGZL est une forme frontière qui partage l'aspect morphologique, le profil moléculaire et le phénotype des PMBL et cHL, et qui est défini par un spectre morphologique. Ces aspects retrouvés en dehors du médiastin restent classés en DLBCL NOS dans les nouvelles classifications.

Références

- [1] International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data | Blood | American Society of Hematology n.d.

- <https://ashpublications.org/blood/article/140/11/1200/485730/International-Consensus-Classification-of-Myeloid> (accessed October 25, 2022).
- [2] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
 - [3] Caranfil E, Isnard P, Bruneau J, Brière J, Molina TJ. Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin. *Rev Francoph Lab* 2021;2021:57–63. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30395-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30395-6).
 - [4] Griffin GK, Rodig SJ. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-cell Lymphoma. In: Molina TJ, editor. *Hematopathology*, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 426–30. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95309-0_3813.
 - [5] Ahmed Z, Afridi SS, Shahid Z, Zamani Z, Rehman S, Aiman W, et al. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A 2021 Update on Genetics, Diagnosis, and Novel Therapeutics. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021:S2152265021002421. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.06.012>.
 - [6] Li KD, Miles R, Tripp SR, Glenn MJ, Perkins SL, Salama M. Clinicopathologic evaluation of MYC expression in primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2015;143:598–604. <https://doi.org/10.1309/AJCPKUG0UQO0HMDJ>.
 - [7] Gentry M, Bodo J, Durkin L, Hsi ED. Performance of a Commercially Available MAL Antibody in the Diagnosis of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41:189–94. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000771>.
 - [8] Sarkozy C, Chong L, Takata K, Chavez EA, Miyata-Takata T, Duns G, et al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:2523–35. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001923>.
 - [9] Jiang Y, Mo W, Miao Y, Liang Y, Li Y, Zhang R. Primary mediastinal large B cell lymphoma with coexisting aberrations of C-MYC and BCL-2: a case report and literature review. *Med Mol Morphol* 2020;53:124–9. <https://doi.org/10.1007/s00795-019-00237-2>.
 - [10] Ocal JL, Feldman AL, Greipp PT, Rimsza LM. Mediastinal B-cell lymphoma with MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements. *J Hematop* 2022;15:151–5. <https://doi.org/10.1007/s12308-022-00505-8>.
 - [11] Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associated with Diminished MHC Class II Expression | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.008>.
 - [12] Kritharis A, Pilichowska M, Evens AM. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174:345–50. <https://doi.org/10.1111/bjh.14174>.
 - [13] Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood* 2015;125:33–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-575092>.
 - [14] Gunawardana J, Chan FC, Telenius A, Woolcock B, Kridel R, Tan KL, et al. Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat Genet* 2014;46:329–35. <https://doi.org/10.1038/ng.2900>.
 - [15] Mottok A, Wright G, Rosenwald A, Ott G, Ramsower C, Campo E, et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood* 2018;132:2401–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-851154>.
 - [16] Sarkozy C, Hung SS, Chavez EA, Duns G, Takata K, Chong LC, et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. *Blood* 2021;137:1765–76. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007507>.

- [17] Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, Rui L, Kawahara M, Farinha P, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature* 2011;471:377–81. <https://doi.org/10.1038/nature09754>.
- [18] Brune MM, Juskevicius D, Haslbauer J, Dirnhofer S, Tzankov A. Genomic Landscape of Hodgkin Lymphoma. *Cancers* 2021;13:682. <https://doi.org/10.3390/cancers13040682>.
- [19] Tiacchi E, Ladewig E, Schiavoni G, Penson A, Fortini E, Pettrossi V, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:2454–65. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814913>.
- [20] Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:782–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-791566>.
- [21] Velasques RD, da Silva WF, Bellesso M, Rocha V, Pereira J. Less Intensive Regimens May Still Be Suitable for the Initial Treatment of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma in Resource-Limited Settings. *J Oncol* 2022;2022:2099456. <https://doi.org/10.1155/2022/2099456>.
- [22] Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol* 2018;180:534–44. <https://doi.org/10.1111/bjh.15051>.
- [23] Fakhri B, Ai W. Current and emerging treatment options in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2021;12:204062072110489. <https://doi.org/10.1177/20406207211048959>.
- [24] Burke GAA, Minard-Colin V, Aupérin A, Alexander S, Pillon M, Delgado R, et al. Dose-Adjusted Etoposide, Doxorubicin, and Cyclophosphamide With Vincristine and Prednisone Plus Rituximab Therapy in Children and Adolescents With Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2021;39:3716–24. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00920>.
- [25] Melani C, Wilson WH, Roschewski M. What is the standard of care for primary mediastinal b-cell lymphoma; R-CHOP or DA-EPOCH-R? *Br J Haematol* 2019;184:836–8. <https://doi.org/10.1111/bjh.15185>.
- [26] Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, Bosq J, Couec M-L, Dartigues P, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica* 2022;107:2173–82. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280257>.
- [27] Mamez A-C, Dupont A, Blaise D, Chevallier P, Forcade E, Ceballos P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas: a retrospective study in 285 patients from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *J Hematol Oncol J Hematol Oncol* 2020;13:56. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00892-4>.

Cas n° 3 - Luc Xerri – (Département de bio-pathologie Institut Paoli-Calmettes – Marseille)

Renseignements cliniques

Patiente de 69 ans sans antécédent notable. Découverte par autopalpation d'une adénopathie inguinale droite gênante à la marche d'environ 4 cm. Au TEP-sanner : hyperfixation inguinale droite (SUVmax=12,4) et à un moindre degré iliaque externe droite (SUVmax=4,9).

Diagnostic

Lymphome folliculaire (LF) de sous-type diffus prédominant (inguinal) Classification WHO HAEM5 2022)/ LF diffus CD23+ *BCL2-R* négatif (Classification ICC 2022).

Description

Sur cette biopsie exérèse, on note un aspect de prolifération lymphomateuse diffuse avec en périphérie la persistance d'une zone de ganglion résiduel comportant des follicules d'allure réactionnelle. De rares structures vaguement nodulaires sont présentes au sein des zones diffuses. L'aspect cytologique montre une population cellulaire prédominante d'éléments lymphoïdes de petite taille aux contours nucléaires souvent irréguliers. On note par endroit un contingent très minoritaire de cellules plus volumineuses de taille moyenne avec une chromatine légèrement immature. Le phénotype immunohistochimique montre une positivité majoritaire de la population lymphomateuse pour CD20, CD23, CD10 et *BCL2* (positivité hétérogène modérée). *BCL2* souligne par ailleurs la présence de structures folliculaires négatives en périphérie de la tumeur et plus rarement au centre de la prolifération.

Analyses moléculaires

L'analyse FISH montre une délétion de 1p36, mais pas de réarrangement de *BCL2* ni *BCL6* ni *MYC*.

L'analyse NGS montre la présence d'un variant *CREBBP* probablement pathogène avec fréquence allélique (FA) de 40%, un variant *STAT6* pathogène avec FA de 11% ainsi qu'un variant *TNFRSF14* de pathogénicité inconnue avec FA de 30%.

Commentaires

Une micro-biopsie antérieure à la biopsie-exérèse présentée avait conclu à un lymphome B de typage aléatoire sur micro-biopsie, pouvant correspondre à un lymphome folliculaire primitif inguinal ou à une transformation d'un lymphome folliculaire. La cytométrie sur cette micro-biopsie antérieure avait montré 21% de cellules B monoclonales Kappa+ / CD5- /CD10+ avec forte expression des immunoglobulines de surface. Ce phénotype était compatible avec un LNH de type folliculaire ou avec un lymphome de haut grade. Une biopsie exérèse chirurgicale était donc nécessaire pour un diagnostic plus précis et surtout pour éliminer un lymphome de haut grade.

La variante diffuse de LF nommée « sous-type diffus prédominant » (LFd) dans la 5^{ème} classification OMS [1] et LF diffus CD23+ BCL2 négatif (Classification ICC 2022) survient souvent dans la région inguinale où elle peut former des tumeurs volumineuses. Le LFd se caractérise par l'absence de translocation *BCL2* (ni de *BCL6* et *MYC* dans la plupart des cas), avec une expression de CD23 et des marqueurs des centres germinatifs (CD10 et/ou BCL6) ainsi qu'une architecture diffuse attestée par l'absence de réseau significatif de cellules folliculaires dendritiques (CFD) [1–3]. Des vestiges de follicules souvent peu visibles («micro-follicules») sont parfois présents, accompagnés de minimes résidus de CFD. La positivité BCL2 en immunohistochimie est le plus souvent faible ou absente, notamment dans les follicules résiduels. Des remaniements fibreux peuvent être observés.

La conjonction de ces différents critères de LFd, notamment la localisation inguinale, a pour intérêt d'identifier un groupe de patients avec une maladie localisée et un excellent pronostic. Cette identification est facilitée un profil moléculaire particulier, notamment pour la localisation inguinale, associant des mutations de *STAT6* (84% dans la forme inguinale), des mutations de *CREBBP* (71%) et de *KMT2D* (27%), des délétions de 1p36 (20%), et des délétions de 6q21 dans (11%) [4]. Ce profil se caractérise par une fréquence de mutations différente du LFc bien que les gènes concernés restent similaires.

Malgré ces différents critères, les frontières du LFd en tant qu'entité distincte du LFc restent encore controversées. En effet, de rares cas de LFs sans translocation *BCL2* mais de

localisation non inguinales pourraient justifier l'appellation LFd en raison d'une composante diffuse extensive. Par ailleurs de rares cas de LF sans composante diffuse notable et de localisation variable peuvent s'avérer dépourvus de translocation *BCL2* et présenter une expression de CD23 et des mutations de *STAT6*, bien que moins fréquentes [4]. Cependant, ces LFs s'accompagnent alors d'une présentation clinique plus péjorative et parfois de réarrangements de *BCL6* [4]. L'existence des ces cas difficilement classables en LFd a conduit certains auteurs à utiliser l'appellation de « LF avec expression de CD23 et *BCL2* non-réarrangé », qui englobe l'entité LFd individualisée par l'OMS [1,5].

Diagnostic différentiel

- LF classique (LFC): un aspect partiellement diffus peut être observé dans des LFC, quelle que soit leur localisation, cet aspect diffus pouvant être majoritaire sur micro-biopsie. De ce fait, le diagnostic de LFd nécessite une biopsie chirurgicale. En comparaison du LF classique, le LFd comporte une fréquence plus élevée de mutations de *STAT6* et d'altérations de *1p36/TNFSFR14*, ainsi qu'une fréquence plus faible des mutations de *KMT2D* et de *MEF2B* [4,6].

- Transformation de LF : ce diagnostic doit être suspecté devant l'apparition de plages diffuses avec un contingent de cellules de taille moyenne s'accompagnant d'un Ki67 focalement élevé. Cependant la cellularité du LFd est par définition constituée par une vaste majorité de petites cellules, incompatible avec un diagnostic de transformation. De plus le Ki67 est généralement faible ou modéré dans le LFd sauf au niveau des micro-follicules résiduels. Les anomalies moléculaires associées aux transformations telles que translocation de *MYC* ou mutation/délétion de *P53* sont absentes dans le FLd.

- Lymphome de la zone marginale (LZM) : un diagnostic erroné de LZM, surtout dans ses variantes CD10+ ou pédiatrique, peut être évoqué devant la morphologie et en raison de l'absence de translocation *BCL2*. La positivité majoritaire du *BCL6* ainsi que celle d'autres marqueurs de centre germinatif (*LMO2*, *H-GAL*) incite au diagnostic de LFd. L'analyse NGS peut être utile car le FLd ne comporte pas de mutations de certains gènes associés au LZM tels que *NOTCH2*, *MYD88* ou *MAP2K1* [4,6]. Inversement, les mutations de *STAT6* et de *CREBBP* sont quasi-absentes du LZM [6].

Points à retenir

Le diagnostic de LFd repose sur un faisceau arguments :

- Cliniques : présentation inguinale isolée avec évolution indolente.
- Histo-phénotypiques : nappes diffuses de petites cellules clivées, contenant de rares follicules résiduels, phénotype de type « centre germinatif » (positivité de CD10, BCL6 et autres marqueurs de CG) avec expression de CD23.
- Moléculaires : absence de translocation *BCL2* et fréquentes mutations de *STAT6*.

REFERENCES

- [1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [2] Katzenberger T, Kalla J, Leich E, Stöcklein H, Hartmann E, Barnickel S, et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009;113:1053–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-168682>.
- [3] In S, J F, Kq B-H, C M, V T, I K, et al. Characterization of a variant of t(14;18) negative nodal diffuse follicular lymphoma with CD23 expression, 1p36/TNFRSF14 abnormalities, and STAT6 mutations. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2016;29. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.51>.
- [4] Nann D, Ramis-Zaldivar JE, Müller I, Gonzalez-Farre B, Schmidt J, Egan C, et al. Follicular lymphoma t(14;18)-negative is genetically a heterogeneous disease. *Blood Adv* 2020;4:5652–65. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002944>.
- [5] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140:1229–53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.
- [6] de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, Campo E, Davies AJ, Dogan A, et al. Genomic Profiling for Clinical Decision Making in Lymphoid Neoplasms. *Blood* 2022;blood.2022015854. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015854>.
- [7] Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.

Cas n°4 - Luc Xerri – (Département de bio-pathologie Institut Paoli-Calmettes – Marseille)

Renseignements cliniques :

Patient de 68 ans, avec antécédent de myélodysplasie avec clone LGL-T et excès de blastes (5% en 2019 sur myélogramme). En octobre 2020 : consulte pour altération de l'état général avec fièvre persistante et sueurs nocturnes ; nodules sous- cutanés érythémateux et bicytopenie. Ganglion inguinal droit découvert à l'examen clinique et biopsié.

Diagnostic

Leucémie aiguë monocyttaire avec localisation ganglionnaire prévalente (sarcome myéloïde)

Description

Au niveau ganglionnaire:

Il existe un effacement de l'architecture, bien qu'encore visible de façon parcellaire sous forme de sinus vasculaires et de quelques follicules résiduels. La pulpe ganglionnaire est occupée par des nappes diffuses d'éléments d'allure histiocytaire avec un cytoplasme abondant éosinophile et un rapport nucléo-cytoplasmique conservé. Les noyaux sont ovalaires assez réguliers ou discrètement atypiques, avec quelques irrégularités de contours ainsi qu'un nucléole parfois nettement marqué. On note rarement des images d'empéripolèse causées par des éléments lymphocytaires à l'intérieur du cytoplasme des histiocytes.

Le phénotype des histiocytes montre une positivité de CD68 PGM1, CD68 KP1, CD163, OCT2, Cycline D1 et PS100, avec une négativité pour CD20, CD3, CD30, ALK1, CD1a et Langerine. L'anticorps anti-BRAF V600E (VE1) montre un faible marquage douteux.

L'analyse de clonalité lymphocytaire montre un profil B monoclonal sur le locus IgH (FR1 et FR2) avec un profil T polyclonal.

L'analyse NGS montre:

- Mutation *BRAF* V600E avec FA de 1%.
- 5 mutations pathogènes de *TET2* avec des FA de 1 à 17%.

Au niveau cutané :

On note une infiltration histiocytaire dermique avec des aspects morphologiques et phénotypiques identiques à ceux du ganglion (notamment PS100+) ainsi qu'un profil B clonal (FR3 seul avec échec de FR1 et FR2).

Au niveau sanguin et médullaire:

Ces analyses ont été réalisées secondairement après l'hospitalisation du patient et une aggravation des signes généraux.

Sur la cytologie sanguine : présence de lymphocytes à grains (LGL) et d'une discrète myélémie avec 1% de blastes.

La biopsie ostéo-médullaire montre un envahissement d'allure blastique avec une positivité majoritaire de CD56 (superposable à celle de CD68 et CD163). La positivité de la PS100 apparait minoritaire et focale. La positivité de BRAF est forte et diffuse.

Le myélogramme et le phénotype en cytométrie de flux montrent 20% de blastes à différenciation monocytaire partielle, de phénotype CD34-/CD117-/CD33+/CD64+/MPO- ; un profil évocateur d'une leucémie aiguë monocytaire.

L'analyse NGS sur aspiration de la moelle osseuse (MO) montre :

- une mutation *BRAF* V600E avec FA de 11% ainsi que 5 mutations de *TET2* identiques à celle du ganglion mais avec des FA plus élevées de 2 à 62%.
- une mutation de *TET2* spécifique à la MO.
- une mutation de *CREBBP* à 11%.

Commentaires

La leucémie aigue monocytaire est définie dans la dernière classification OMS [1] par une leucémie aigue myéloïde (LAM) avec différenciation monocytaire et ne comportant pas d'anomalies génétiques spécifiques. Son diagnostic nécessite 80% de monocytes et/ou de leurs précurseurs : monoblastes (>20%) et/ou promonocytes [1]. La différenciation monocytaire est corroborée par l'expression d'au moins 2 marqueurs monocytaires incluant CD4, CD11b, CD11c, CD14, CD36, CD64 et CD163 [1]. Ce type de LAM se manifeste plus souvent que les autres par des tumeurs tissulaires extra-médullaires à différenciation variable, parfois inauguraux, dénommées à présent par l'OMS « sarcomes myéloïdes » [1].

Ce dernier diagnostic pourrait s'appliquer dans notre cas en raison de la présentation ganglionnaire prévalente qui a compliqué la démarche diagnostique. L'aspect du ganglion

pouvait en effet faire évoquer le diagnostic d'histiocytose systémique en raison de l'infiltration diffuse massive par des histiocytes assez bien différenciés avec phénotype inhabituel (PS100+). Cependant, cette hypothèse restait incertaine, notamment en raison de la difficulté d'éliminer formellement une histiocytose réactionnelle.

A cet égard, le profil NGS ganglionnaire suggérait le caractère tumoral de l'infiltration histiocyttaire en révélant des mutations pathogènes, notamment de la mutation *BRAF* V600E. La confrontation du NGS ganglionnaire et du NGS médullaire (réalisé secondairement) révélait des mutations communes de *TET2* et *BRAF*, permettant ainsi d'intégrer les lésions ganglionnaires et médullaires dans une maladie unique avec parenté clonale. La mutation *TET2*, bien que non spécifique, devait faire discuter une hématopoïèse clonale, voire une prolifération myéloïde [2]. La mutation *BRAF* rendait cependant cette hypothèse improbable, mais pas impossible [3].

Les FAs plus élevées de *TET2* et *BRAF* dans la moelle que dans le ganglion sont compatibles avec l'hypothèse une LAM de différenciation monocyttaire comme maladie primitive, diagnostic final retenu.

Les limitations de l'analyse NGS sont soulignées dans notre cas

-par la difficulté d'interprétation des mutations avec FA faibles (1% pour *BRAF* dans notre cas)

- par la non-spécificité des mutations *BRAF* et *TET2* qui n'ont pas permis un diagnostic initial de certitude sur le ganglion

A cet égard, ce cas permet de souligner la faible spécificité des mutations *BRAF* en hématopathologie. Cette mutation est rencontrée dans près de 100% des leucémies à tricholeucocytes mais aussi dans de nombreuses histiocytoses, de rares cas de sarcomes histiocytaires, de LAM, LLC et myélomes [1,4–6].

Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel des lésions ganglionnaires était celui d'une histiocytose.

L'hypothèse d'une histiocytose langérianne (HL) était compatible avec la mutation *BRAF* (présente dans 50% des cas d'HL), mais improbable en raison de la FA très basse (1%), de la négativité en immunohistochimie du CD1a et de la Langerine [1,4].

Une histiocytose de type Erdheim-Chester aurait pu être évoquée devant la mutation *BRAF* (fréquente dans cette maladie) mais la FA faible, la présentation (adénopathie prévalente) et le

profil histo-phénotypique (histiocytes non spumeux, PS100 positifs) ne sont pas en accord avec cette hypothèse [1,4].

Une histiocytose de type Rosai-Destombes-Dorfman (RDD) aurait pu être évoquée devant la positivité de PS100 ainsi que des images d'empéripolèse mais le caractère très discret de ces images les rendait peu spécifiques [1,4,6]. De plus, bien que des mutations de la voie MAPK/ERK soient présentes dans certains cas de RDD, la mutation *BRAF* semble exceptionnelle [1,4,6]. En revanche la localisation cutanée ainsi que l'altération générale ne sont pas incompatibles avec le diagnostic de RDD qui peut s'accompagner rarement de signes généraux à type de fièvre, perte de poids, sueurs avec une évolution le plus souvent bénigne mais exceptionnellement grave par défaillance viscérale ou chronique [7].

On peut noter dans notre cas que le profil monoclonal B du ganglion pouvait faire suspecter un lymphome B, mais la confrontation avec la morphologie et le phénotype permettait d'interpréter ce profil comme un pseudo-clone étant donné la rareté des lymphocytes B en IHC.

Points à retenir

- Une leucémie aiguë myéloïde monocyttaire peut se manifester par des tumeurs extra-médullaires ayant l'apparence d'une prolifération d'histiocytes assez bien différenciés.
- Parmi les hémopathies malignes, la mutation *BRAF* V600E est très fréquente dans les histiocytoses et la leucémie à tricholeucocytes, mais peut aussi se rencontrer dans rares cas de LAM, LLC ou de myélome.
- Le NGS peut révéler le caractère tumoral d'une lésion tissulaire en montrant des mutations pathogènes. Il peut aussi prouver un lien clonal entre des tumeurs de morphologie/ phénotype différents si ces tumeurs portent des mutations pathogènes communes

REFERENCES

- [1] Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- [2] Gaulin C, Kelemen K, Arana Yi C. Molecular Pathways in Clonal Hematopoiesis: From the Acquisition of Somatic Mutations to Transformation into Hematologic Neoplasm. *Life (Basel)* 2022;12:1135. <https://doi.org/10.3390/life12081135>.

- [3] Cohen Aubart F, Roos-Weil D, Armand M, Marceau-Renaut A, Emile J-F, Duployez N, et al. High frequency of clonal hematopoiesis in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2021;137:485–92. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005101>.
- [4] Emile J-F, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, Idbah A, Abdel-Wahab O, et al. Histiocytosis. *Lancet* 2021;398:157–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00311-1).
- [5] Davis AR, Stone SL, Oran AR, Sussman RT, Bhattacharyya S, Morrissette JJD, et al. Targeted massively parallel sequencing of mature lymphoid neoplasms: assessment of empirical application and diagnostic utility in routine clinical practice. *Mod Pathol* 2021;34:904–21. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00720-7>.
- [6] Chakraborty R, Abdel-Wahab O, Durham BH. MAP-Kinase-Driven Hematopoietic Neoplasms: A Decade of Progress in the Molecular Age. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021;11:a034892. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034892>.
- [7] Deen IU, Chittal A, Badro N, Jones R, Haas C. Extranodal Rosai-Dorfman Disease- a Review of Diagnostic Testing and Management. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2022;12:18–22. <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1032>.

Cas n°5 et n°6 – Charlotte Syrykh (Laboratoire de pathologie, Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole – Toulouse)

Cas n°5

Renseignements cliniques

Homme de 63 ans. Adénopathie inguinale gauche de 2 cm sans autre renseignement clinique. Réalisation d'une biopsie à l'aiguille puis d'une exérèse ganglionnaire complémentaire en raison d'un diagnostic histologique incertain sur la biopsie à l'aiguille.

Diagnostic proposé

Lymphome T folliculaire helper (TFH) de type lymphome T angioimmunoblastique (AITL) (Classification ICC 2022) / Lymphome T folliculaire helper ganglionnaire de type lymphome T angioimmunoblastique (nTFHL-AI, Classification WHO HAEM5 2022)

Description histologique

Sur la biopsie à l'aiguille, l'architecture du parenchyme ganglionnaire est remaniée avec une expansion des zones inter-folliculaires qui sont le siège d'un infiltrat lymphoïde à petites cellules avec de nombreuses cellules au noyau déjeté leur conférant un aspect lymphoplasmocytaire. L'étude immunohistochimique montre une expansion de petits lymphocytes B CD20+ dans les zones inter-folliculaires associés à de nombreux lymphocytes T CD3+ et CD5+. L'anti-CD10 marque des centres germinatifs résiduels BCL2- soutenus par un réseau de cellules folliculaires dendritiques (CFD) peu hyperplasique. Les anti-kappa et lambda montrent un excès de cellules kappa+ sans véritable monotypie. Compte tenu de ces aspects histologiques et de la petite taille des biopsies, un diagnostic incertain de suspicion de lymphome B à petites cellules est porté avec recommandation d'exérèse ganglionnaire complémentaire.

Sur l'exérèse ganglionnaire, l'architecture ganglionnaire est détruite par une lymphoprolifération polymorphe sur un fond richement vascularisé. L'infiltrat associe de nombreuses cellules de petite taille à différenciation lymphoplasmocytaire et une prolifération de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne présentant des irrégularité cytonucléaires. Il

s'y associe quelques grandes cellules d'allure immunoblastique. L'étude immunohistochimique montre un infiltrat B CD20+ essentiellement nodulaire résiduel avec quelques cellules de grande taille dispersées dans les zones inter-folliculaires. Les anti-CD3 et CD5 soulignent un abondant infiltrat T CD4+ présentant des atypies cytonucléaires notables et co-exprimant les marqueurs TFH PD1, CXCL13 et ICOS, avec une perte du CD7. L'anti-CD21 met en évidence un réseau de CFD hyperplasique réalisant des images d'encorbellement vasculaire. La sonde EBER marque des immunoblastes dispersés. L'index de prolifération Ki67 est modéré (30%).

Analyses moléculaires

Des analyses moléculaires n'ayant pu être réalisées sur la biopsie à l'aiguille en raison d'un épuisement du matériel, elles ont été réalisées sur l'exérèse ganglionnaire. Les analyses de clonalité B et T (PCR multiplex Biomed2) détectent un réarrangement clonal majoritaire des gènes du TCR ainsi qu'un clone B. Une analyse de séquençage haut débit (NGS, *next generation sequencing*) avec un panel lymphome met en évidence la mutation pathogène de *RHOA* p.G17V et deux mutations tronquantes du gène *TET2* supportant le diagnostic définitif de lymphome TFH de type AITL.

Discussion (cf cas N°6).

Cas n°6

Renseignements cliniques

Homme de 73 ans. Adénopathie inguinale gauche sans autre symptôme.

Diagnostic proposé

Lymphome T folliculaire helper NOS (Classification ICC 2022) / Lymphome T folliculaire helper ganglionnaire (nTFHL pour *nodal TFH lymphoma*, Classification WHO HAEM5 2022)

Description histologique

La carotte biopsique examinée montre un parenchyme ganglionnaire sans architecture folliculaire évidente avec un infiltrat lymphoïde fait majoritairement de cellules de taille petite à moyenne avec de rares cellules de plus grande taille mêlées des polynucléaires éosinophiles. On observe une discrète prolifération vasculaire. L'étude immunohistochimique montre une prédominance de cellules lymphoïdes T CD3+, CD4+ sans trou phénotypique avec un infiltrat B résiduel peu abondant et quelques cellules de grande taille dispersées CD30+ difficiles à classer. L'anti-CD21 souligne une hyperplasie du réseau de CFD avec quelques images d'encorbellement vasculaire. Les anti-ICOS et CXCL13 marquent un contingent T minoritaire et l'index prolifératif est faible (20%). La sonde EBER est négative. Ces aspects histologiques sur biopsie à l'aiguille posent le problème du diagnostic différentiel entre un lymphome de Hodgkin classique et un lymphome TFH.

Analyses moléculaires

Les analyses de clonalité B et T (PCR multiplex Biomed2) montrent une absence de réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines et la présence d'un clone T minoritaire en TCR γ A et TCR γ B. Le séquençage NGS ciblé (panel lymphome) détecte la mutation pathogène de *RHOA* p.G17V et une mutation tronquante du gène *TET2* (p.S735Pfs*18) supportant le diagnostic de lymphome TFH « présumé » de sous-type NOS car selon les recommandations de la WHO-HAEM5 le sous-type ne peut être précisé sur une biopsie à l'aiguille.

Discussion

Ces deux cas illustrent les limitations des biopsies ganglionnaires à l'aiguille ainsi que l'apport des techniques moléculaires pour le diagnostic des lymphomes TFH. Les biopsies à l'aiguille sont de plus en plus employées car moins invasives, moins coûteuses et plus faciles à programmer que les exérèses chirurgicales. Néanmoins, ces biopsies fines ne permettent qu'une évaluation partielle de l'adénopathie biopsiée et limitent souvent la réalisation des techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire complémentaires, pouvant conduire à un diagnostic erroné ou incomplet de certains lymphomes [1]. C'est le cas particulièrement des lymphomes T périphériques dont le diagnostic et la classification ont bénéficié ces dernières années des avancées en biologie moléculaires avec le déploiement en pratique clinique des techniques de séquençage haut-débit (NGS) ciblé sur des panels de gènes impliqués dans la lymphomagenèse. Les lymphomes T périphériques représentent 5 à 15% des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte et atteignent préférentiellement les sujets âgés [2,3]. Ils regroupent un grand nombre de sous-types parmi lesquels les lymphomes T périphériques NOS (*not otherwise specified*) et les lymphomes TFH (*T-follicular helper*) sont les plus fréquents [2]. Dans les dernières classifications internationales parues en 2022 : *International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms* (ICC) [4], et la 5^{ème} édition de la *World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours* (WHO-HAEM5) [5], les lymphomes T d'origine TFH sont regroupés au sein d'une seule entité : les lymphomes nodaux TFH (nTFHL), reflétant leurs caractéristiques cliniques et moléculaires communes. Les nTFHL incluent 3 sous-types : le lymphome TFH de type angioimmunoblastique (AITL), le lymphome TFH de type folliculaire (FTCL) et le lymphome TFH de type non spécifique (nTFHL-NOS) dont la distinction repose sur des critères morphologiques et immuno-architecturaux. L'AITL représente le prototype des nTFHL et est le mieux caractérisé notamment sur le plan clinique. Il survient le plus souvent chez les adultes d'âge moyen et les sujets âgés avec un âge médian de 60-70 ans au diagnostic et une incidence légèrement plus élevée chez l'homme. La plupart des patients présentent un stade avancé au diagnostic sous forme de polyadénopathies accompagnées dans 70% de cas de signes systémiques tels que de la fièvre, un rash cutané, une hépato-splénomégalie et souvent associés à des manifestations auto-immunes (anémie hémolytique auto-immune, vascularite, polyarthrite, thyroïdite). Le bilan biologique met habituellement en évidence une anémie, une thrombopénie, une hyperéosinophilie, un taux de LDH élevé et une hypergammaglobulinémie. L'AITL peut avoir une évolution fluctuante mais il s'agit

généralement d'un lymphome agressif avec une survie médiane de 3 ans et un taux de survie globale à 5 ans d'environ 30% [6]. Les FTCL et nTFHL-NOS sont quant à eux moins bien caractérisés sur le plan clinique et au niveau du pronostic du fait de leur rareté et de leur description plus récente mais présentent des caractéristiques communes aux AITL. Néanmoins les FTCL ne présentent généralement pas de rash cutané, de manifestations auto-immunes ou d'hypergammaglobulinémie. Sur le plan histologique, le diagnostic de nTFHL repose sur la mise en évidence du phénotype TFH essentiel au diagnostic. Pour ce faire, un panel de 5 anticorps incluant CD10, BCL6, PD1, CXCL13 et ICOS est recommandé et une positivité d'au moins deux (idéalement trois) marqueurs TFH en plus du CD4 est nécessaire au diagnostic [4,5]. La distinction des 3 sous-types de nTFHL repose sur des aspects histologiques distincts : (i) les AITL sont caractérisés par un effacement partiel ou complet de l'architecture ganglionnaire avec une extension péri-ganglionnaire épargnant le plus souvent le sinus cortical. L'infiltrat tumoral est polymorphe avec des cellules lymphoïdes néoplasiques de taille petite à moyenne au cytoplasme souvent clarifié et présentant des atypies modérées mêlées à un fond inflammatoire composé de plasmocytes, histiocytes, éosinophiles et immunoblastes. Cet infiltrat polymorphe est associé à de nombreuses veinules à endothélium épais (HEV) et les follicules lymphoïdes sont le plus souvent régressifs ou absents. Certains cas comportent de nombreux immunoblastes B ou un abondant infiltrat plasmocytaire et des cellules de type « Hodgkin/Reed-Sternberg-like » (HRS-like) peuvent être présentes. L'analyse immunohistochimique montrent un infiltrat néoplasique T d'abondance variable exprimant les marqueurs TFH précédemment décrits (CD10, BCL6, PD1, CXCL13 et ICOS) avec fréquemment une perte ou down-régulation d'un ou plusieurs marqueurs T (CD3, CD5 ou CD7). Certains cas montrent une expression partielle du CD30. Plus de 80% des cas d'AITL comportent un nombre variable d'immunoblastes B EBV+. Enfin l'anti-CD21 souligne des réseaux de cellules folliculaires dendritiques (CFD) hyperplasiques avec des images d'encorbellement des HEV. (ii) Les FTCL sont caractérisés par un pattern de croissance nodulaire/folliculaire et les cellules néoplasiques T TFH forment des agrégats dispersés au sein de follicules B mimant parfois un lymphome folliculaire ou des centres germinatifs en transformation progressive. Ce sous-type peut comporter quelques cellules de type HRS-like mais ne présente pas le fond inflammatoire polymorphe, la prolifération de HEV et l'expansion extra-folliculaire des réseaux de CFD habituellement retrouvés dans les AITL. (iii) Enfin, les nTFHL-NOS montrent un effacement diffus de l'architecture ganglionnaire par un infiltrat néoplasique T CD4+ exprimant au moins 2

(idéalement 3) marqueurs TFH, mais ne présentant pas certaines des caractéristiques de l'AITL telles que le fond inflammatoire polymorphe, la prolifération des HEV et/ou l'expansion des réseaux de CFD.

En dépit de ces caractéristiques histologiques relativement bien définies, le diagnostic de nTFHL n'est pas toujours évident en particulier sur les biopsies à l'aiguille qui ne permettent qu'une analyse partielle de l'architecture ganglionnaire et fournissent un matériel de petite taille limitant les techniques complémentaires [1]. Dans la dernière classification de la WHO-HAEM5, il est d'ailleurs recommandé de se cantonner au diagnostic de nTFHL sur biopsie à l'aiguille, sans en préciser le sous-type, afin d'éviter les erreurs de classification liées aux potentiels biais d'échantillonnage [5]. Les principaux diagnostics différentiels des nTFHL illustrés au travers de ces deux cas anatomocliniques incluent le lymphome de Hodgkin classique en raison des cellules CD30+ parfois nombreuses et de morphologie Hodgkin ou Reed-Sternberg-like (cas n° 6) et les lymphomes B à petites cellules, lorsque le fond inflammatoire est riche en lymphoplasmocytes (cas n°5) [6]. Le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire représente également un piège diagnostique lorsque de nombreux blastes B atypiques sont présents. La réalisation de techniques moléculaires complémentaires, sous réserve d'un matériel biopsique suffisant, fournit alors des éléments supplémentaires parfois essentiels au diagnostic. Tout d'abord, les analyses de clonalité B et T par PCR multiplex peuvent constituer une aide diagnostique lorsqu'un clone T majoritaire est détecté mais sont à interpréter avec précaution. En effet, comme illustré dans le cas n°5, une expansion clonale des cellules B EBV+ peut parfois accompagner un nTFHL [6,7]. De plus, les analyses de clonalité manquent parfois de sensibilité et il arrive qu'aucun clone T ne soit pas détecté [1] ou inversement, une expansion clonale de lymphocytes T peut accompagner certains cas de lymphomes de Hodgkin classiques [8]. Plus récemment, les analyses de séquençage NGS ont été déployées en pratique clinique dans les centres experts et occupent une place de plus en plus importante pour le diagnostic des nTFHL. En effet, les 3 sous-types regroupés au sein de cette entité partagent un profil mutationnel commun caractérisé par des mutations fréquentes des gènes *RHOA* (mutation récurrente p.G17V retrouvée dans 50-72% des cas), *TET2* (47-86%) et *DNMT3A* (20-48%) parfois associées à la mutation *IDH2* (p.R112) caractéristique des AITL (20-45% des cas) [9–13]. Le diagnostic définitif de nTFHL est souvent difficile en particulier sur petits prélèvements biopsiques et la mise en évidence d'un tel profil mutationnel apporte un argument majeur parfois nécessaire pour confirmer le

diagnostic. Enfin, le profil cytogénétique des AITL retrouve des gains du chromosome 5 dans environ 40% et 20% des FTCL sont porteurs de la translocation t(5 ;9)(q33 ;q22)(*ITK-SYK*).

En conclusion, ces deux observations illustrent les difficultés diagnostiques des biopsies à l'aiguille en particulier pour les nTFHL dont le diagnostic définitif nécessite souvent un recours aux techniques de séquençage NGS (sous réserve d'un matériel biopsique suffisant), et une exérèse ganglionnaire complémentaire.

Points importants à retenir :

- Les nTFHL regroupent 3 entités qui partagent des caractéristiques cliniques, phénotypiques et moléculaires communes: le lymphome TFH de type angioimmunoblastique, le lymphome TFH de type folliculaire et le lymphome TFH de type non spécifique dont la distinction repose sur des critères morphologiques et immuno-architecturaux.
- Les principaux diagnostics différentiels des nTFHL sont : le lymphome de Hodgkin classique, certains sous-types de lymphomes B à petites cellules notamment à différenciation lymphoplasmocytaire et le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire.
- Sur biopsies à l'aiguille le diagnostic de nTFHL est difficile et à éviter en l'absence de profil mutationnel formel. Une exérèse ganglionnaire complémentaire est alors recommandée.

REFERENCES

- [1] Syrykh C, Chaouat C, Poullot E, Amara N, Fataccioli V, Parrens M, et al. Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnoses than core biopsies: a French Lymphopath network survey. *Blood* 2022;blood.2022015520. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015520>.
- [2] Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol* 2017;35:2008–17. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.2083>.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
- [4] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140:1229–53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.

- [5] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [6] Xie Y, Jaffe ES. How I Diagnose Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2021;156:1–14. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab090>.
- [7] Tan BT, Warnke RA, Arber DA. The frequency of B- and T-cell gene rearrangements and epstein-barr virus in T-cell lymphomas: a comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified with and without associated B-cell proliferations. *J Mol Diagn* 2006;8:466–75; quiz 527. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2006.060016>.
- [8] van Bladel DAG, Stevens WBC, van den Brand M, Kroeze LI, Groenen PJTA, van Krieken JHJM, et al. Novel Approaches in Molecular Characterization of Classical Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2022;14:3222. <https://doi.org/10.3390/cancers14133222>.
- [9] Zhang Y, Lee D, Brimer T, Hussaini M, Sokol L. Genomics of Peripheral T-Cell Lymphoma and Its Implications for Personalized Medicine. *Frontiers in Oncology* 2020;10.
- [10] Dobay MP, Lemonnier F, Missiaglia E, Bastard C, Vallois D, Jais J-P, 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:e148–51. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.158428>.
- [11] Steinhilber J, Mederake M, Bonzheim I, Serinsöz-Linke E, Müller I, Fallier-Becker P, et al. The pathological features of angioimmunoblastic T-cell lymphomas with IDH2R172 mutations. *Mod Pathol* 2019;32:1123–34. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0254-4>.
- [12] Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014;46:171–5. <https://doi.org/10.1038/ng.2872>.
- [13] Odejide O, Weigert O, Lane AA, Toscano D, Lunning MA, Kopp N, et al. A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2014;123:1293–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-531509>.

CONCLUSION

Les lymphomes sont caractérisés par de fréquentes altérations génétiques incluant des translocations ou altérations chromosomiques, des mutations somatiques ou des altérations épigénétiques, chacune contribuant aux mécanismes de lymphomagenèse. Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis d'individualiser des entités aux caractéristiques moléculaires communes, d'identifier des sous-groupes moléculaires biologiquement et/ou cliniquement homogènes, et/ou de caractériser des cibles thérapeutiques potentielles. Si l'analyse immunomorphologique conserve une place essentielle dans la démarche diagnostique de la plupart des lymphomes, le recours aux techniques moléculaires notamment en cas de matériel restreint devient de plus en plus fréquent et permet le plus souvent de confirmer notre suspicion diagnostique. Dans certains lymphomes (certes encore rares liés à la fréquence de ces entités) la détection d'anomalies moléculaires est nécessaire pour affirmer le diagnostic et requise dans les deux nouvelles classifications [1,2]. Enfin dans une démarche vers une médecine de précision, la détection de mutations/altérations moléculaires ayant un impact pronostique ou théranostique, accélèrera certainement le déploiement des techniques de biologie moléculaire en pathologie lymphomateuse.

- [1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [2] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140:1229–53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.