

Item 316 (ex item 164) – Lymphomes malins

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

| | |
|---|---|
| 1. Prérequis..... | 3 |
| 2. Fréquence – épidémiologie des lymphomes..... | 3 |
| 3. Principes de classification de l'OMS des tumeurs du système hématopoïétique..... | 3 |
| 4. Diagnostic d'un lymphome..... | 6 |

Objectifs ENC

- Connaître les principes de classification des lymphomes.
- Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Prérequis

Définition d'un lymphome malin.

Les hémopathies lymphoïdes malignes peuvent être divisées en lymphomes et leucémies.

Dans les leucémies il y a de nombreuses cellules tumorales circulantes dans le sang, alors que dans les lymphomes la présentation clinique se fait principalement par la présence d'une masse tumorale. L'association des deux est possible.

Les lymphomes malins sont un groupe de maladies résultant de la prolifération maligne de cellules lymphoïdes B, T ou NK à différents stades de différenciation. Cette prolifération maligne est monoclonale (on peut dire aussi clonale par opposition à polyclonale).

Cette prolifération peut se faire principalement aux dépens d'un organe lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, thymus...) ou d'un autre organe (estomac, peau, poumon...).

2. Fréquence – épidémiologie des lymphomes

Les lymphomes de l'adulte se situent au sixième rang des cancers les plus fréquents avec 12 000 nouveaux cas par an estimés en France, et au neuvième rang en termes de mortalité (environ 4 000 décès annuels).

Leur fréquence est en augmentation constante dans les pays développés et a doublé au cours des 20 dernières années.

Ils sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme.

L'immunodépression est un facteur de risque de lymphome.

L'âge médian lors du diagnostic est très variable en fonction des types histologiques.

On distingue le lymphome de Hodgkin (30 % des lymphomes) des lymphomes non hodgkiniens (70 %).

3. Principes de classification de l'OMS des tumeurs du système hématopoïétique

La classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique distingue trois catégories de tumeurs selon leur lignée d'origine (tableau 1) :

- myéloïde ;
- lymphoïde ;
- histiocytaire/dendritique.

Tableau 1 : Principes de classification des tumeurs du tissu hématopoïétique selon l'OMS (2008)

| Lignée d'origine | Précurseurs immatures | Précurseurs matures |
|---------------------------|--|--|
| Myéloïde | Leucémie aiguë myéloïde | Néoplasies myéloprolifératives Syndromes myélodysplasiques Mixtes (myéloprolifératives/dysplasiques) |
| Lymphoïde | Lymphome/leucémie lymphoblastique | Lymphomes de Hodgkin Lymphomes non hodgkinien B Lymphomes non hodgkinien T/NK |
| Histiocytaire/dendritique | Tumeurs à cellules dendritiques plasmacytoïdes | Néoplasies histiocytaires/dendritiques |

Elle distingue les tumeurs issues des cellules hématopoïétiques :

- précurseurs immatures ;
- matures périphériques.

Au sein des lymphomes, elle distingue :

- le lymphome de Hodgkin (LH) ;
- les lymphomes non hodgkiniens B ;
- les lymphomes non hodgkiniens T/NK.

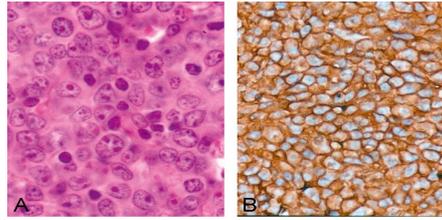
Les lymphomes sont listés selon :

- leur présentation clinique :
 - ganglionnaire,
 - extraganglionnaire,
 - disséminée leucémique ;
- leur agressivité :
 - indolent,
 - agressif ;
- la différenciation de la cellule tumorale.

Parmi les lymphomes non hodgkiniens, 85 % sont d'origine B.

Les plus fréquents sont le lymphome diffus à grandes cellules B (35 %) (figure 1) et le lymphome folliculaire (22 %).

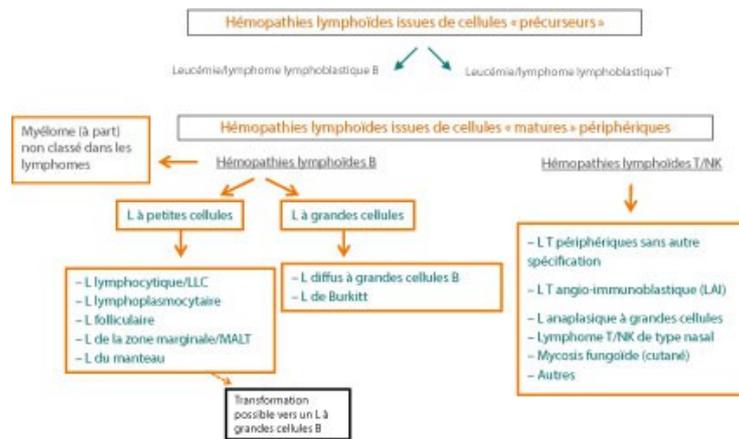
Figure 1 : Lymphome diffus à grandes cellules B



a : prolifération de grandes cellules centroblastiques (HES $\times 40$). b : immunohistochimie : les cellules tumorales expriment le CD20 ($\times 20$).

Les principales entités des lymphomes non hodgkiniens à connaître sont présentées à la figure 2.

Figure 2 : Principales hémopathies lymphoïdes. Les lymphomes indolents sont indiqués en italiques



La plupart des lymphomes à petites cellules sont indolents, hormis le lymphome du manteau qui est agressif.

Les lymphomes indolents sont :

- le lymphome lymphocytaire, leucémie lymphoïde chronique ;
- le lymphome lymphoplasmocytaire ;
- le lymphome folliculaire ;
- le lymphome de la zone marginale, MALT ;
- le mycosis fongoïde.

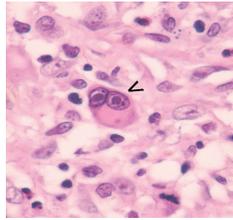
Pour les lymphomes de Hodgkin, la classification de l'OMS 2008 distingue deux entités clinico-pathologiques :

- **le lymphome de Hodgkin classique** (95 % des LH) avec ses quatre variantes histologiques :
 - sclérosante nodulaire (70 %),
 - à cellularité mixte (20–25 %),
 - riche en lymphocytes (5 %),
 - à déplétion lymphocytaire (1 %) ;
- **le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire**, encore appelé paragranelome de Poppema-Lennert (5 % des LH). Évolution possible vers un lymphome B diffus à grandes cellules B.

Le diagnostic histopathologique repose sur la reconnaissance :

- de cellules de Reed-Sternberg (RS) pour le lymphome de Hodgkin classique (figure 3) ;
- ou des cellules de type LP (*lymphocytic predominant cells* appelées parfois « cellules pop-corn ») pour le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ;
- le tout dans un environnement tumoral approprié.

Figure 3 : Lymphome de Hodgkin classique (HES × 40)



Cellule de Reed-Sternberg (flèche) dispersée dans un environnement composé de petits lymphocytes, d'histiocytes, polynucléaires éosinophiles et plasmocytes.

N.B : les cellules tumorales dans le lymphome de Hodgkin sont peu nombreuses et représentent en général moins de 5 % des cellules de l'ensemble de la lésion.

4. Diagnostic d'un lymphome

Chaque entité est définie selon ses caractéristiques :

- cliniques (présentation, localisation, âge, terrain) ;
- morphologiques (architecture de la prolifération tumorale et aspect cytologique) ;
- immunophénotypiques (expression des différents clusters de différenciation = CD par les cellules tumorales) ;
- moléculaires et cytogénétiques (translocations chromosomiques par exemple).

Le diagnostic de lymphome est donc pluridisciplinaire et repose sur la confrontation des données cliniques, biologiques, morphologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques (cf. chapitre 36 « Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant », item 216 [291]).

Le prélèvement doit être :

- de taille suffisante (privilégier une exérèse ganglionnaire à une biopsie à l'aiguille) ;
- acheminé à **l'état frais** au laboratoire d'anatomie et cytogénétique pathologiques +++.

Ce prélèvement **frais** fera **obligatoirement** l'objet :

- de lames d'apposition pour étude cytologique ;
- d'une fixation en formol tamponné pour examen morphologique et étude immunohistochimique ;
- d'une congélation (cryopréservation).

En fonction du matériel frais disponible et des diagnostics suspectés, il peut aussi faire l'objet de suspensions cellulaires pour immunophénotypage en cytométrie de flux, et/ou d'une étude en cytogénétique conventionnelle pour réalisation d'un caryotype et étude en FISH (hybridation in situ fluorescente) sur chromosomes métaphasiques.

Le fragment **fixé et inclus en paraffine** servira pour :

- l'analyse morphologique ;
- l'analyse immunohistochimique (étude de l'expression des « CD » par les cellules tumorales par des anticorps spécifiques) ;
- et parfois d'hybridation in situ (recherche de génome viral comme l'EBV par exemple).

Le fragment **congelé** servira éventuellement pour :

- une recherche de clonalité (recherche d'un réarrangement clonal des gènes *IGH* ou du *TCR*) ;
- la recherche de translocations spécifiques et/ou pronostiques faisant appel à des techniques de PCR ou RT-PCR.

Il existe un réseau national anatomopathologique labellisé par l'INCa pour une double lecture systématisée de tous les cas de lymphomes nouvellement diagnostiqués (réseau Lymphopath). Une fois le diagnostic fait (ou en cas de difficulté diagnostique), le cas est adressé au réseau Lymphopath par le pathologiste.

Points essentiels

- Les lymphomes malins sont un groupe de maladies résultant de la prolifération maligne de cellules lymphoïdes B, T ou NK à différents stades de différenciation.
- Le diagnostic de lymphome est pluridisciplinaire et repose sur la confrontation des données cliniques, biologiques, morphologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques.
- Le prélèvement tissulaire pour diagnostic doit être :
 - de taille suffisante (privilégier une exérèse ganglionnaire à une biopsie à l'aiguille) ;
 - acheminé à l'état frais au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques.
- Ce prélèvement frais fera **obligatoirement** l'objet d'une fixation par du formol tamponné et d'une congélation (cryopréservation).
- On distingue les lymphomes de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens B, T/NK.
- Parmi les lymphomes non hodgkiniens 85 % sont B. Les plus fréquents sont le lymphome diffus à grandes cellules B (35 %) et le lymphome folliculaire (22 %).
- Le diagnostic histopathologique de lymphome de Hodgkin classique repose sur la reconnaissance de cellules de Reed-Sternberg (RS) pour le lymphome de Hodgkin classique, de cellules « LP » pour le paragranulome de Poppema (lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire), le tout dans un environnement tumoral approprié.