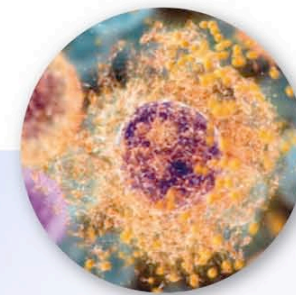
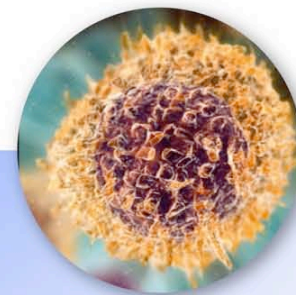
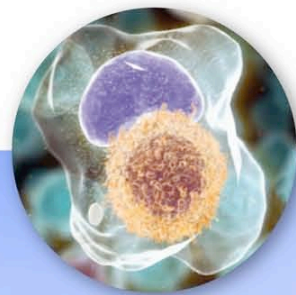


Les Ateliers Lymphomes et LLC

22 – 24 octobre 2009

Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



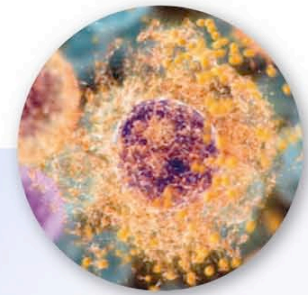
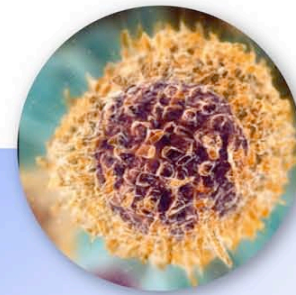
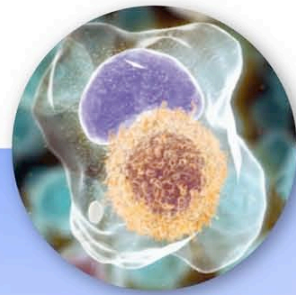
Avec le soutien institutionnel de





4^{ème} session : Lymphomes indolents

Modérée par Guillaume CARTRON



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





Programme de la session

4^{ème} session : Lymphomes indolents - Modérée par G. Cartron

Anatomopathologie	N. Brousse
Facteurs pronostiques cliniques	Ph. Solal-Céligny
Facteurs pronostiques biologiques – Maladie résiduelle	F. Jardin
Stratégies thérapeutiques	G. Salles
Cas clinique interactif	Présenté par G. Cartron
Pathogénie et traitement des MZL	C. Thieblemont
Cas clinique interactif	Présenté par Ph. Solal-Céligny





Anatomopathologie des lymphomes « indolents »

Nicole BROUSSE
Service Anatomie et Cytologie pathologiques,
Hôpital Necker, Paris





Lymphomes B à petites cellules

- **Groupe hétérogène sur les plans**
 - Clinique
 - Morphologique, immunohistochimique
 - Cytogénétique
 - Et moléculaire
- **Nécessité d'obtenir un matériel adéquat pour un diagnostic précis**





Lymphomes B à petites cellules

La qualité de la biopsie initiale est primordiale

- **Siège du prélèvement : matériel représentatif**
- **Biopsie de bonne taille, non fragmentée ni écrasée**
- **Nécessité d'empreintes : cytologie**
- **Prévoir une étude cytogénétique**
- **Prévoir du matériel congelé**
- **Enfin, fixation**





Lymphomes B à petites cellules

- **Le diagnostic de lymphome B à petites cellules n'est pas suffisant**
- **Il nécessite de différencier parmi plusieurs entités qui ont une évolution et un pronostic différents**

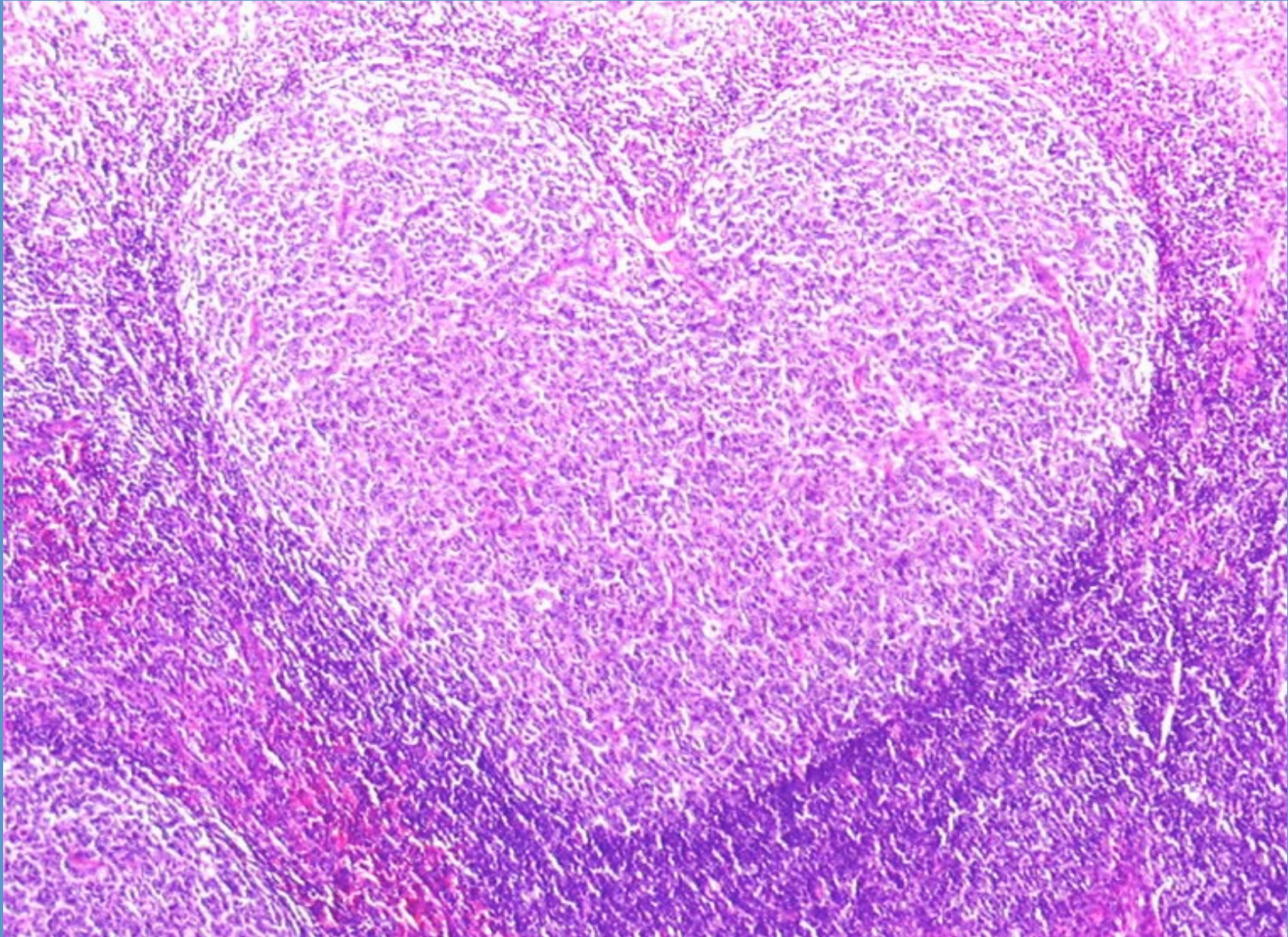




Lymphome B à petites cellules Infiltrat dense B à petites cellules

- Pas d'urgence ++
- Sauf le lymphome lymphoblastique
 - Attention aux mitoses





Louise Galmiche-Rolland



Lymphomes B à petites cellules

classification

- **Selon**
 - L'architecture
 - La cytologie
 - Le phénotype
 - Les anomalies cyto-génétiques et moléculaires





Lymphome B à petites cellules

OMS

- Lymphome lymphocytaire/LLC
- Lymphome lympho-plasmocytaire
- Lymphome B de la zone marginale
 - Extra-ganglionnaire : de type MALT
 - Splénique (\pm lymphocytes villeux)
 - Ganglionnaire (\pm cellules B monocytoïdes)
- Lymphome folliculaire
- Lymphome à cellules du manteau





Lymphome B à petites cellules

Diagnostic différentiel

	CD5	CD10	CD23	Bcl-6	Cycline D1	anomalies chromosomiques
LLC	+	-	+	-	-	trisomie 12 (30%)
Lympho-plasmocytaire	-	-	-	-	-	NA
Manteau	+	-/+	-	-	+	t(11:14)
Folliculaire	-	+/-	-/+	+	-	t(14;18)
Zone marginale	-	-	-/+	-	-	trisomie 3





Lymphomes B à petites cellules

Approche clinique

- **Maladies essentiellement leucémiques**
- **Maladies essentiellement extra-ganglionnaires**
- **Maladies essentiellement ganglionnaires**





Lymphomes B à petites cellules Maladie avec phase leucémique

- **Avec adénopathies**
 - LLC
 - lymphome du manteau
- **Avec splénomégalie**
 - leucémie **pro-lymphocytaire B**
 - leucémie à **tricholeucocytes**
 - lymphome **splénique** de la **zone marginale** avec ou sans lymphocytes villeux





Lymphome B à petites cellules

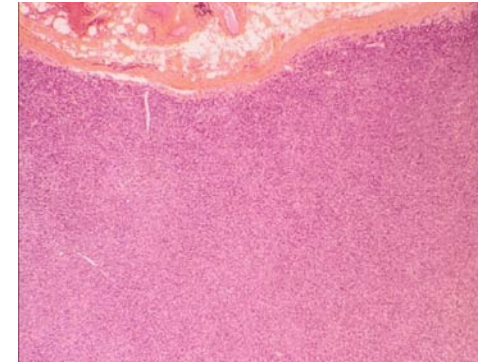
Localisation ganglionnaire prédominante

- **Lymphome à petits lymphocytes**
- **Lymphome folliculaire**
- **Lymphome lympho-plasmocytaire**
macroglobulinémie de Waldenström
- **Lymphome du manteau**
- **Lymphome ganglionnaire de la zone marginale**





Lymphome à petits lymphocytes / LLC

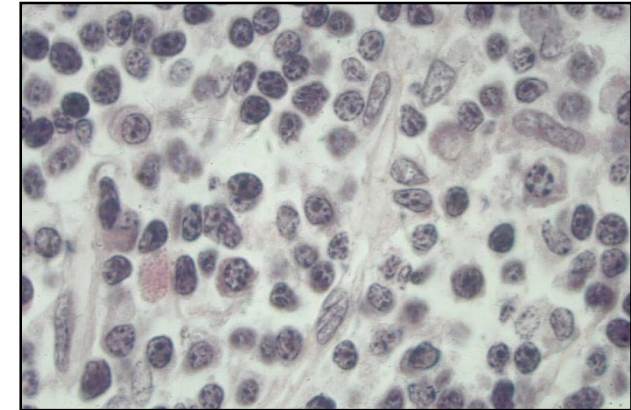


- 5 à 10 % des lymphomes
- Cytologie : petits lymphocytes associés à pro-lymphocytes et para-immunoblastes : nodules de croissance
- Phénotype CD5+ et CD23+
- Architecture diffuse pseudo-nodulaire





Lymphome lympho-plasmocytaire



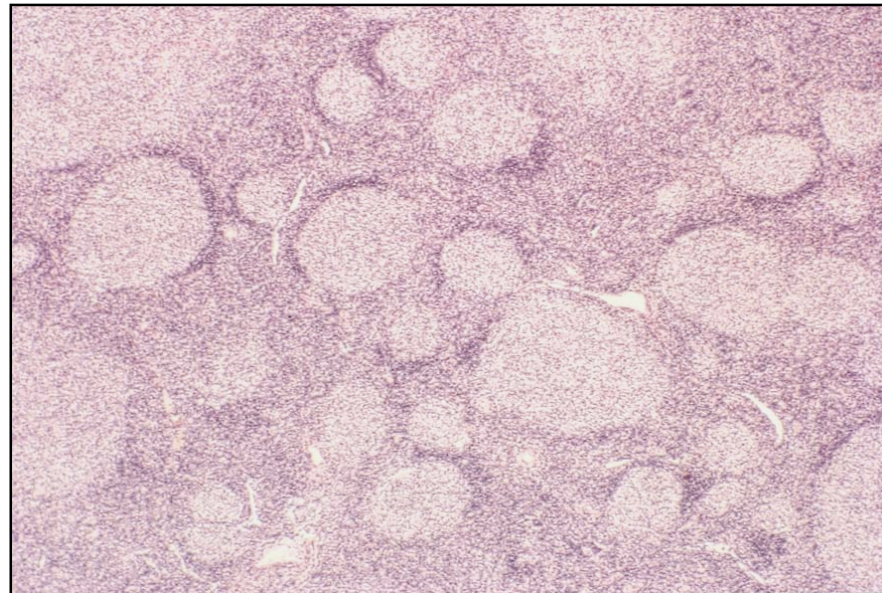
- **Cytologie : petits lymphocytes, lympho-plasmocytes, plasmocytes**
- **Infiltration moelle, ganglions et rate**
- **Phénotype : CD5-**
- **Pic monoclonal sérique**
- **Fréquence : rare : 1 à 2 % des lymphomes**





Lymphome folliculaire

**Le plus fréquent des lymphomes B
à petites cellules**





Lymphomes folliculaires

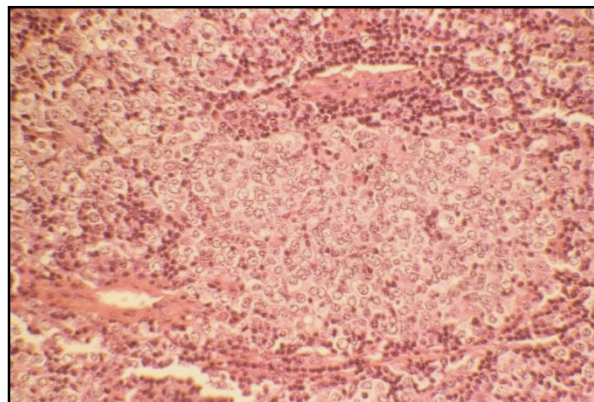
- **Architecture**
 - folliculaire
 - rarement folliculaire et diffuse
- **Cytologie : 3 grades 1 à 3**
- **Immunophénotype**
 - SIgM \pm , SIgD \pm
 - CD10+, Bcl-2+, Bcl-6+, CD5-,





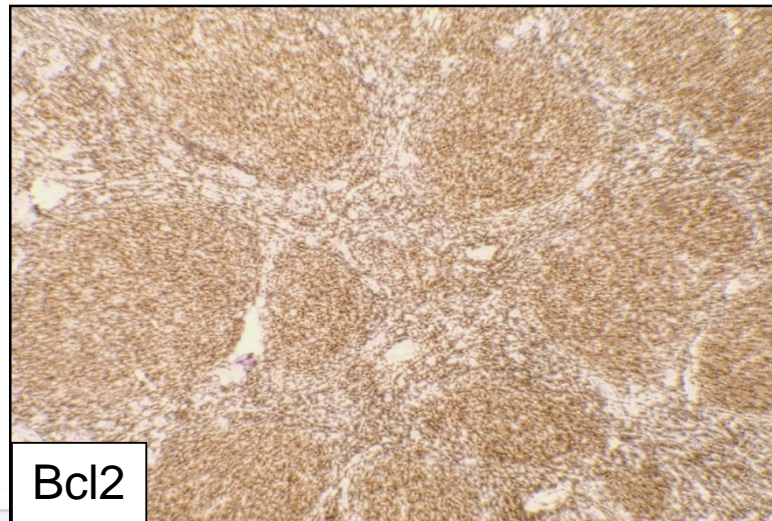
Lymphome folliculaire grades cytologiques OMS

- **Grade 1 : 0-5 centroblastes/fort grossissement (x 40)**
- **Grade 2 : 6 - 15**
- **Grade 3 : > 15**
- **3a : > 15 centroblastes, mais centrocytes encore présents**
- **3b : amas de centroblastes; pas de centrocytes résiduels**



Lymphomes folliculaires

- Une anomalie cytogénétique caractéristique :
 - La **translocation t(14;18)**
 - oncogène **BCL-2** présent sur le chromosome 18
 - Bcl-2 : protéine inhibant l'apoptose
- D'où la surexpression de la protéine **bcl-2** dans les follicules lymphoïdes tumoraux et l'absence d'apoptose





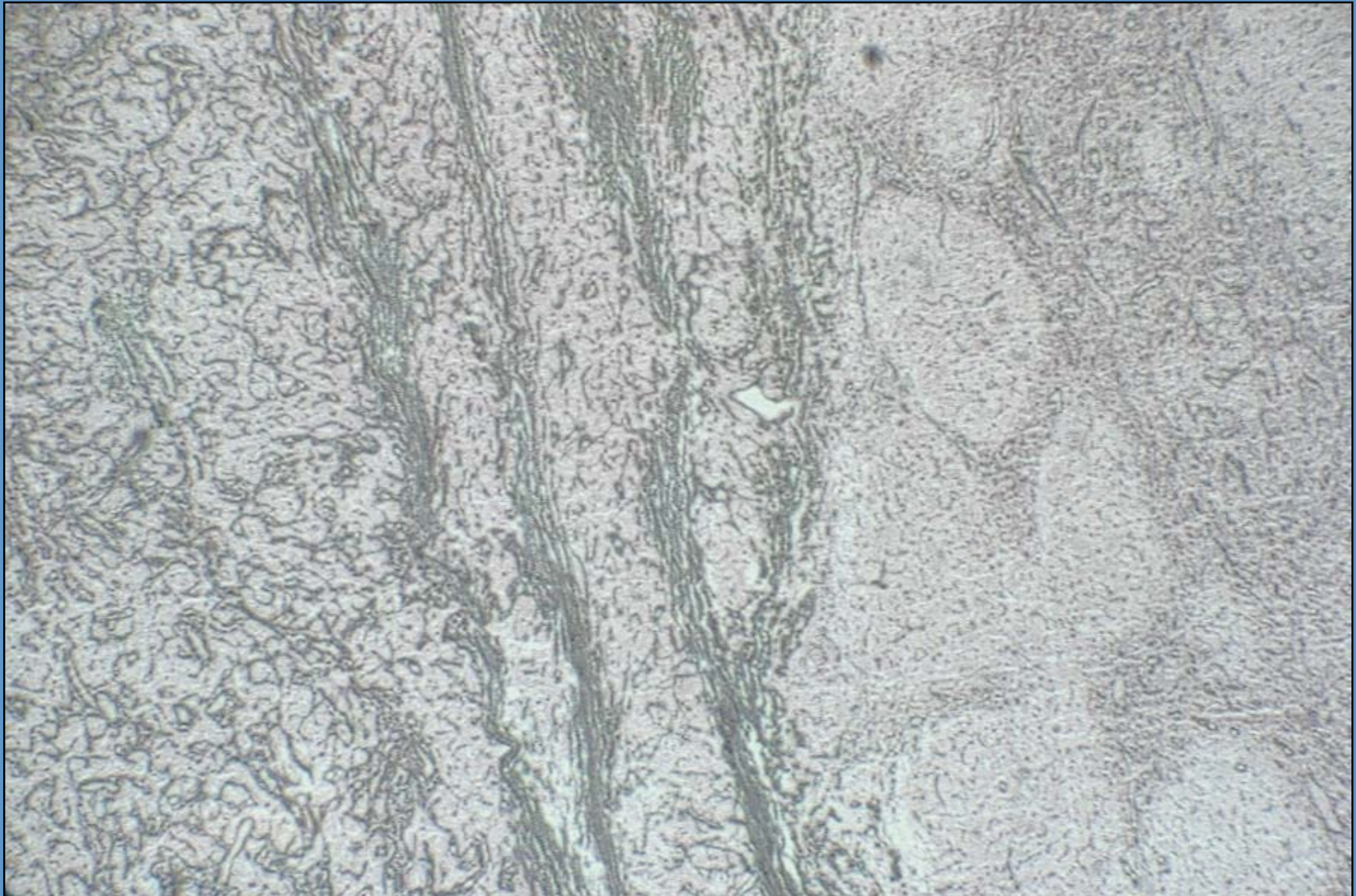
Lymphome folliculaire

Localisations extra-ganglionnaires

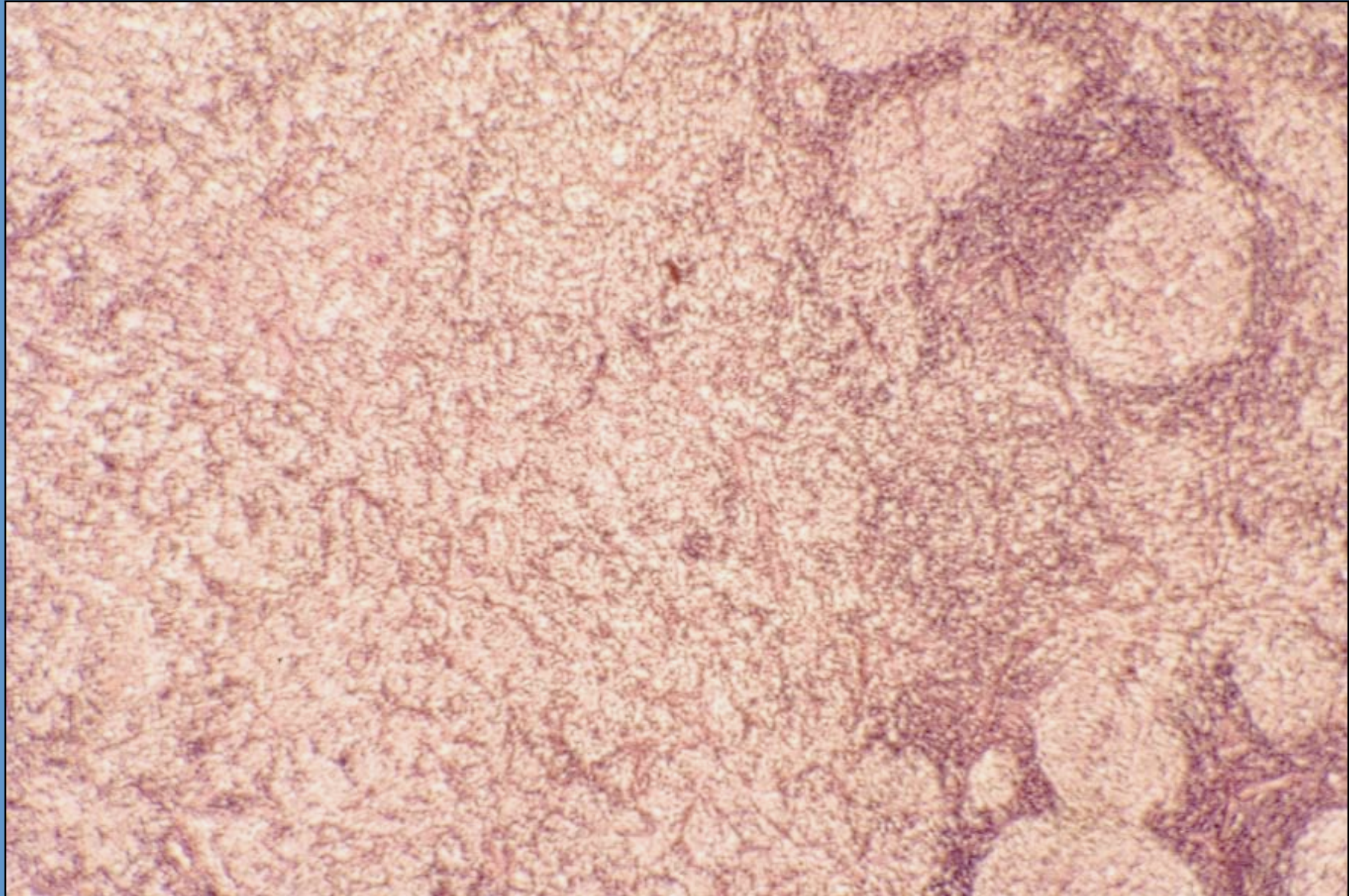
- Rares
- Diagnostic difficile
 - Rate
 - Moelle osseuse...
- A part, la peau
 - Lymphome **centro-folliculaire cutané** primitif : pas de réarrangement de Bcl-2



Lymphome folliculaire : aspect + diffus en extra-ganglionnaire



Lymphome folliculaire transformé





Parmi les lymphomes folliculaires :

OMS 2008

- Les L. folliculaires de grade 1 et 2, d'évolution similaire, regroupés en LF de grade 1-2
- Les L. folliculaires de grade 3 : séparés en LF de grade 3A ou 3B selon la présence ou l'absence de centrocytes résiduels.
 - Les LF de **grade 3B** seraient plus proches au plan moléculaire des lymphomes **diffus à grandes cellules B**
- Les L. folliculaires de l'enfant : le plus souvent de grade 3, CD10+, bcl2-, CD43+/-, sans translocation t(14 ;18)
- Les L. folliculaires in situ : peuvent précéder de plusieurs années l'apparition d'un lymphome folliculaire classique
- Les L. folliculaires de l'intestin (intestin grêle et duodénum) : d'évolution indolente et de découverte fortuite, avec possibilité de régression spontanée





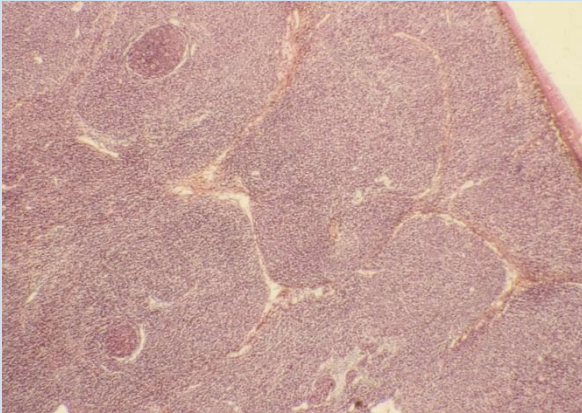
Les lymphomes folliculaires

Encore des questions !

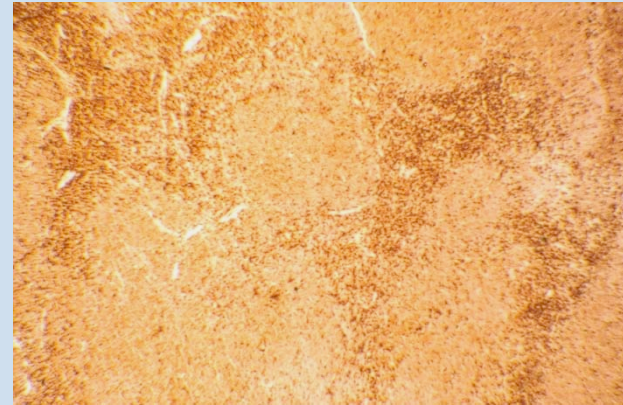
- **Les L. folliculaires BCL2-**
- **Les L. folliculaires non folliculaires**
 - Par exemple : les LF cutanés
- **Les L. folliculaires inguinaux**
 - Souvent localisés, BCL2-...
- **Les L. folliculaires de l'enfant**
 - Souvent localisés (amygdale), t(14;18) nég...
- ...



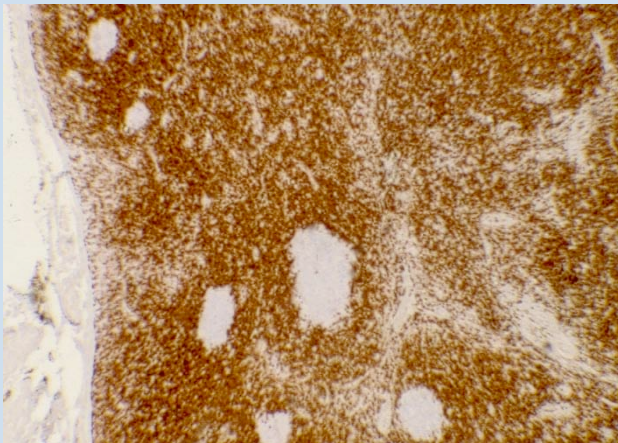
Lymphome du manteau



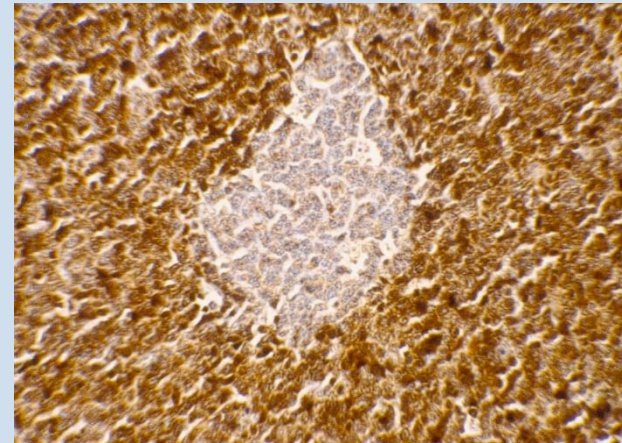
Prolifération tumorale respectant quelques centres germinatifs



Les cellules tumorales des nodules expriment CD5



**Expression de bcl-2
(sauf les centres germinatifs)**



**Expression de la cycline D1
(sauf le centre germinatif)**



Lymphome de la zone marginale

– Trois entités cliniques :

- Lymphome de la zone marginale **extra-ganglionnaire** (tube digestif, ORL...), (lymphomes du MALT)
- Lymphome de la zone marginale **splénique**
- Lymphome de la zone marginale **ganglionnaire**

– Rôle de certains agents infectieux :

- Zone marginale de l'estomac : ***Helicobacter Pylori*** +++
- Zone marginale conjonctivale : *Chlamydia Psittaci*
- Zone marginale cutanée : *Borrelia Burgdorferi*
- Lymphome de la zone marginale **splénique** : **VHC+**

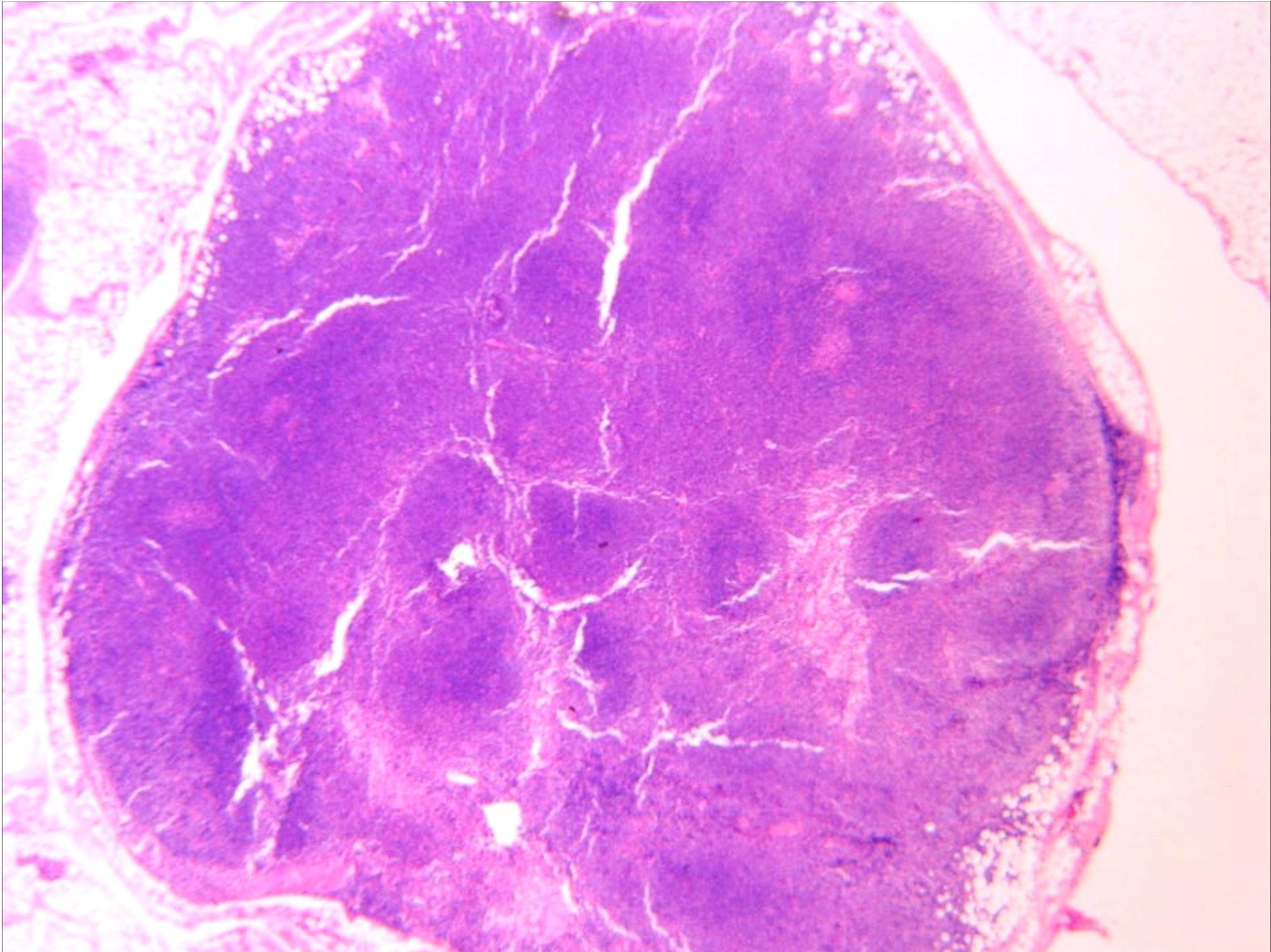


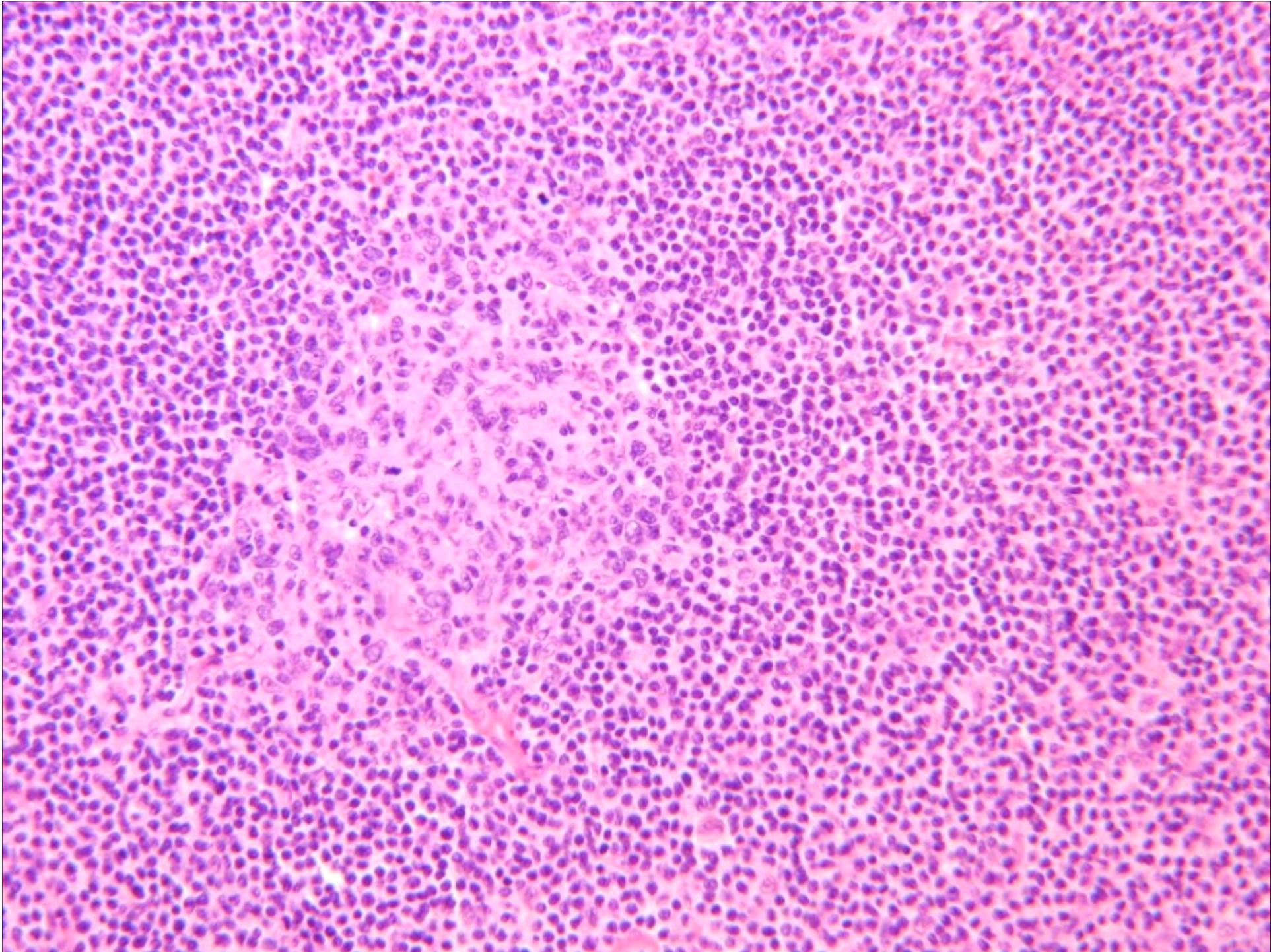


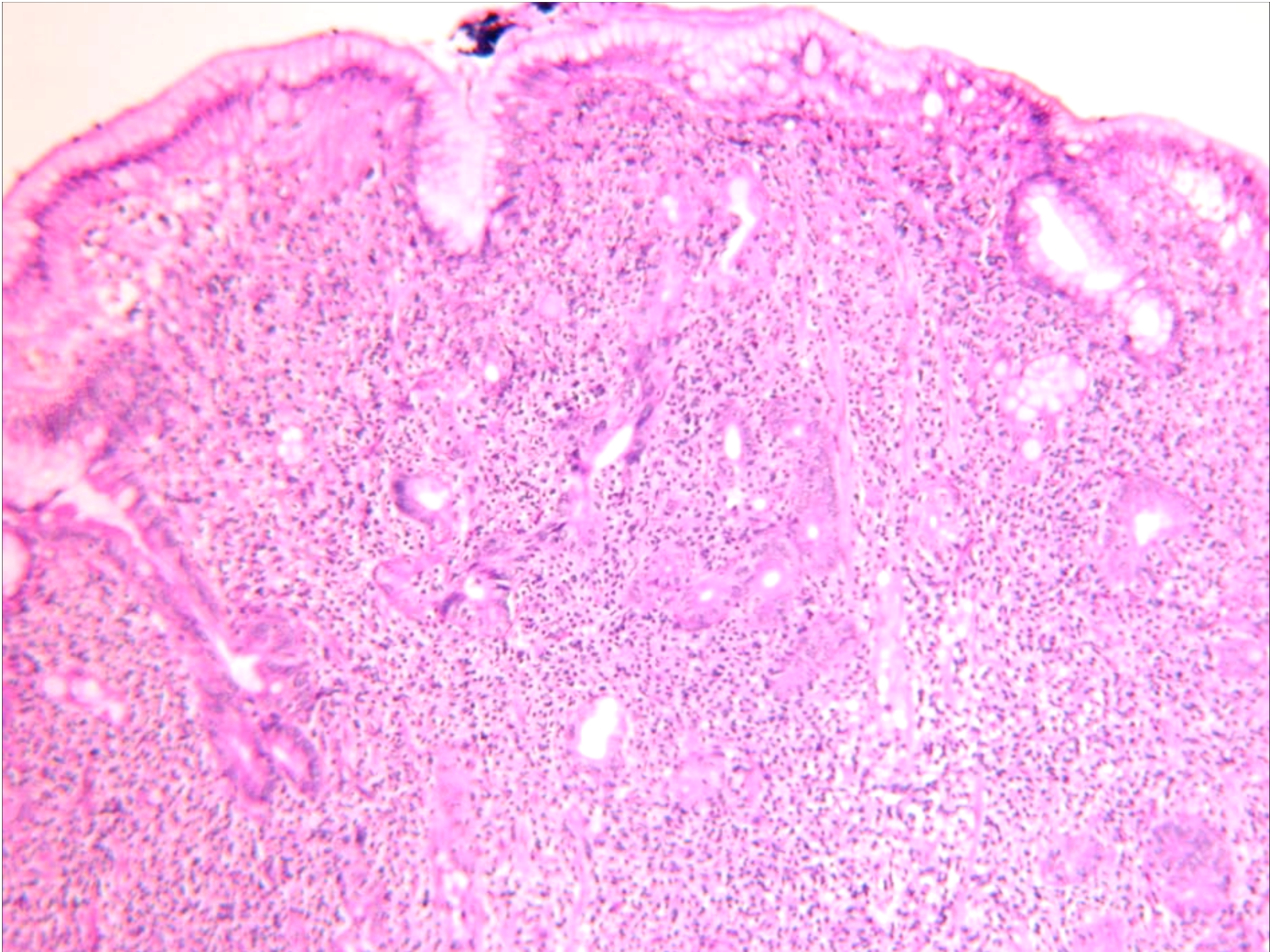
Lymphome B de la zone marginale

- **Architecture**
 - Siège au niveau de la **zone marginale**
 - Souvent **hyperplasie folliculaire** réactionnelle
- **Cytologie**
 - cellules B "**monocytoïdes**"
- **Immunophénotype**
 - **SIgM+, SIgD-, cIg+**
 - **CD5-, CD10-, bcl-6-, CD23-, CD11c±**

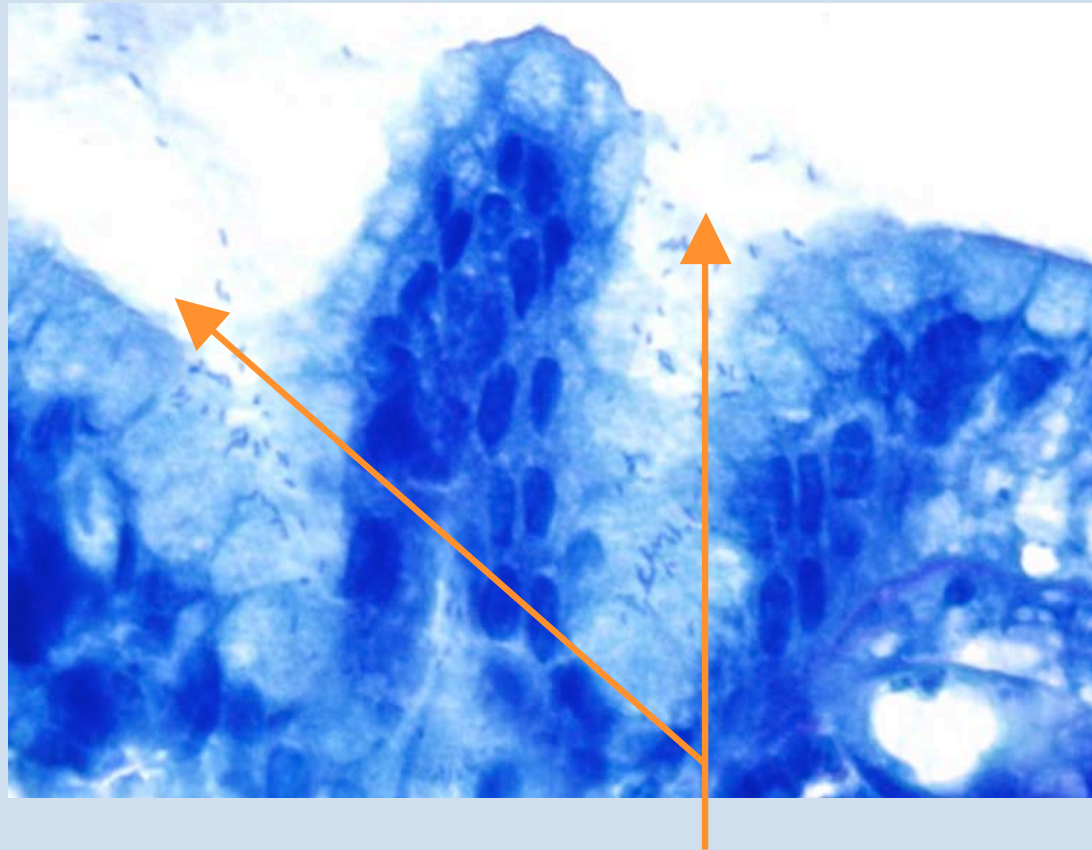








Lymphome de la zone marginale de l'estomac



Présence d'*Helicobacter pylori*
sur le revêtement épithélial gastrique



Lymphome splénique à lymphocytes villeux (SLVL)

- **Définition : cytologique**
- **Phénotype : CD5-, CD10-, CD23-, cycline D1-**
- **Cytogénétique : trisomie 3, trisomie 18, réarrangement chromosome 1**





Lymphomes B à petites cellules

Fréquence parmi les L. ganglionnaires

- L. folliculaire : 25 à 40%
- L. à petites cellules/LLC : 5 à 10%
- L. lympho-plasmocytaire : 1 à 2%
- L. du manteau : 6%
- L. de la zone marginale : 2%





Lymphomes B à petites cellules

Approche diagnostique différente

- dans les **ganglions**
- dans les organes **non ganglionnaires**





Lymphomes B à petites cellules

Localisation extra-ganglionnaire prédominante

- **Tube digestif : localisation la plus fréquente**
- **Lymphome du MALT**
- **Lymphome du manteau (polypose lymphomateuse)**
- **Autres lymphomes indolents (atteinte secondaire)**





Lymphomes B à petites cellules

Etude de la moelle osseuse

- **Evaluer l'extension de la maladie**
- **Détecter la maladie résiduelle après traitement**
- **Interprétation prudente :**
 - La **morphologie** du lymphome peut être différente dans la moelle et dans les ganglions





Lymphomes B à petites cellules

Evolution : rechutes et transformation

- **Rechute : même aspect cytologique et architectural**
- **Transformation histologique : L. B à grandes cellules ou L. de Hodgkin**





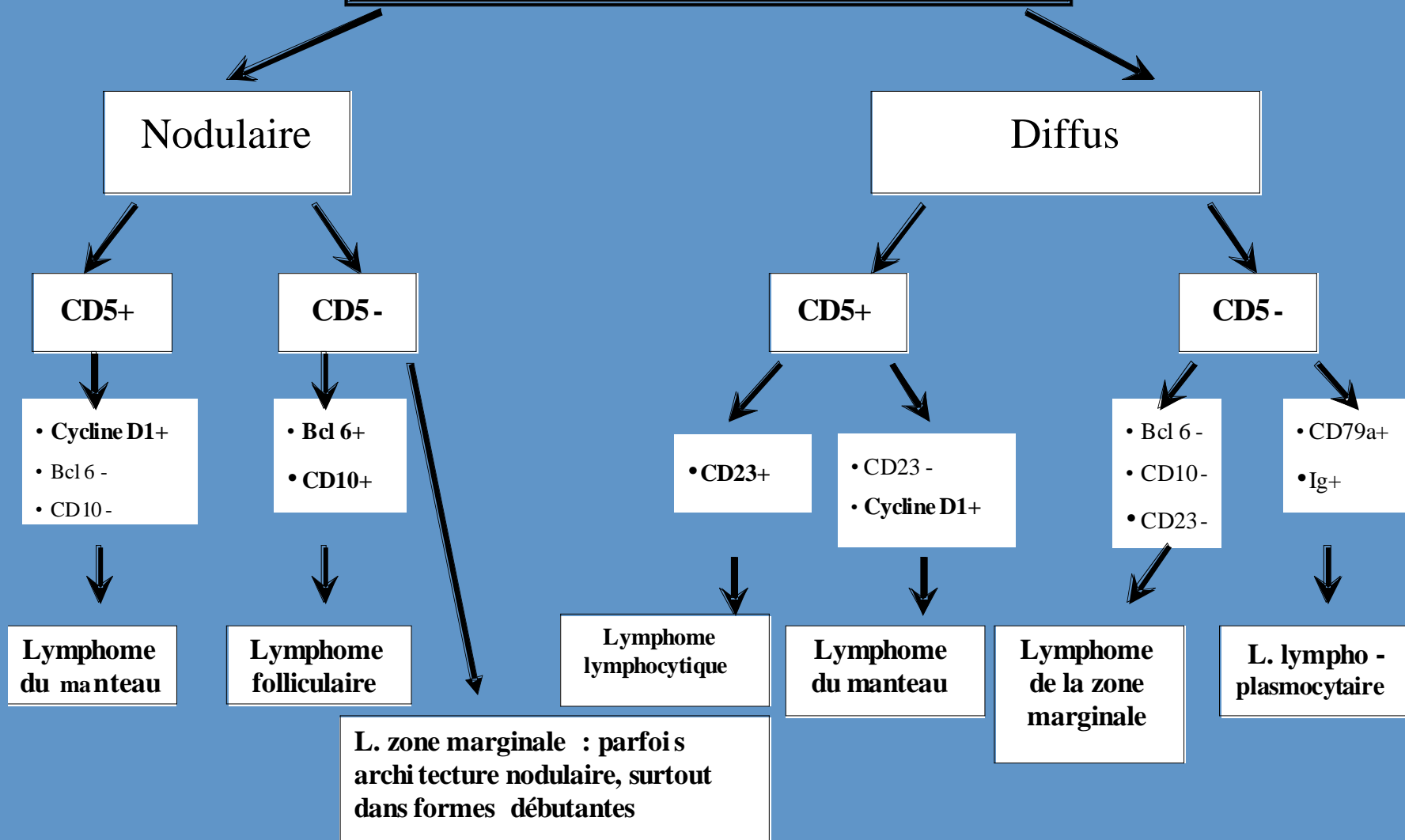
Lymphomes B à petites cellules

Conclusion

- **Groupe très hétérogène de maladies**
- **Entités distinctes : aspects clinique, morphologique et moléculaire différents**
- **Le diagnostic reste difficile dans certains cas, nécessitant des biopsies adéquates avec étude cytogénétique et moléculaire pour un diagnostic de certitude**
- **Utilité de la cytologie et du phénotype**



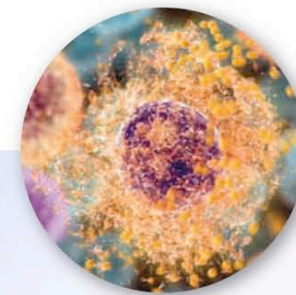
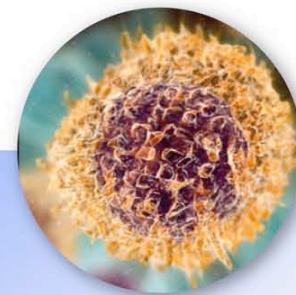
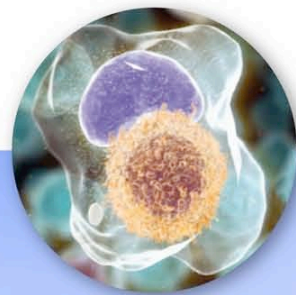
Lymphome B à petites cellules CD20+



Les Ateliers Lymphomes et LLC

22 – 24 octobre 2009

Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de

