

Définition

Lymphome Malin (LM)

- Terme générique désignant les proliférations malignes des tissus lymphoïdes
- Les LM correspondent à des tumeurs du système immunitaire B ou T
- Immunologie, biologie moléculaire : monoclonalité des cellules tumorales
(mêmes déterminants antigéniques et moléculaires pour toutes les cellules tumorales)

EPIDEMIOLOGIE HEMOPATHIE

	Incidence / 100 000
✦ Lymphome non-Hodgkinien	14
✦ Myélome	4
✦ LLC	4
✦ Hodgkin	3
✦ LAM	4
✦ LAL	2
✦ Autres LA	2
✦ LMC	1
✦ TOTAL	34

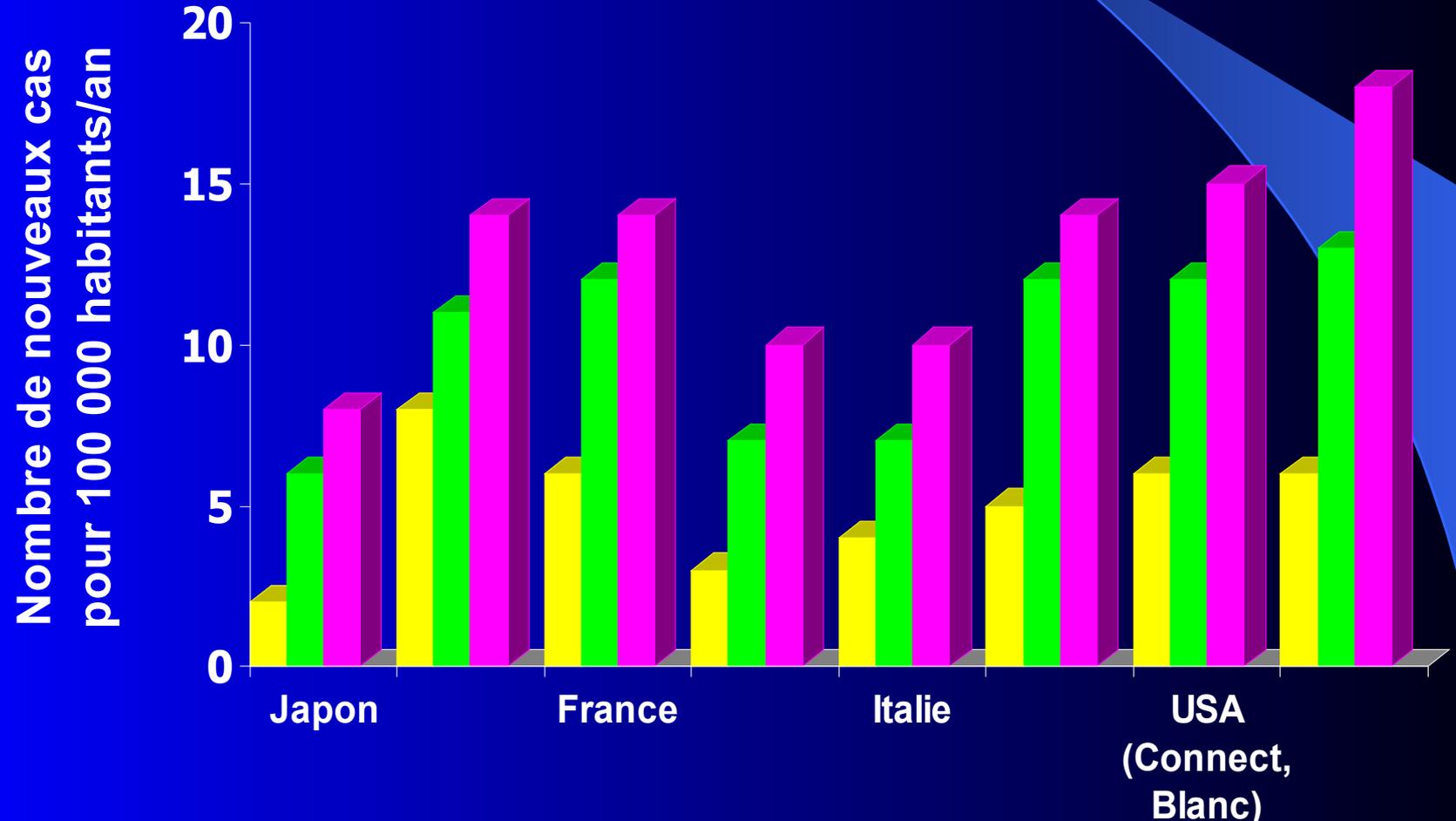
25

9

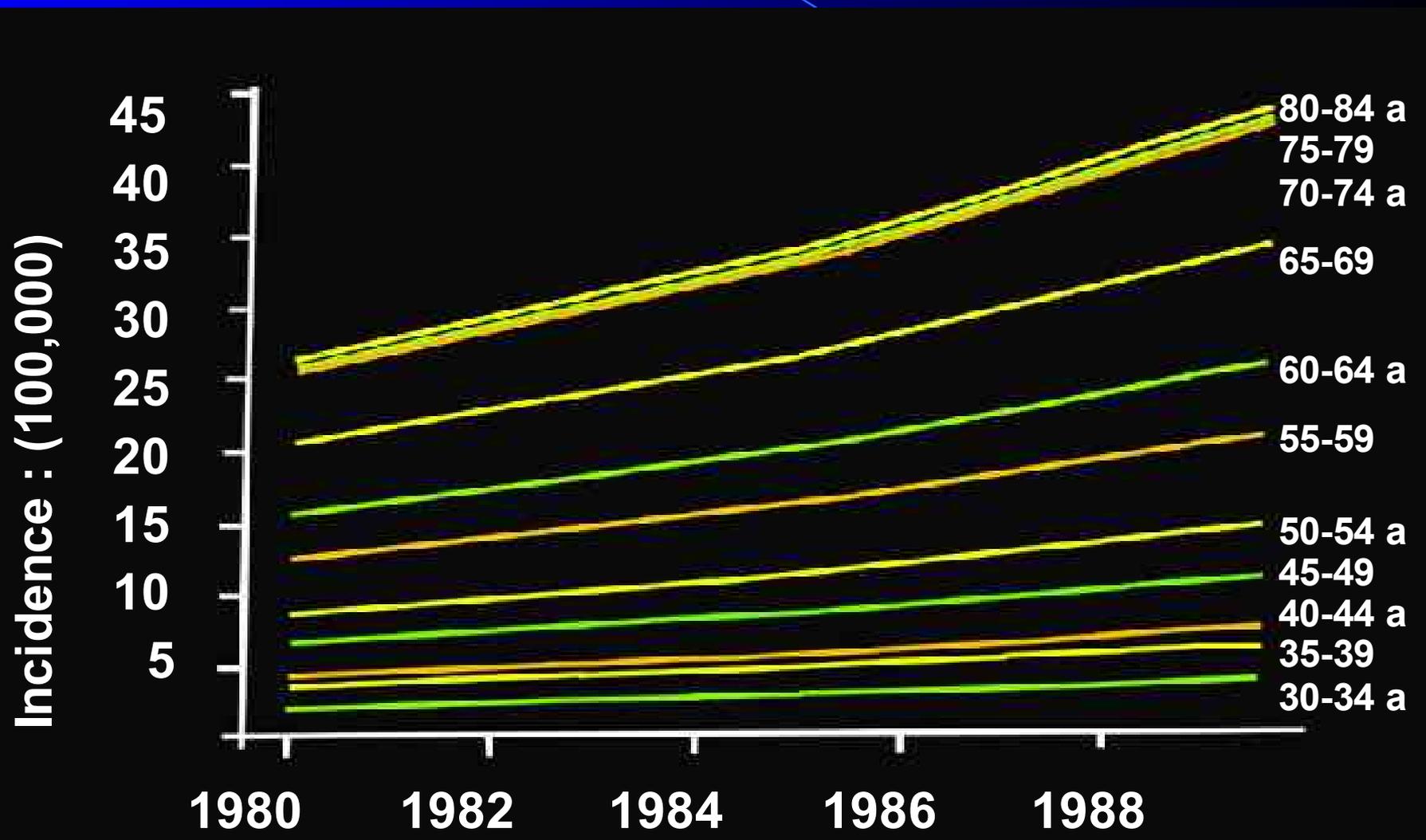
- L' incidence des LNH
 - 1999 est estimée à 7 000 cas (11/10⁵)
 - 2003 est estimée à 18 000 cas (30/10⁵)

EVOLUTION DE L' INCIDENCE DES LNH CHEZ L' HOMME ENTRE 1978 ET 1992

- 1978-1982
- 1983-1987
- 1988-1992



INCIDENCE DES LYMPHOMES SELON LES TRANCHES D'AGES



LYMPHOME

- Lymphome : prolifération maligne monoclonale de cellules lymphoïdes, se développant initialement au niveau des organes lymphoïdes ganglionnaires ou extra-ganglionnaire.
- Tout organe avec du tissu lymphoïde peut être le siège d'un lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien
- Origine du lymphocyte B (80 %) ou T (20 %)
- Présentation habituellement de type tumeur solide

Le type histologique du LNH conditionne la présentation clinique, son pronostic et son traitement

LYMPHOMES : Nombreuses Variétés (27)

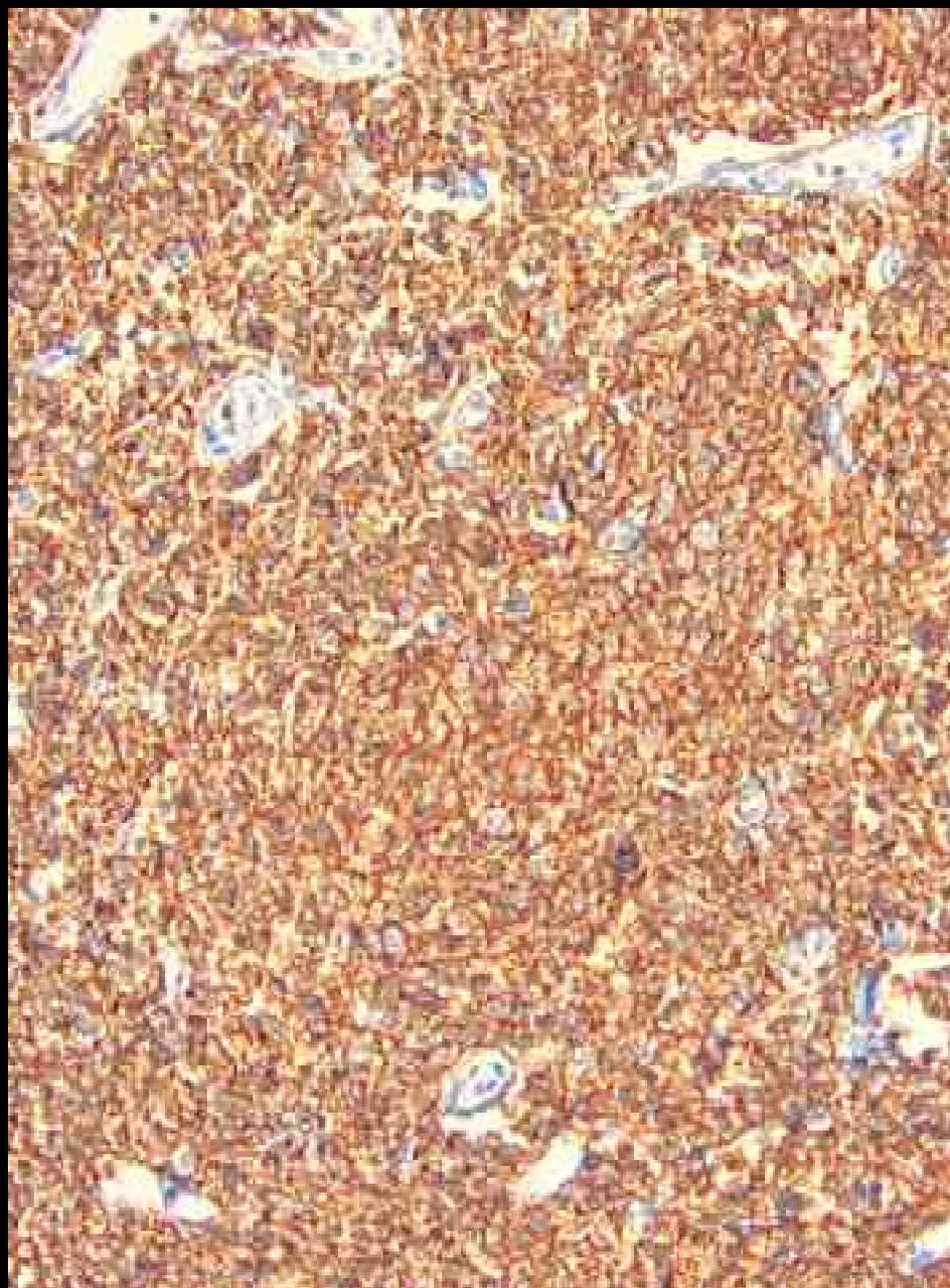
CLASSIFICATION OMS

- ✦ Dérèglement monoclonal survenu pendant une des étapes de la maturation des lymphocytes. Catégorie de lymphome répond aux critères de différenciation de la cellule lymphoïde impliquée.

- Classification :
- ✦ **Histologique ganglion**
 - grandes/petites cellules
 - diffus/nodulaire
 - ✦ **Immunophénotypique**
 - Marqueurs : anticorps mono ou polyclonaux
 - ✦ **Cytogénétique**
 - Anomalies chromosomes
 - ✦ **Moléculaires**
 - Gènes - Oncogènes

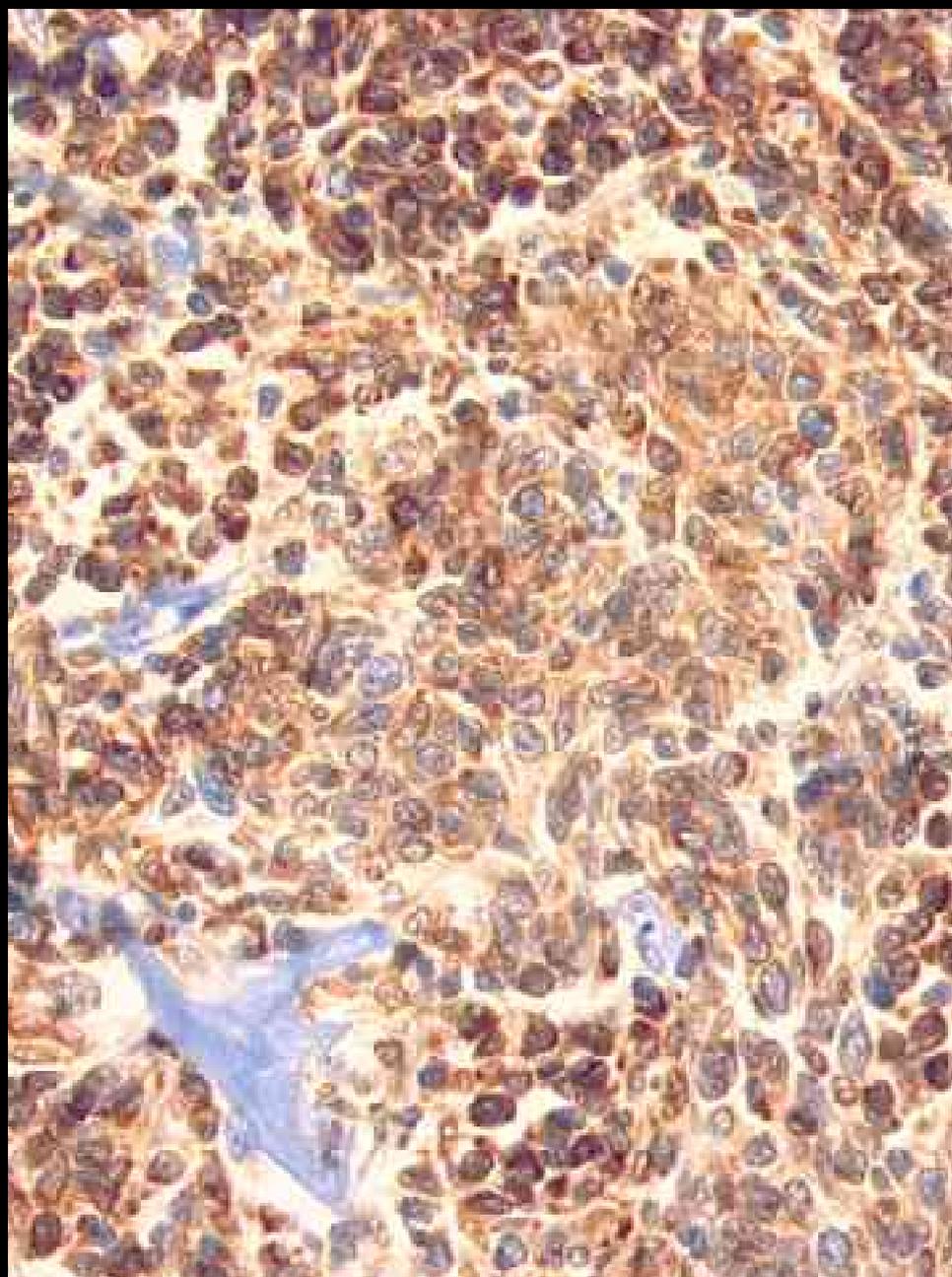


Expertise laboratoire
Relation clinicien/anatomo-pathologiste



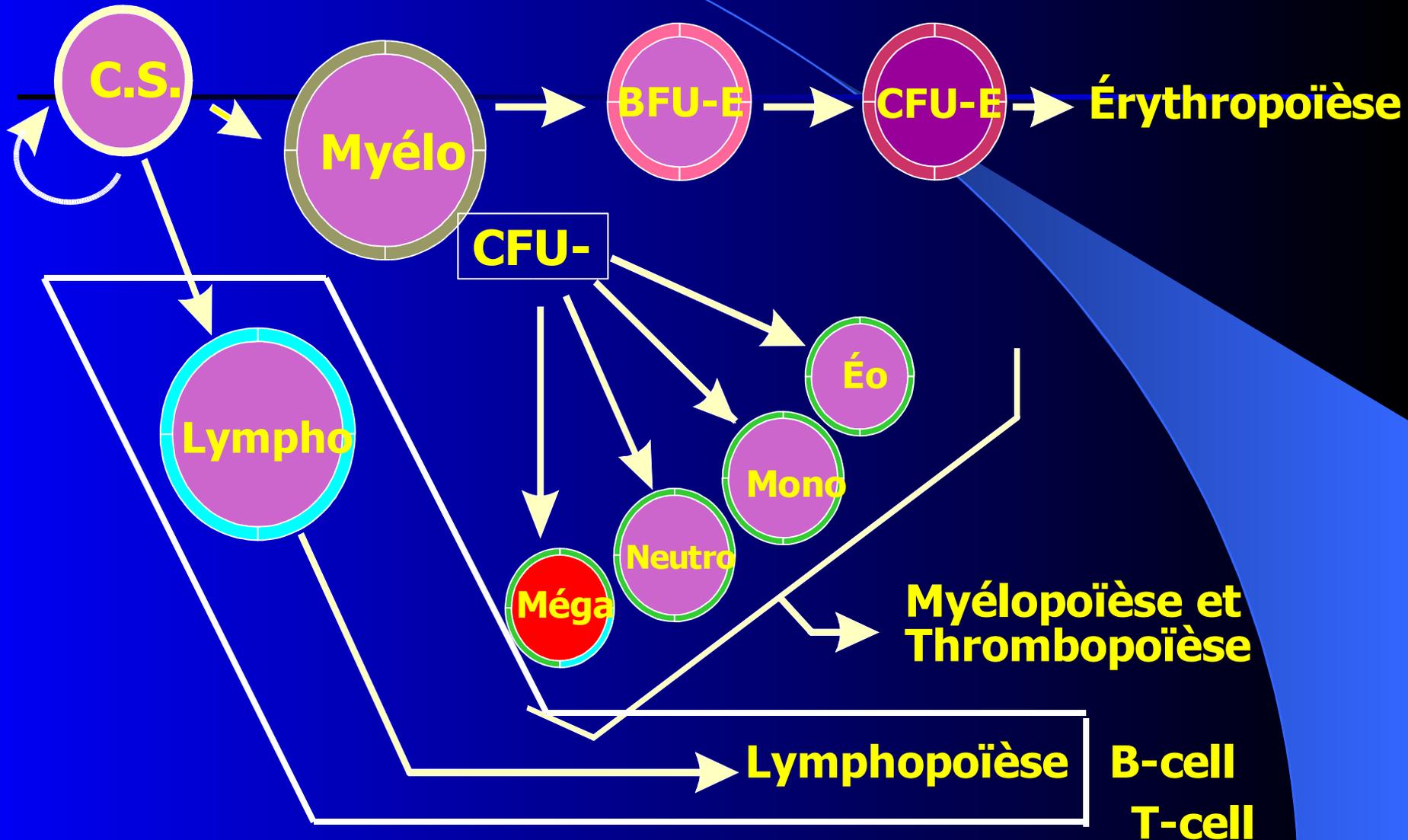
CD20

Lymphome folliculaire

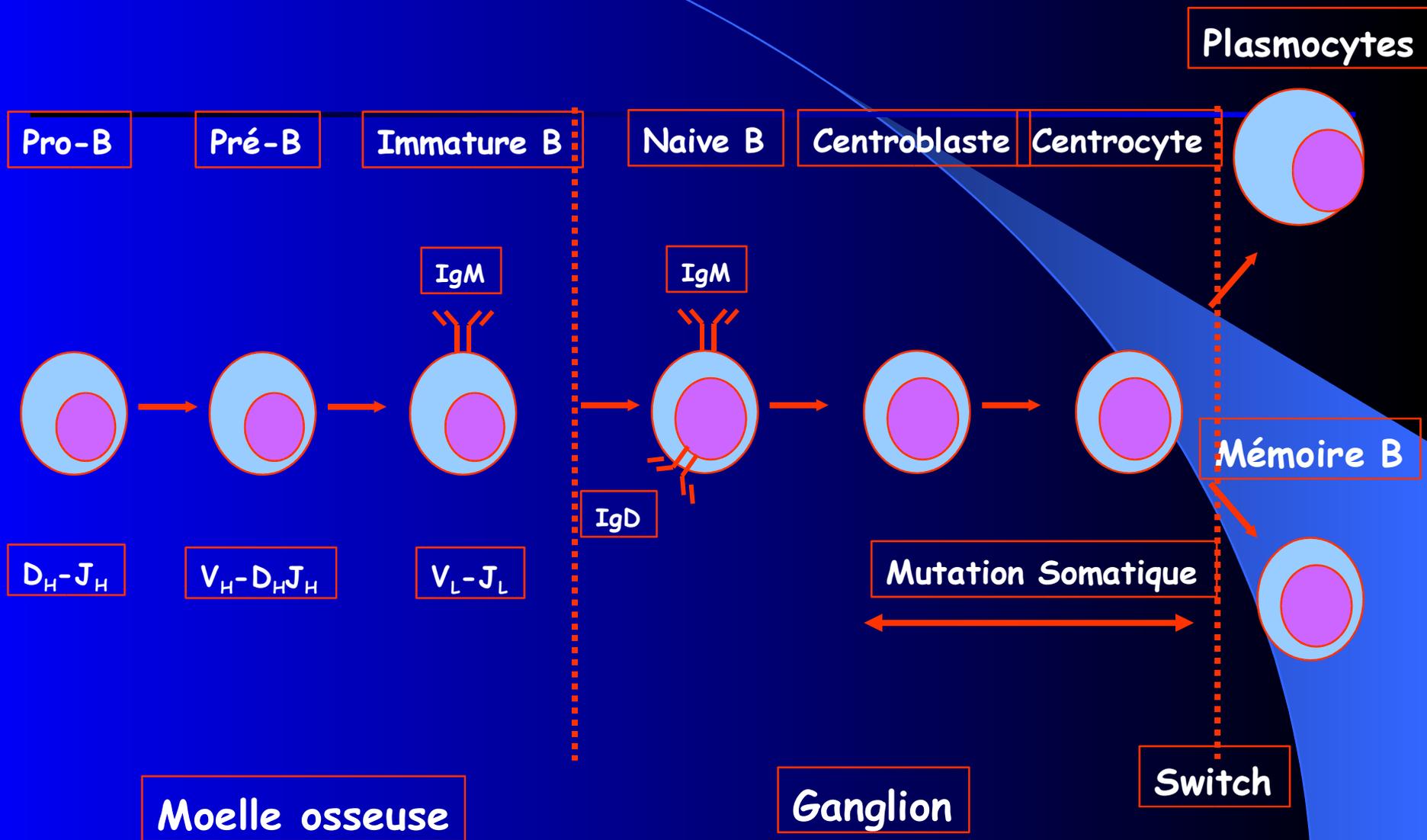


Bcl-2

L'hématopoïèse



Maturation des cellules lymphoïdes B

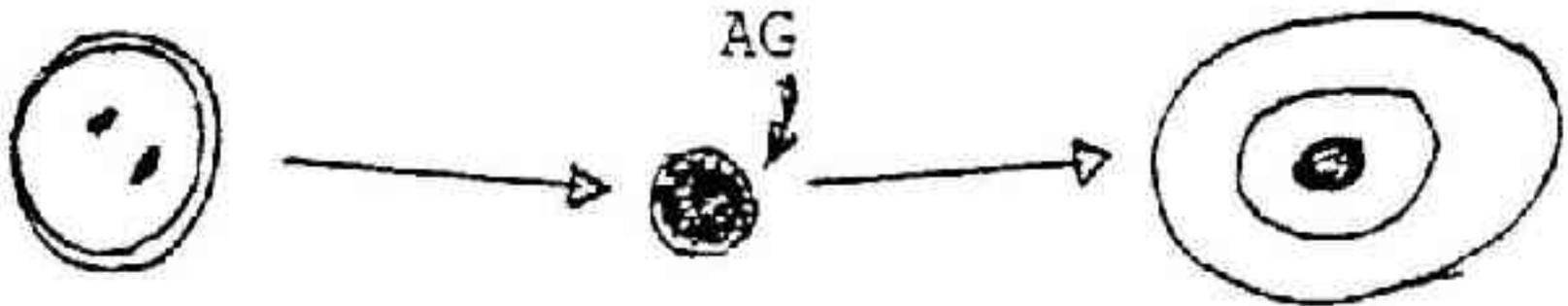


Systeme B et T

Phase préantigénique

Phase post antigénique

LE LYMPHOCYTE N'EST PAS UNE CELLULE ACHEVEE



Précurseur lymphoïde
(Lymphoblastes)

Lymphocyte

Immunoblaste

MOELLE (Cellules précurseurs)

PERIPHERIE (Cellules matures)

Nomenclature des cellules lymphoïdes matures

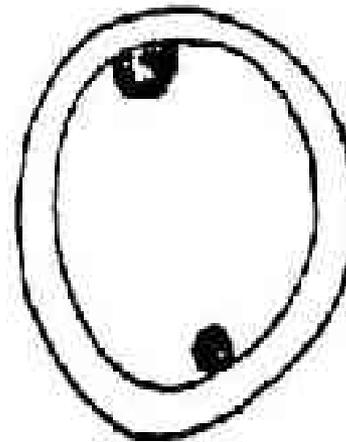
Petites cellules

Grandes cellules



LYMPHOCYTE

B O U T



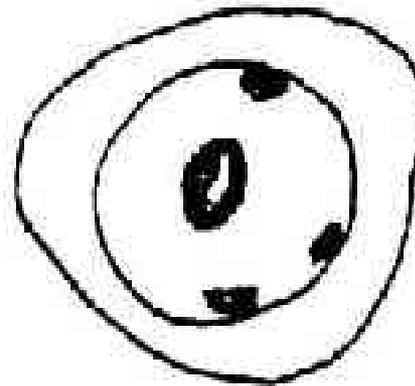
CENTROBLASTE

(B)



CENTROCYTE

(B)



IMMUNOBLASTE

B O U T

GANGLION LYMPHATIQUE

Follicule

Centre folliculaire

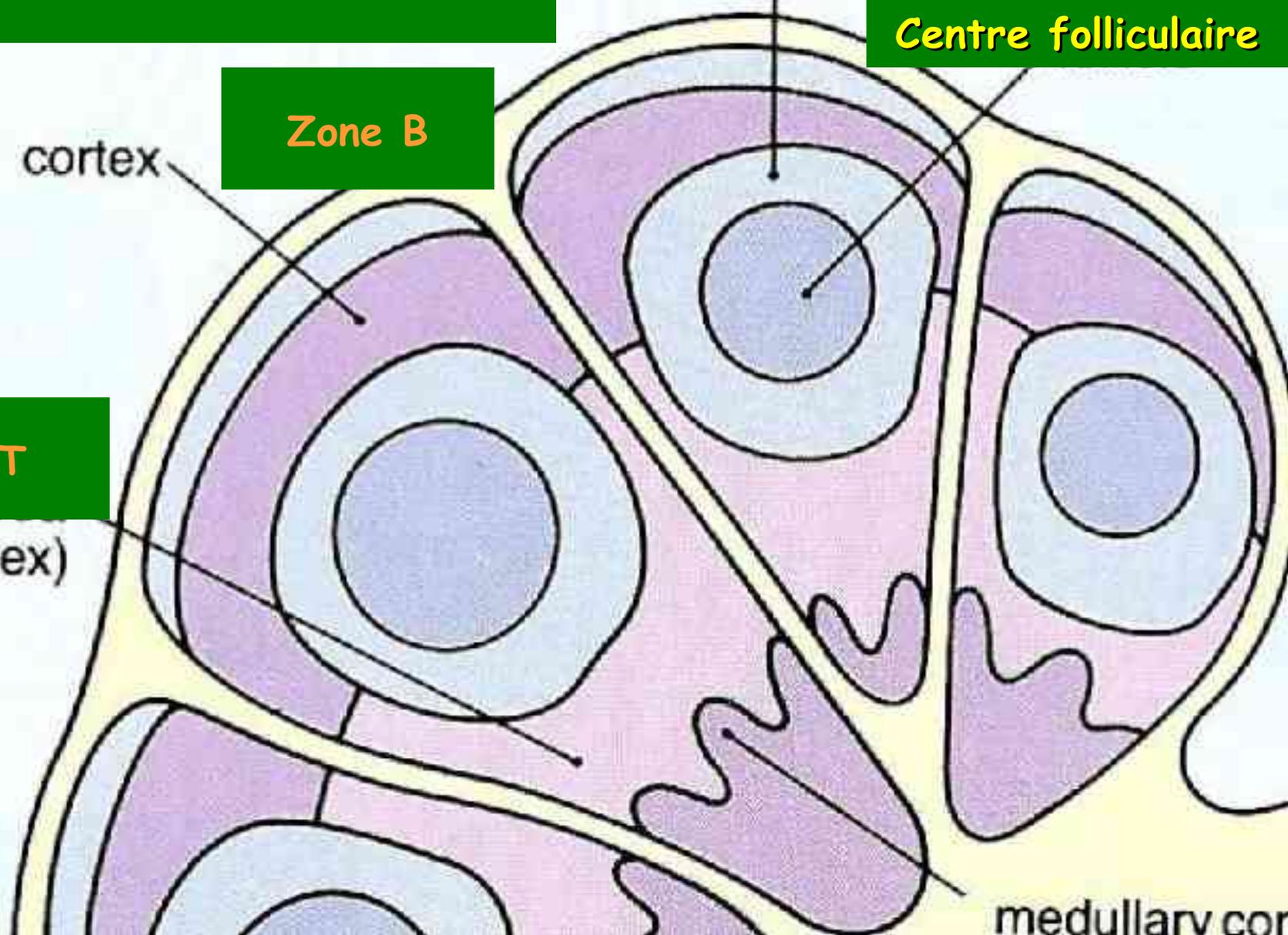
Zone B

cortex

Zone T

(paracortex)

medullary cor



LYMPHOME (exemple)

Oncogène	Translocation	Protéine	LNH
* Bcl1 Manteau	† (11 ; 14)	Cycline D1	
* Bcl2 Folliculaire	† (14 ; 18)	Anti-apoptose	
* Myc	† (8 ; 14)	Transcription	Burkitt
* Bcl6	† (3 ; 14)	Transcription	Grandes cellules.



De la cellule à la biologie
Traitement différent

Relation étroite entre les acteurs : Clinique, Anapath,
Biologie

LYMPHOMES

- **Maladie de Hodgkin** : prolifération maligne ganglionnaire caractérisée par la présence de cellules de Sternberg
- **Lymphomes non hodgkiniens** : prolifération maligne de cellules à différenciation lymphoïde
 - faible malignité = évolution lente
 - haut grade = évolution agressive

Tumeurs lymphoïdes : LYMPHOMES ET LEUCÉMIES

Principes de la classification OMS 2001

(reprise de la classification REAL 1994)

- Lymphomes /leucémies des cellules précurseurs B ou T (lymphoblastes)
- Lymphomes des cellules B matures (périphériques)
- Lymphomes des cellules T matures (périphériques)
- Lymphome de Hodgkin

Tumeurs lymphoïdes: lymphomes et leucémies

Classification OMS 2001

Le diagnostic de lymphome est basé sur l'aspect morphologique au microscope.

Des techniques d'appoint sont souvent nécessaires:

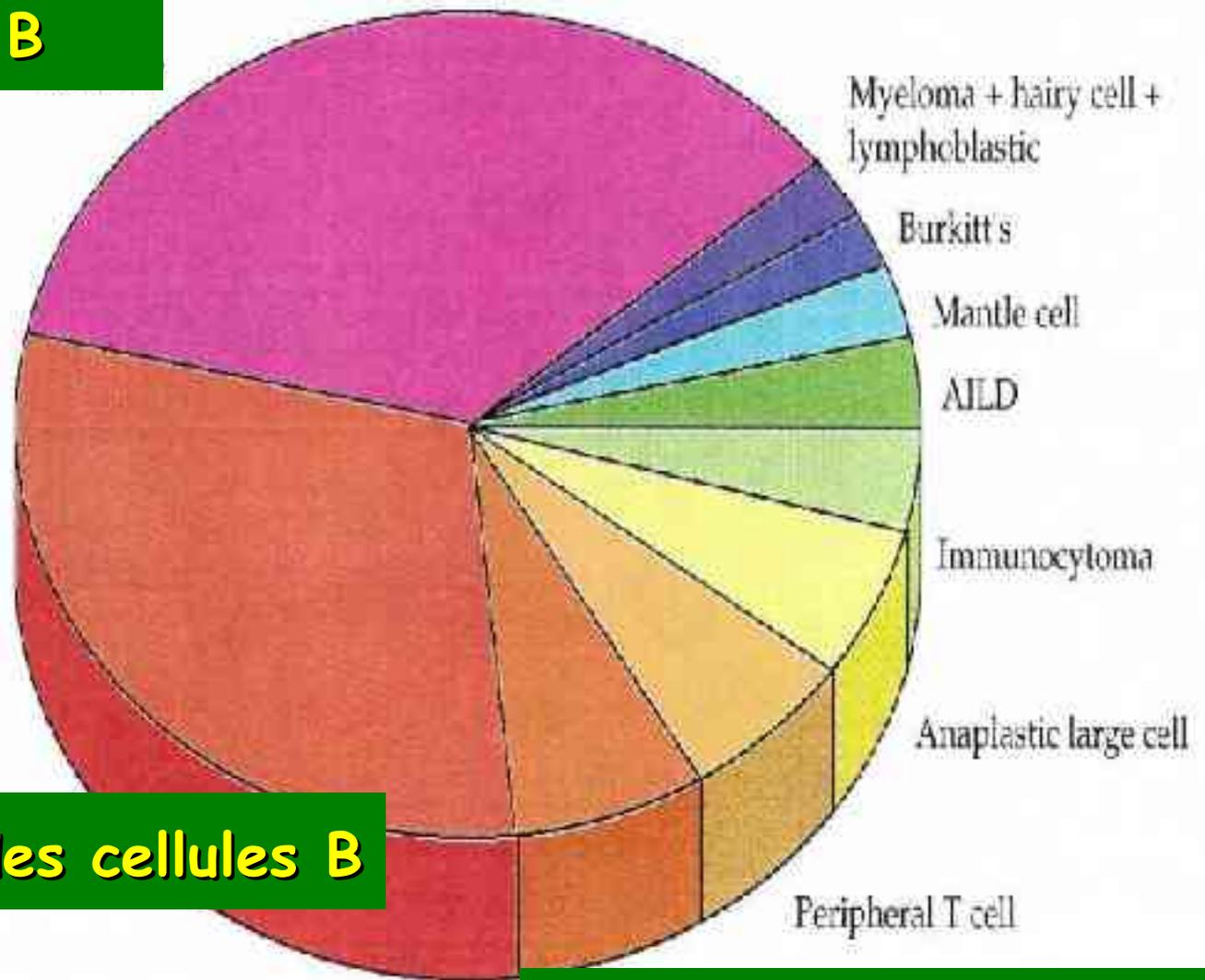
- Immunologie
- Biologie moléculaire

CLASSIFICATION DES LYMPHOMES (OMS-REAL) fréquence

Type	Lymphome %	Survie globale à 5 ans
● Diffus grandes cellules B	30.6%	46%
● Folliculaire	22.1%	72%
● Zone marginale B (Malt)	7.6%	74%
● Petits lymphocytes B (LLC)	6.7%	51%
● Manteau	6.0%	27%
● Grandes cellules B, médiastin	2.4%	50%
● Haut grade B, type Burkitt	2.1%	47%
● Zone marginale ganglionnaire	1.8%	57%
● Lymphoplasmacytoïde	1.2%	59%
● Zone marginale splénique	<1.0%	NS
● Burkitt	<1.0%	44%
● Autres types		
● Lymphomes T périphériques	10 -15%	30%
● Lymphome lymphoblastique	<1%	30%
● Hodgkin	15 %	70%

Distribution des lymphomes non hodgkiniens (adultes)

Folliculaire B



Diffus à grandes cellules B

447 cases

Petits lymphocytes B

Lymphomes malins (LM) nodaux et extra-nodaux

- LM "nodaux" (anglais: "node" = ganglion):
LM des ganglions lymphatiques
- Sont assimilés aux LM nodaux: LM de la rate,
de l'anneau de Waldeyer, du thymus
- Sites lymphoïdes accessoires peuvent donner
naissance à des LM "extra-nodaux" (en
principe non hodgkiniens)
 - LM du tube digestif: exemple classique de LM
extra-nodal

Lymphome Malin (LM) Formes Leucémiques

- Racines grecques du mot leucémie:
"leukos"(blanc) et "haima"(sang)
- Lorsque des cellules lymphomateuses se trouvent en excès dans le sang, à la suite le plus souvent d'un envahissement médullaire, **le LM est leucémique**
- N'importe quel LM peut être leucémique, à la présentation ou à un moment donné de l'évolution (exception: lymphome de Hodgkin)

Circonstances de découverte

• Adénopathie(s) superficielle(s)

> 2cm, non douloureuse, > 1mois, polyadénopathies : fermes, indolores, mobiles, non inflammatoires, localisées ou disséminées, symétriques ou non

• Signes généraux :

Fièvre (>38° durant plus d'une semaine sans cause infectieuse) ; amaigrissement (> 10 % du poids) ; sueurs nocturnes

• Syndromes compressifs:

cave supérieur, dyspnée, œdème, abdomen, trouble du transit, médullaire, troubles à la marche.

• Complications : insuffisance médullaire (anémie, thrombopénie),

• Examen clinique découvre:

- Une hépato-splénomégalie
- Une infiltration cutanée

Diagnostic positif

Le diagnostic est histologique et repose sur une biopsie ganglionnaire ou d'un organe (estomac, cutanée, hépatique).. La ponction cytologique ganglionnaire à l'aiguille fine peut orienter avant biopsie. Choisir le ganglion le plus suspect en évitant inguinal, risque lymphoedème.

Adénopathies profondes: ponction biopsies guidée sous scanner. En de cas nécessité thoracotomie ou laparotomie.

Avoir suffisamment de matériel pour:

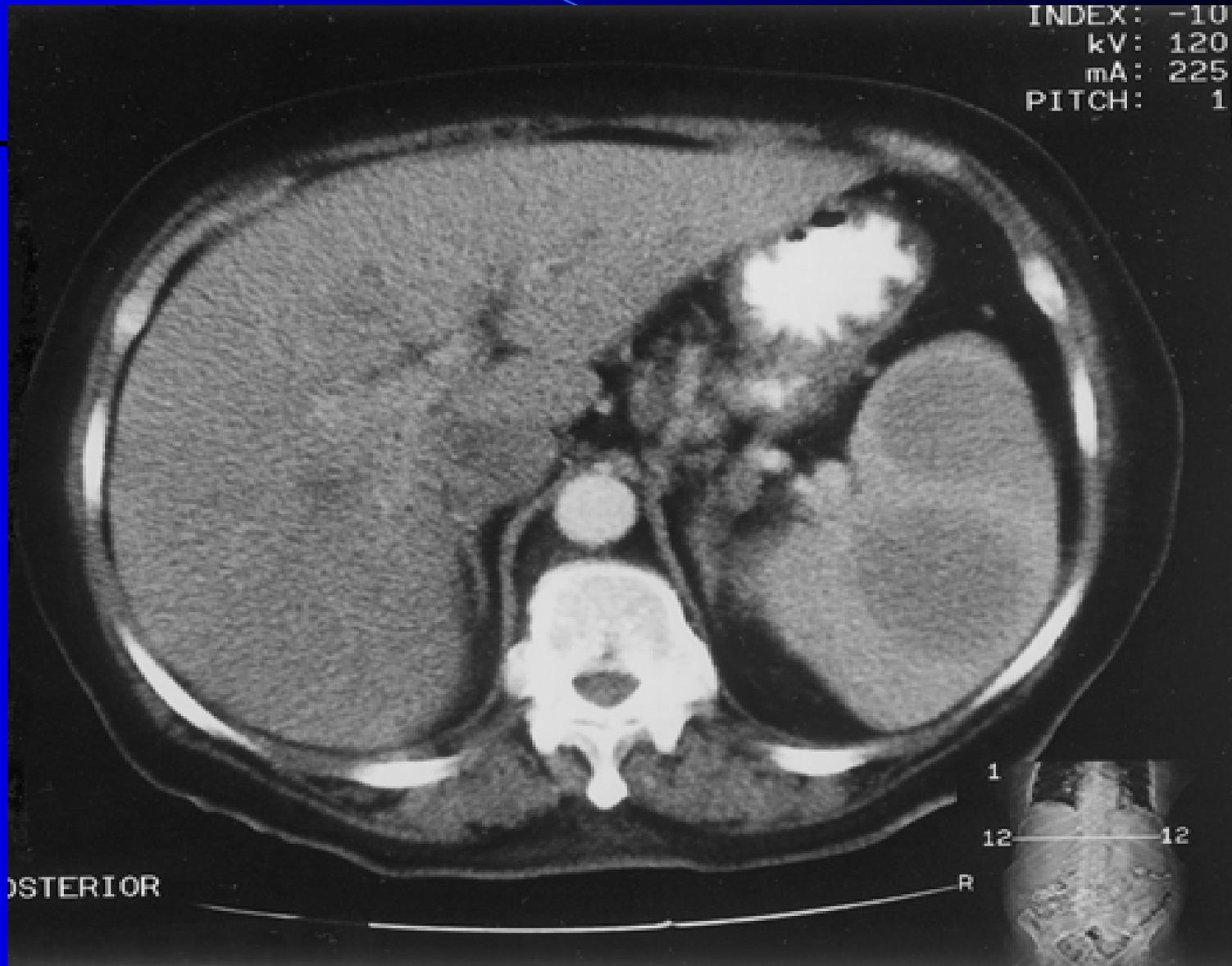
Anatomopathologie et immunophénotype: standard B/T, autres

Congélation d'un fragment pour biologie moléculaire (réseau équipé)

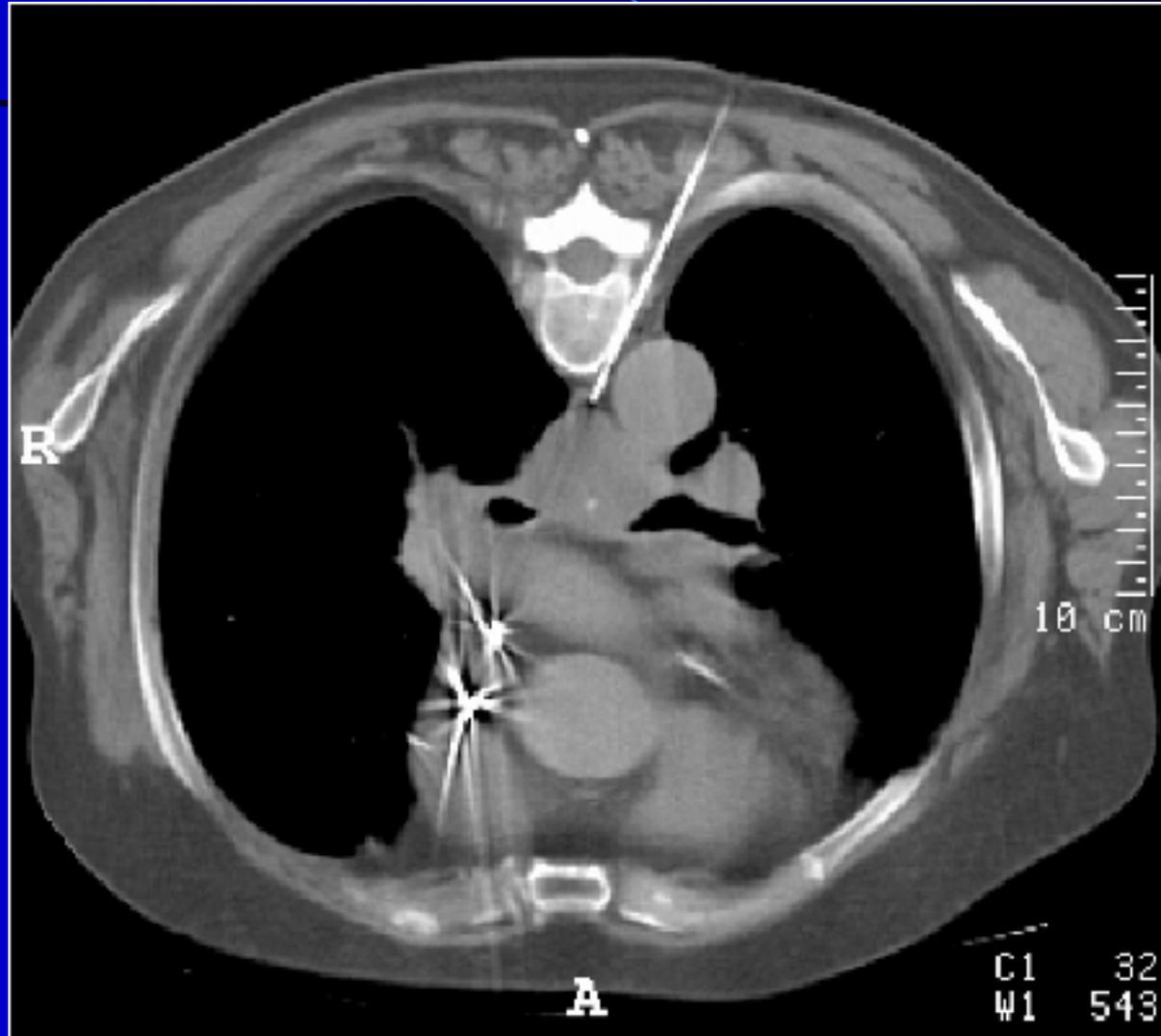
Cytogénétique souhaitable

Nécessité d'un réseau d'équipement et d'expertise validé

Localisation splénique



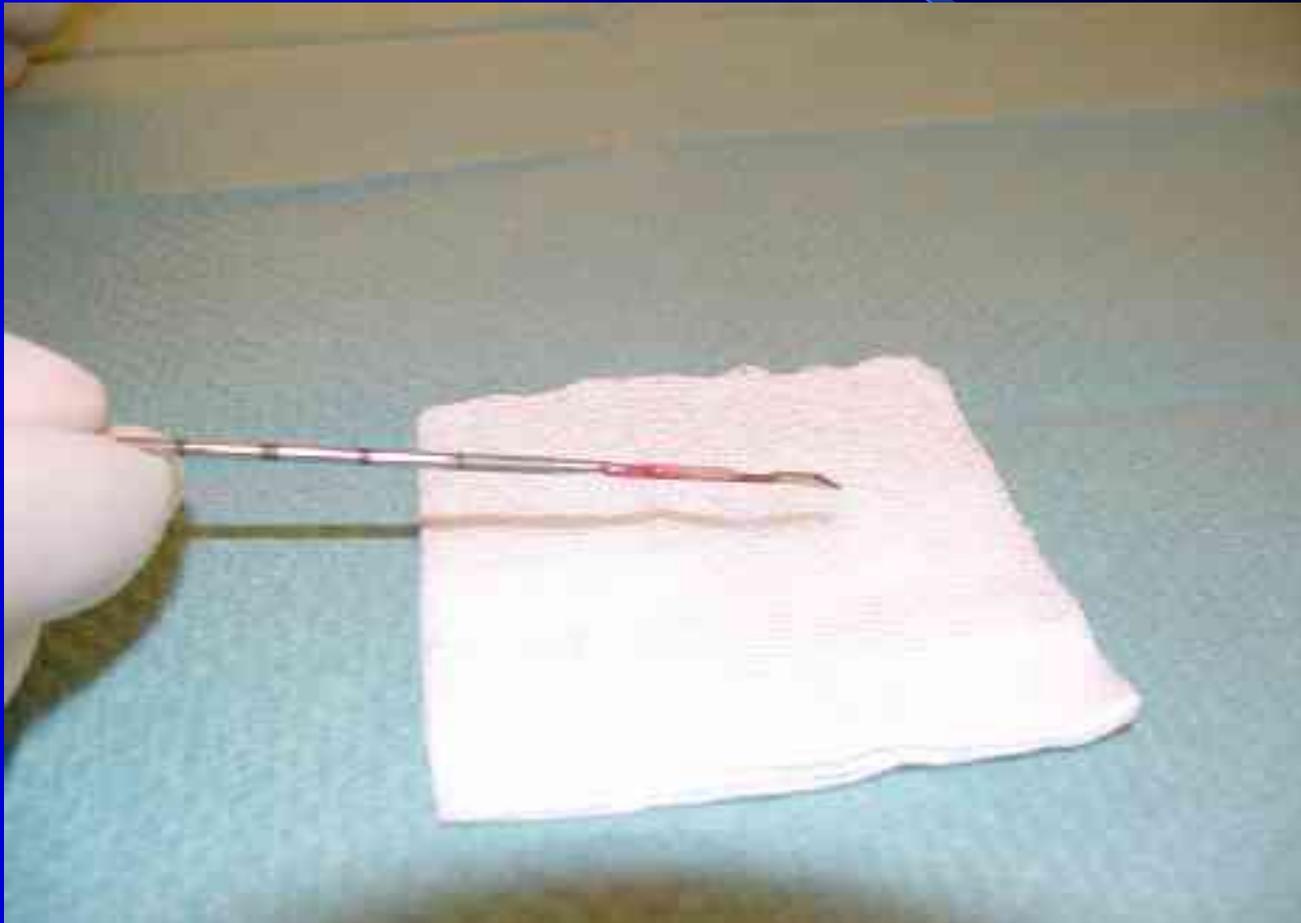
Biopsie par voie postérieure

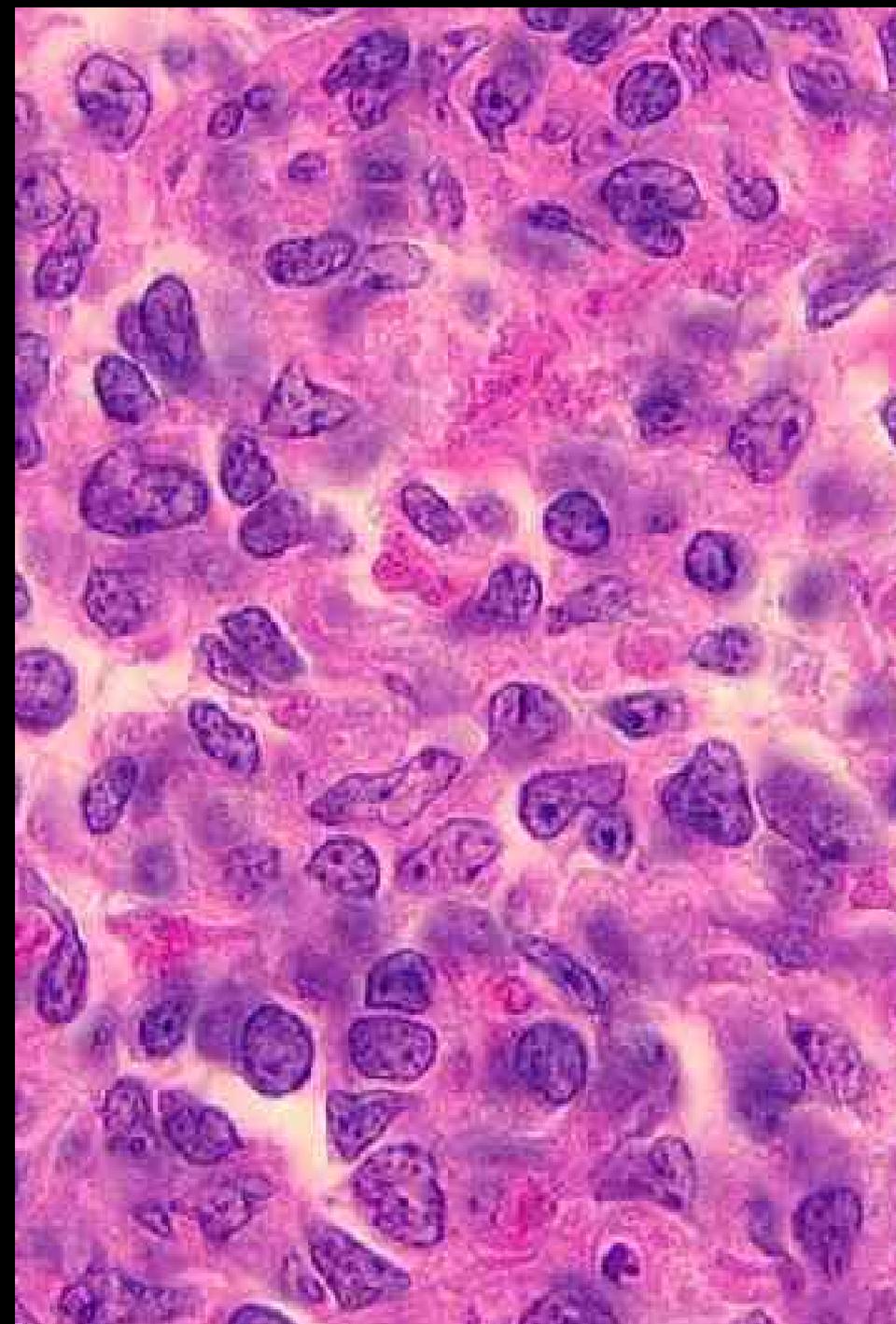
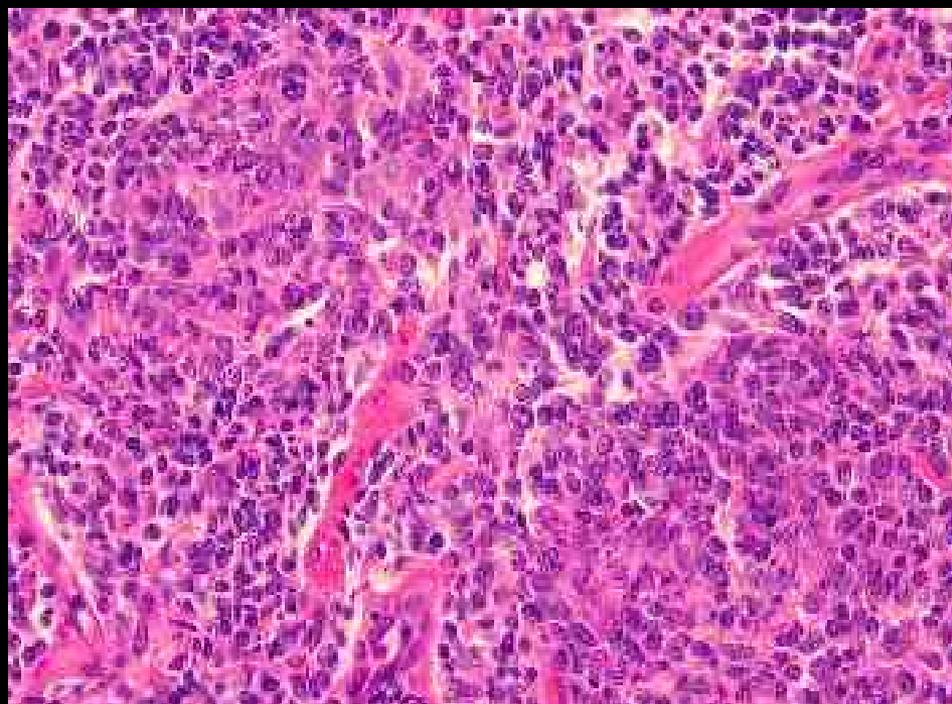
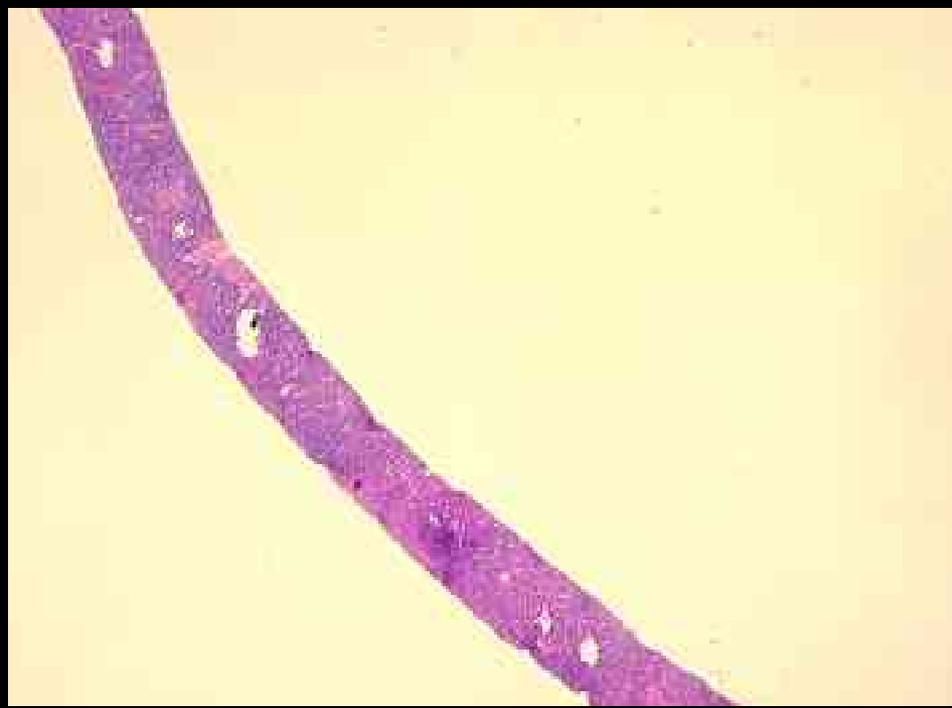


Biopsie avec compression



Biopsie à l'aiguille





LYMPHOMES

MALADIE DE HODGKIN

- Atteinte ganglionnaire +++
- Atteinte viscérale
 - Par contiguïté +++
 - Hématogène

Bilan d'une maladie a priori localisée. But du bilan :

- Éliminer une dissémination

LNH

- Atteinte ganglionnaire
- Atteinte viscérale

Bilan d'une maladie a priori disséminée. But du bilan :

- Identifier les lésions cibles
- Rechercher des complications

Etablir les éléments du pronostic initial

Bilan d'extension

- Schéma daté des adénopathies superficielles (siège, taille), du foie et de la rate
-

- Recherche de localisations profondes :

- ✓ Radiographie thorax face profil.
- ✓ Scanner thoraco-abdomino-pelvien : localisations sus diaphragmatique (adénopathies médiastinales, localisations pleuro-pulmonaires, thymiques) ; sous-diaphragmatiques (foie, rate, adénopathies latéro-aortiques, iliaques, coeliaques et mésentériques)
- ✓ Echographie abdominale pour localisations hépatiques ou spléniques
- ✓ Biopsie Ostéo-médullaire systématique ou presque
- ✓ PL : signes d'appels ou systématiquement dans certains lymphomes à haut risque de localisation neurologique
- ✓ Selon les signes d'appel ou les localisations : examen ORL ; Endoscopies digestives, scintigraphie osseuse, scanner cérébral
- ✓ PET-scan si possible

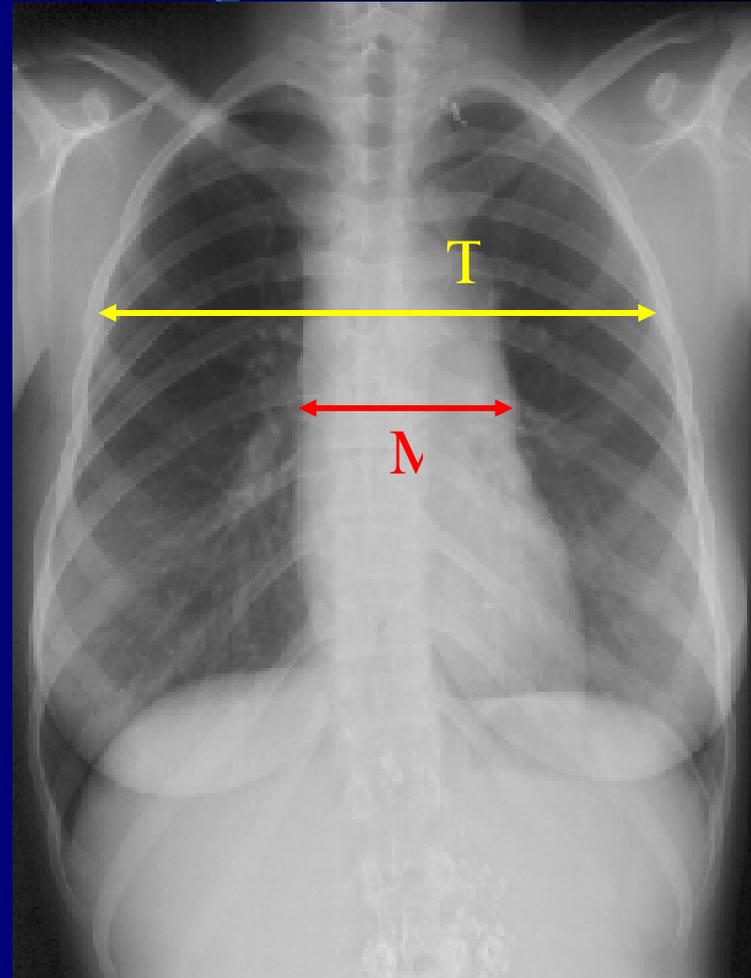
Bilan extension - Examens biologiques

- Hémogramme + plaquettes; vs
- LDH- B2 microglobuline
- Fonction rénale créatinine, iono+, Ca, P, Uricémie
- Bilan hépatique
- Électrophorèse protides +/- immunoélectrophorèse, cryoglobuline
- Sérologies virales: HIV, HBV, HBC, +/- HTLV1, HHV8, EBV
- Stigmates auto-immunité selon signes d'appel et histologie. Coombs, AcAN

Bilan pré thérapeutique: écho. cœur, EFR...

Facteurs pronostiques : Taille du médiastin

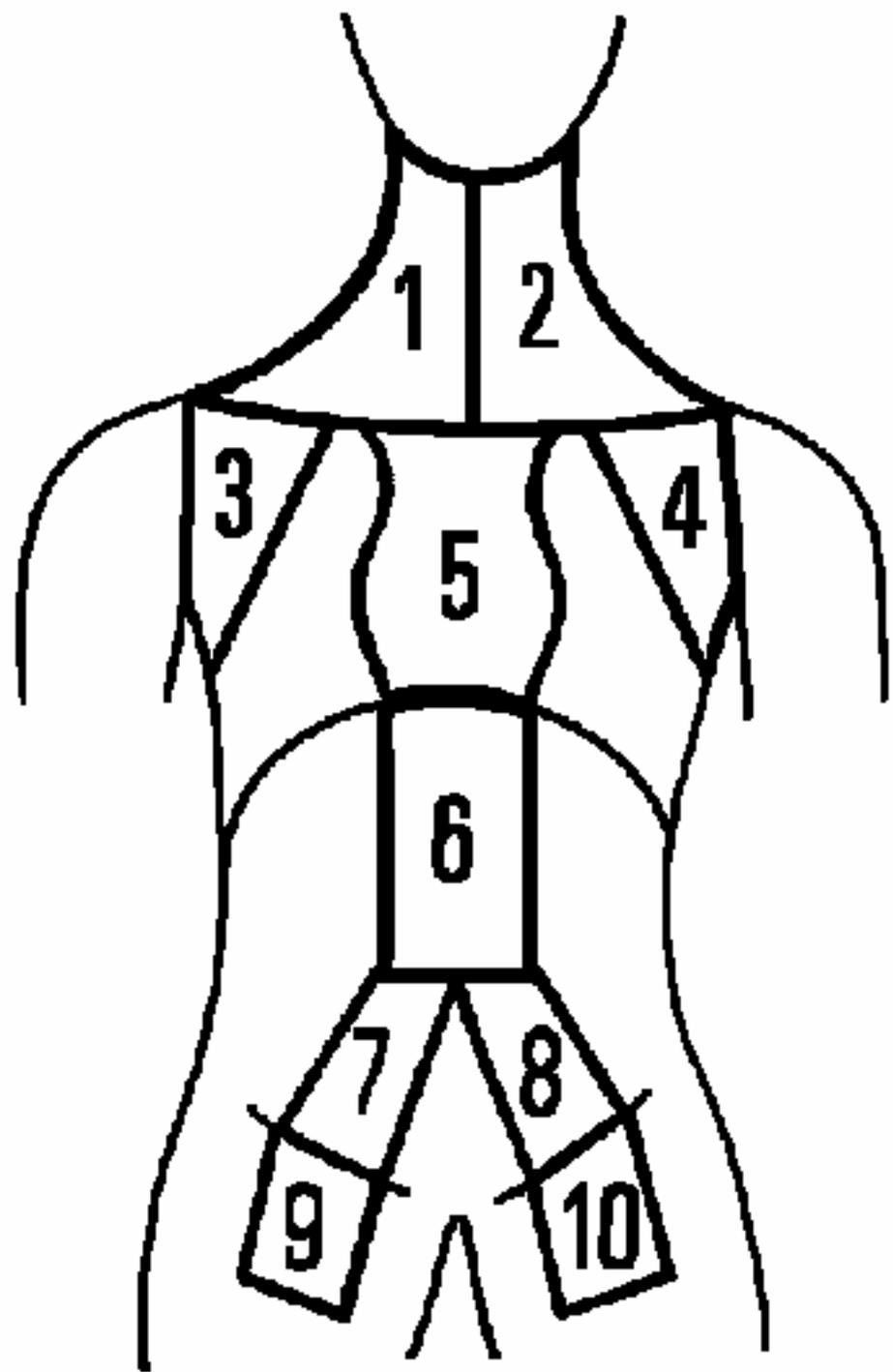
- Calcul du rapport M/T (médiastin bulky si $>35\%$)



Classification en 4 stades selon l'extension (Ann Arbor)

Stade I	<u>localisé</u> →	Une seule aire atteinte
Stade II	<u>localisé</u> →	Plusieurs aires atteintes d'un même côté du diaphragme
Stade III	<u>disséminé</u> →	Aires atteintes de part et d'autres du diaphragme
Stade IV	<u>disséminé</u> →	Atteinte viscérale
Symptômes B :	-	fièvre > 38°C
	-	sudations nocturnes
	-	perte poids > 10 % en 6 mois

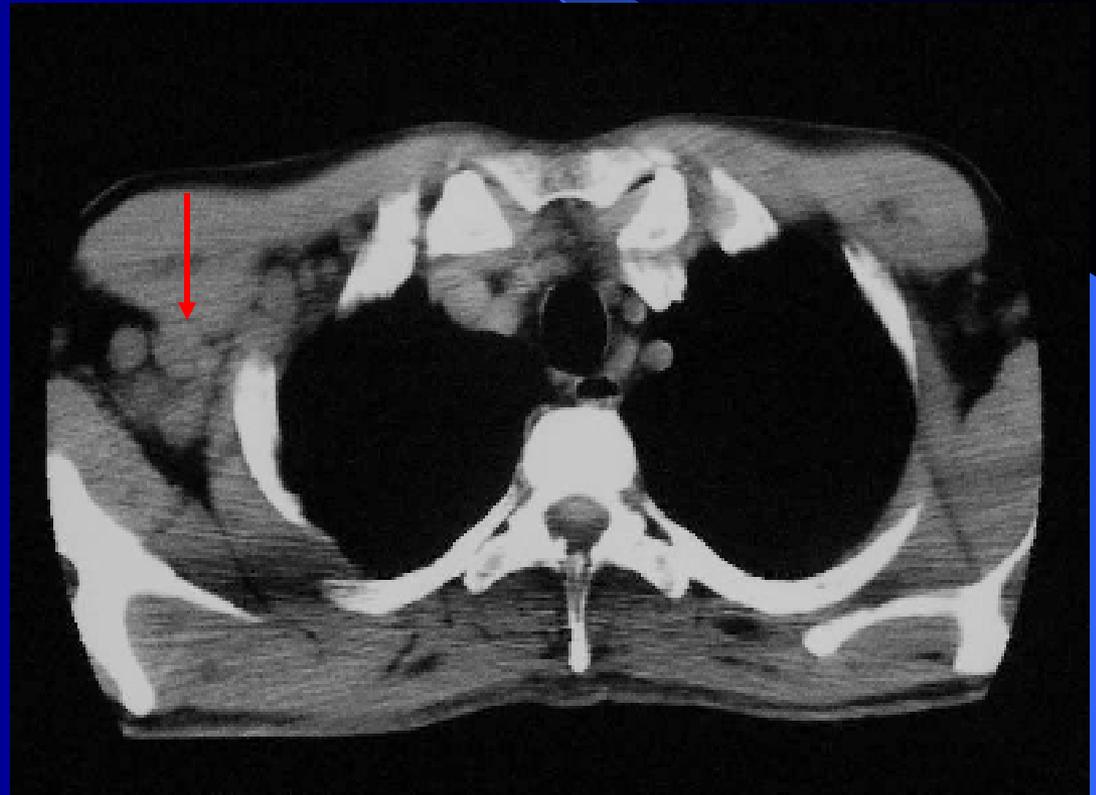
A = absence



- STADE I: Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
- STADE II: Atteinte de deux aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
- STADE III: Atteinte d'aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
- STADE IV: Atteinte viscérale non contiguë à une aire ganglionnaire
- E: Atteinte viscérale contiguë ou proche d'une aire ganglionnaire

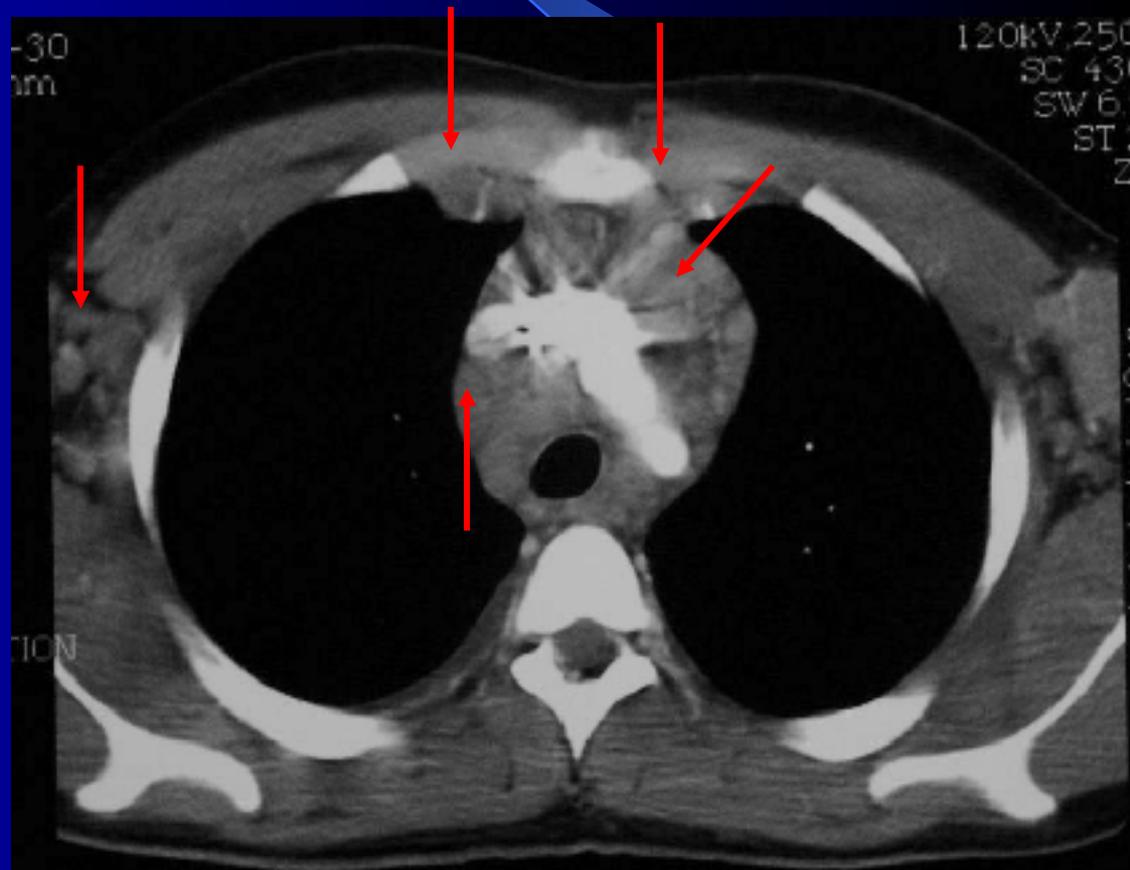
Lymphomes Évaluation du stade

Stade I : un seul
groupe ganglionnaire



Lymphomes Evaluation du stade

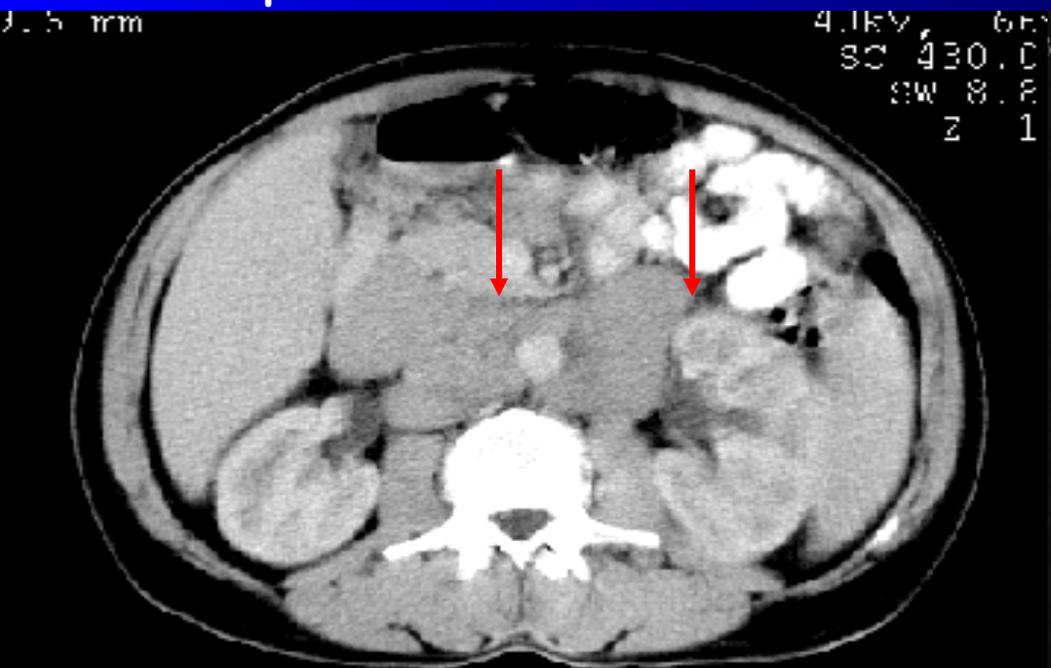
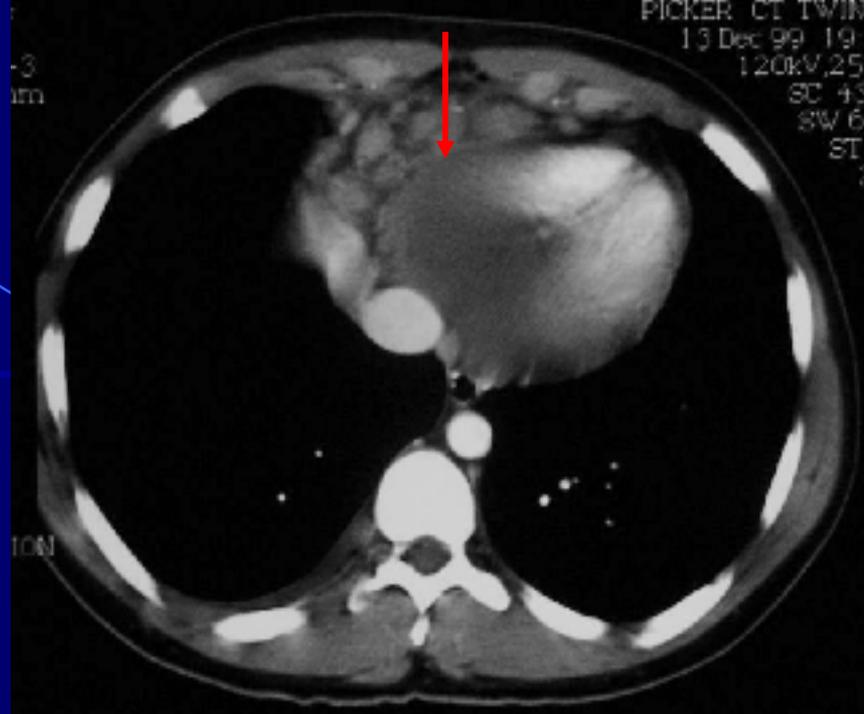
Stade II :
plusieurs groupes
ganglionnaires du
même côté du
diaphragme



Lymphomes

Évaluation du stade

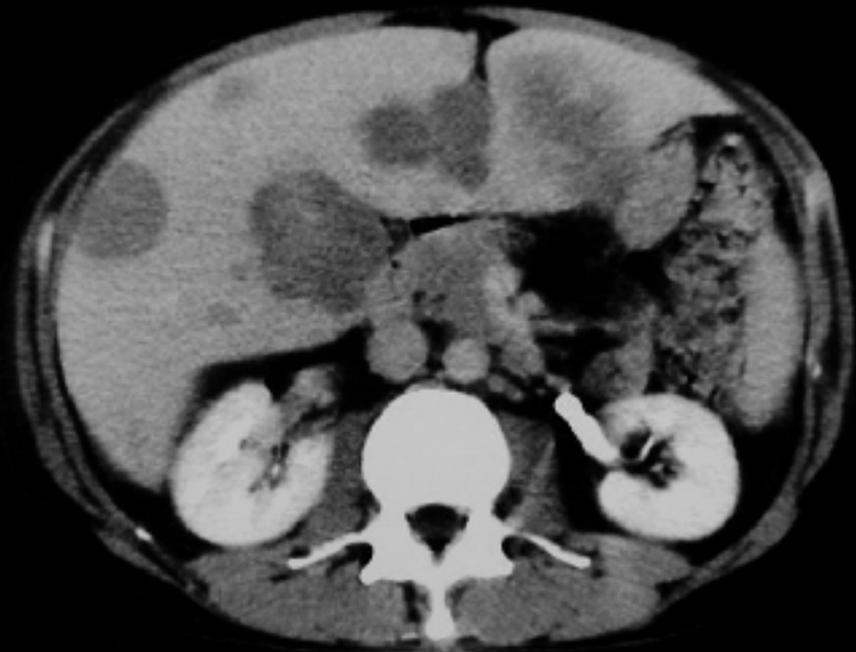
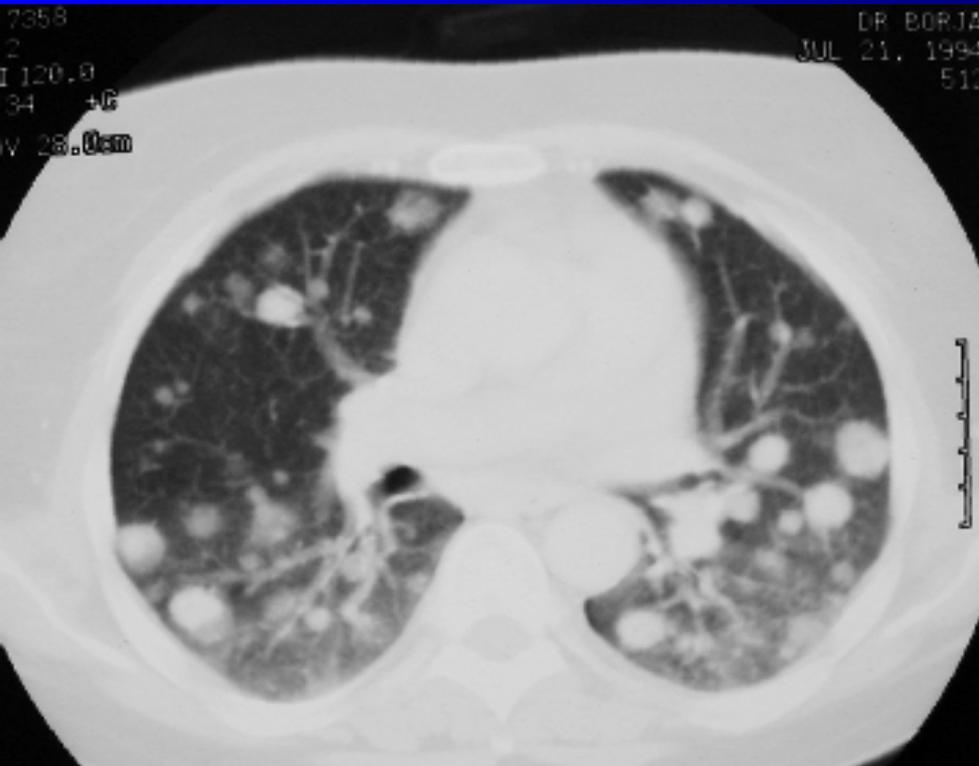
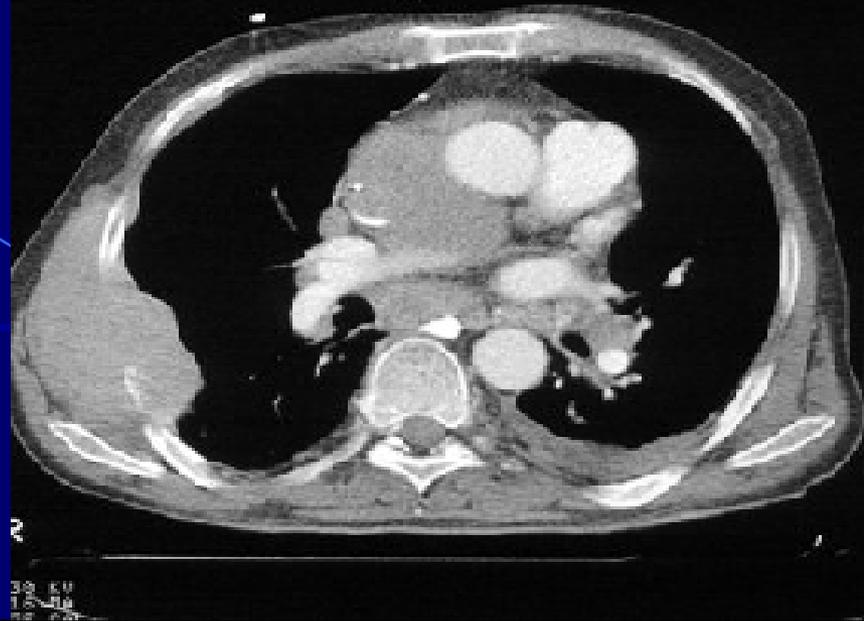
Stade III :
plusieurs groupes
ganglionnaires de
part et d'autre du



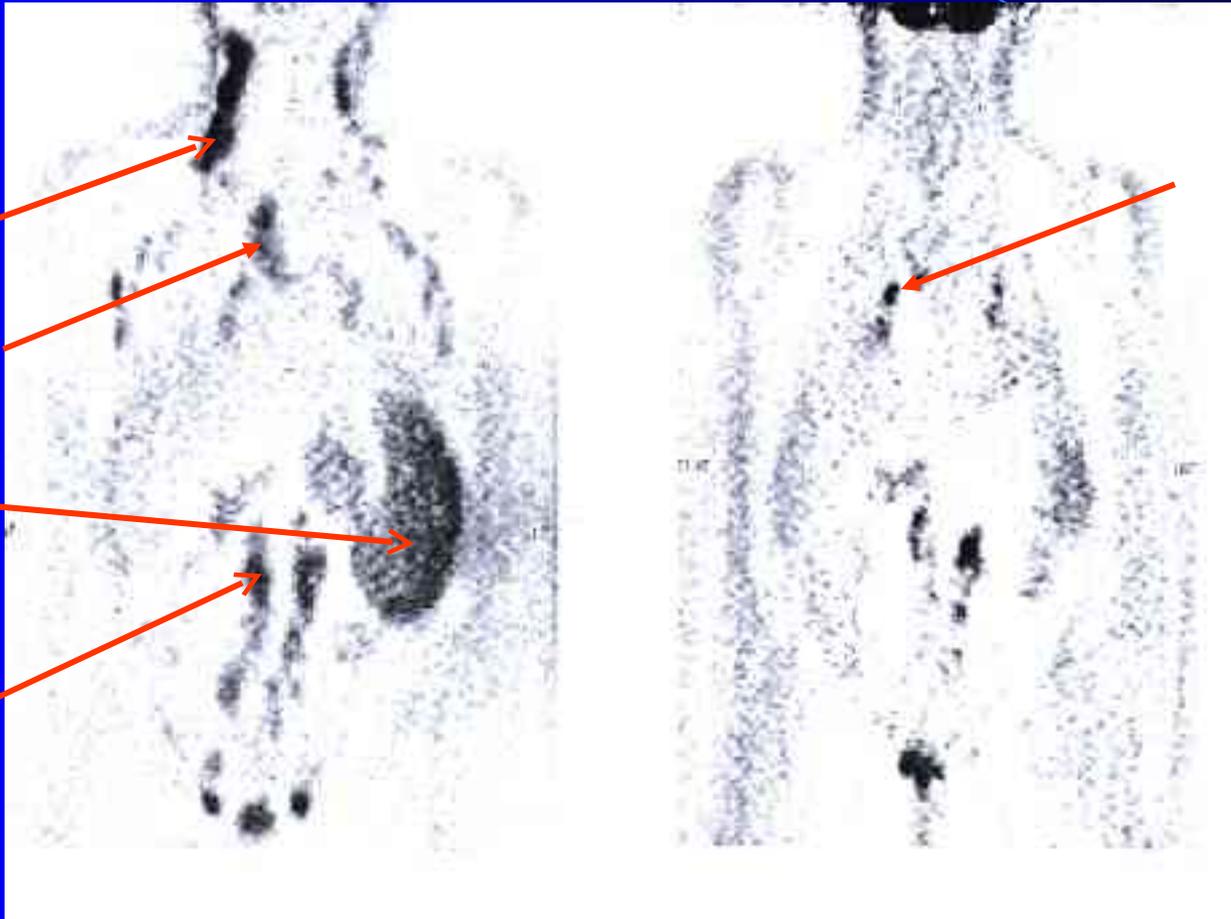
Lymphomes

Évaluation du stade

Stade IV : atteinte viscérale



TEP ou PET +/- SCAN LNH DIFFUS GRANDES CELLULES



Persistance
hyperfixation

Rechute
1 mois après

AVANT

APRES

CHIMIOTHERAPIE

Index Pronostic Lymphome

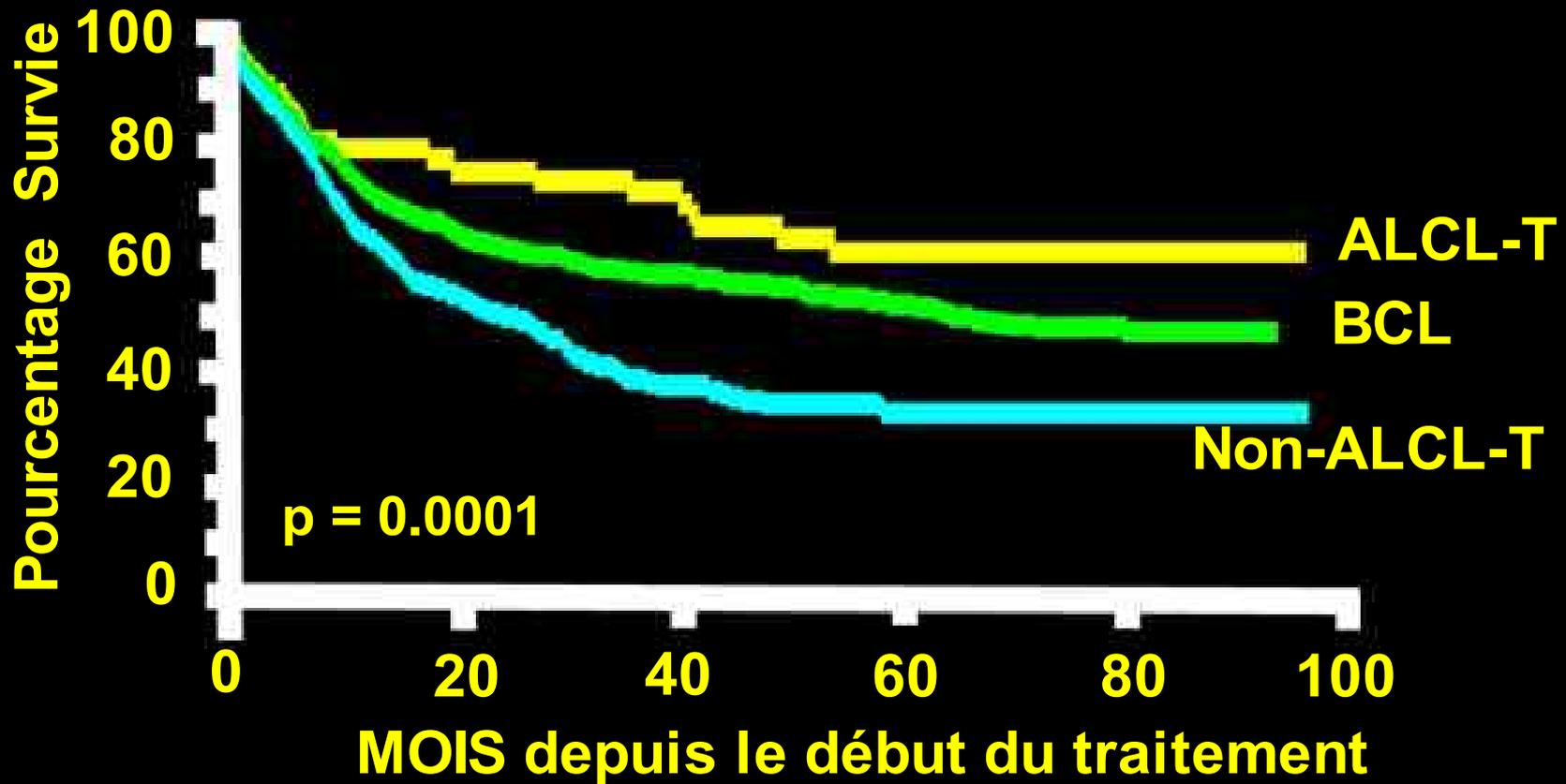
- Les facteurs pronostiques principaux sont :

Type histologique du LNH

Phénotype T

- ✓ Age > 60 ans
- ✓ Stade III, IV
- ✓ Dissémination à plus de 2 viscères
- ✓ Performance Status (index d'activité OMS) ≥ 2
- ✓ Taux élevé de LDH

Probabilité de survie de 228 lymphomes T Non-Anaplasiques et 60 T-Anaplasiques comparées avec 1,595 lymphomes B à grandes cellules.



Modèle prédictif de survie pour les Lymphomes Non-Hodgkiniens agressifs

NEJM 329: 987, 1993

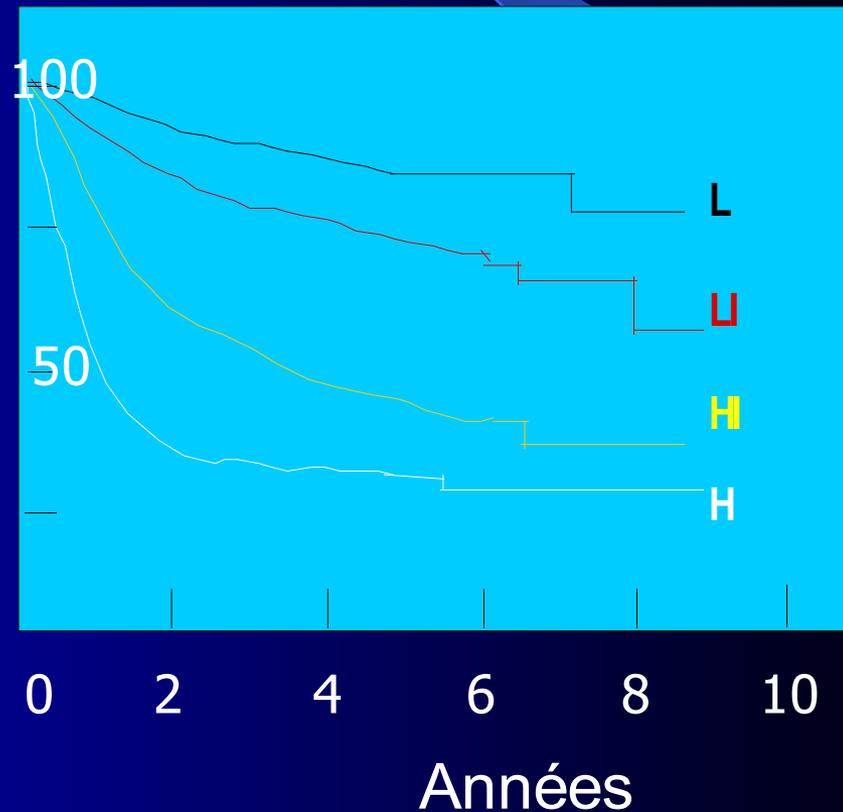
Facteurs Pronostics

- Performance Status (≥ 2)
- STADE (III-IV)
- LDH ($>N$)
- Age
- > 2 viscères atteints

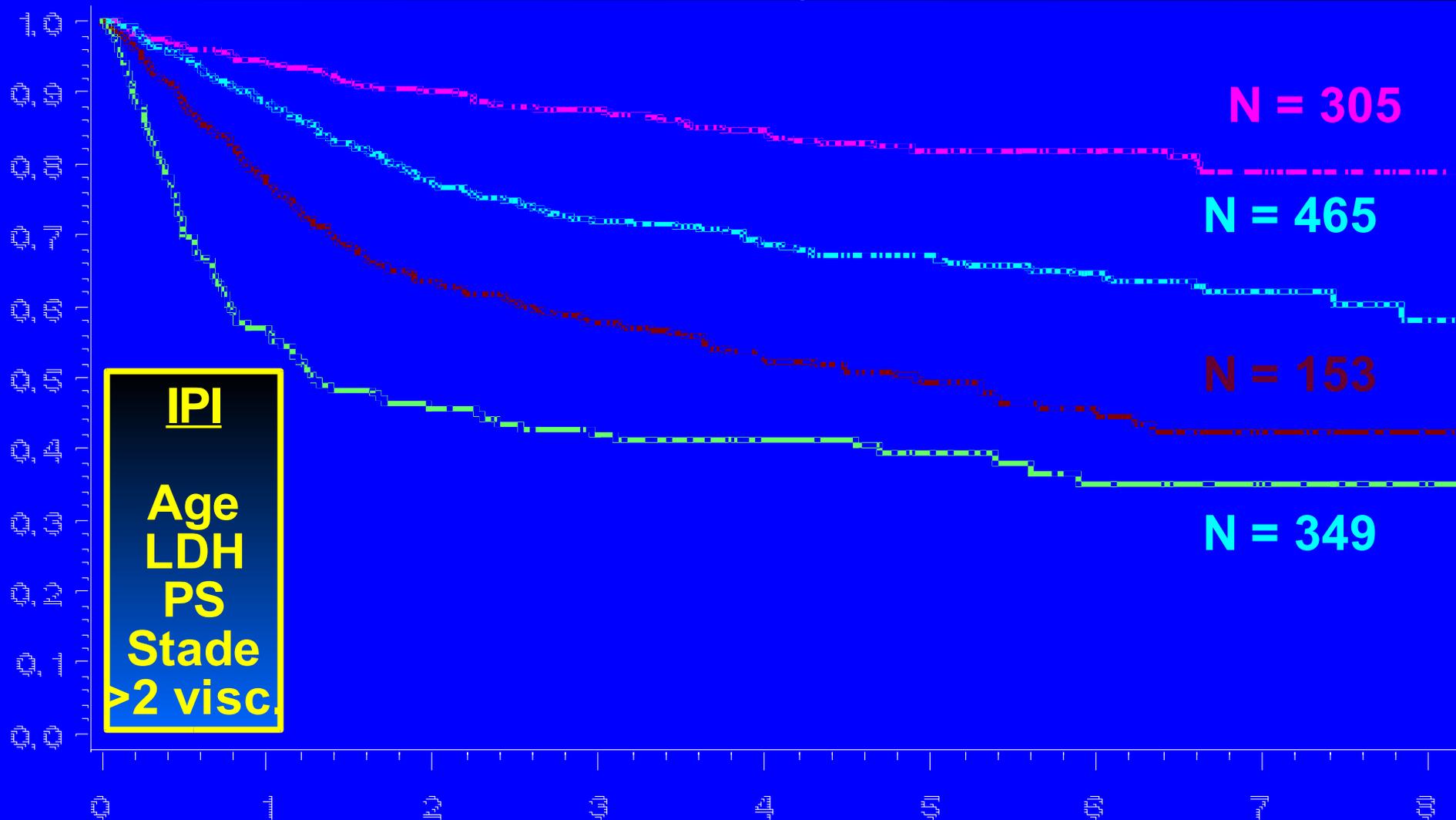
Index Ajusté Age ≤ 60

- bas 0
- Bas Intermédiaire 1
- Haut Intermédiaire 2
- Haut 3

Survie



SURVIE EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTICS (IPI) CHEZ 1271 PATIENTS TRAITES AVEC ACVBP



Traitements

La prise en charge thérapeutique est fonction de la nature Histologique du lymphome et des facteurs pronostiques

- **Les lymphomes de faible grade** : Asymptomatique pas de traitement. Symptomatique selon les cas (age, progression tumorale, protocoles) chimiothérapie orale à type de Chloraminophène, Endoxan, ou par des cures séquentielles de type mini-CHOP associé ou non à de l'interferon. Intérêt de la fludarabine et des anticorps monoclonaux (Rituximab)
- **Les lymphomes de haut grade** : ils sont traités par des cures répétées de polychimiothérapie (CHOP) comportant adriamycine, cyclophosphamide, bléomycine, corticoïdes, plus ou moins intensif selon la gravité. Le but est d'obtenir une rémission complète. CHOP ou plus intensif associé à un monoclonal anticd20.
- **L'intensification thérapeutique avec autogreffe** de cellules souches périphériques, sont utilisées dans les rechutes chimiosensibles et comme consolidation de la rémission dans les formes graves
- **L'immunothérapie** : l'usage des anticorps monoclonaux humanisés comme l'anti-CD 20 ont modifié le traitement de la plupart des LNH B

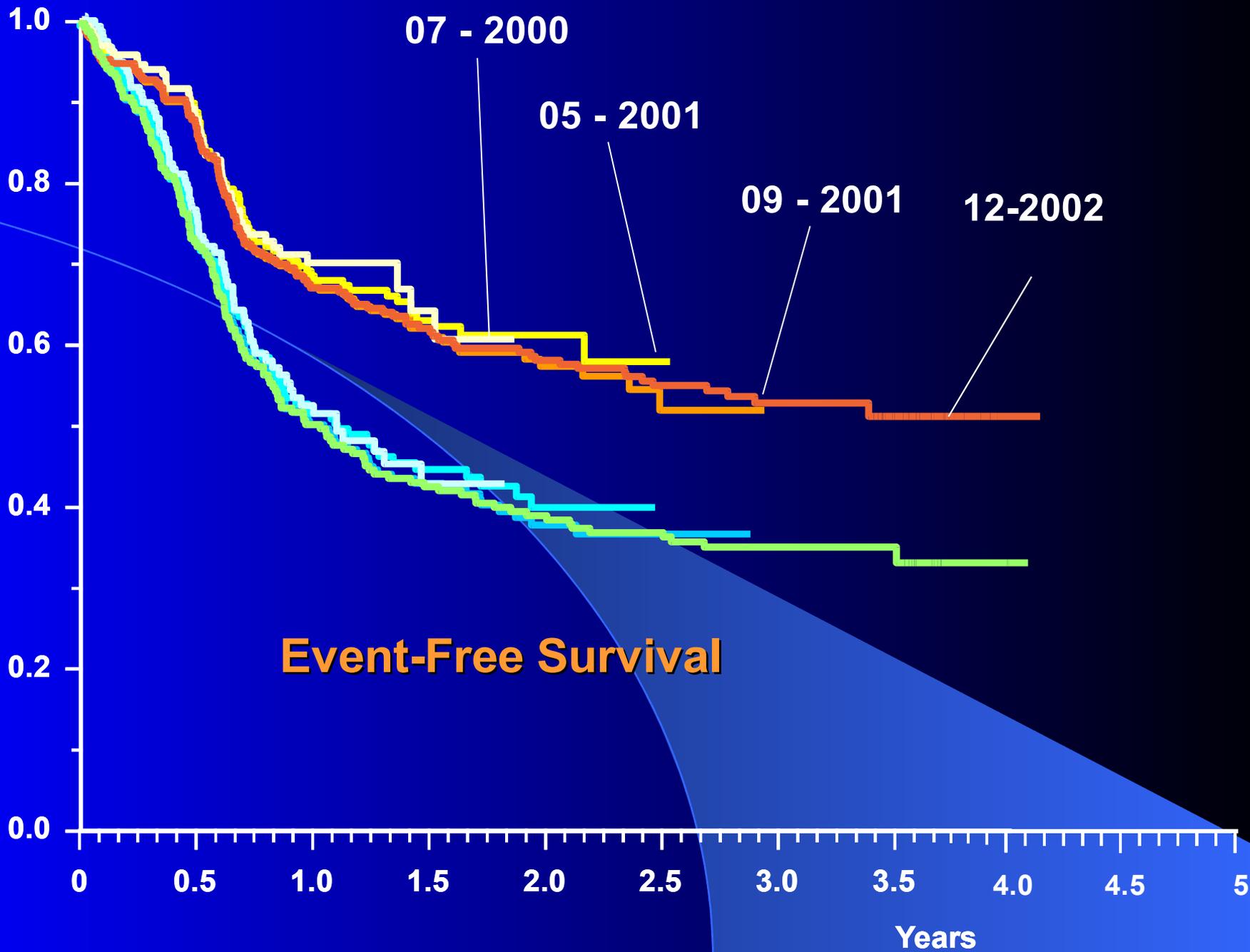
Lymphome diffus à grandes cellules B

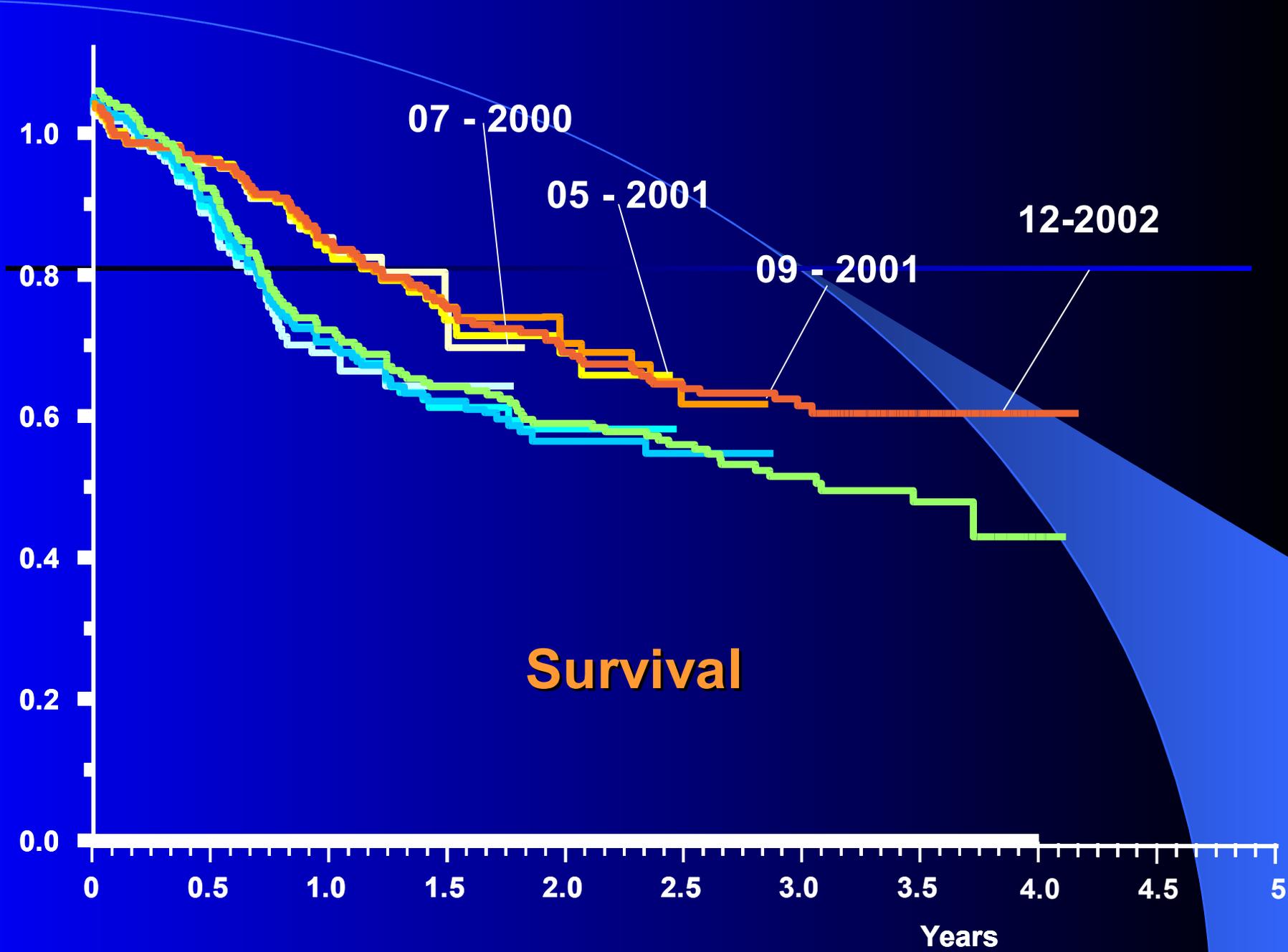
- **Cellule d'origine:** cellules B périphériques à différents stades (origine folliculaire pour certains cas)
- **Morphologie:** centroblastes et/ ou immunoblastes
- **Phénotype B** (immunomarquage)
- **Génotype B**
(réarrangement génique monoclonal B)

Évolution

Pronostic LNH agressifs

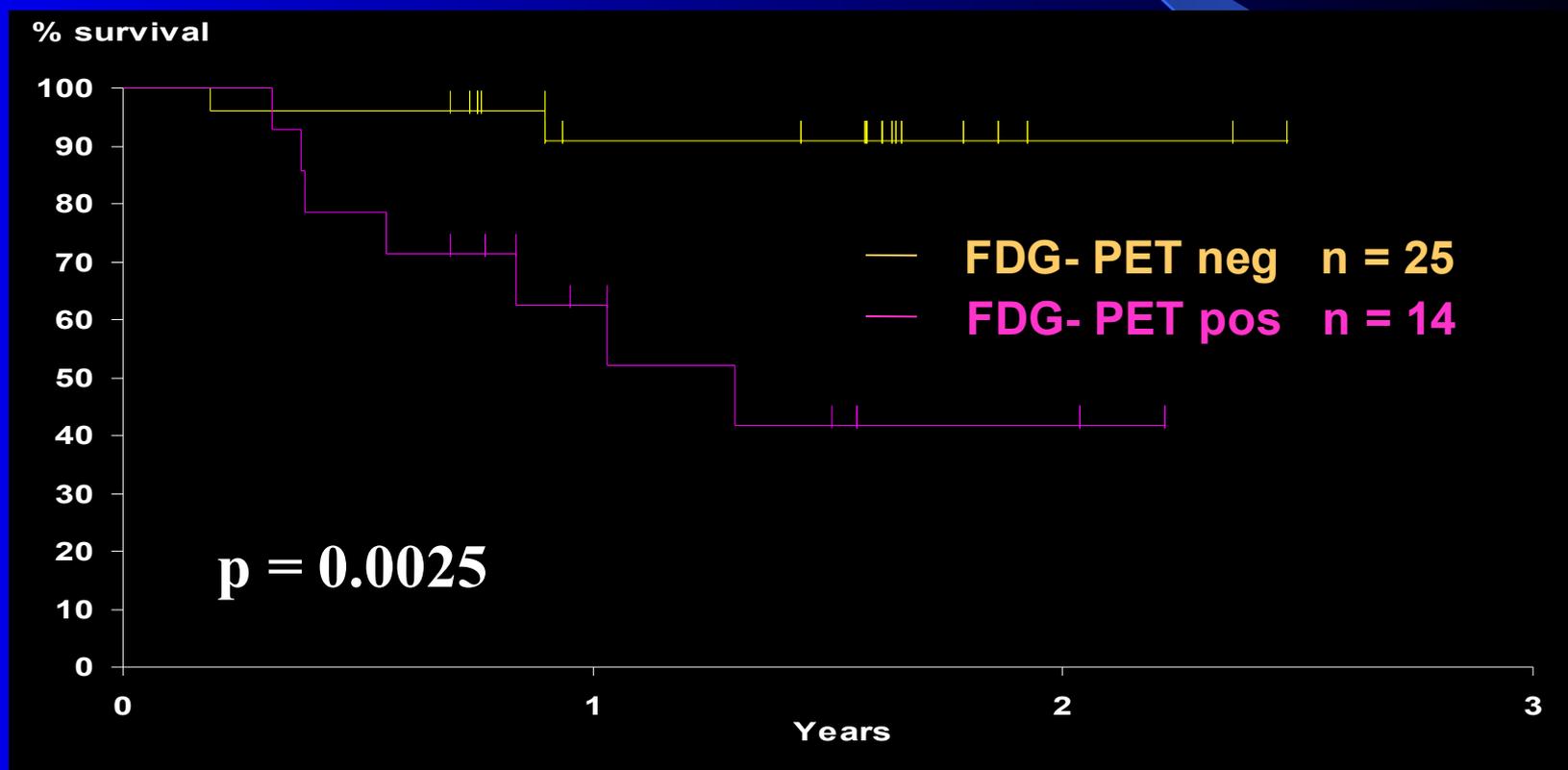
- Les LNH de haut grade sont rapidement évolutifs, mais répondent généralement bien aux traitements intensifs avec des rémissions complètes de durée variable selon les facteurs pronostiques. Des guérisons sont possibles dans plus de 50% des cas de formes disséminées.
- En cas d'échec ou de rechute, on doit discuter une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.





¹⁸F-Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma : an Early Prognostic Tool for Predicting Patient Outcome.

overall survival according to response
at 2 cycles on the basis of PET



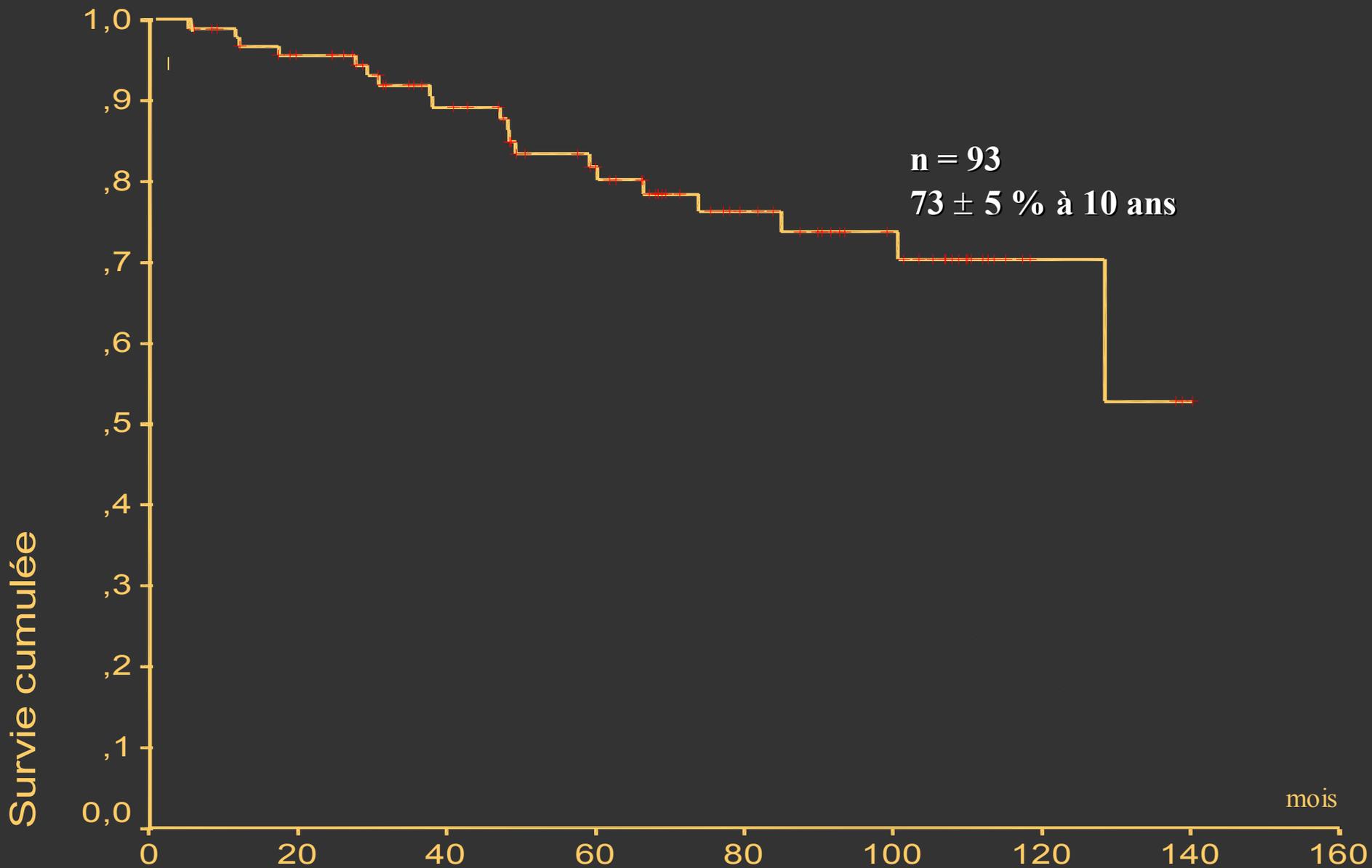
Lymphomes folliculaires

- Age médian 57 ans
- Evolution lente en général, interrogatoire
- Disséminé 80% des cas : moelle, ganglions périphériques, masse abdominale.
- Peu d'atteintes extra-hématopoiétiques
- Peu de signes généraux
- Faible masse tumorale asymptomatique: 50%
- Forte masse tumorale: 50-60%

Evolution - Pronostic LNH faible grade

- L'évolution des LNH de faible grade de malignité s'étale sur plusieurs années. La réponse au traitement est lente et rarement complète et durable.
- De nombreux LNH de faible grade peuvent évoluer au bout de quelques années vers des formes de haut grade
 - Passage d'une structure nodulaire à diffuse de l'envahissement ganglionnaire, majoration de la proportion de grandes cellules.
 - Ils doivent être traités alors comme des lymphomes agressifs.
- En cas d'échec ou de rechute, on doit discuter une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques si age < 65 ans.

GOELAMS 01 - SURVIE GLOBALE



Cause-specific survival of NHL study patients (1974 - 1995)

