



**blood**<sup>®</sup>

2016 127: 2375-2390

doi:10.1182/blood-2016-01-643569 originally published  
online March 15, 2016

## THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

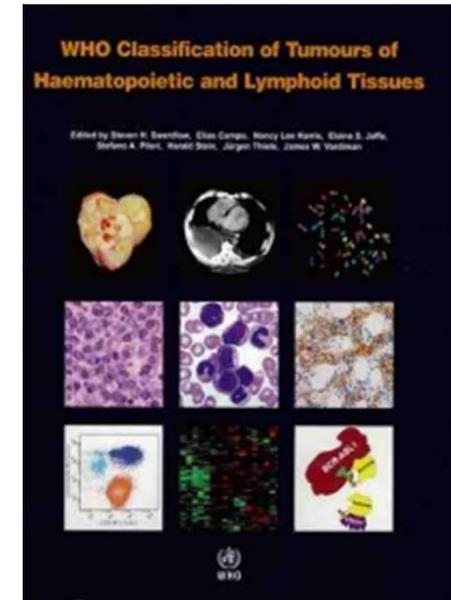
### **The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms**

Steven H. Swerdlow,<sup>1</sup> Elias Campo,<sup>2</sup> Stefano A. Pileri,<sup>3</sup> Nancy Lee Harris,<sup>4</sup> Harald Stein,<sup>5</sup> Reiner Siebert,<sup>6</sup> Ranjana Advani,<sup>7</sup> Michele Ghielmini,<sup>8</sup> Gilles A. Salles,<sup>9</sup> Andrew D. Zelenetz,<sup>10</sup> and Elaine S. Jaffe<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematopathology, Department of Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA; <sup>2</sup>Department of Pathology, Hospital Clinic, University of Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Haematopathology Unit, European Institute of Oncology, Milan, and Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, Bologna University Medical School, Bologna, Italy; <sup>4</sup>Department of Pathology, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, MA; <sup>5</sup>Pathodiagnostik, Berlin, Germany; <sup>6</sup>Institute of Human Genetics, Christian Albrechts University Kiel, Kiel, Germany; <sup>7</sup>Division of Oncology, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, CA; <sup>8</sup>Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; <sup>9</sup>Department of Hematology, Hospices Civils de Lyon, and Université Claude Bernard Lyon-1, Lyon, France; <sup>10</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical College, New York, NY; and <sup>11</sup>Hematopathology Section, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, Bethesda, MD

# Révision de la 4<sup>e</sup> édition

- « **Blue books** » de l'IARC : monographies de classification standardisée des tumeurs humaines
- **4<sup>e</sup> édition : 8 volumes publiés depuis 2007**
  - 2007 : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System
  - **2008 : WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues**
  - 2010 : WHO Classification of Tumours of the Digestive System
  - 2012 : WHO Classification of Tumours of the Breast
  - 2013 : WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone
  - 2014 : WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs
  - 2015 : WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart
  - 2016 : WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs
- Pas de 5e édition possible mais **une mise à jour** intégrant les données accumulées depuis 8 ans. Règles éditoriales : **pas de nouvelles entités définitives** (mais quelques nouvelles entités provisoires)



International Agency  
Research on Cancer



# Hémopathies lymphoïdes B matures

## 1. Lymphomes B de bas grade

2008

**Mature B-cell neoplasms**

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable\*

*Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma\**

*Hairy cell leukemia variant\**

Lymphoplasmacytic lymphoma

*Waldenström macroglobulinemia*

Heavy chain diseases

$\alpha$  Heavy chain disease

$\gamma$  Heavy chain disease

$\mu$  Heavy chain disease

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extracranial plasmacytoma

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue

Nodal marginal zone lymphoma

*Pediatric nodal marginal zone lymphoma\**

Follicular lymphoma

*Pediatric follicular lymphoma\**

Primary cutaneous follicle center lymphoma

Mantle cell lymphoma

\*entités provisoires

2016

**Mature B-cell neoplasms**

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Monoclonal B-cell lymphocytosis\* \*

B-cell prolymphocytic leukemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

*Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*

*Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*

*Hairy cell leukemia-variant*

Lymphoplasmacytic lymphoma

*Waldenström macroglobulinemia*

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM\*

$\mu$  heavy-chain disease

$\gamma$  heavy-chain disease

$\alpha$  heavy-chain disease

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A\*

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extracranial plasmacytoma

Monoclonal immunoglobulin deposition diseases\*

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue

(MALT lymphoma)

Nodal marginal zone lymphoma

*Pediatric nodal marginal zone lymphoma*

Follicular lymphoma

In situ follicular neoplasia\* \*

*Duodenal-type follicular lymphoma\* \**

*Pediatric-type follicular lymphoma\* \**

*Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement\* \**

Primary cutaneous follicle center lymphoma

Mantle cell lymphoma

In situ mantle cell neoplasia\* \*

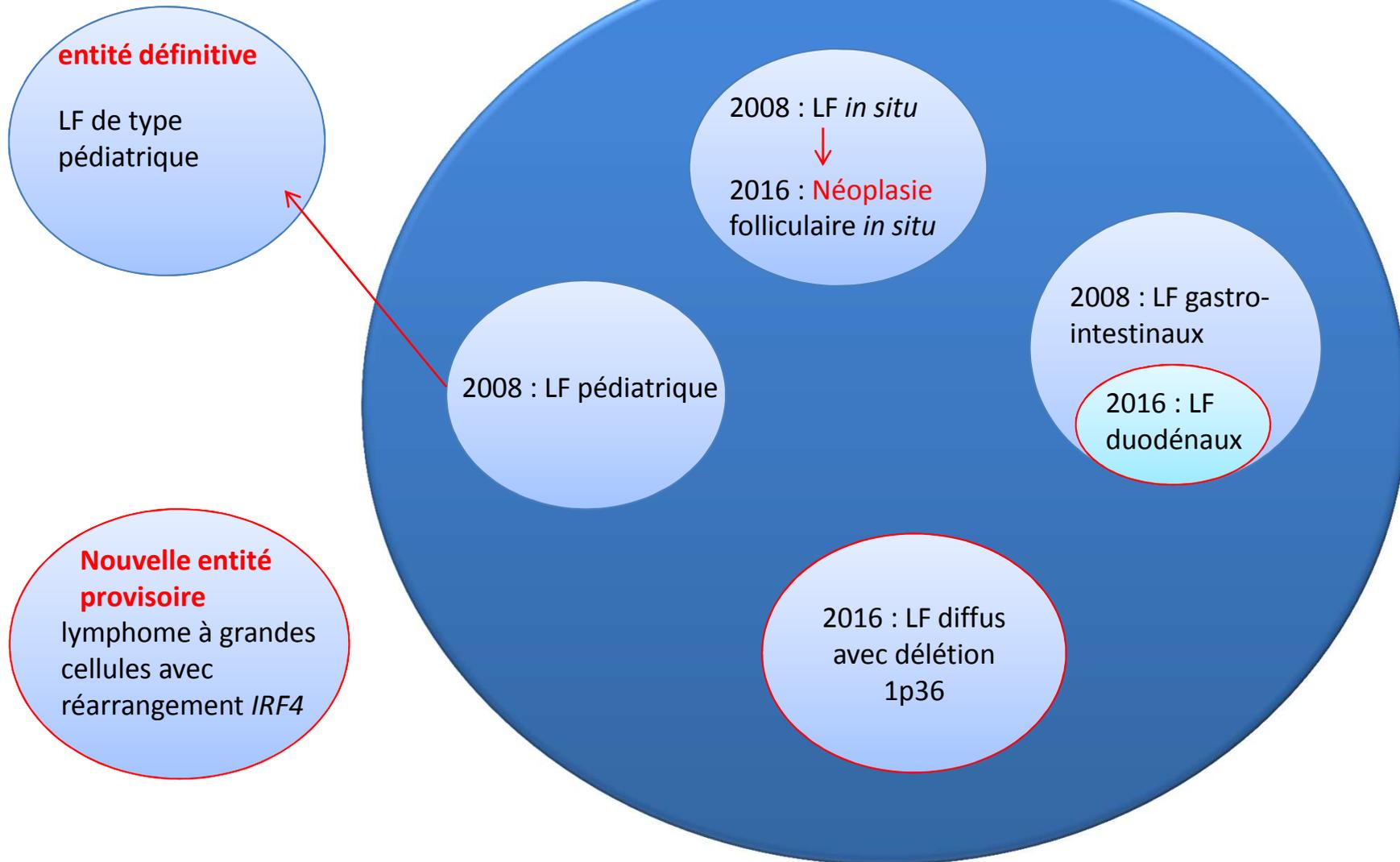
\* Entités ou variants déjà existants mais mieux individualisés  
\*changement de nom  
\*entités devenues définitives  
\*nouvelles entités provisoires

En italique : entités provisoires

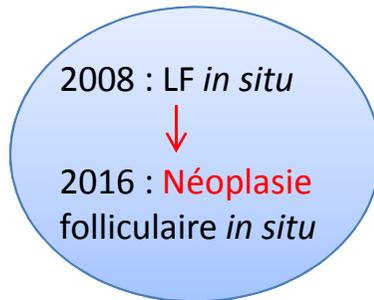
# LLC/SLL et MBL

- **Critères diagnostiques** de LLC 2008 : >5 G/L de lymphocytes B monoclonaux avec un phénotype de LLC,
- ou < 5 G/l avec cytopénie ou symptômes liés à la maladie = n'est plus un critère de LLC
- **MBL de phénotype LLC** : maintenant reconnus comme précédent virtuellement tous les cas de LLC/SLL
  - MBL « **low count** » : <0,5G/L : évolution très rare vers une LLC → pas de suivi clinique nécessaire
  - MBL « **high count** » : caractéristiques génétiques et moléculaires communes avec les LLC, risque évolutif nécessitant un suivi
  - Concept de « **MBL tissulaire** » (nécessite confirmation) : infiltration ganglionnaire sans centre de prolifération, adénopathies < 1,5 cm, avec risque évolutif très faible
- **MBL non LLC**, notamment de type LSZM
- Autre ajout : activité des **centres de prolifération** comme facteur pronostique : si grands/confluents et/ou à haut index prolifération → mauvais pronostic

# Lymphomes folliculaires et autres entités proches

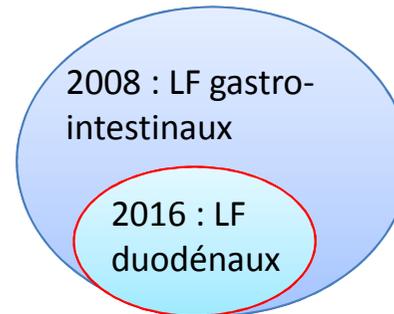


# Variants de lymphomes folliculaires



## Changement de nom

- **mêmes critères diagnostiques** : ganglion d'architecture conservée, avec infiltration intra-folliculaire par des centrocytes clonaux (+/- centroblastes) BCL2+, CD10+, avec t(14;18)
- **très faible de taux de progression vers un LF « vrai »**
- **sont plus souvent associés à des lymphomes** (LF vrais d'autre localisation, DLBCL, SLL/LLC...) : → nécessitent une évaluation clinique poussée



## Individualisation

- **bas grade localisés, de très bon pronostic**
- **caractéristiques moléculaires communes avec les MALT** (restriction IGHV suggérant une stimulation antigénique)



## Nouveau variant

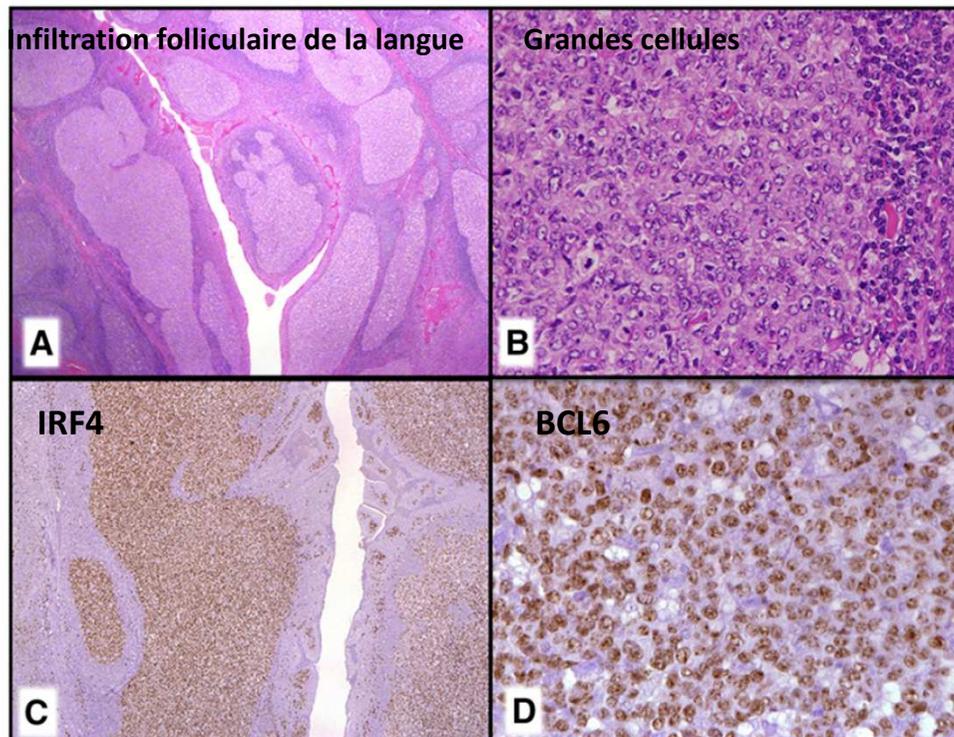
- Localisation **inguinale** préférentielle
- architecture diffuse
- Pas de réarrangement *BCL2*, ni *BCL6*
- **Délétion 1p36** (gène *TNFRSF14*)

# LF de type pédiatrique : devient une entité définitive

- Chez **l'enfant ou l'adulte jeune**, mais aussi chez l'adulte
- Lymphome **localisé**, taux de prolifération élevé, souvent **grade 3, BCL2 négatifs** (pas de réarrangement ni d'hyper-expression)
- Décryptage moléculaire en cours : délétion ou mutation du gène *TNFRSF14* (1p36)
- **Très bon pronostic**, traitement chirurgical souvent suffisant

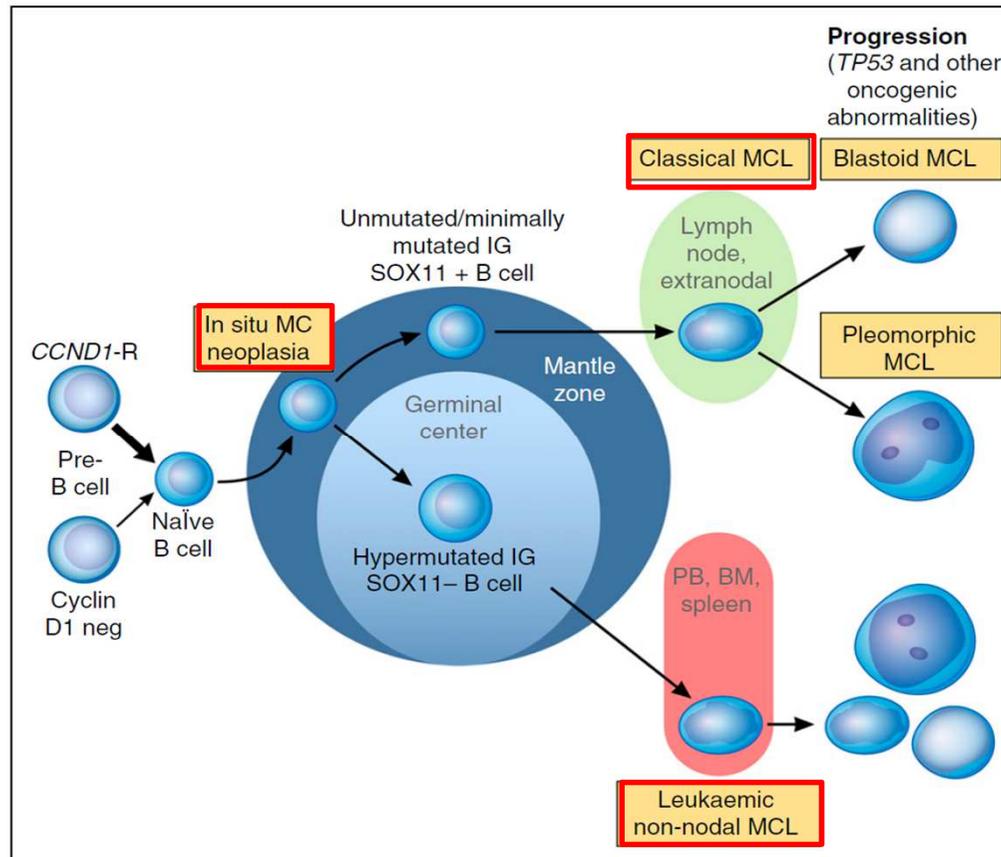
# Nouvelle entité provisoire : lymphome à grandes cellules B avec réarrangement d'*IRF4*

- À distinguer des LF de type pédiatrique et des autres DLBCL
- Enfants et jeunes adultes, bon pronostic
- Lymphome localisé, typiquement **anneau de Waldeyer et/ou ganglions cervicaux**
- infiltration folliculaire, folliculaire+diffuse ou diffuse pure, BCL6+, **IRF4/MUM1++**
- **Translocations *IG/IRF4***, souvent associées à un réarrangement *BCL6*, mais *BCL2*-

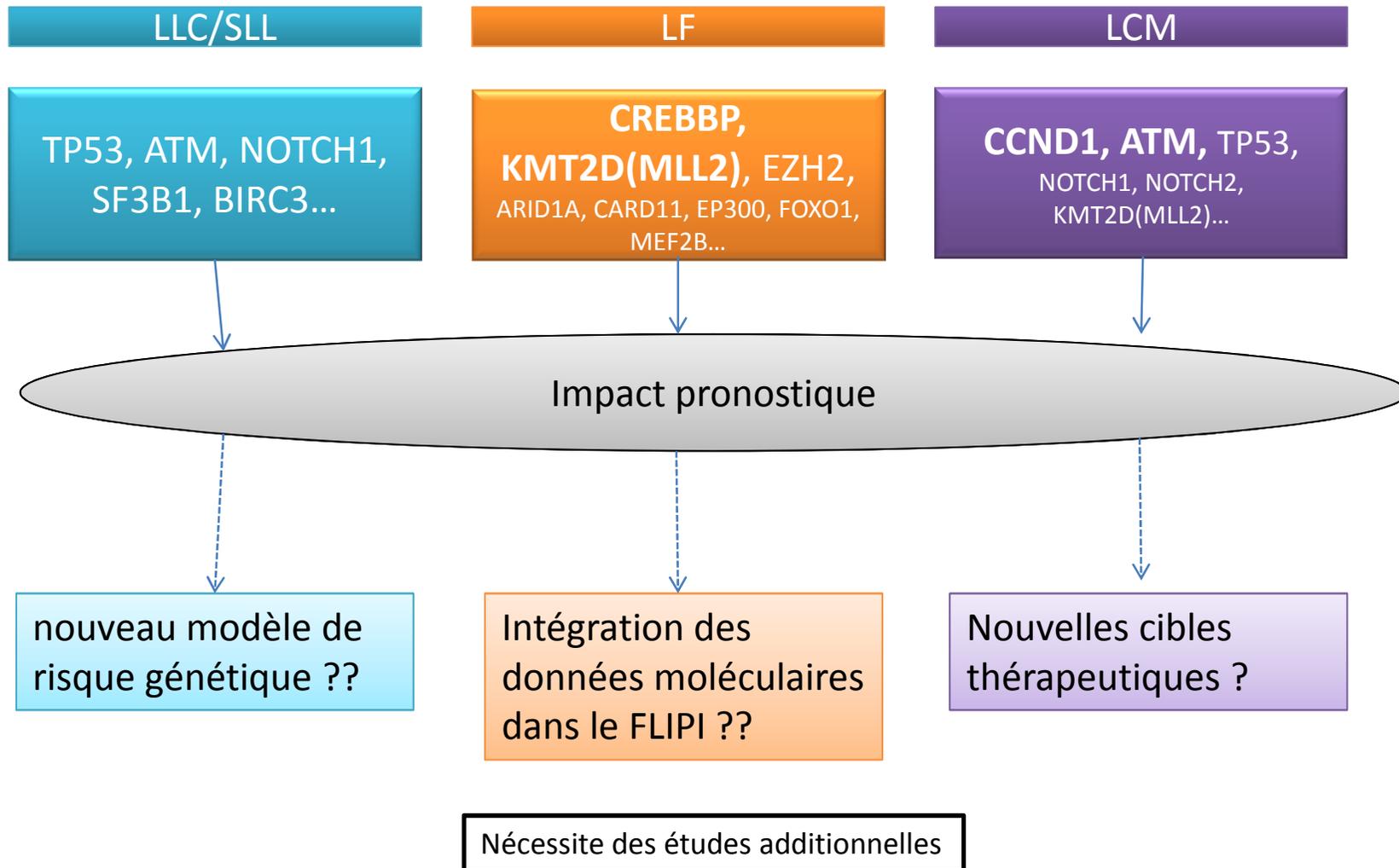


# Lymphomes du manteau

- Deux sous-types reconnus : **LCM classiques** et **LCM leucémiques non ganglionnaires (indolents)** : reflète 2 voies de leucémogénèse différentes
- **LCM CCND1-** : 50% sont un réarrangement *CCND2*
- LCM in situ → **néoplasie à cellules du manteau in situ**



# Apport des nouvelles analyses moléculaires et cytogénétiques dans les hémopathies B matures à petites cellules



# Apport des nouvelles analyses moléculaires et cytogénétiques dans les hémopathies B matures à petites cellules

Leucémie à tricholeucocytes

*BRAF* V600E  
*MAP2K1* : 50% des HCLv

Lymphomes lymphoplasmocytaires / Maladie de Waldenström

*MYD88* L265P >90%  
*CXCR4* : 30%

Marqueurs diagnostiques

## Critères diagnostiques de LPL révisés

- Intégration de critères morpho considérés antérieurement comme atypiques : effacement total de l'architecture, colonisation des follicules
- Exclusion des cas de maladie des chaînes lourdes gamma LPL-like et des cas dits « LPL polymorphiques »

## Distinction MGUS

### IgM vs. IgG/IgA

IgM : *MYD88*+, *CXCR4*+  
IgG/A : *MYD88*/*CXCR4*-, plus proches du myélome  
(Entités séparées des néoplasies plasmocytaires)

# Hémopathies lymphoïdes B matures

## 2. Lymphomes B de haut grade

2008

2016

|  |  |
|--|--|
|  | Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS   |
|  | Germinal center B-cell type*   |
|  | Activated B-cell type*   |
| Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS   | T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma   |
| T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma   | Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)  |
| Primary DLBCL of the CNS   | Primary cutaneous DLBCL, leg type  |
| Primary cutaneous DLBCL, leg type  | EBV <sup>+</sup> DLBCL, NOS***   |
| EBV-positive DLBCL of the elderly*   | <i>EBV<sup>+</sup> mucocutaneous ulcer</i> *   |
| DLBCL associated with chronic inflammation   | DLBCL associated with chronic inflammation   |
| Lymphomatoid granulomatosis  | Lymphomatoid granulomatosis  |
| Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma   | Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma   |
| Intravascular large B-cell lymphoma  | Intravascular large B-cell lymphoma  |
| ALK-positive large B-cell lymphoma   | ALK <sup>+</sup> large B-cell lymphoma   |
| Plasmablastic lymphoma   | Plasmablastic lymphoma   |
| Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease                | Primary effusion lymphoma  |
| Primary effusion lymphoma  | <i>HHV8<sup>+</sup> DLBCL, NOS</i> *   |
| Burkitt lymphoma   | Burkitt lymphoma   |
| B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma | <i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration</i> **  |
| B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma | High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements***         |
|  | High-grade B-cell lymphoma, NOS* **  |
|  | B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma |

\* Entités ou variants déjà existants  
mais mieux individualisés  
\*changement de nom  
\*entités devenues définitives  
\*nouvelles entités provisoires

# LBDGC

2 sous-types moléculaires -> 2 groupes pronostiques (ABC/non-GCB < GCB)  
Depuis 2008 : meilleure compréhension des mécanismes moléculaires

**GCB**

Histone modification  
-EZH2 mutations  
-MLL2 mutations  
-CREBBP mutations  
-EP300 mutations

Blocks to terminal differentiation  
-BCL6 expression, EZH2 mutations

Cell cycle activation +/- blocks to apoptosis  
-MYC and BCL2 translocations (DHIT) and protein over-expression

MTOR pathway activation

Signaling cascades  
-PTEN del/loss (PI3K and AKT activation)

**ABC**

BCR/NF-κB signaling  
-CD79A/B, CARD11, MYD88 mutations, TNFAIP3 (A20) deletions

Histone modification  
-MLL2 mutations  
-CREBBP mutations  
-EP300 mutations

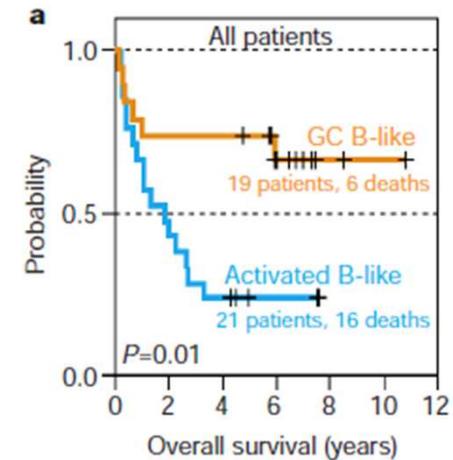
Blocks to terminal differentiation  
-BCL6 translocations, PRDM1 loss/ mutations

Cell cycle activation +/- blocks to apoptosis  
-MYC translocations, MYC and BCL2 protein over-expression

MTOR pathway activation

Signaling cascades  
-PI3K and AKT activation

Cytokine signaling/JAK-STAT pathway activation



Alizadeh et al. Nature 2000;403(6769):503-11.

À l'avenir, probable adaptation de la stratégie thérapeutique selon le sous-type

Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Nat Rev Clin Oncol 2014;11:12-23.

**Identification immunohistochimique** (algorithme de Hans : CD10, BCL6, MUM1/IRF4; et autres scores) qui était optionnelle en 2008 devient **indispensable**

Expression MYC+, BCL2+ sans réarrangement de ces gènes : « **double expressor** » : marqueur pronostique

# Lymphomes B agressifs en 2008

## Catégorie Lymphome B inclassable, intermédiaire entre DLBCL et Burkitt (BLCU)

- Entité provisoire hétérogène, morphologie/immunophénotype/anomalies moléculaires intermédiaire entre BL et DLBCL , souvent GCB
- Pronostic très sombre
- Souvent double ou triple hit (MYC+BCL2+/-BCL6)
- Critères diagnostiques vagues → diagnostic difficile

**Tableau 3.** Fréquence et nature des principales caractéristiques cytogénétiques des lymphomes B agressifs.

| Caractéristiques cytogénétiques           | Burkitt  | DLBCL            | BCLU  |
|---|--|------------------|---|
| Caryotype *                               | Souvent 'simple'   | Souvent complexe | Souvent complexe  |
| Réarrangement <i>MYC</i>                  | > 95 % des cas<br>toujours SH**<br>et de type <i>IGH/MYC</i> | 5 à 10 %         | 35 à 90 % souvent<br>de type DH/TH***<br>et rarement <i>IGH/MYC</i> |
| Réarrangement de type Non- <i>IGH/MYC</i> | Non  | Rare             | Parfois   |
| Réarrangement <i>BCL2</i>                 | Non  | 15 %             | 25 à 50 %   |
| Réarrangement <i>BCL6</i>                 | Non  | 30 %             | 10 %  |
| Double Hit ou Triple Hit                  | Non  | 3 %              | 35 à 75 %   |

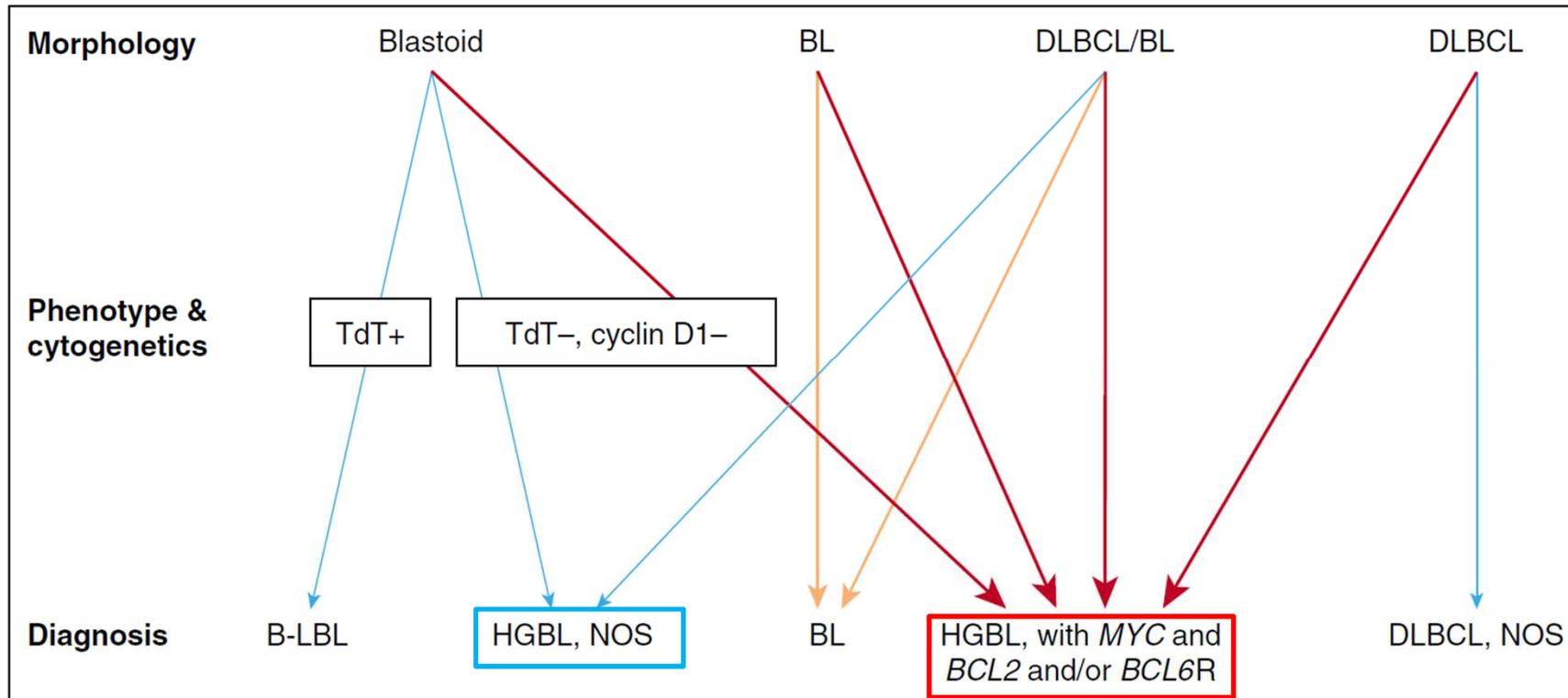
# Lymphomes B agressifs en 2016

La catégorie BLCU disparaît

Remplacée par **Lymphome B de haut grade (HGBL) avec réarrangement de *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6***, et **HGBL, NOS**

HGBL *MYC*/*BCL2* ou *BCL6* : quelle que soit la morphologie (sauf blastique, TdT+ → LAL-B)

HGBL, NOS : cas blastoïdes ou intermédiaire BL/DLBCL non DH/TH



**Nécessité de faire des analyses FISH *MYC*/*BCL2*/*BCL6* : dans tous les DLBCL ?**

Uniquement si GCB ou morphologie agressive ou si >40% de cellules *MYC*+ ?

# Lymphomes de Burkitt

## Avancées dans la compréhension de la lymphomagenèse

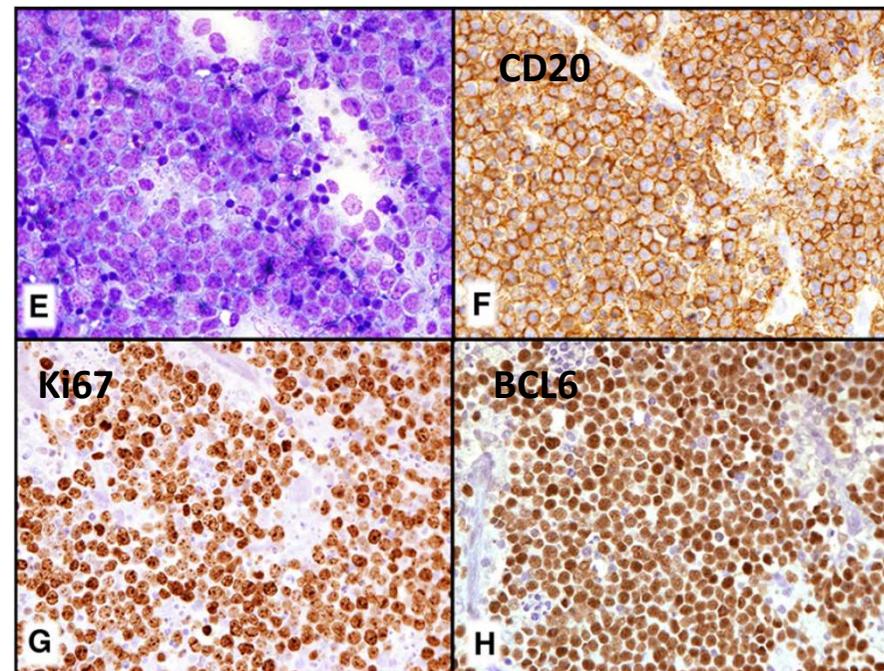
Mutations du gène *TCF3* (facteur de transcription) ou *ID3* (régulateur négatif de *TCF3*) dans 70% des LB sporadiques, 40% dans les cas endémiques

Mutations *CCND3* : 30%

→ Maintien actif de la signalisation du BCR

## Nouvelle entité provisoire : Lymphomes Burkitt-like avec anomalie 11q

- morphologie mimant un LB, avec un certain degré de pléomorphisme
- sans réarrangement *MYC*, mais avec altération 11q (gain proximal, délétion distale)
- Caryotypes plus complexes
- présentation ganglionnaire
- évolution clinique similaire aux LB



# Lymphomes B à grandes cellules EBV+

2008

DLBCL EBV+ du sujet âgé  
(entité provisoire)

Sujet >50 ans  
Immunocompétent  
Moins bon pronostic que  
les DLBCL EBV-

2016

DLBCL EBV+, NOS

De + en + diagnostiqué chez  
les sujets jeunes  
Pronostic pas si mauvais

**NOS par opposition à d'autres  
entités spécifiques EBV+**  
-granulomatose lymphomatoïde  
-DLBCL associé à une  
inflammation chronique

**Nouvelle entité provisoire :  
Ulcère cutanéomuqueux EBV+**

Femme âgée  
Post méthotrexate  
Prolifération lymphoïde ulcérante,  
circonscrite plutôt indolente  
Récidive fréquente

Leucémies/Lymphomes T et NK

2008

2016

**Mature T-cell and NK-cell neoplasms**

**Mature T and NK neoplasms**

|   |
|---|
| T-cell prolymphocytic leukemia  |
| T-cell large granular lymphocytic leukemia  |
| Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*                                       |
| Aggressive NK-cell leukemia   |
| Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood                   |
| Hydroa vacciniforme-like lymphoma   |
| Adult T-cell leukemia/lymphoma  |
| Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type   |
| Enteropathy-associated T-cell lymphoma  |
| Hepatosplenic T-cell lymphoma   |
| Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma  |
| Mycosis fungoides   |
| Sézary syndrome   |
| Primary cutaneous CD30 <sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorders                |
| Lymphomatoid papulosis  |
| Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma  |
| Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma  |
| Primary cutaneous CD8 <sup>+</sup> aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma* |
| Primary cutaneous CD4 <sup>+</sup> small/medium T-cell lymphoma*                        |
| Peripheral T-cell lymphoma, NOS   |
| Angioimmunoblastic T-cell lymphoma  |
| Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive  |
| Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative*   |

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| T-cell prolymphocytic leukemia   | Leucémies T/NK                  |
| T-cell large granular lymphocytic leukemia   |                                 |
| <i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>                                      | Leucémies / lymphomes T/NK EBV+ |
| Aggressive NK-cell leukemia  |                                 |
| Systemic EBV <sup>+</sup> T-cell lymphoma of childhood*                                      | ATLL HTLV1                      |
| Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder* *                                     |                                 |
| Adult T-cell leukemia/lymphoma   | Lymphomes T digestifs           |
| Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type   |                                 |
| Enteropathy-associated T-cell lymphoma   |                                 |
| Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma* *                                    | Lymphome T hépatosplénique      |
| <i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract* *</i>                       |                                 |
| Hepatosplenic T-cell lymphoma  | Lymphomes T Cutanés primitifs   |
| Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma   |                                 |
| Mycosis fungoides  | Lymphomes T Cutanés primitifs   |
| Sézary syndrome  |                                 |
| Primary cutaneous CD30 <sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorders                     | Lymphomes T Cutanés primitifs   |
| Lymphomatoid papulosis   |                                 |
| Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma   |                                 |
| Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma   | Lymphomes T Cutanés primitifs   |
| <i>Primary cutaneous CD8<sup>+</sup> aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i> |                                 |
| <i>Primary cutaneous acral CD8<sup>+</sup> T-cell lymphoma* *</i>                            | Lymphomes T Cutanés primitifs   |
| <i>Primary cutaneous CD4<sup>+</sup> small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i>   |                                 |
| Peripheral T-cell lymphoma, NOS  | T périphériques                 |
| Angioimmunoblastic T-cell lymphoma   |                                 |
| <i>Follicular T-cell lymphoma* *</i>   | T périphériques                 |
| <i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype* *</i>                                |                                 |
| Anaplastic large-cell lymphoma, ALK <sup>+</sup>   | anaplasiques                    |
| Anaplastic large-cell lymphoma, ALK <sup>-</sup> * *   |                                 |
| <i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>                             |                                 |

\* Entités ou variants déjà existants mais mieux individualisés  
 \* changement de nom  
 \* entités devenues définitives  
 \* nouvelles entités provisoires

# Lymphomes T périphériques (PTCL)

2008

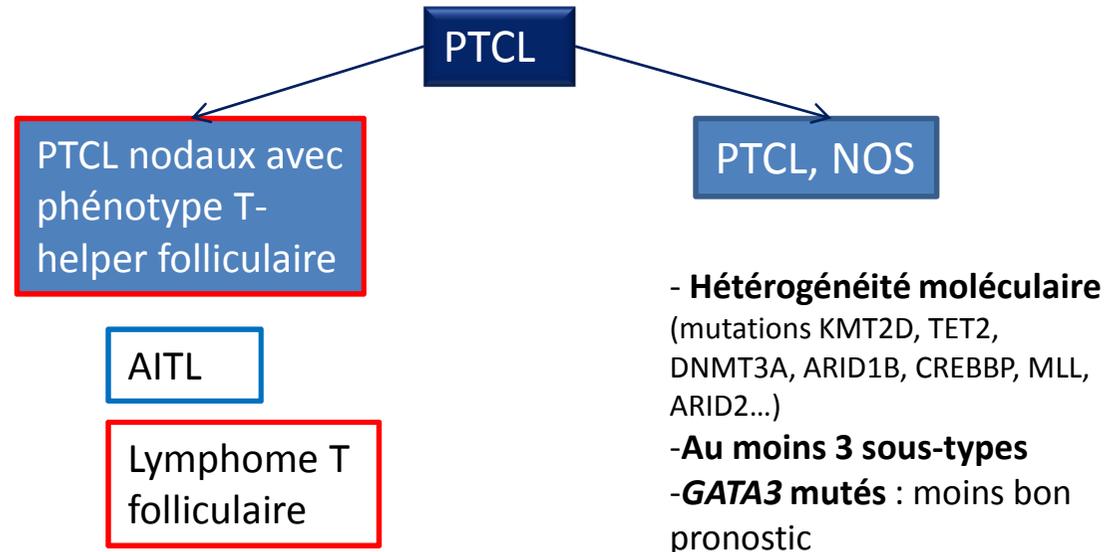
## Lymphomes T angioimmunoblastiques (AITL)

- Lymphome T périphérique systémique
- Infiltrat polymorphe prédominant dans les veinules endothéliales

## PTCL, NOS

- Catégorie hétérogène
- Ne correspond à aucune entités spécifiques de lymphome T
- Lymphomes nodaux ou extra-nodaux

2016



- **Hétérogénéité moléculaire** (mutations KMT2D, TET2, DNMT3A, ARID1B, CREBBP, MLL, ARID2...)
- Au moins 3 sous-types**
- GATA3 mutés** : moins bon pronostic

## Phénotype THF

Expression d'au moins 2 ou 3 ag TFH : PD1, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP, CCR5

**Mutations récurrentes** : TET2, IDH2, DNMT3A, RHOA, CD28

**Fusions récurrentes** :

t(5;9)(q33;q22) ITK-SYK  
CTLA4-CD28

# Lymphomes à grandes cellules anaplasiques (ALCL)

| 2008                      |  |   | 2016  |
|---------------------------|--|---|---|
| ALCL ALK+                 | CD30+<br>Réarrangement du gène <i>ALK</i><br><i>t(2;5) ALK/NPM1</i> >80% | → | inchangé  |
| ALCL ALK-<br>(provisoire) | Même morphologie,<br>CD30+<br>Sans réarrgt ALK                           | → | <i>Définitif</i><br>- Fréquentes anomalies (mutations fusions) de gènes <b>TK, voie JAK/STAT</b><br><b>-Sous-groupes cytogénétiques</b><br>*réarrangements 6p25 (locus gènes <i>DUSP22</i> et <i>IRF4</i> ), meilleur pronostic<br>*réarrangements <i>TP63</i> : très agressifs |
| ALCL cutané primitif      | ALK-, pas d'anomalie cytogénétique particulière<br>Pronostic favorable   | → | inchangé  |



## Nouvelle entité provisoire 2016: ALCL associé aux implants mammaires

- ALK-
- environ 10 ans après pose implant silicone ou salin
- Cellules tumorales généralement confinées dans le liquide péri-implant, sans envahissement de la capsule fibreuse
- Ttt chirurgical, très bon pronostic

# Lymphomes T cutanés primitifs (LTCP)

CD4+

## **Mycosis fungoïde (50%)**

Petites cellules à noyau cérébriforme  
CD3+4+8-7-,TCR $\alpha\beta$ +

## **Syndrôme de Sézary**

Forme systémique de MF

## **LTCP à petites/moyennes cellules CD4+ (provisoire)**

Phénotype TFH  
Localisé, indolent (ttt local)  
Serait 1 réponse clonale limitée à un stimulus  
inconnu, non tumoral à proprement parlé

2016

inchangés

Change de nom  
« **Lymphoproliferative disorder** »

Reste provisoire

CD30+

## **Lymphome à grandes cellules anaplasiques (ALCL), ALK-**

Le 2<sup>e</sup> plus fréquent

## **Papulose lymphomatoïde**

Chronique, grandes cellules anaplasiques,  
immunoblastiques ou hodgkin-like sur un fond  
inflammatoire, indolent

inchangés

## **Nouveaux variants**

Dont 1 avec  
réarrangement 6p25  
(DUSP22-IRF4)

# Lymphomes T cutanés primitifs (LTCP)

cytotoxiques

## LTCP $\gamma\delta$

Lésions généralisées, des extrémités +++  
Agressif  
CD3+56+, CD4-/8-

## LTCP agressif épidermotrope cytotoxique CD8+ (provisoire)

## LT sous-cutané panniculite-like

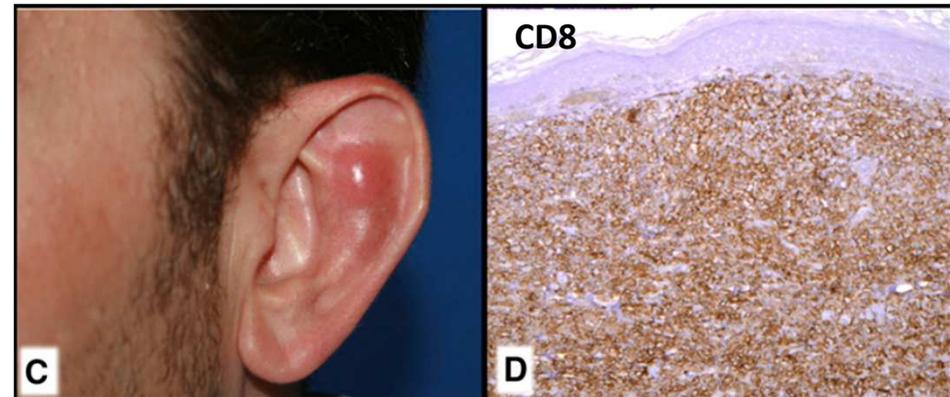
Sujet jeune, terrain auto-immun (Lupus)  
CD8+,  $\alpha\beta$   
Bon pronostic

2016

inchangés

+ Nouvelle entité provisoire : **LTCP CD8+ des extrémités (acral)**

Oreille+++, 1 seul site, indolent  
Traitement local



# Lymphomes T digestifs

## Enteropathy-associated-T lymphoma (EATL)

2008 : 1 entité, 2 sous-types

### Type I

- morphologie variable
- maladie coeliaque
- Europe du nord
- CD8-, CD4-, CD56-,  $\alpha\beta > \gamma\delta$

### Type II

- monomorphe, cellules petites à moyenne
- non associé à M. coeliaque
- Asie, Hispaniques
- $\gamma\delta > \alpha\beta$
- CD8+, CD56+
- Gain *MYC*, mutations *STAT5B*

2016 : 2 entités individualisées

Enteropathy-associated-T lymphoma (EATL)

Monomorphic epitheliotropic intestinal TCL

**Nouvelle entité provisoire : indolent T-cell lymphoproliferative disorder of GI tract**

-infiltrat T superficiel de l'intestin, CD8+>CD4+

-affectent plusieurs sites du tractus digestifs mais sont indolents

# Hémopathies T/NK EBV+

## Adultes : 2 entités

### **Lymphome NK ou T extranodal, de type nasal**

Asie, Amérique centrale/sud  
Sphère ORL, cavité nasale +++  
Pronostic variable  
Délétion 6q, i(6p)

### **Leucémie NK agressive (provisoire)**

Rare, Asie  
Prolifération NK sang, moelle, foie, rate, autres  
Del6q, del11q  
Évolution fulminante

## Chez l'enfant : 2 entités

### **Maladie lymphoproliférative T EBV+ systémique**

Asie, Mexique  
Prolifération clonale de cellules T cytotoxiques EBV+  
Souvent hémophagocytose,  
Progression fulgurante, décès+++



Nom en 2016 : **Lymphome T EBV+ systémique** de l'enfant

### **Lymphome hydroa-vacciniforme-like**

Infection chronique EBV  
Lymphome T cutané, associé à une hypersensibilité au soleil  
Asie, Amérique centrale/sud  
Pronostic variable

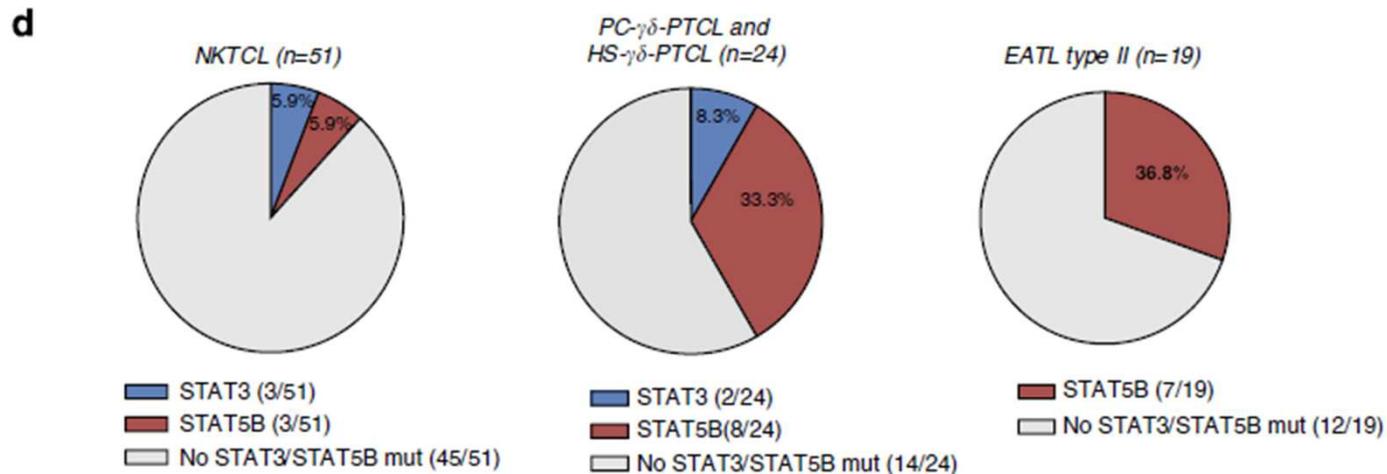


Nom en 2016 : **Lymphoprolifération hydroa-vacciniforme-like**

# Avancées moléculaires

Mutations de la **voie JAK/STAT** dans de nombreuses hémopathies T et NK  
Chevauchement de la biologie de ces différentes entités

**STAT3** : leucémie à LGL T et NK (env 40%), **STAT5B** (2%) : plus mauvais pronostic  
**STAT5B** et **STAT3** dans les lymphomes T hépatospléniques et les lymphomes T cutanés primitifs, lymphomes T intestinaux  $\gamma\delta$  et les lymphomes NK



# Autres : changements très minimes

## Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

## Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma

Interdigitating dendritic cell sarcoma

Follicular dendritic cell sarcoma

Fibroblastic reticular cell tumor

Intermediate dendritic cell tumor

Disseminated juvenile xanthogranuloma

## Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLDs)

Early lesions

Plasmacytic hyperplasia

Infectious mononucleosis-like PTLD

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types)†

Classical Hodgkin lymphoma type PTLD†

## Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

## Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

Plasmacytic hyperplasia PTLD

Infectious mononucleosis PTLD

Florid follicular hyperplasia PTLD\*

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)

Classical Hodgkin lymphoma PTLD

## Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma

Indeterminate dendritic cell tumor

Interdigitating dendritic cell sarcoma

Follicular dendritic cell sarcoma

Fibroblastic reticular cell tumor

Disseminated juvenile xanthogranuloma

Erdheim-Chester disease\*

# Syndrome d'Erdheim-Chester

- **Histiocytose**
- Infiltration xanthomateuse ou xanthogranulomateuse des tissus par des histiocytes spumeux, des macrophages ou des histiocytes « chargés de lipides », entourés d'une couronne de fibrose
- caractéristiques immunohistochimiques des histiocytes tissulaires différentes de l'histiocytose langerhansienne
- Atteinte systémique (os, cardiovasculaire, pulmonaire, orbitaire, endocrine, SNC...)
- Diagnostic anapath
- Mutation *BRAF* V600E dans env 75% des cas
- Traitement : interféron, inhibiteur de BRAF très prometteurs
- survie à 5 ans : 68 %, nettement améliorée depuis l'utilisation de l'IFN

# Conclusion

- Avancées majeures en 8 ans
- Meilleure délimitations des entités, avec corrélations biologiques et cliniques affinées
- Pour une meilleure prise en charge et un traitement le mieux adapté possible