

Point flash : quelles conditions de culture pour les hémopathies lymphoïdes T ou NK matures ?

GFCH 16 octobre 2019

Elise Chapiro

2008

2016

Mature T-cell and NK-cell 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⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
 Lymphomatoid papulosis
 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
 Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
 Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*
 Primary cutaneous CD4⁺ 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*

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⁺ T-cell lymphoma of childhood*
 Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
 Adult T-cell leukemia/lymphoma
 Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
 Enteropathy-associated T-cell lymphoma
 Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
*Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract**
 Hepatosplenic T-cell lymphoma
 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 Mycosis fungoides
 Sézary syndrome
 Primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
 Lymphomatoid papulosis
 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
 Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
*Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma**
*Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder**
 Peripheral T-cell lymphoma, NOS
 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
*Follicular T-cell lymphoma**
*Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype**
 Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁺
 Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁻*
 Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*

Leucémies T/NK

Leucémies /
lymphomes

T/NK EBV+

ATLL HTLV1

Lymphomes
T digestifs

Lymphome T hépatosplénique

Lymphomes T

Cutanés primitifs

T périphériques

anaplasiques

* Entités ou variants déjà existants
 mais mieux individualisés

*changement de nom

*entités devenues définitives

*nouvelles entités provisoires

Recommandations GFCH 2016

Lymphome/SLP au diagnostic	Caryotype informatif et concordance diagnostique → pas de FISH	Caryotype non informatif (ou échec) et/ou discordance diagnostique → FISH obligatoire ou recommandée	FISH optionnelle et remarques
Orientation diagnostique	Anomalies cytogénétiques récurrentes	Cibles FISH obligatoire(s) ou recommandée(s)	Cibles FISH optionnelle(s) et remarques
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+	t(2;5)(p23;q35) <i>ALK/NPM1</i> ou variantes t(2;v)(p23;v) <i>ALK/v</i>	Obligatoire : <i>ALK</i> (*)	
Leucémie prolymphocytaire T	inv(14;14)(q11;q32) ou t(14;14)(q11;q32) <i>TRD/TCL1</i> t(X;14)(q28;q11) <i>TRD/MTCP1</i> délétion 11q (<i>ATM</i>) Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)		Optionnel : <i>TRD, ATM</i>
Lymphome T hépatosplénique γδ	Isochromosome 7q Trisomie 8		Optionnel : 7p/7q, <i>CEP8</i>

Recommandations sur les temps de culture

GFCH 2016

Lymphome T	Culture courte (17-24h) sans mitogènes et/ou culture longue (72h) avec mitogènes (PHA)**
------------	--

* ODN + IL-2 : oligodéoxynucléotides + interleukine 2 ; ** PHA : phytohémagglutinine ; *** LLC : leucémie lymphoïde chronique.

GBPC 2019

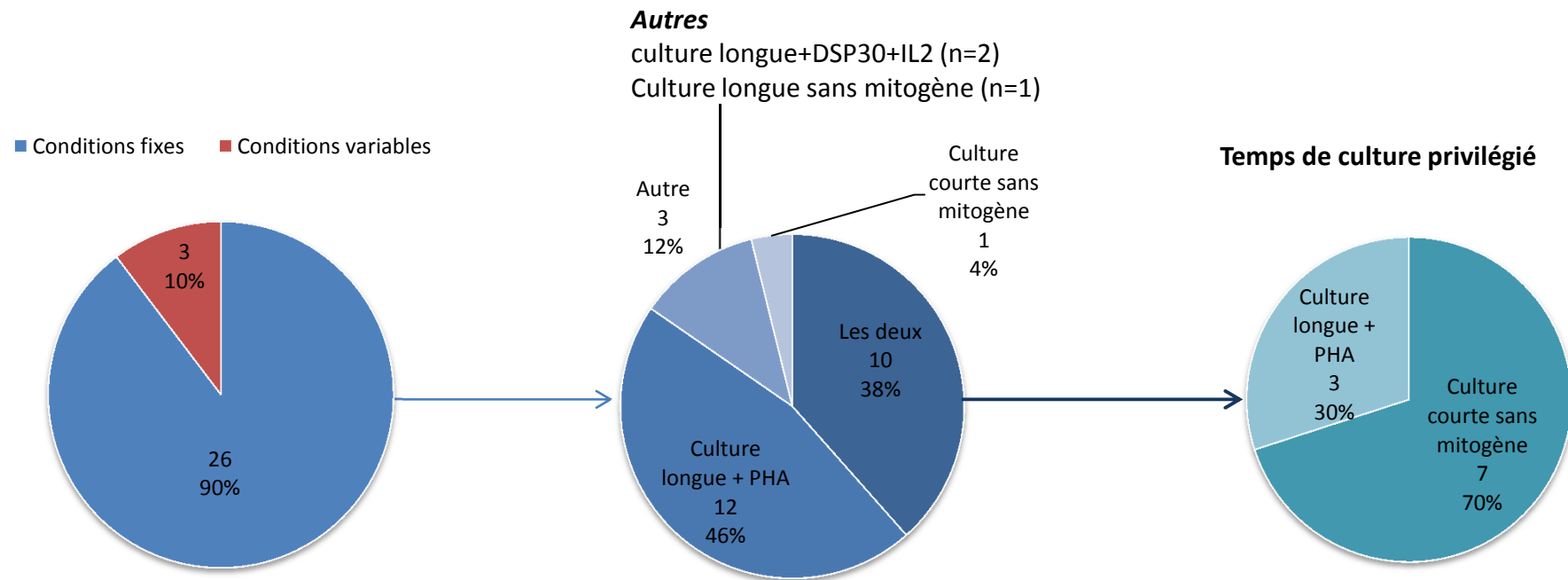
Lymphomes ou syndromes lymphoprolifératifs chroniques T	ganglion, rate, autre biopsie tissulaire	milieu de culture ou de transport, sérum physiologique, PBS	0,5 à $15 \cdot 10^6$ ou pas de numération si exigü	PHA possible	J1 et/ou J2 à J4 avec PHA
	sang, moelle osseuse, liquide de ponction	Héparine, avec ou sans milieu	1 à $2 \cdot 10^6$	PHA possible	J1 et/ou J2 à J4 avec PHA

Recommandations européennes : Rack et al., Leukemia 2019 : pas de recommandation

Analyse des réponses au questionnaire

29 réponses

Sang et moelle



Conditions variables

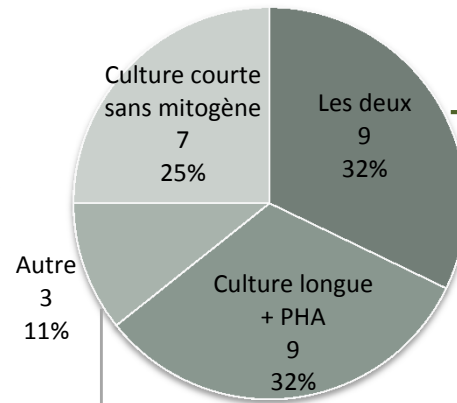
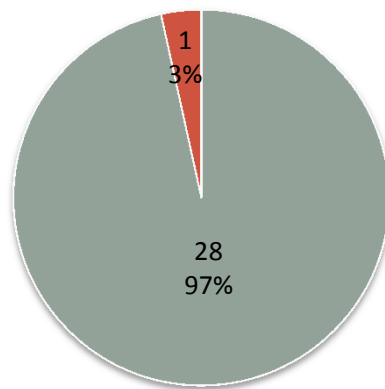
- 1/ NK plutôt 17/24/48 heures; lymphoïdes T chronique 17h ou/et 72 heures + PHA
- 2/- pour les SLPT en priorité 72h+PHA et si possible 48h+PHA voire 96H+PHA
 - bilan d'extension de LNHT (moelle), en priorité 72h+PHA et si possible un direct
- 3/ non précisé

Analyse des réponses au questionnaire

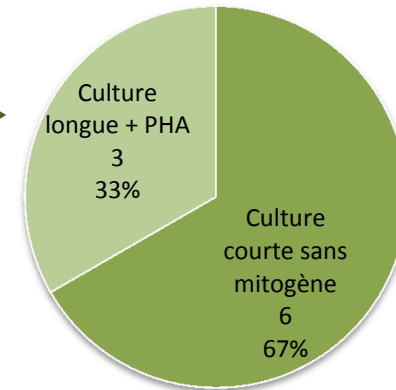
29 réponses

ganglion/rate/autres tissus

■ Conditions fixes ■ Conditions variables



Temps de culture privilégié



Autres

culture longue+DSP30+IL2 (n=1)
Culture courte avec IL2+DSP30 (n=1)
Culture longue sans mitogène (n=1)

Conditions variables : non précisées

Commentaires reçus :

- Temps de culture à adapter en fonction du jour de réception dans la semaine
- Si pas de précision sur la nature T du SLP/lymphome : privilégier culture B (DSP30+IL2) car rareté des pathologies T
- Utiliser DSP30+IL2 pour toute pathologie lymphoïde mature : co-recrutement des lymphocytes T par les B

→ Diversité des pratiques

→ Conditions fixes quelle que soit le type de pathologie T +++

→ Double temps de culture (long PHA et court) : 30-40% des centres

→ Sang / moelle : culture longue + PHA > culture courte sans mitogène
Ganglion/tissu : culture longue + PHA = culture courte sans mitogène

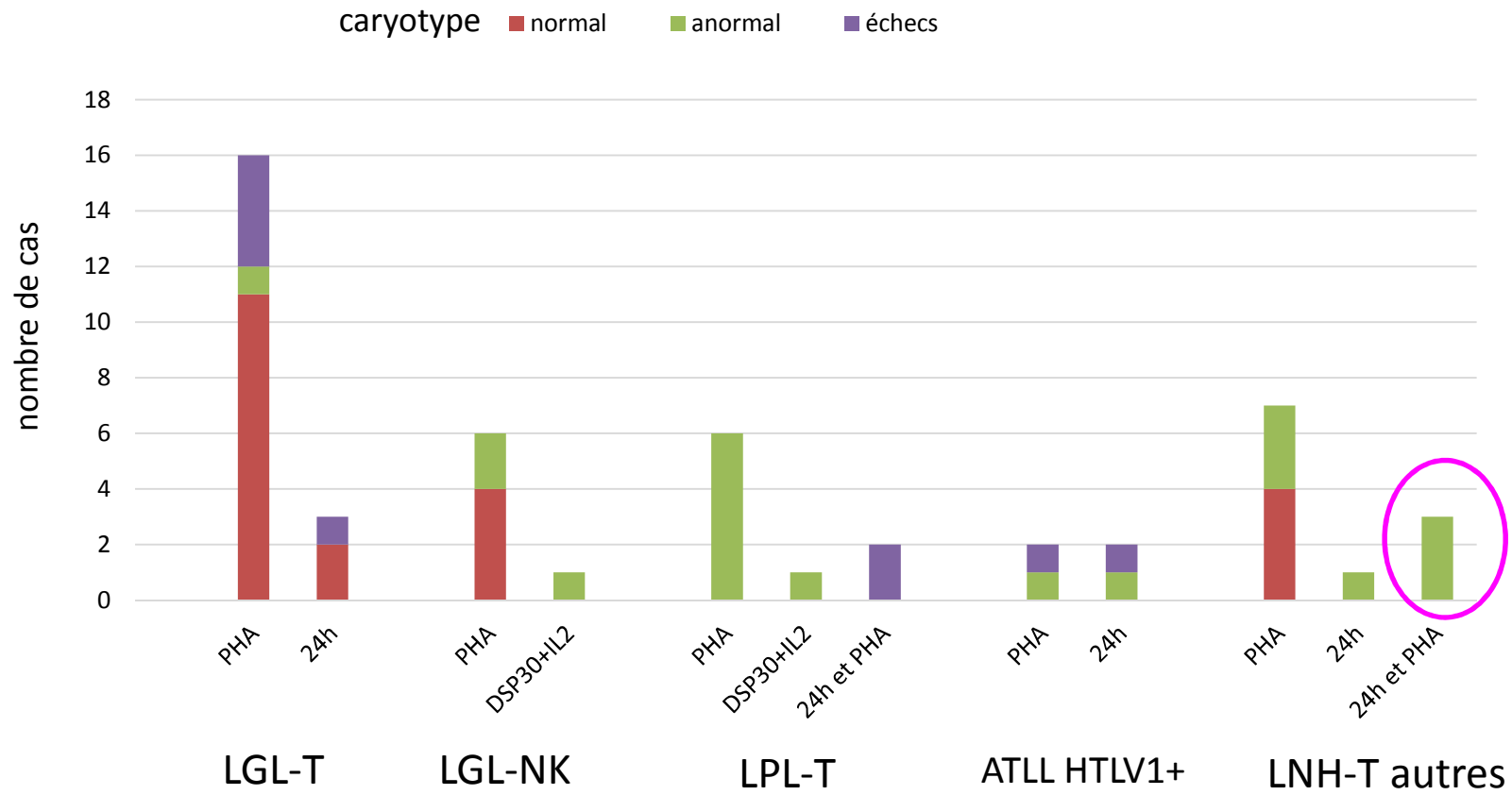
Données de la littérature - 1

Type de leucémie/lymphome	Entité	Anomalies récurrentes	références	Conditions de culture
Leucémie prolymphocytaire T		inv(14)(q11q32) ou t(14;14) TRD/TCL1 t(X;14)(q28;q11) TRD/MTCP1 Délétion 11q (ATM)	Matutes, Blood, 1991 Hu, AJH, 2016 Sun, J Clin Pathol. 2018	J3, J5, J7, PHA ou PHA+TPA 24h et/ou 72h PHA 24h et/ou 72h PHA
Leucémies/ lymphomes T ou NK EBV+	Leucémie NK agressive	Del6q, del11q, anomalies du 7	Yang, 2018 Kimura, Blood, 2001	J1 (n=21; BM) J3+IL2 (n=20, sg , échec PHA)
	Lymphome T ou NK extranodal de type nasal	Del6q, i(6p)	Tien, BJH, 2003 Wong, BJH, 1997	PHA (1cas / 4), sans mitogène (3/4) PHA (durée NP)
Leucémies T ou NK indolentes	Leucémie à LGL T ou SLP NK chronique	Pas d'anomalie cytogénétique récurrente	Wong, BJH, 2002 Man, Cancer Genet, 2002 ...	Case reports, J3+PHA ou J1
Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) HTLV1+		+3, +8, +9, +21, -10, -Y, Breakpoints in 1p and 1q, at 3q, 6q, 7q, 10p, 12q, 13q, 14q, 17p and 21p	Itoyama, Blood, 2001	J1 sans mitogène (n=50, sang ou ganglion, tous caryo anormal)

Données de la littérature - 2

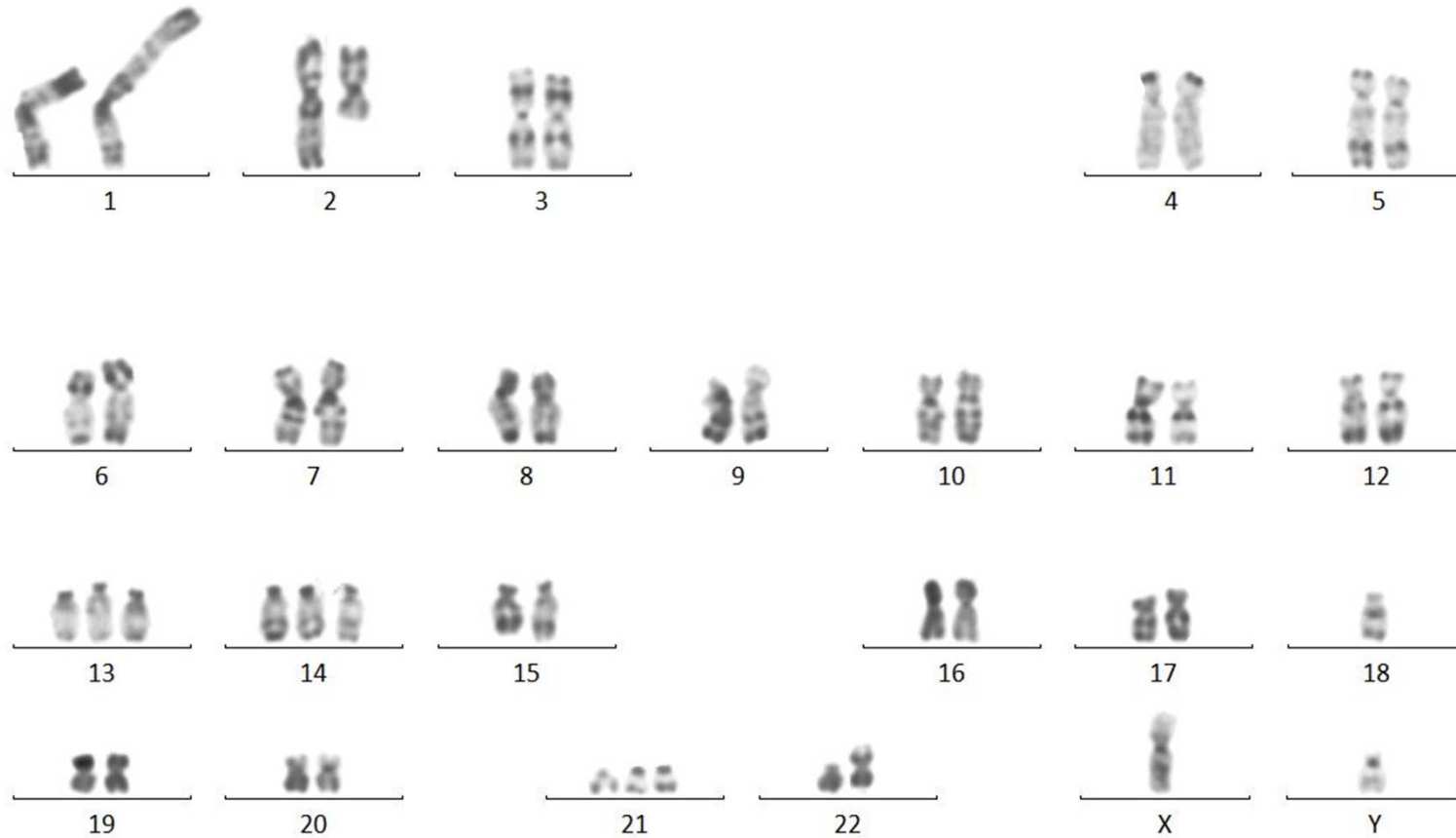
Type de leucémie/lymphome	Entité	Anomalies récurrentes	références	Conditions de culture
Syndrome de Sézary		losses 1p, 17p, 10q/10 and 19, gains 8/8q, 17q21-q25	Mao, 2002	J3+PHA
Lymphome T hépatosplénique gamma/delta		i(7q) ou r(7), trisomie 8	Yabe, 2016 Belhadj 2003 Patkar 2012	J1 (n=21 BM) Non précisé (n=9) Non précisé (n=7 BM)
Lymphomes T périphériques (PTCL)	Lymphome T angio-immunoblastique	+3, +5, +X	Schlegelberger, Blood, 1994	J1 et J3+PHA+TPA (lymph nodes)
	NOS	Caryotype complexe	Leprêtre, Cancer genet, 2000	J1 (lymph nodes)
	Lymphome T folliculaire	t(5;9) SYK-ITK	Streubel, Leukemia. 2006	(FISH)
	PTCL avec t(6;14) IRF4-TRD	t(6;14) IRF4-TRD	Feldman, Leukemia, 2009	(FISH)
Lymphomes à grandes cellules anaplasiques (ALCL)	ALCL ALK+	Réarrangement de ALK t(2;5) <i>ALK/NPM1</i> >80%	Mason, Br J Haematol, 1990	J1 (lymph nodes/tissues)
	ALCL ALK-	réarrangements 6p25 (DUSP22 et IRF4), meilleur pronostic	Feldman, Blood, 2011	(FISH)

Expérience Pitié-Salpêtrière Sang et moelle



Comparaison 24h et 72h+PHA

Lymphome T angio-immunoblastique (sang)

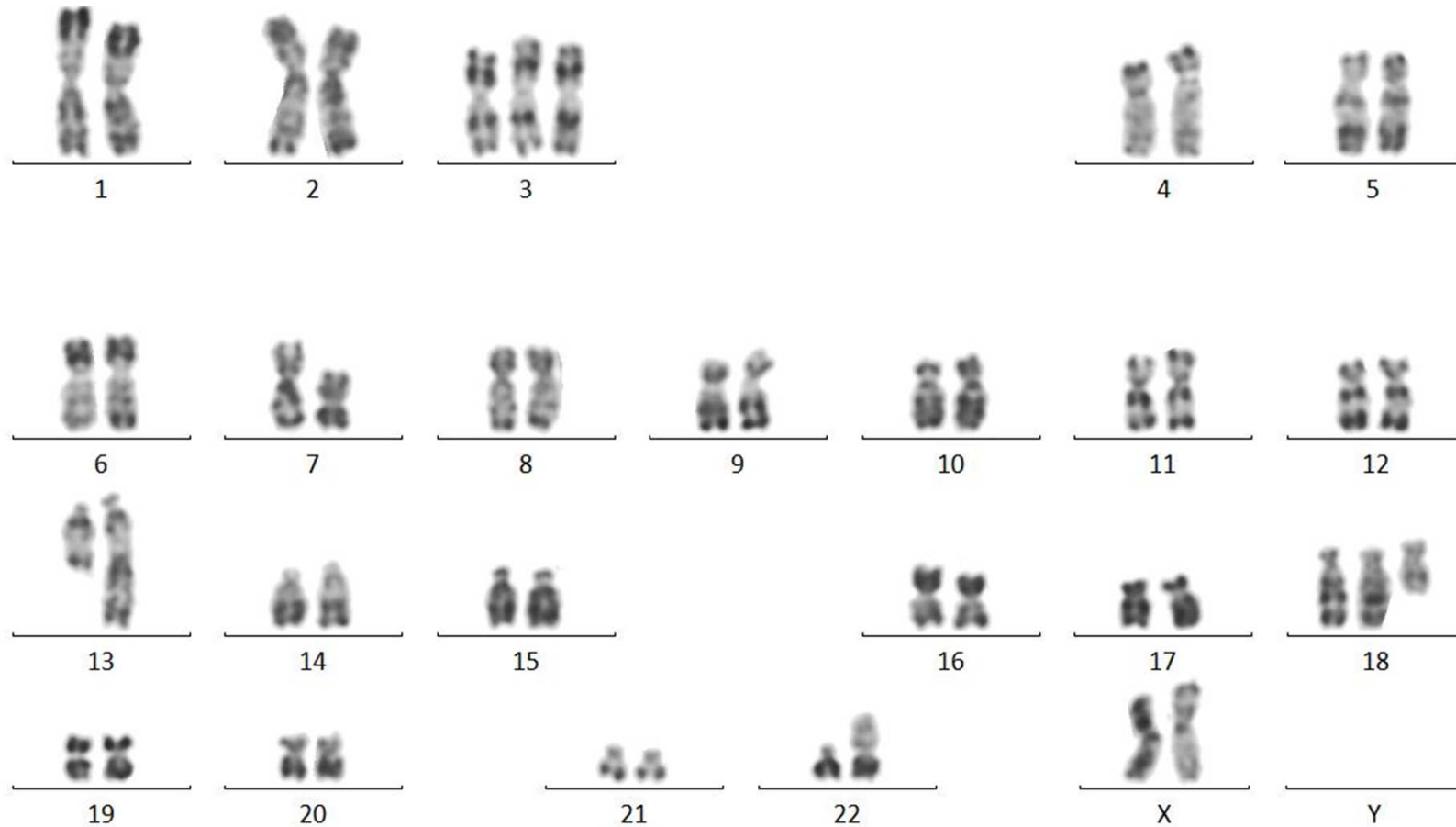


49,XY,ins(1;2)(p?12;q?13q?37),+13,+14,+21[11]/46,XY[9]

J1 : 11/11 mitoses anormales

J3+PHA : 1/10 mitose anormale

Syndrome de Sézary (sang)

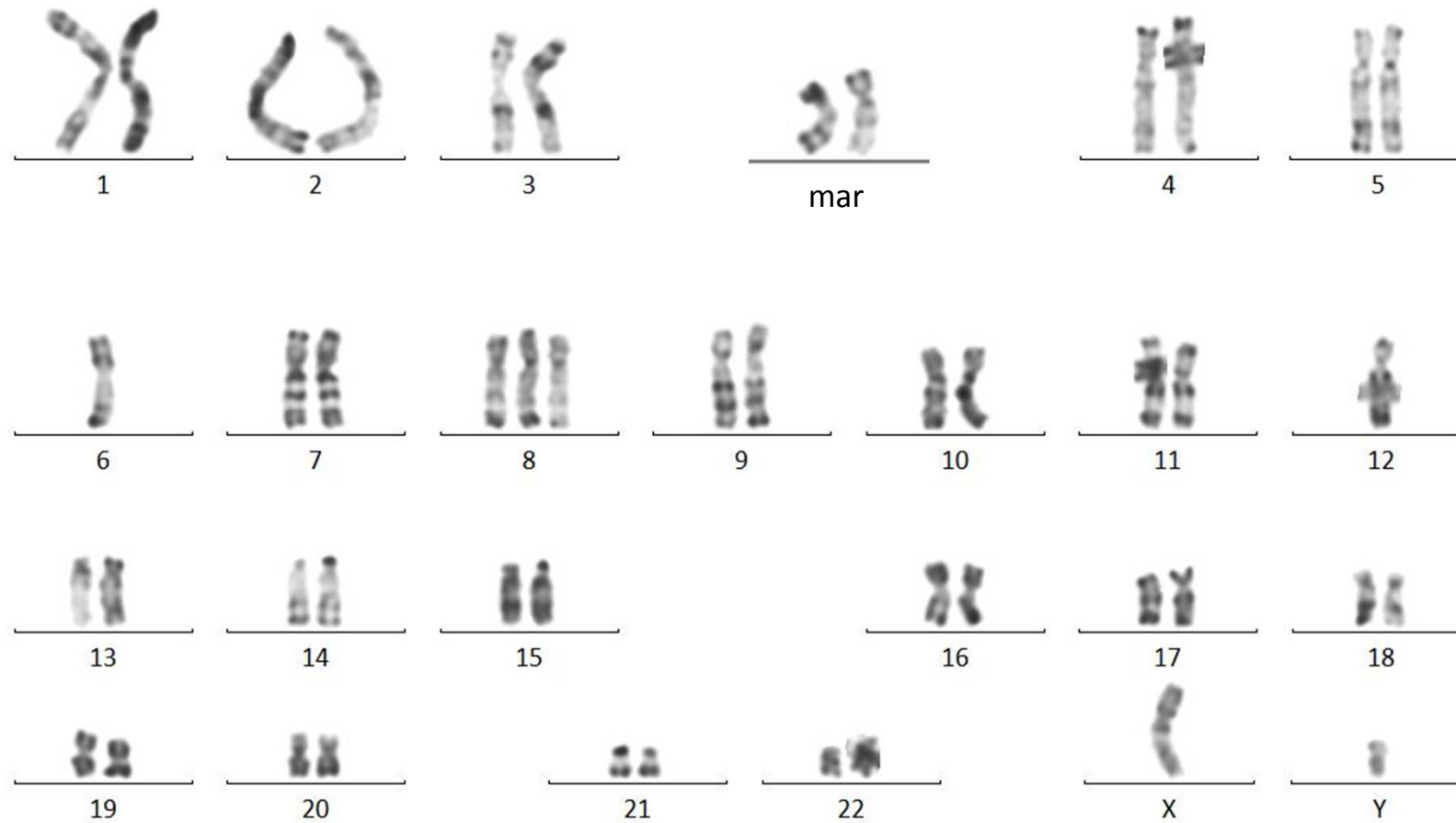


48,XX,+3,t(?7;18)(q?21;q2?2),der(13)t(?1;13)(q11;q34),+der(18)t(?7;18),add(22)(p11)[cp4]/46,XX[16]

J1 : 3/3 mitoses anormales (rares mitoses, mauvaise qualité)

J3+PHA : 1/17 mitose anormale

Lymphome T cutané leucémisé (sang)

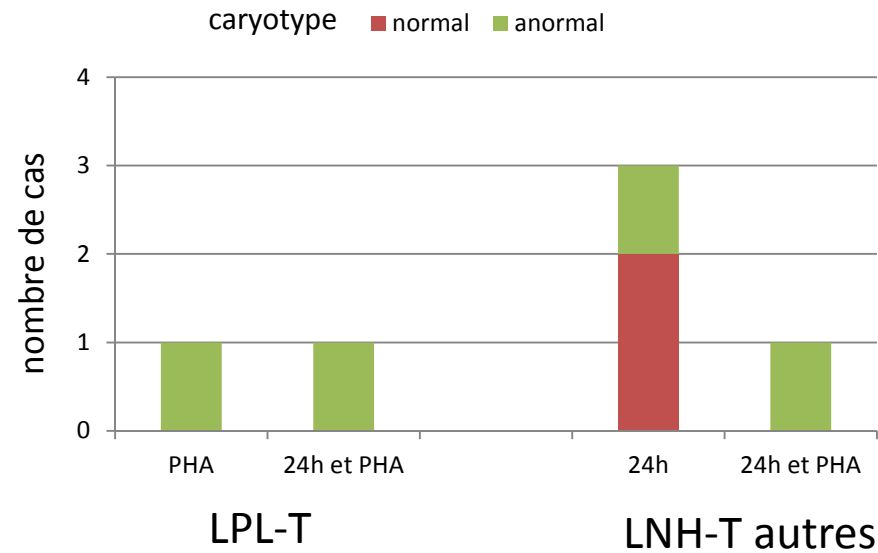


45-46,XY,-6,+8,add(9)(q?21),add(9)(q3?4),-12,-13,+2~3mar[cp14]/46,XY[4]

J1 : 9/10 mitoses anormales

J3+PHA : 5/8 mitoses anormales

Expérience de Dijon (Nathalie Nadal)



LPL-T (sang + moelle)

PHA : anormal

24h : échec

LNH T périphérique CD30+ALK- (moelle)

PHA : normal

24h : anormal

Conclusion

- **Pas de conditions optimales définies : manque de données**
 - Doit-on faire une distinction entre sang ; moelle / ganglion ; tissu ?
 - Doit-on adapter selon le type de pathologie ?
- **Proposition :**
 - Faire les 2 temps de culture (J1 et J2 à J4+PHA), pour sang/moelle et ganglion/tissus
 - Si impossibilité de faire les 2 : privilégier 24h, sauf LPL-T : privilégier culture longue
- Faire une **étude rétrospective et prospective** reprenant les cas avec double culture pour affiner les recommandations ?