CTCL



Diagnosi Istopatologica & Stadiazione della Micosi Fungoide (MF) e della Sindrome di Sézary (SS)

GUIDA PER L'ANATOMOPATOLOGO

Kyowa Kirin

Istopatologia della MF

Stadio in chiazza

Corrisponde alla fase inziale della malattia. Presenza di epidermotropismo dei linfociti con nuclei atipici, pleomorfi e talora picnotici, talora con il tipico citoplasma chiaro (effetto *halo*). Gli elementi atipici sono in genere singoli o in piccoli *clusters*, o disposti a "catenella" lungo la giunzione dermo-epidermica.[1]

Stadio in placca

L'infiltrato linfocitario è più intenso e l'epidermotropismo più marcato, spesso associato alla presenza dei classici microascessi di Pautrier; c'è interessamento del derma reticolare. Alle piccole cellule, si affianca una componente di cellule medie con nuclei pleomorfi e occasionali, isolati elementi atipici medio-grandi.[1]

Stadio nodulo/tumorale

Infiltrato ancora più intenso, pattern di crescita nodulare/diffuso e per lo più coesiva in *sheets*; frequente perdita dell'epidermotropismo. Generale aumento delle dimensioni dei linfociti con presenza di elementi atipici.[1]
Se le grandi cellule sono >25% dell'intero infiltrato, va considerata una possibile trasformazione in linfoma aggressivo.[1]

Istopatologia della SS

- Identificata dalla triade:
  1) eritrodermia esfoliativa, 2) linfoadenopatia, e **3)concomitante interessamento del sangue periferico** da parte di linfociti T atipici (le cosiddette cellule di Sézary).[1]
- Il 40-50% delle biopsie in corso di SS mostrano un modesto infiltrato di linfociti T atipici, epidermotropi, con nuclei cerebriformi, ipercromatici, mentre e raro osservare un eventuale follicolotropismo.[1]
- Presenza frequente di spongiosi, spesso insieme a un incremento della componente granulocitaria eosinofila. In altri casi, l'infiltrato T non mostra invece un particolare epidermotropismo, e tende a essere confinato nel derma.[1]

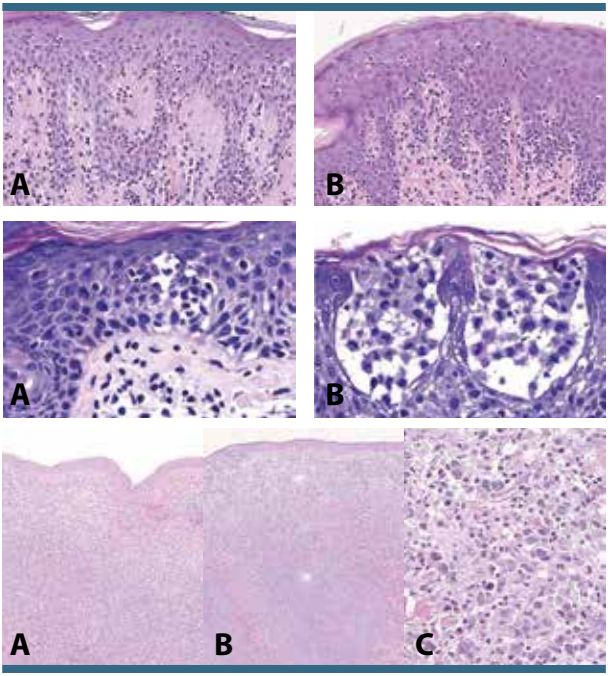


Fig. 1,3 e 4 da rif 1

MF (Fase in chiazza)

A) Iniziale epidermotropismo di linfociti singoli o in minimi *clusters*, con nuclei atipici e pleomorfi (EE, x20).

B) Dettaglio dei linfociti T epidermotropi caratterizzati da un citoplasma chiarificato (cosiddetto effetto *halo*) (EE, x20).

MF (Fase in placca)

A e B) Caratteristici "microascessi di Pautrier", peraltro di più frequente osservazione nello stadio in placca (EE, x40).

MF (Fase nodulo/tumorale)

A e B) Intenso infiltrato con pattern di crescita nodulare/diffuso, e con perdita dell'epidermotropismo (EE, x10, x4).

C) Dettaglio citologico degli elementi atipici dell'infiltrato descritto in A e B (EE, x40).

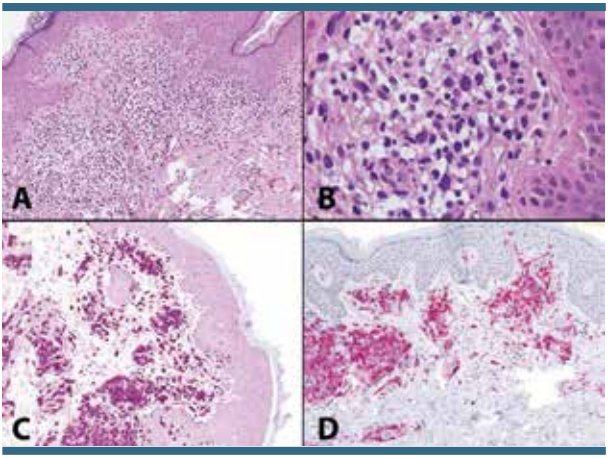


Fig. 9 da rif 1

A) L'infiltrato interessa gli strati superficiali del derma, senza significativo epidermotropismo (EE, x10).

B) Il dettaglio citologico a più forte ingrandimento dimostra come l'infiltrato consista di cellule del Lutzner e di elementi blastici a profilo cerebroide (EE, x40).

C) Gli elementi neoplastici esprimono la molecola T-associata CD3 (Tecnica APAAP, controcolorazione con emallume di Gill, x10).

D) Gli elementi neoplastici risultano positivi per CD279/PD1 (Tecnica APAAP, controcolorazione con emallume di Gill, x10).

Criteri diagnostici della MF/SS

È essenziale: [2]

Biopsia dei siti cutanei sospetti.

- Possono essere necessarie più biopsie per cogliere la variabilità patologica della malattia al momento della diagnosi.

L'esame di un numero sufficiente di vetrini con materiale adeguato per eseguire un workup completo come descritto di seguito e/o almeno un blocco di paraffina rappresentativo della lesione devono essere eseguiti da un patologo esperto nella diagnosi delle CTCL. Ripetere la biopsia se i risultati patologici non sono diagnostici e/o discordanti con la presentazione clinica.[a]

Il pannello IHC della biopsia cutanea può includere:[b]

- CD2, CD3, CD4, -CD5, CD7, CD8, CD20, CD30.

Analisi molecolare per individuare riarrangiamenti genici del recettore delle cellule T (TCR) clonali o altre valutazioni della clonalità.[c2]

È utile in alcune circostanze: [2]

Valutazione del sangue periferico per le cellule di Sézary (in caso di malattia cutanea estesa in cui la biopsia cutanea non fornisce diagnosi, in caso di malattia cutanea estesa a chiazze o eritrodermica e/o fortemente suggestiva ma non diagnostica di malattia in fase avanzata), che comprende:

- Citometria a flusso e analisi molecolare per valutare e quantificare una popolazione estesa di cellule T con fenotipo aberrante.[d]
- La preparazione delle cellule di Sézary è meno utile della citometria a flusso a causa della natura soggettiva del processo.

Il pannello IHC della biopsia cutanea può includere:[a]

- CD25, CD56, TIA1, granzima B, TCRß, TCRβ; CCR4,[e] CXCL13, co-stimolatore inducibile delle cellule T (ICOS) e proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1).

La valutazione di HTLV-1/2 mediante sierologia o altri metodi è incoraggiata in quanto i risultati possono avere un impatto sulla terapia.



ESAME CLINICO	ESAME ISTOLOGICO	ANALISI IMMUNOISTOCHIMICA	ANALISI MOLECOLARE	DIAGNOSI
CRITERIO MAGGIORE • Chiazze/placche persistenti **CRITERI MINORI** • Aree non foto-esposte • Modificazioni di forma/dimensione • Poichilodermia **1 PUNTO** se criterio maggiore + 1 criterio minore **2 PUNTI** se criterio maggiore + 2 criteri minori	**CRITERIO MAGGIORE** • Infiltrato linfoide superficiale **CRITERI MINORI** • Epidermotropismo senza spongiosi • Atipie linfocitarie (nuclei grandi ipercromici o cerebriformi) **1 PUNTO** se criterio maggiore + 1 criterio minore **2 PUNTI** se criterio maggiore + 2 criteri minori	• T cell CD2+, CD3+ e/o CD5+ <50% • T cell CD7+ <10% • Discordanza dermo/epidermica CD2, CD3, CD5 e/o CD7 **1 PUNTO** per uno o più criteri	• Riarrangiamento TCR presente **1 PUNTO** se presente	**4 PUNTI** **per diagnosi di MF**
• Eritrodermia • Linfoadenopatia generalizzata	• Infiltrato linfoide superficiale con o senza atteggiamento epidermotropo • Atipie linfocitarie (nuclei grandi ipercromici o cerebriformi)	• CD4/CD8 ratio >10 **Coinvolgimento ematico** • CD4+CD7- >40%; CD4+CD26- >30% nel sangue periferico • Cellule di Sézary > 1000/mm^3	• Riarrangiamento TCR presente identica clonalità T su cute e periferico	**SS**

Elaborazione grafica di Schema 1 di rif. 1.

[a] La presenza di LCT o di aree di follicolotropismo può avere importanti implicazioni per la selezione della terapia e l'esito del stessa e dovrebbero essere inclusi nei referti patologici.
[b] Immunofenotipo tipico: CD2+, CD3+, CD5+, CD7-, CD4+, CD8-(raramente CD8+), CD30-/+ proteine dei granuli citotossici negative.
[c] I riarrangiamenti clonali del gene TCR da soli non sono sufficienti per la diagnosi, in quanto questi possono essere riscontrati anche in pazienti con patologie non maligne. I risultati devono essere interpretati nel contesto della presentazione complessiva.
[d] Il pannello della citometria a flusso può includere CD3, CD4, CD7, CD8, CD26, CD45, per valutare l'eventuale presenza di cellule CD4+ espanse con un aumento del rapporto CD4/CD8 o con un immunofenotipo anomalo, tra cui la perdita di CD7 o CD26. Il TRBC1 può contribuire a rilevare la clonalità ed è particolarmente utile nei casi in cui CD7 o CD26 non sono stati persi.
[e] La perdita dell'espressione di CCR4 e la comparsa di alterazioni genomiche di CCR4 potrebbero essere associate alla resistenza a mogamulizumab.[2]

Classificazione della MF/SS

***Neoplasie a cellule T e a cellule NK mature*[3]**

Leucemie a cellule T e a cellule NK mature

- Leucemia linfoide-T
- Leucemia a grandi linfociti granulari T
- Leucemia a grandi linfociti granulari NK
- Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto
- **Sindrome di Sézary**
- Leucemia aggressiva a cellule NK

Linfomi cutanei primari a cellule T[3]

- Linfoma cutaneo primario CD4+ a piccole/medie cellule T
- Disordine linfoproliferativo primario cutaneo acrale CD8-positivo
- **Micosi fungoide**
- Linfoma cutaneo primario a cellule T CD30+: Papulosi linfomatoide
- Linfoma cutaneo primario a cellule T CD30+: Linfoma anaplastico cutaneo primitivo a grandi cellule
- Linfoma a cellule T sottocutaneo panniculite-simile
- Linfoma cutaneo primitivo a cellule T gamma/delta
- Linfoma primario cutaneo CD8+ epidermotrofo aggressivo citotossico a cellule T
- Linfoma primitivo cutaneo periferico a cellule T, NOS

Estrapolato da Tab. 2, rif. 3

La SS, pur essendo strettamente correlata alla MF ma un'entità distinta, è inclusa nella sezione "Leucemie a cellule T e a cellule NK mature" per evidenziare la sua sede primaria di presentazione clinica e la considerazione nella diagnosi differenziale delle leucemie a cellule T mature.[3]



LESIONI CUTANEE			
T_0	Assenza di lesioni clinicamente sospette		
T_1	Chiazze, placche o papule, <10% BSA	T_{1A}	Lesioni solo a chiazze
		T_{1B}	Lesioni a chiazze, placche/papule
T_2	Chiazze, placche o papule, ≥10% BSA	T_{2A}	Lesioni solo a chiazze
		T_{2B}	Lesioni a chiazze, placche/papule
T_3	Uno o più tumori di diametro ≥1 cm		
T_4	Confluenza dell'eritema che copre più dell'80% della superficie corporea (i pazienti con eritroderma e tumore possono essere indicati come T4 [T3])		

NODI			
N_0	Nessun linfonodo (LN) clinicamente anomalo; non e necessaria la biopsia		
		Clone negativo o ambiguo	Clone positivo e identico alla pelle
N_1	Dutch di grado 1 o NCI LN 0-2	N1A	N1B
N_2	Dutch di grado 2, NCI LN3	N2A	N2B
N_3 linfoma	Dutch di grado 3-4, NCI LN4	N3A	N3B
N_x	Nodo periferico o centrale clinicamente anomalo, ma senza determinazione patologica di un LN rappresentativo. Sono anomali i LN >1,5 cm		

SANGUE*			
	Coinvolgimento ematico	Clone	
		Negativo o ambiguo	Positivo e identico alla pelle
B_0	Assenza di significativo coinvolgimento	B0A	B0B
B_1	Basso carico tumorale	B1A	B1B
B_2	Alto carico tumorale	B2A	B2B
B_x	Impossibile quantificare secondo le linee guida	BXA	BXB

VISCERE		
M_0	Nessun coinvolgimento viscerale	
M_{1A}	Coinvolgimento del solo midollo osseo	Clone positivo e identico alla pelle
		Clone negativo o indeterminato
M_{1B}	Coinvolgimento viscerale non midollo osseo	Clone positivo e identico alla pelle
		Clone negativo o indeterminato
M_X	Il coinvolgimento viscerale non è né confermato né smentito dalla valutazione patologica o di *imaging* disponibile	

Elaborazione grafica di Tab. 2 rif. 4

*La stadiazione ematica per la MF/SS e ulteriormente definita come B_0 <250/µL di cellule CD4+/CD26- o CD4+/CD7-, B1 = non soddisfa i criteri per B_0 o B_2, e B_2 ≥1000/µL di cellule CD4+/CD26- o CD4+/CD7- o altra popolazione aberrante di linfociti identificata dalla citometria a flusso.[4]

BSA: *Body Surface Area*; **EORTC:** *European Organization of Research and Treatment of Cancer*; **ISCL:** *International Society for Cutaneous Lymphomas*; **MF:** micosi fungoide; **SS:** sindrome di Sézary; **USCLC:** *United States Cutaneous Lymphoma Consortium.*





- La MF è il linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) più comune di cui sono state descritte molte varianti clinico-patologiche.[2]
- I referti istopatologici della MF, anche nei casi che presentano caratteristiche classiche, devono essere correlati alla presentazione clinica per giungere a una diagnosi definitiva.[2]
- Le lesioni a chiazze sono spesso difficili da diagnosticare; pertanto, in alcuni casi possono essere necessarie più biopsie cutanee per la diagnosi.[2]
- La SS rappresenta la variante leucemica della CTCL ed è strettamente correlata alla MF, ma presenta caratteristiche uniche.[2]
- La SS è caratterizzata dalla presenza di cellule T atipiche (cellule di Sézary) nella pelle che causano eritema diffuso (eritroderma) e da un significativo coinvolgimento del sangue con cellule T anomale (>1000 cellule anomale/uL) definite come cellule di Sézary dalla valutazione citopatologica o dalla citometria a flusso.[2]
- I referti istopatologici cutanei della SS sono generalmente simili, ma possono essere più sottili di quelli osservati nella MF. La correlazione con i risultati clinici ed ematici è essenziale per una diagnosi definitiva.[2]

Bibliografia:

1. *Violetti A, Ardigò M, Fava P, Massone C, Paulli M, Pileri A, Pileri S, Sabattini E, Berti E, Pimpinelli N, Quaglino P, Zinzani PL. I LINFOMI CUTANEI A CELLULE T (CTCL): percorso diagnostico. Journal of Clinical Study N.4. Ott 2024.*
2. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Primary Cutaneous Lymphomas. Version 1.2024 - December 21, 2023*
3. *Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7): 1720–1748. Published online 2022 Jun 22. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2*
4. *Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. Blood. 2022;140:419-437.*

Codice Aziendale: MOG0319

KYOWA KIRIN