

Recommandations

Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant (< 18 ans) au diagnostic établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH)

GFCH

Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France

Reçu le 15 mars 2004 ; accepté le 8 avril 2004

Disponible sur internet le 03 mai 2004

Participants : Alain Bernheim, Evelyne Callet-Bauchu, Hélène Poiriel. Coordonnatrice : Hélène Poiriel

1. Bases scientifiques des recommandations du GFCH

1.1. Les lymphomes de l'enfant

Les lymphomes de l'enfant représentent un groupe hétérogène de lymphoproliférations malignes qui se distinguent des lymphomes de l'adulte sur plusieurs points :

- Les lymphomes non Hodgkiniens (NHL) de l'enfant sont essentiellement de haut grade (seulement 1 % de NHL de bas grades).
- Les principales entités de NHL se répartissent chez l'enfant en :
 - lymphomes de Burkitt (BL) classiques et variants (avec différenciation plasmocytoïde et Burkitt atypique/Burkitt-like): ils représentent 80–85 % des lymphomes B de l'enfant; soit 40 % environ de l'ensemble des lymphomes de l'enfant ;
 - lymphomes B diffus à grande cellule (DLBCL) représentent 10–15 % des lymphomes B ;
 - lymphomes lymphoblastiques (environ 30 % de l'ensemble des lymphomes de l'enfant) : majoritairement de phénotype T ;
 - lymphomes anaplasiques à grande cellule (ALCL) (environ 15 % de l'ensemble des lymphomes de l'enfant) : le plus souvent de phénotype T et ALK+.
- L'incidence des lymphomes de Hodgkin est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte (< 10 %).

1.2. Le diagnostic précis de ces différentes entités

Le diagnostic précis de ces différentes entités est nécessaire pour une prise en charge thérapeutique optimale.

Ce diagnostic repose sur la confrontation de données multidisciplinaires, principalement morphologiques, immunologiques et génomiques [cf classification OMS, 2001]. À noter que le variant Burkitt atypique est parfois difficile à distinguer de certains DLBCL : à la différence des protocoles thérapeutiques chez l'adulte, l'attitude thérapeutique est actuellement identique quel que soit le type de lymphomes B de l'enfant, mais pourrait être reconsidérée en fonction des résultats d'une étude internationale (en cours).

1.3. La cytogénétique : l'examen de référence au diagnostic

Sa réalisation est donc recommandée dans tous les lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant. L'analyse cytogénétique est décisionnelle dans les lymphomes de Burkitt et les lymphomes anaplasiques, elle est pour le moment optionnelle dans les lymphomes diffus à grande cellule.

1.4. Anomalies chromosomiques des lymphomes de Burkitt

Le réarrangement du locus c-MYC (bande 8q24) est constant et fait partie de la définition de cette entité [sous forme d'une translocation t(8;14)(q24;q32) dans 80–90 % des cas, ou de ses variantes, t(8;22)(q24;q11) (5–15 %), t(2;8)(p12;q24) (1–5 %)].

Le rôle pronostique des anomalies associées détectées au diagnostic — principalement dup(1q) dans 30 % des cas, del(6q), +7q, t/del(13q), del(17p) — n'est pas clairement défini et fait l'objet d'une étude internationale. En revanche, des résultats préliminaires suggèrent que la complexité du caryotype au diagnostic (au moins 2 remaniements chromosomiques en plus de la translocation impliquant 8q24) est un facteur indépendant de mauvais pronostic.

Adresse e-mail : berger@necker.fr (GFCH).

1.5. Anomalies chromosomiques des DLBCL

Il n'y a pas de réarrangement spécifique des DLBCL. Le réarrangement du locus c-MYC n'est pas pathognomonique du lymphome de Burkitt puisqu'il est détecté dans environ 10 à 25 % des DLBCL ; il est plus fréquent que dans les DLBCL de l'adulte (5 à 10 %). En revanche, les réarrangements des loci BCL6 (3q27) et BCL2 (18q21) sont beaucoup plus rares que dans les DLBCL de l'adulte. Les remaniements chromosomiques récurrents des DLBCL de l'enfant sont en cours d'étude.

1.6. Anomalies chromosomiques des ALCL T ALK+

Le réarrangement du locus ALK (2p23) est constant, sous forme d'une translocation t(2;5)(p23;q35) dans 80 % des cas ou de translocations variantes impliquant d'autres bandes chromosomiques partenaires (1q21, 1q25, 2q35, 3q21, 17q23, 19p13, 22q11, Xq11, ...).

N.B. : L'étude des lymphomes lymphoblastiques pré-B ou T n'est pas envisagée dans la mesure où elle est similaire à celle des leucémies aiguës lymphoblastiques.

2. Moyens à mettre en œuvre au diagnostic

Tout matériel tissulaire (ganglion, biopsie tumorale, etc.) ou cellulaire (prélèvement médullaire ou liquide d'épanchement) suspect doit être systématiquement mis en culture à court terme sans adjonction de facteurs mitogéniques : si possible, quatre heures (ou « direct »), 17 heures et 24 heures.

Une lame d'apposition ou de frottis médullaire ou de cytopspin du liquide d'épanchement doit être réalisée pour vérifier l'envahissement (souvent massif) du prélèvement mis en culture.

Si possible, il est souhaitable de réaliser à la fois des bandes R et des bandes G (utiles notamment pour mettre en évidence la t(3;14).

L'étude par hybridation in situ fluorescente (FISH) n'est indiquée en complément du caryotype que lorsque celui-ci n'est pas informatif.

À noter, l'importance de conserver du matériel congelé fixé et non fixé en vue d'études complémentaires biologiques sur ADN, ARN, voire sur protéines.

3. Lecture du Tableau 1

Les recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique ont un double objectif :

- rechercher les réarrangements spécifiques déterminant la prise en charge thérapeutique (réarrangement du locus c-MYC (8q24) dans les BL/BLL ou du locus ALK (2p23) dans les ALCL) ;

- identifier les autres anomalies récurrentes qui peuvent orienter le diagnostic et le degré de complexité qui, dans les lymphomes B de l'enfant, semble être de mauvais pronostic.

3.1. Lymphomes B (principalement BL, DLBCL)

La recherche d'un réarrangement de la bande chromosomique 8q24 (locus c-MYC) est indispensable au diagnostic, que ce soit un BL ou non. Donc, en cas de caryotype normal ou d'absence de réarrangement 8q24, une étude FISH doit être réalisée sur métaphase avec les sondes étudiant le locus c-MYC, en utilisant de préférence une sonde double couleur encadrant le locus Myc, les sondes c-MYC-IgH ne détectant pas tous les réarrangements du locus c-MYC. Ces dernières peuvent être utilisées en seconde intention, si l'on veut déterminer le partenaire de c-MYC (non indispensable au diagnostic). En cas d'échec de mise en culture, les sondes double couleur encadrant le locus Myc peuvent être utilisées sur noyaux interphasiques (provenant de culots fixés ou de coupes de tissu congelé).

Les anomalies associées au remaniement 8q24 et la complexité du caryotype doivent être appréciées au niveau cytogénétique car elles peuvent soit aider au diagnostic (un réarrangement des loci BCL2 ou BCL6 est un argument en faveur du diagnostic de DLBCL, en complément des autres paramètres cliniques, morphologiques et immunologiques), soit avoir un rôle pronostique (la complexité du caryotype ou l'association des réarrangements de c-MYC et de BCL2 seraient associées à un mauvais pronostic).

En l'absence de réarrangement de la bande chromosomique 8q24 (locus c-MYC), la recherche des autres réarrangements est optionnelle. Deux stratégies possibles : soit l'étude des loci BCL6 et BCL2, soit l'étude du locus IgH avec détermination secondaire du locus partenaire en cas de réarrangement du locus IgH. Les éventuelles indications de la FISH seront guidées par les résultats du caryotype tumoral.

3.2. Lymphomes T (principalement ALCL)

La recherche d'un réarrangement du locus ALK (2p23) est nécessaire au diagnostic. En cas de caryotype non informatif (normal, absence de remaniement 2p23 ou échec), l'indication de la FISH est à discuter en fonction de l'appréciation morphologique et des résultats de la RT-PCR (discordance cytogénétique / RT-PCR).

La FISH doit être réalisée avec les sondes étudiant le locus ALK, en utilisant préférentiellement une sonde double couleur encadrant le locus ALK, de préférence sur métaphase, voire sur noyaux interphasiques (provenant de culots fixés ou de coupes de tissu congelé) en cas d'échec de mise en culture.

Tableau 1

Recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique des lymphomes de l'enfant (< 18 ans) au diagnostic
(Pour les lymphomes lymphoblastiques non Burkitt : cf fiche leucémies aiguës lymphoblastiques)

	Lymphome B Lymphome de Burkitt		Lymphome B diffus à grande cellule		Lymphome T Lymphome anaplasique à grande cellule	
Caryotype	Remaniement 8q24 (c-MYC) t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	Pas de remaniement 8q24 évident ou échec	Remaniement 8q24 (c-MYC) t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	Pas de remaniement 8q24 évident ou échec	Remaniement 8q23 (ALK) t(2;5)(q23;q35) autres partenaires : 1q21, 1q25, 2q35, 3q21, 17q23, 19p13,22q11, Xq11, ...	Pas de remaniement 2q23 évident ou échec ou discordance cytogénétique/RT-PCR
FISH	Pas d'indication	Recherche de t(8 ;v)(q24 ;v)^{a,b}	Pas d'indication décisionnelle Optionnelle, guidée par le caryotype ^c : 3q27 (BCL6) ^a 18q21 (BCL2) ^d	Recherche de t(8 ;v)(q24 ;v)^{a,b} Optionnelle, guidée par le caryotype ^c : 3q27 (BCL6) ^a 18q21 (BCL2) ^d ou 14q32 (IgH) ^a	Pas d'indication	Recherche de t(2 ;v)(q23 ;v)^a

^a préférer les sondes de type "Break apart" en première intention

^b éventuellement, sondes IgH-c-MYC pour confirmer le partenaire de c-MYC (cas le plus fréquent)

^c cf lymphomes de l'adulte

^d le locus Bcl2 peut être étudié par PCR