



UE N° 9

Cancéro-onco hématologie

Objectif ECN: N° 316a

LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

D. Bordessoule

Lymphomes malins



Définition

I - EPIDEMIOLOGIE / FACTEURS ETIOLOGIQUES

II - DIAGNOSTIC

A - Manifestations Cliniques Révélatrices

B - Diagnostic Histologique

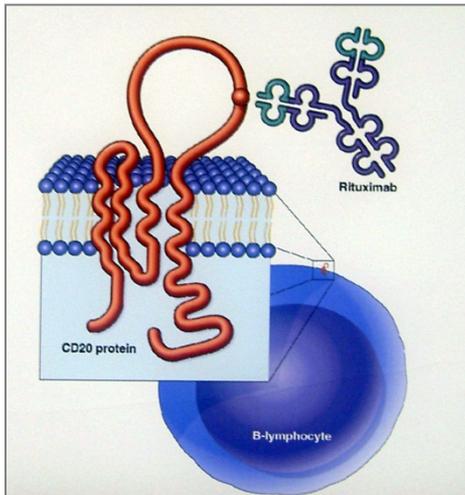
C - Bilan d'extension

D - Formes Particulières

III - TRAITEMENT

1) Lymphomes de bas grade

2) Lymphomes de haut grade



Lymphomes malins

Définition



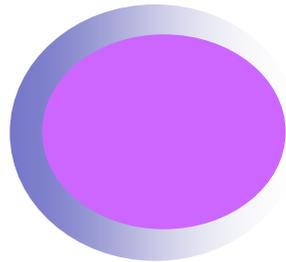
- Les lymphomes malins non Hodgkiniens sont des proliférations monoclonales malignes de:
 - cellules lymphoïdes de degré de maturation variable,
 - à point de départ périphérique.
- Tout le système lymphoïde peut être atteint d'emblée ou secondairement:
 - ganglions, rate
 - amygdales
 - tube digestif, poumon, peau...

Rappel

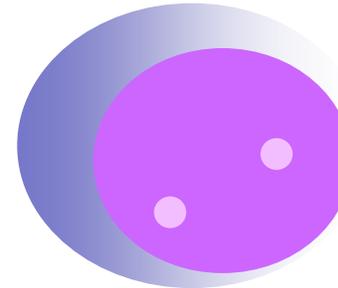
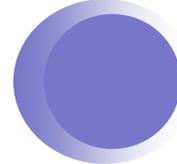
Lignées lymphoïdes

Phase pré-antigénique

Phase post-antigénique



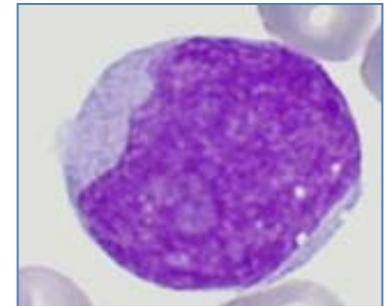
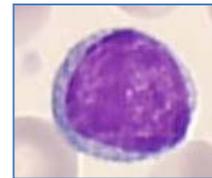
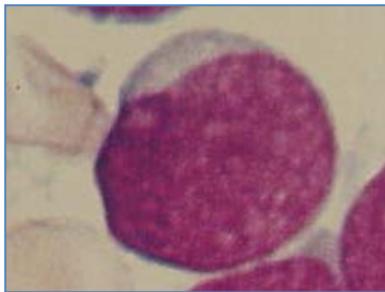
Antigène



Lymphoblastes

Lymphocytes

Immunoblastes



Cellules précurseurs

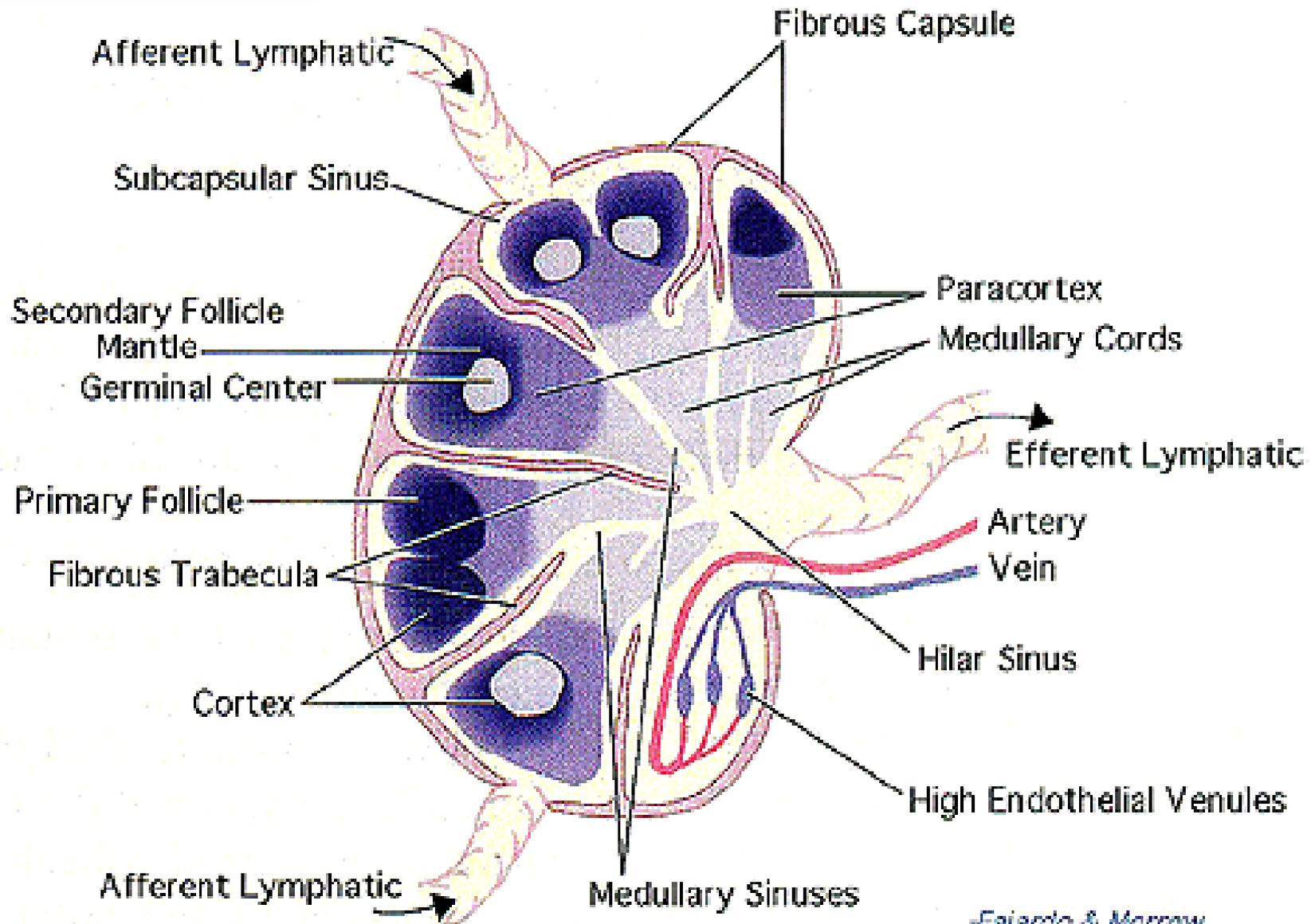
Cellules matures

MOELLE

PERIPHERIE

Rappel

Structure ganglionnaire



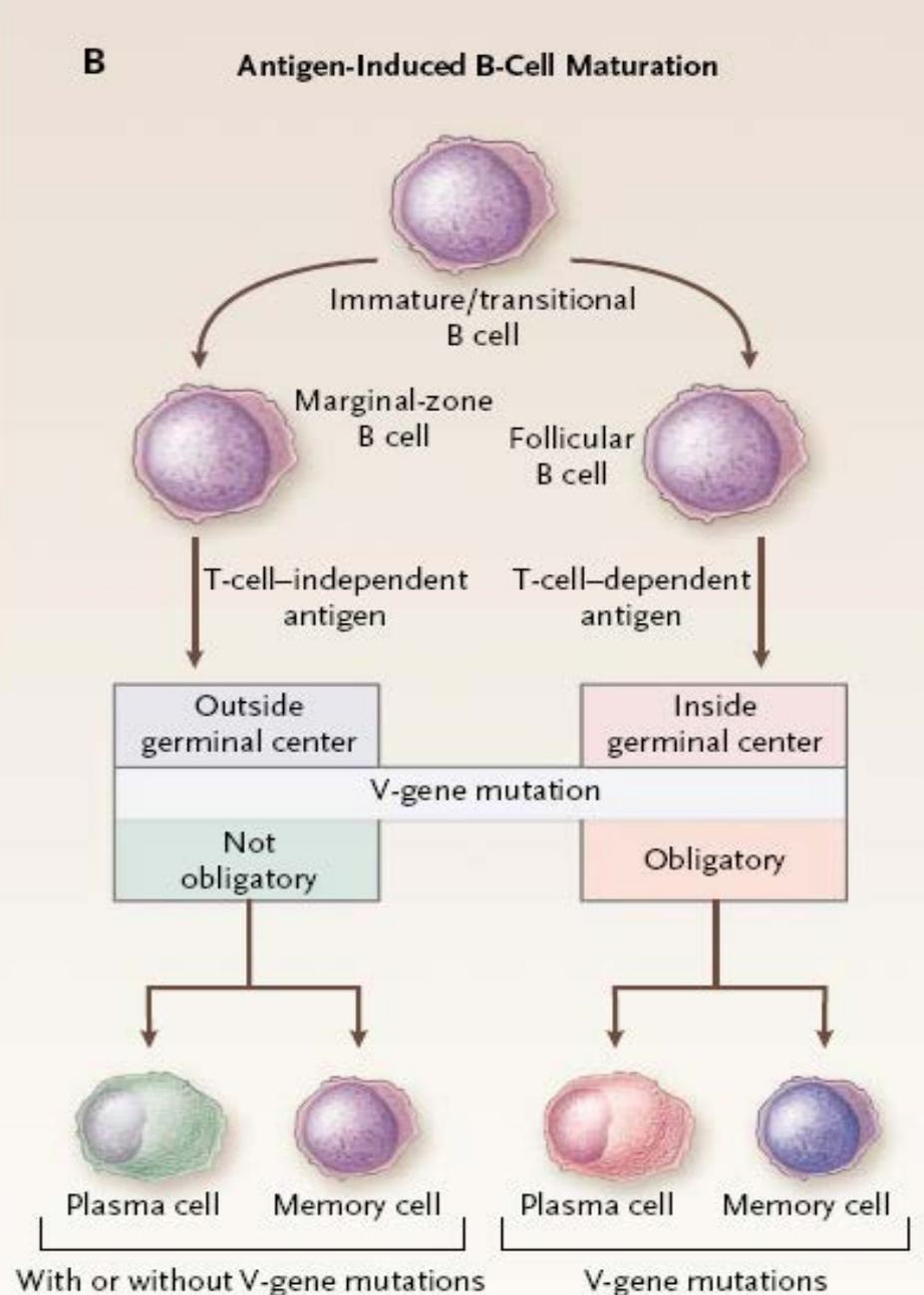
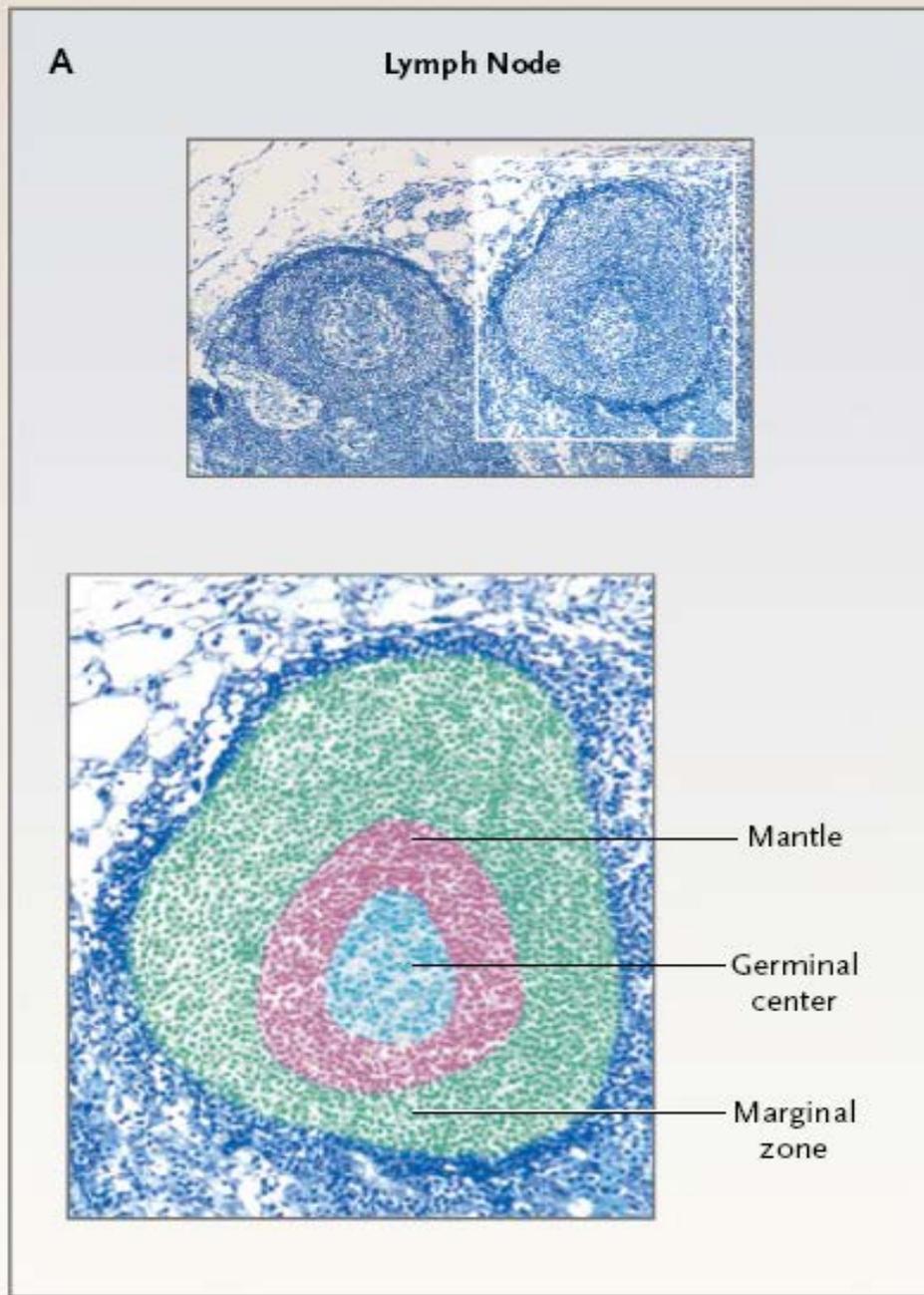
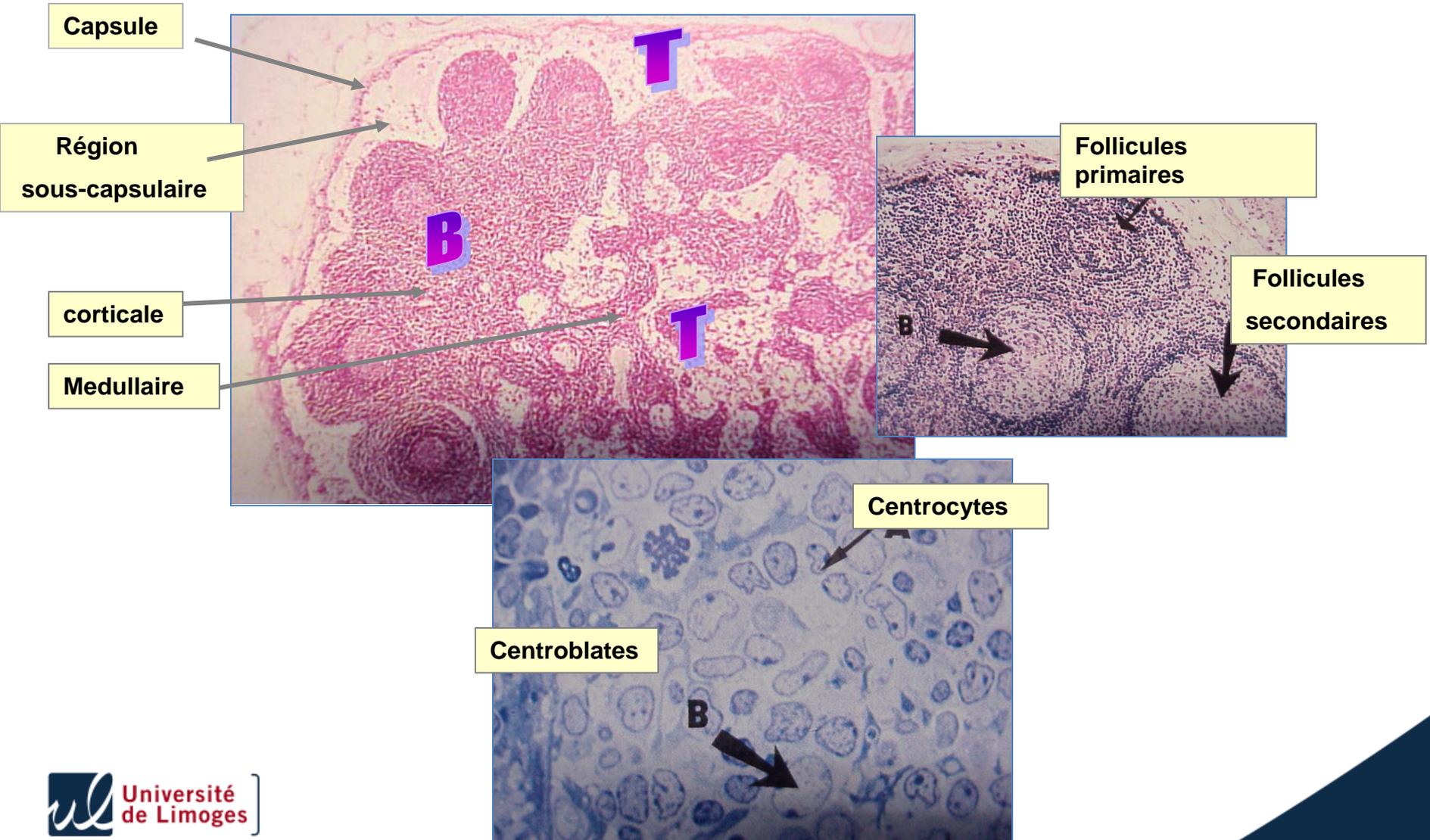


Figure 2. A Comparison of Pathways of B-Cell Maturation According to T-Cell Dependency.

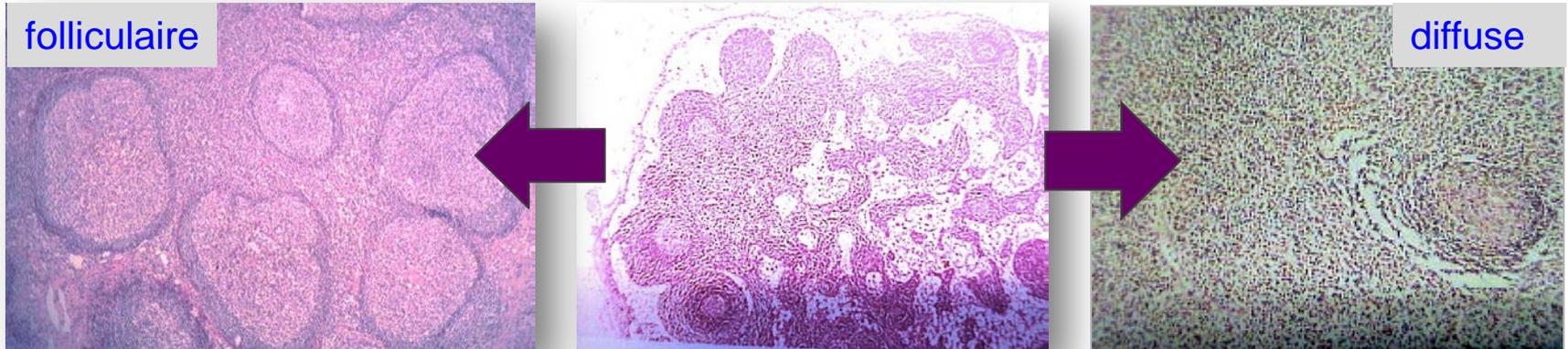
Rappel

Structure ganglionnaire

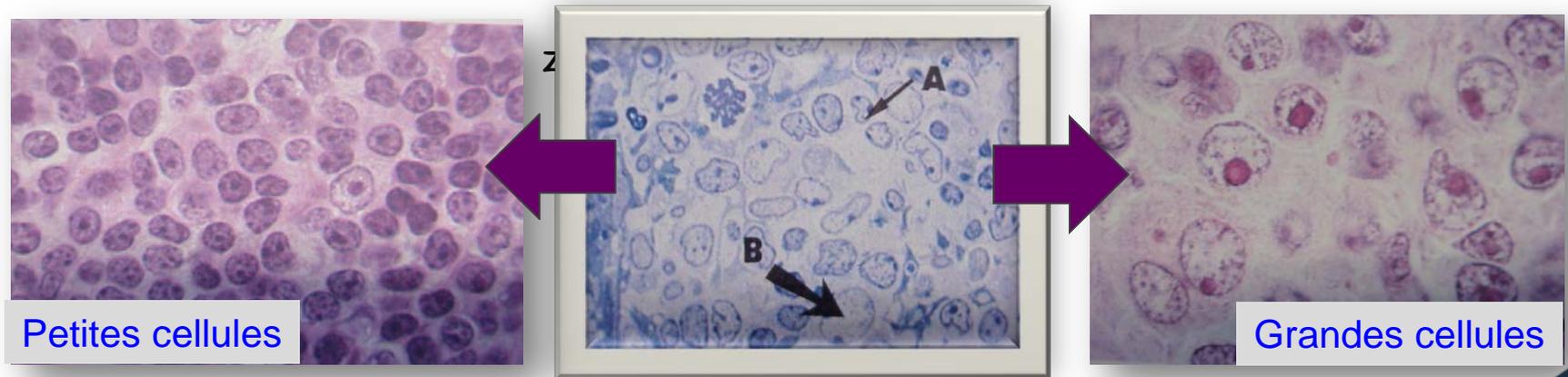


* Hétérogénéité des lymphomes +++

- **Histologique:** destruction de l'architecture ganglionnaire: par une prolifération



- **Cytologique :**



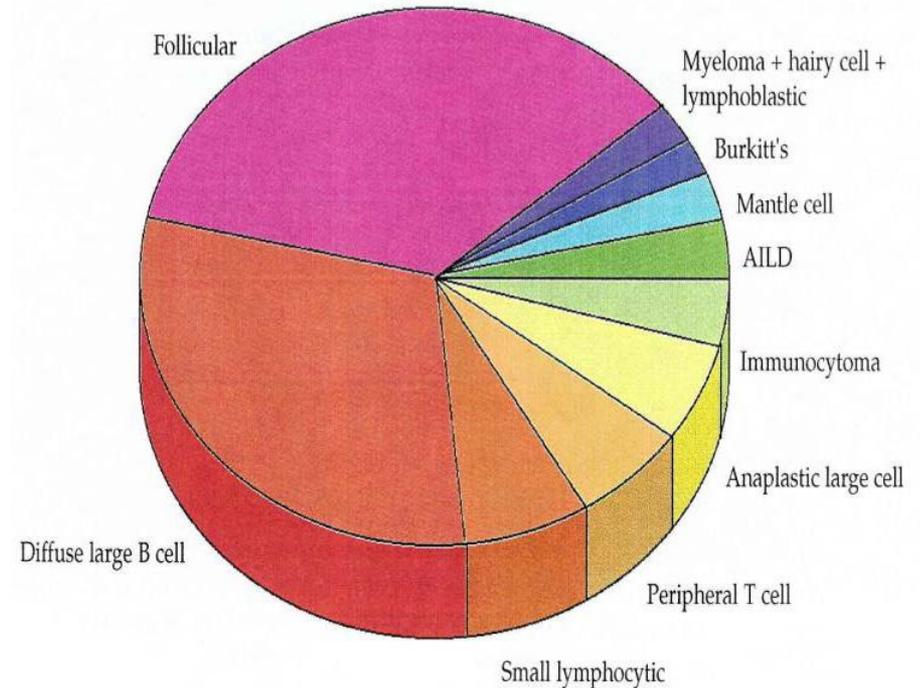
- **immunologique :** B ou T

Variétés histologiques des LNH

Classification histologique des LNH

Table 1. WHO histologic classification of lymphoid neoplasms

Precursor B-cell and T-cell neoplasms
Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)
Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia)
Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy-cell leukemia
Plasma-cell myeloma
MGUS
Solitary plasmacytoma of bone
Extrasosseous plasmacytoma
Primary amyloidosis
Heavy-chain diseases
MALT lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma
Follicular lymphoma
Mantle-cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
Primary effusion lymphoma
Burkitt lymphoma/leukemia
Mature T-cell and NK-cell neoplasms
Leukemic/disseminated
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Aggressive NK-cell leukemia
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Cutaneous
Mycosis fungoides
Sezary syndrome
Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
Lymphomatoid papulosis
Other extranodal
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-type T-cell lymphoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Nodal
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified
Anaplastic large-cell lymphoma
Neoplasm of uncertain lineage and stage of differentiation
Blastic NK-cell lymphoma



I - EPIDEMIOLOGIE / FACTEURS ETIOLOGIQUES

1 - Epidémiologie :

➤ incidence variable géographiquement:

☞ France = 8/100 000 hab/an.
> 8000 nouveaux cas/an

☞ USA: idem

☞ Afrique > USA ou Europe

➤ variations : lymphomes T :

☞ 15-20 % USA

☞ 17,6 % Europe (Lennert)

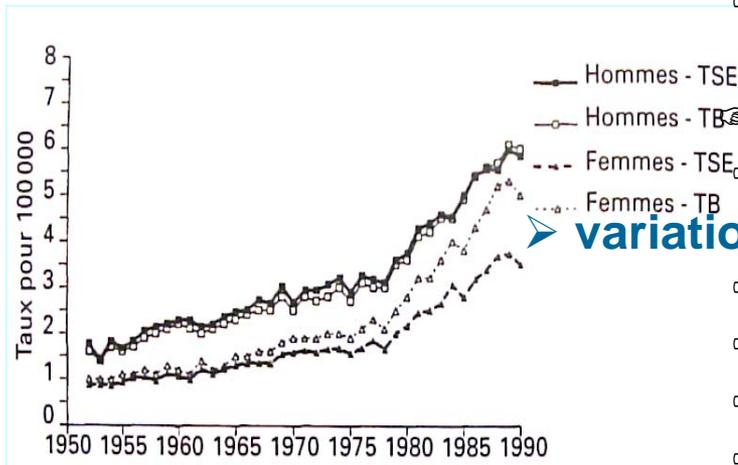
☞ 50 % Extrême Orient

☞ 70 à 80 % Japon (Khyushu)

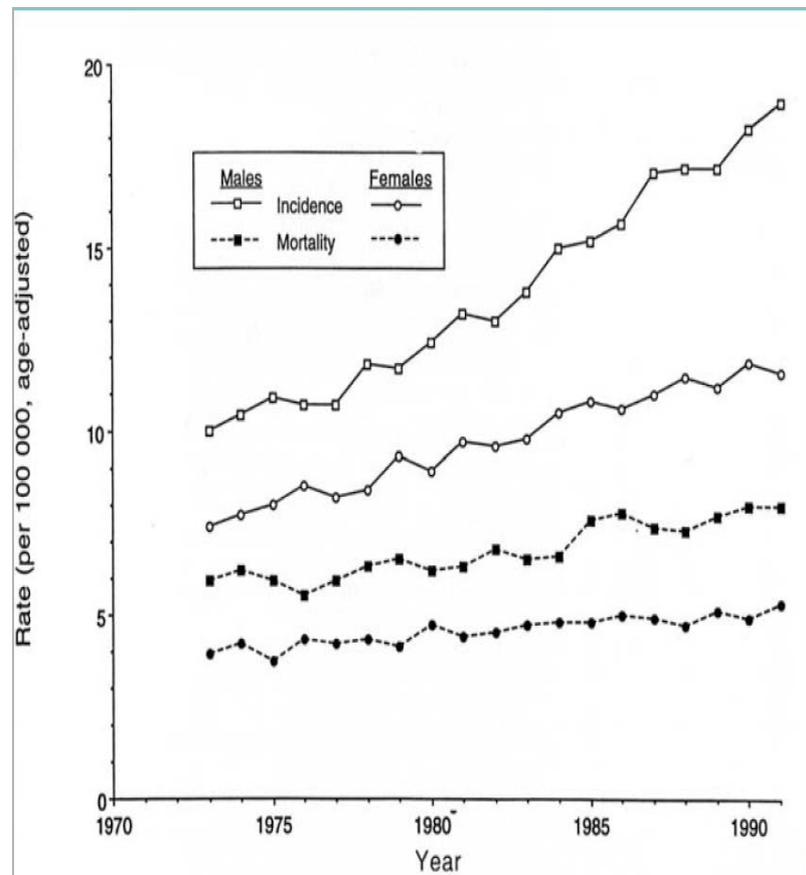
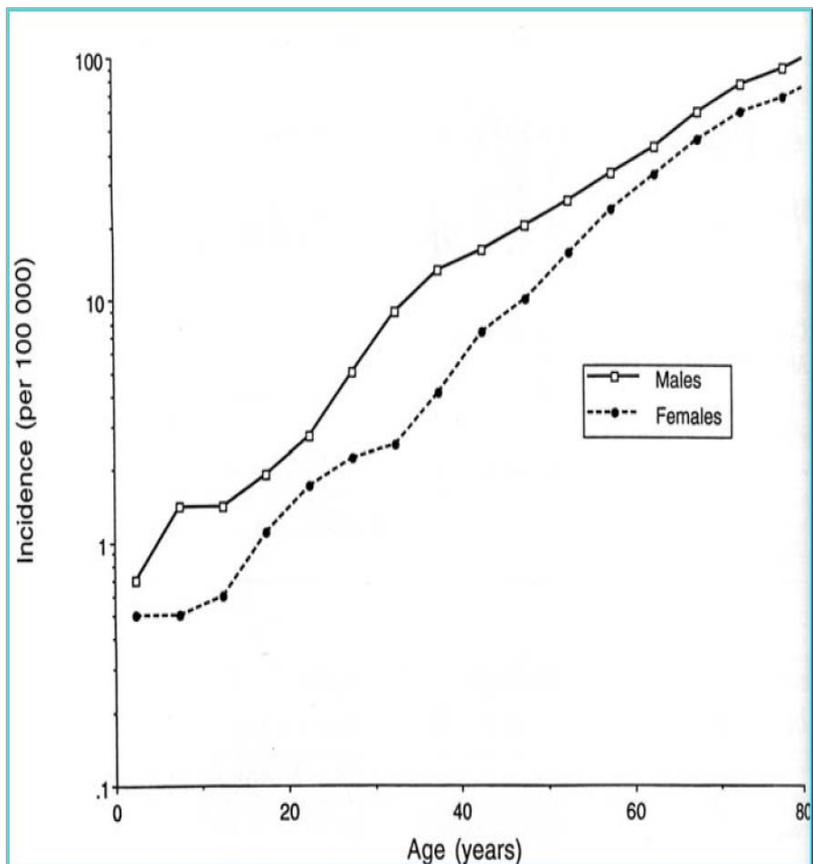
➤ tous les âges ; âge médian 50-60 ans.

➤ enfant : 10 % cancers.

➤ incidence croissante +++ X2 en 20ans



Lymphome incidence et mortalité





2 - Facteurs étiologiques :

a) Agents infectieux: Virus :

➤ EPSTEIN BARR Virus :

■ Lymphome de BURKITT

- ☞ lymphome de l'enfant 8 ans
- ☞ zone géographique: Afrique de l'Est.
- ☞ zone d'endémie palustre
- ☞ caryotype :
 - ↪ t (8,14)
 - ↪ variantes t (2,8) t (8,22)
 - ↪ **c-myc: oncogène situé sur le 8**
 - ↪ gènes des Iglo : 2, 14, 22.

■ Lymphome EBV-induit du transplanté rénal....

➤ HTLV1 : lymphome T

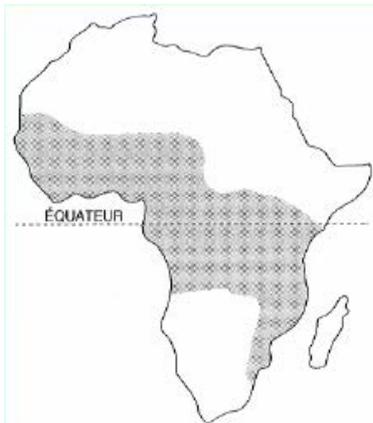
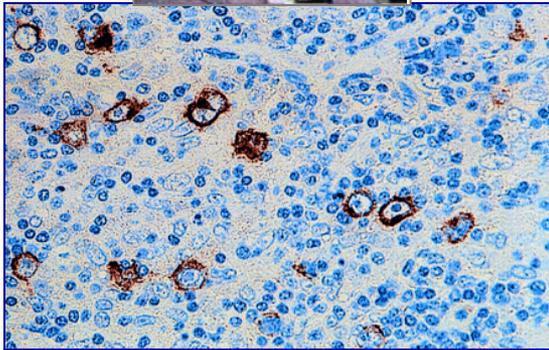
- ☞ zone géographique : îles KHYUSHU
- ☞ lymphome T mature avec atteinte médiastinale

➤ HVC : lymphome B de bas grade

➤ HHV8 : lymphome des séreuses

=> Mode d'action de ces virus =

insertion d' oncogènes viraux dans le génome
prolifération clonale du lymphocyte.



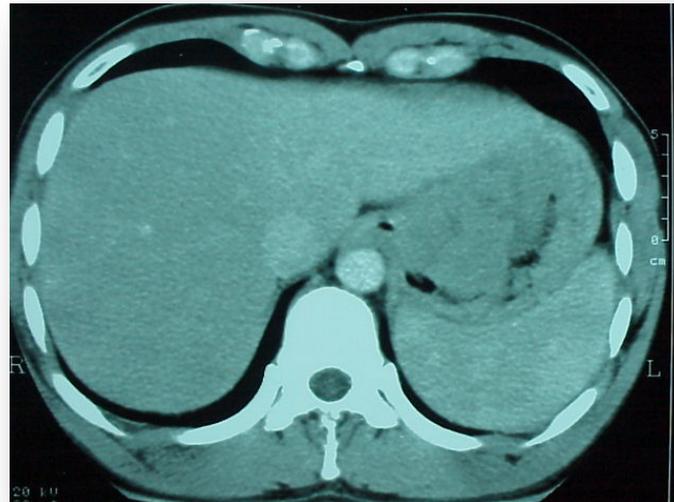
b) Agents infectieux: Bactéries :

➤ *Helicobacter Pylori (HP): Lymphome de MALT gastrique*



Helicobacter pylori

- prolifération intraluminaire de HP
- lymphome développé à partir des lymphocytes B de la muqueuse digestive (Mucosa Associated Lymphoma Tumor ou MALT)
- régression du lymphome sous ABTTT anti HP



b) Agents infectieux: Bactéries :

➤ *Helicobacter Pylori (HP): Lymphome de MALT gastrique*



- prolifération intraluminale de HP
- lymphome développé à partir des lymphocytes B de la muqueuse digestive (Mucosa Associated Lymphoma Tumor ou MALT)
- régression du lymphome sous ABTTT anti HP

➤ *Vraisemblables autres agents bactériens*

- dans les MALT pulmonaires
annexes oculaires
glandes mammaires



c) Déficits immunitaires

- **La majorité des *déficits immunitaires*** constitutionnels ou acquis s'accompagne d'une incidence accrue de néoplasies, et de syndromes lymphoprolifératifs.

- **3 exemples :**

- ☞ ***déficit immunitaire variable:***
(sd de WISKOTT-ALDRICH),
- ☞ ***SIDA*** (Dg différentiel avec hyperplasie lymphoïde diffuse).
- ☞ ***lymphomes B après Cyclosporine****
chez les greffés.



d) Maladies dysimmunitaires

➤ **Syndrome de Sjögren :**

- ☞ incidence 44 fois plus augmentée
- ☞ lymphomes B de malignité intermédiaire avec IgM monoclonale.

➤ **Thyroïdite d' Hashimoto et lymphomes thyroïdiens**

NB : lymphomes + Hodgkins = simultanés.

- ☞ *lymphome composite de KIM*
- ☞ successifs: intérêt de renouveler les biopsies.

e) Autres facteurs étiologiques

- ☞ quelques cas familiaux.
- ☞ environnement (caoutchouc, chlorure de vinyle, pesticides).
- ☞ Hydantoïnes (incidence 4 à 10 fois X).

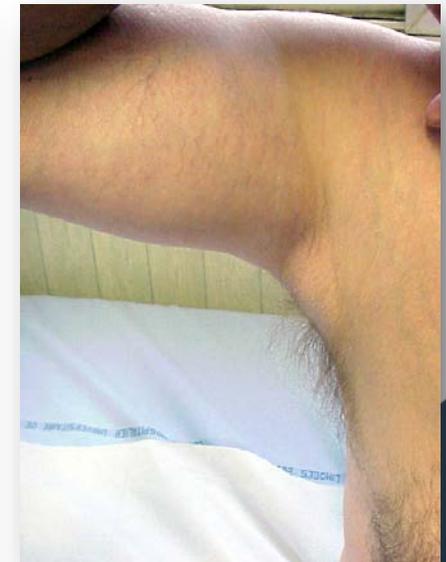
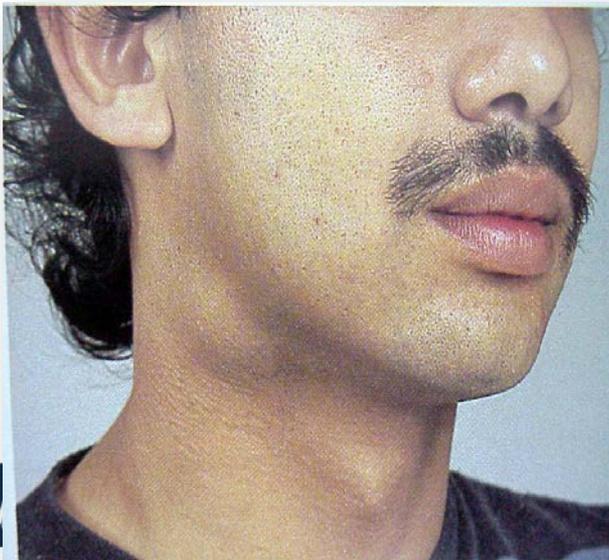
II - DIAGNOSTIC

A - MANIFESTATIONS CLINIQUES REVELATRICES

1) Adénopathies

➤ *Adénopathies superficielles découverte depuis > 1 mois*

- ☞ uniques ou X, mais asymétriques, souvent de taille > 2 cm
- ☞ toutes les localisations possibles
- ☞ caractère ferme, indolore, mobile, non inflammatoire
- ➔ imposent l'examen de toutes les aires ganglionnaires



➤ Adénopathies profondes

☞ médiastinales

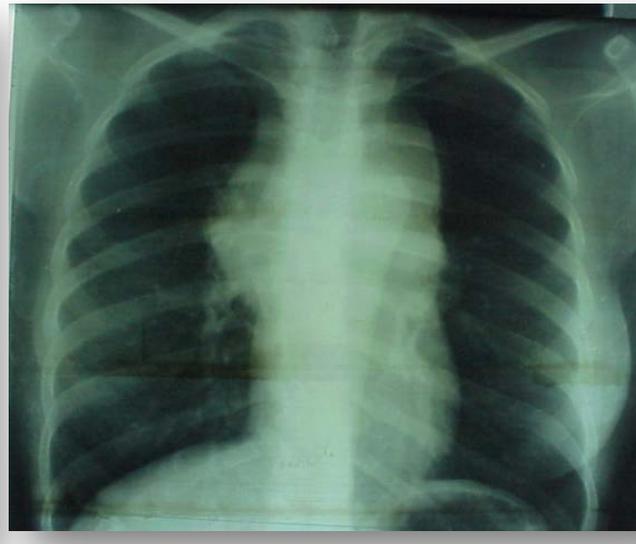
- toux, épanchement,
- tableau de compression médiastinale => **sd cave supérieur**
dyspnée, dysphagie, dysphonie
oedème de la face et du cou parfois en pèlerine
Varicosités: circulation collatérale du thorax

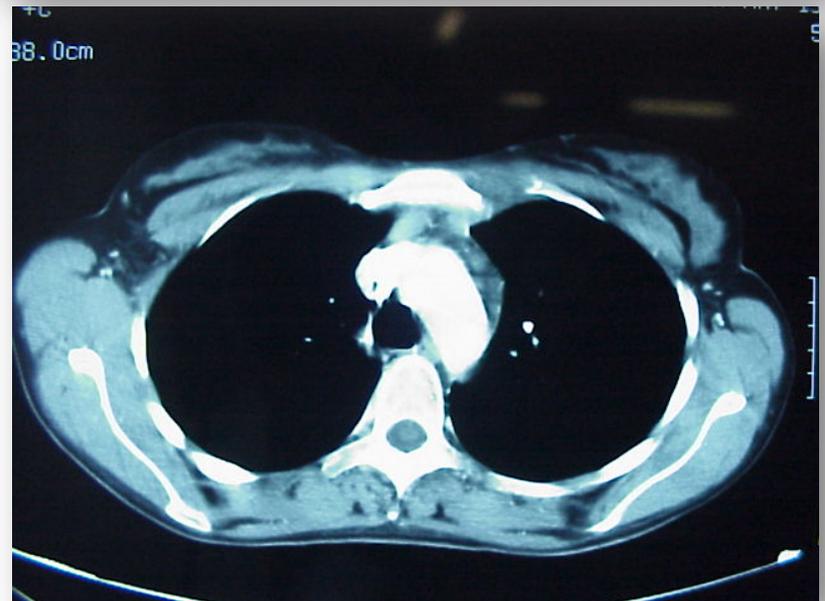
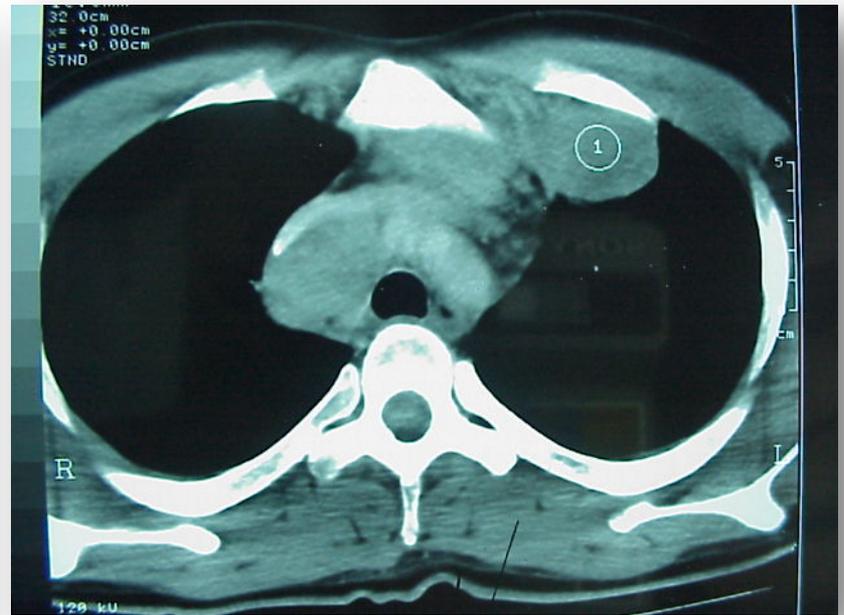


➤ Adénopathies profondes

☞ médiastinales

- toux, épanchement,
- tableau de compression médiastinale => **sd cave supérieur**
dyspnée, dysphagie, dysphonie
oedème de la face et du cou parfois en pèlerine
Varicosités: circulation collatérale du thorax
- Radiographie du thorax et SCANNER:
élargissement du médiastin supérieur





➤ Adénopathies profondes

☞ sous diaphragmatiques :

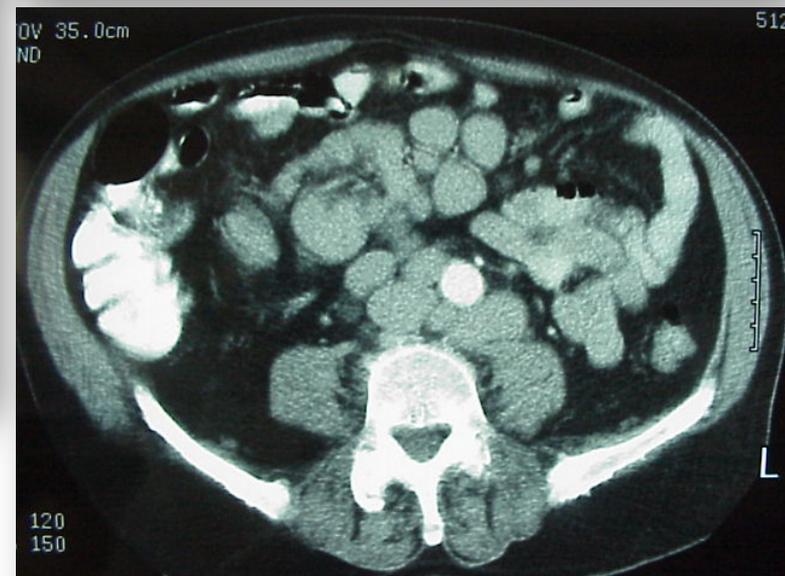
souvent latentes

splénomégalie isolée à la palpation.

Echographie + scanner.



➔ Adénopathies sous diaphragmatiques
rétro-péritonéales
mésentériques

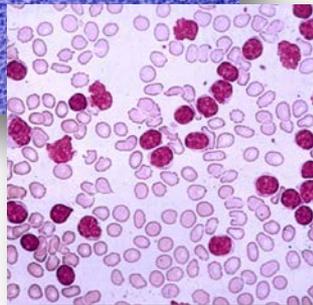
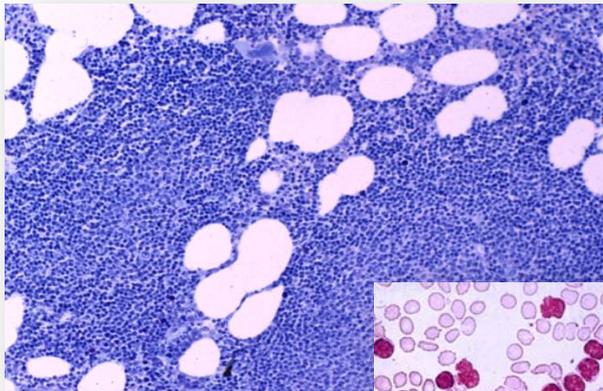


2) Manifestations extra-ganglionnaires

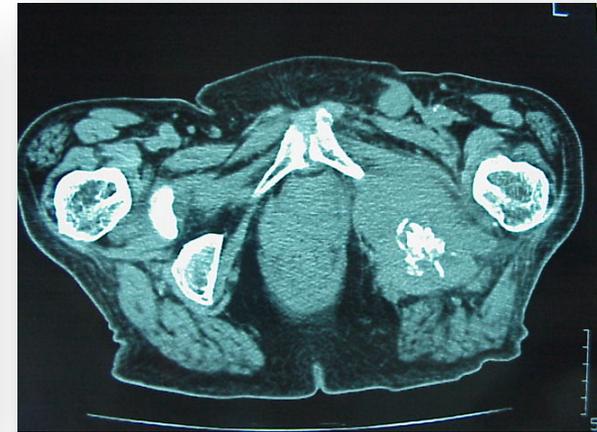
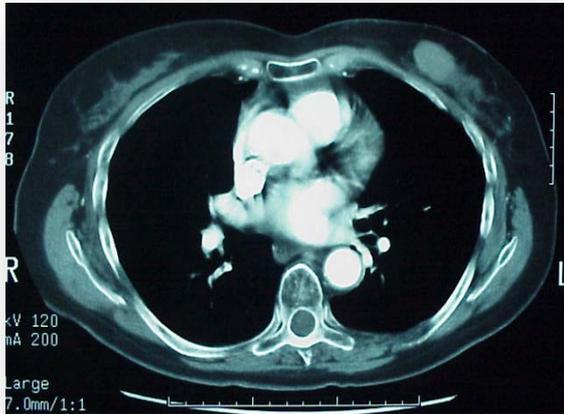
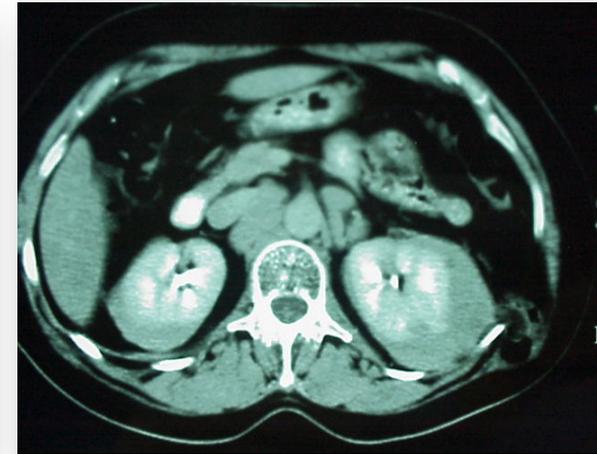
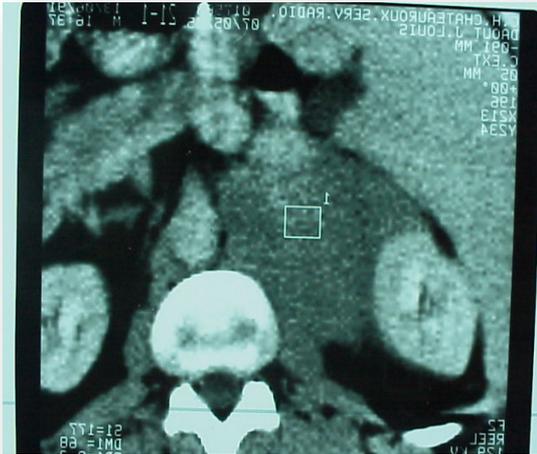
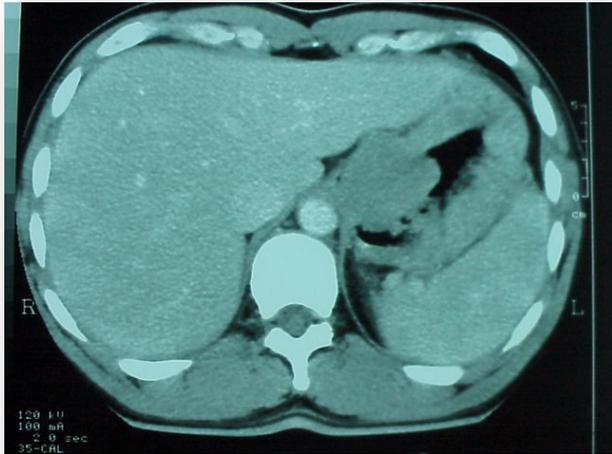
Incidence $\frac{1}{4}$ des patients



- ☞ **ORL** (hypertrophie de l'anneau de Waldeyer)
- ☞ **Digestives** : gastriques
recto-coliques
intestinales.
- ☞ **Cutanées** : hémato dermie.
- ☞ **Mammaire** : nodule
- ☞ **Neurologique** centrale ou épidurale :
 - * lymphomes intracérébraux
 - * méningite
 - * compression médullaire.
- ☞ **Gonadique.**
- ☞ **Osseuse** avec ou non formes leucémiques
- ☞ **Médullaire** avec envahissement sanguin ou non



2) Manifestations extra-ganglionnaires



3) Manifestations générales

- ☞ fièvre non expliquée $>38^{\circ}$, >7 jours
- ☞ amaigrissement $>10\%$ du poids du corps
- ☞ sueurs +++
- ☞ syndrome inflammatoire inexpliqué.

4) Présentations d'urgence à ne pas rater:

- ☞ **Sd cave supérieur révélateur d'un médiastin compressif**
- ☞ **masse abdominale rapidement progressive:
tableau pseudo-chirurgical
révélateur d'un LNH de Burkitt chez l'enfant**
- ☞ **une compression médullaire**

Quelque soit le/les circonstances de découverte,

Le diagnostic peut être orienté par la ponction ganglionnaire si elle ramène du pus, des cellules métastatiques ou lymphomateuse
le diagnostic ne peut être qu'**HISTOPATHOLOGIQUE**

=> BIOPSIE EXERESE est INDISPENSABLE+++.

B - DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE =

BIOPSIE EXERERESE GANGLIONNAIRE

➤ Biopsie :

- ☞ un ganglion à chaque fois que possible.
- ☞ les localisations extra-ganglionnaires
 - ORL
 - digestive
 - cutanée
 - +/- les localisations profondes
 - uniquement si pas de prélèvement facile.

➤ Conditions de biopsie +++ :

- ☞ **prélèvement large**
 - étude en paraffine (histologie)
 - congélation +++(immuno-histochimie)
 - cytogénétique +++ et biologie moléculaire

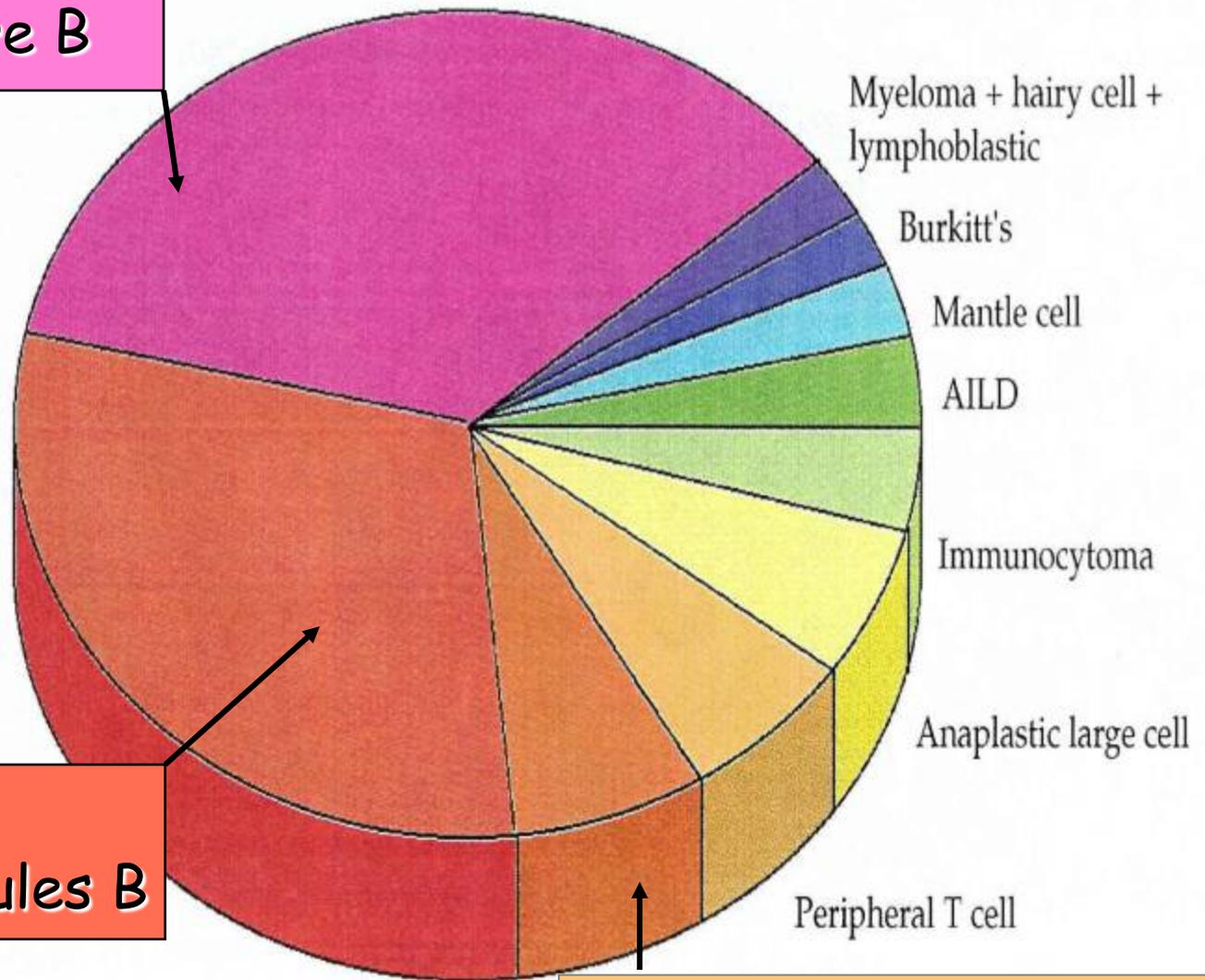
point important +++

- ☞ **faire une empreinte étude cytologique.**
affirme le diagnostic et permet de classer le LNH

Distribution des lymphomes non hodgkiniens (adultes)

55

Folliculaire B



Diffus
à grandes cellules B

447 cases

Petits lymphocytes B

C - BILAN D'EXTENSION

➤ But :

- ↪ faire un **stade de type Ann Arbor**.
- ↪ évaluation pronostic
- ↪ décision thérapeutique
- ↪ guider l' évaluation de la réponse thérapeutique:

I	1 seul groupe ganglionnaire
II diaphragme	plusieurs groupes ggls du même côté du
III diaphragme	plusieurs groupes ggls des 2 côtés du

☞ **E** : 1 territoire extraganglionnaire de contiguïté

☞ **A/B a/b** absence/présence de signes généraux cliniques ou biologiques

IV **atteinte viscérale (MO comprise)**

➤ Il comporte :

● ***Bilan des localisations ganglionnaires et extra ganglionnaires :***

1) Imagerie:

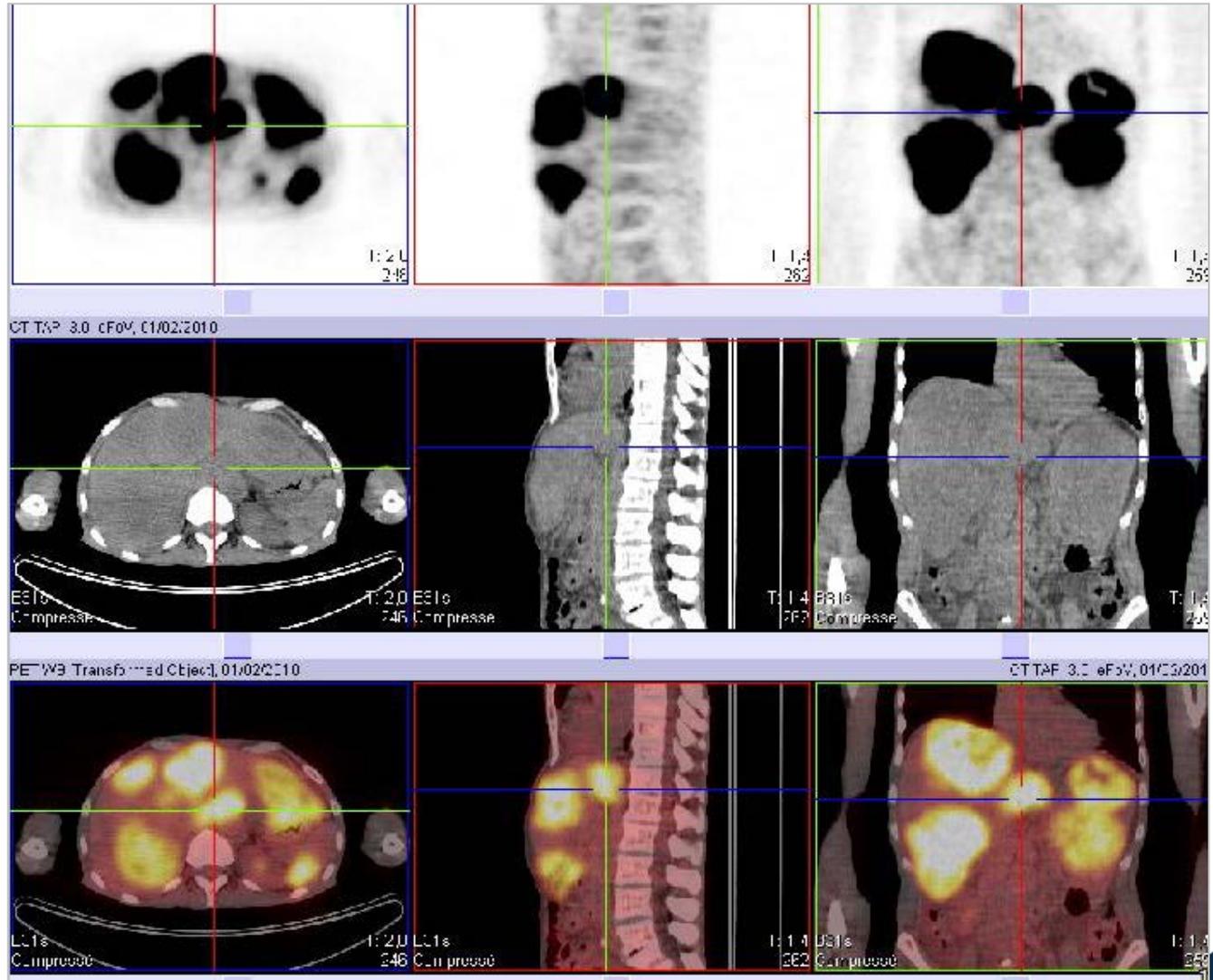
- Rx thorax
- scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien
- Pet-scan

2) une évaluation hématologique avec

- ☞ NFS avec immunophénotype des lymphocytes dans les LNH de bas grade
- ☞ une évaluation médullaire MO / BM

3) PL (haut grade, localisations testiculaires, ORL)

Bilan initial DLCB Pet scan



- **Bilan biologique :**

à la recherche de complications/ index pronostic :

- ☞ **LDH +++**

- ☞ VS, protides électrophorèse,

- ☞ béta 2 microglobuline

- ☞ uricémie, bilan phosphocalcique.

- ☞ bilan viral

(HIV, HVB, HVC, EBV+ HTLV1 si LNHT+HHV8).

- **Bilan pré-thérapeutique :**

- ☞ performans status

- ☞ état cardiaque (**échographie cardiaque**)

- ☞ bilan hépatique / rénal.

- ☞ **cryopréservation du sperme**

si LNH étendu / adulte jeune

**Pronostic dépend de plusieurs facteurs:
score d'index international:**

1) Classification anapath internationale

Working Formulation Révisée (REAL)

- ◆ haut grade de malignité
- ◆ grade intermédiaire de malignité
- ◆ bas grade de malignité

2) Pour les LNH agressifs IPI

- extension du lymphome (classification Ann Arbor)
- performans status selon ECOG
- LDH ++
- âge >60 ans

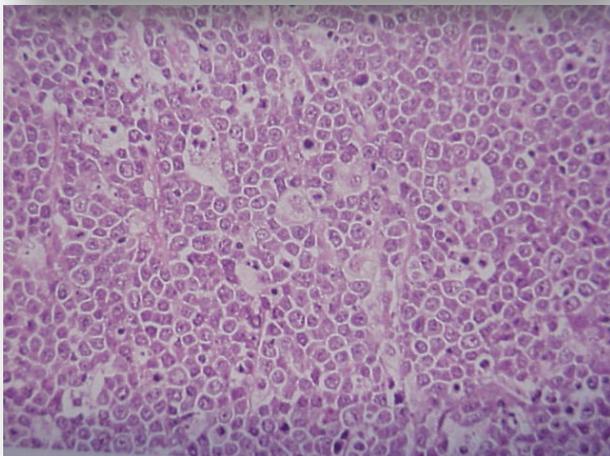
3) Pour les LNH folliculaires FLIPI

- stade Ann Arbor: I-II vs III-IV
- LDH,
- atteinte nodale > 4
- Hb >12g/dl

D - FORMES PARTICULIERES

1) Lymphomes B :

◆ LNH de BURKITT



☞ fréquence des atteintes :

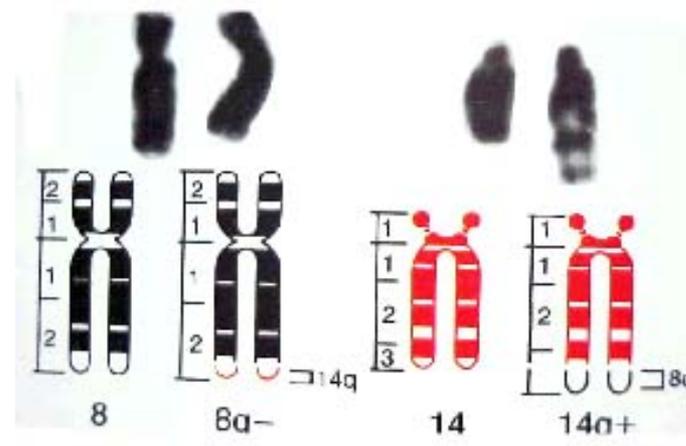
- ORL
- sous diaphragmatiques
- méningées

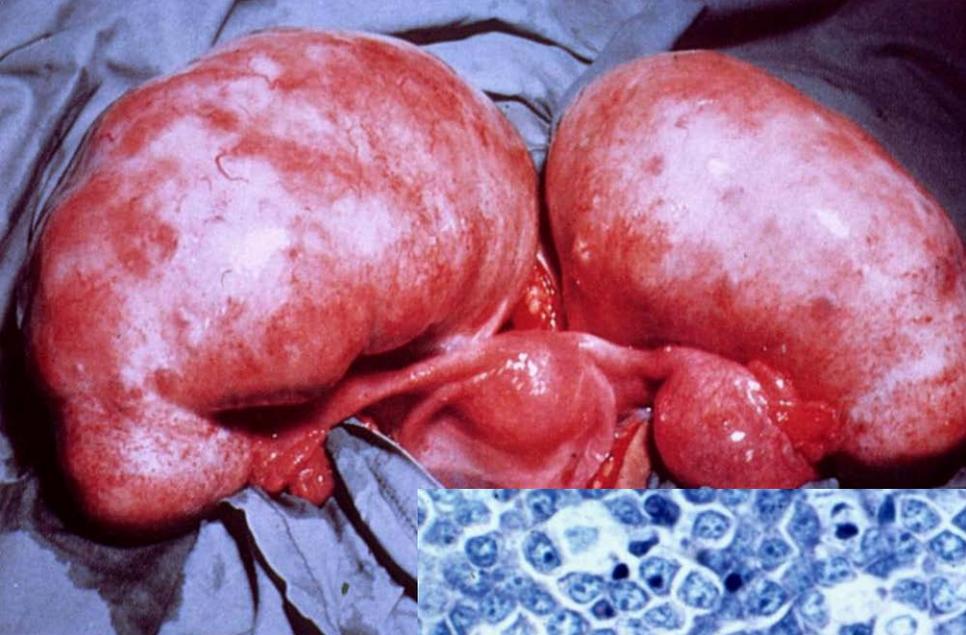
☞ EBV + = formes "Burkitt-Like"

- Afrique -> T. Maxillaires
- Europe -> T. abdominales +++

☞ cytogénétique:

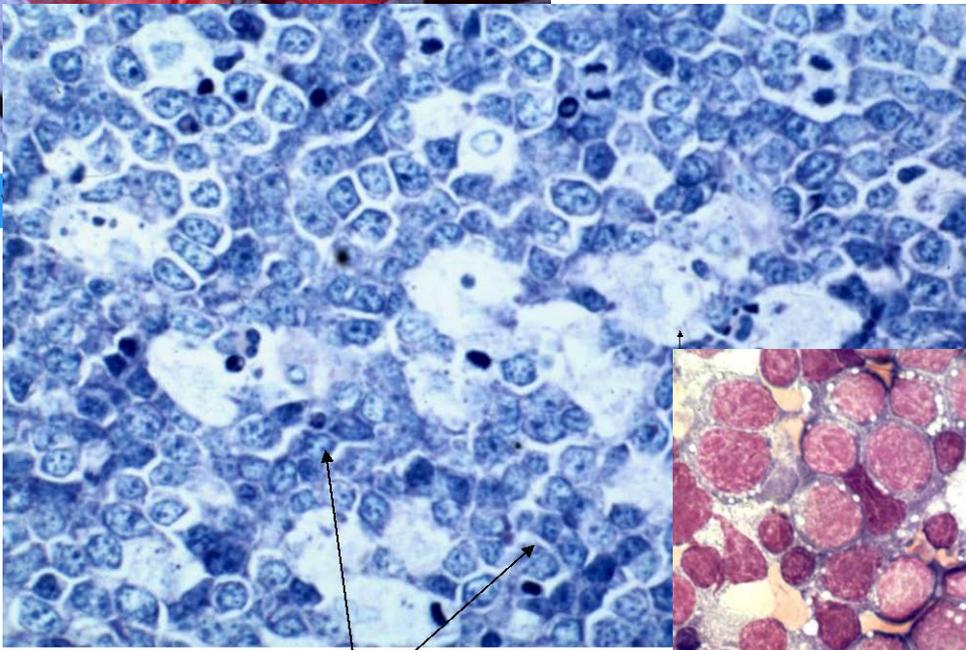
- t (8,14) (8,22) (2,8)





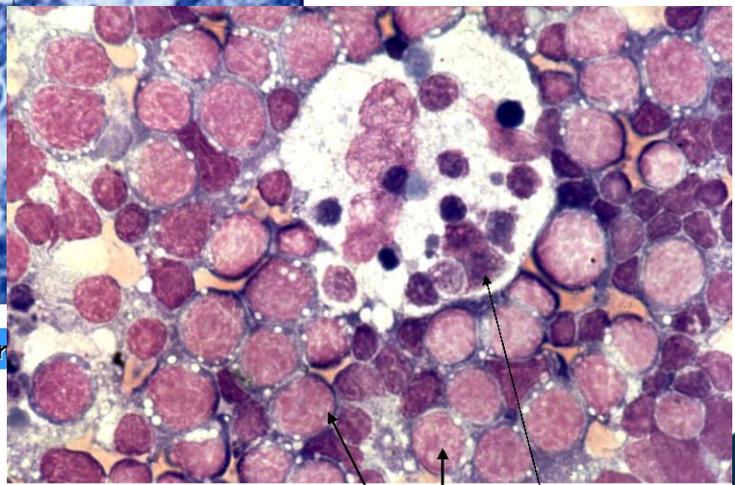
Localisation ovarienne

LM de Burkitt



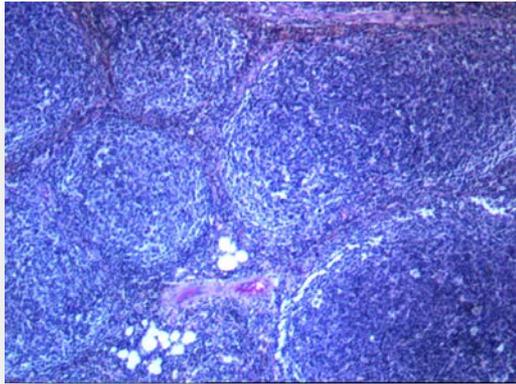
LM de Burkitt: histologie, tumeur avec "ciel étoilé" (r

aspect en ciel étoilé



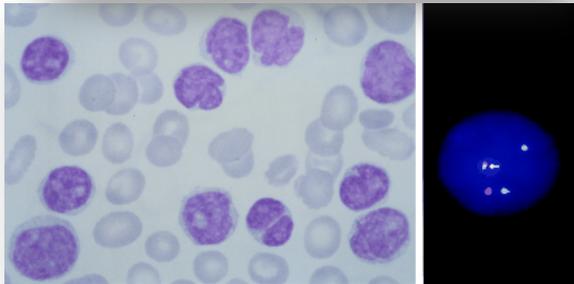
Lymphome de Burkitt: cellules tumorales + macrophage

◆ LNH B autres variétés:



☞ Lymphomes folliculaires

- *évolution lente*
- *lymphocytes murs*
à noyau encochés
- localisation **mésentérique**
- CD19+ CD5- **CD10+**
- **t (14,18) / Bcl2**



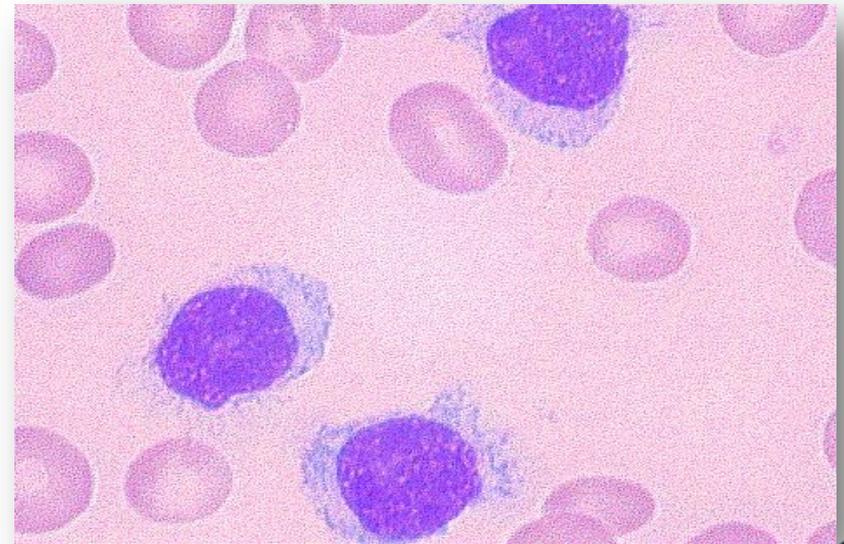
☞ Lymphomes du manteau

- *présentation comme un LNH de bas grade*
- **Splénomégalie**
- *lymphocytes murs à noyaux encochés*
CD19+ CD5+ **CD23- FMC7+** CD10-
- **t (11,14) / Bcl1**
- *évolution plus défavorable*



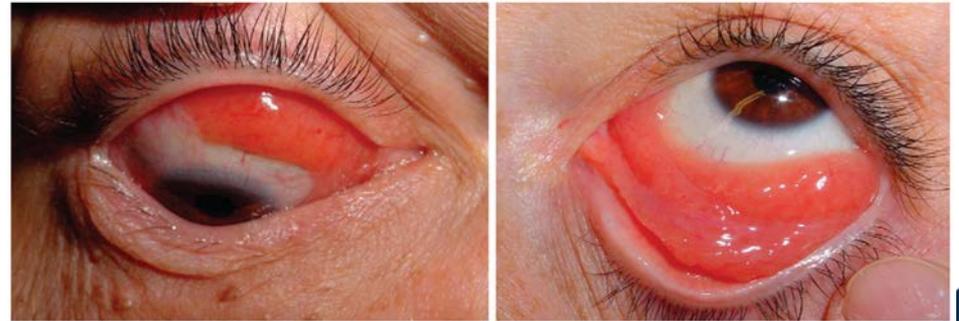
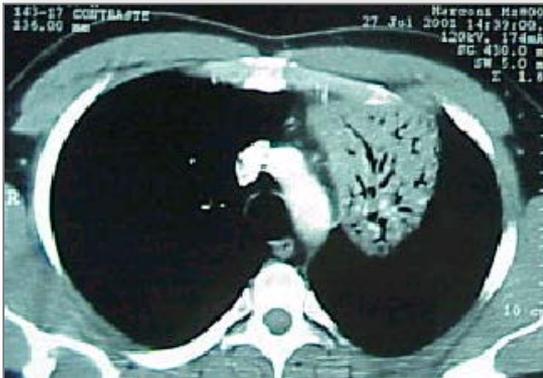
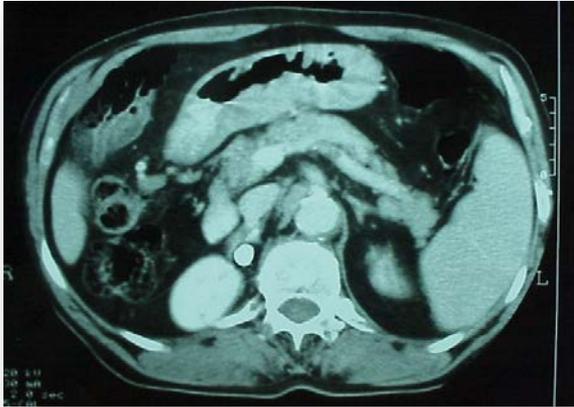
☞ Lymphomes de la zone marginale

- **Splénomégalie**
- **IgM monoclonale** parfois un anticoagulant circulant
- lymphocytes à noyaux nucléolés irréguliers et **cytoplasme « vilieux »**
- CD19+ CD5-CD23- CD10-
- cytogénétique **+3**



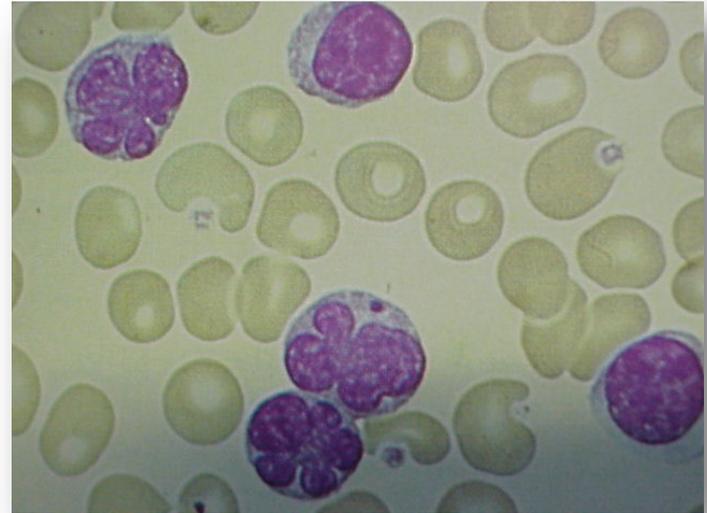
☞ Lymphomes de MALT

- *LNH indolent sans signes généraux*
- *localisations extraggl à point de départ des lymphocytes muqueux*
=> *digestives, poumon, sein, glandes*
- *stimulation antigénique chronique :*
 - *Helicobacter pylori*
 - *maladie auto-immune*
- *lymphocytose CD19+ CD5-CD23-CD10-*
- **t (11,18),**
- *bon pronostic: 85% survie à 5ans*



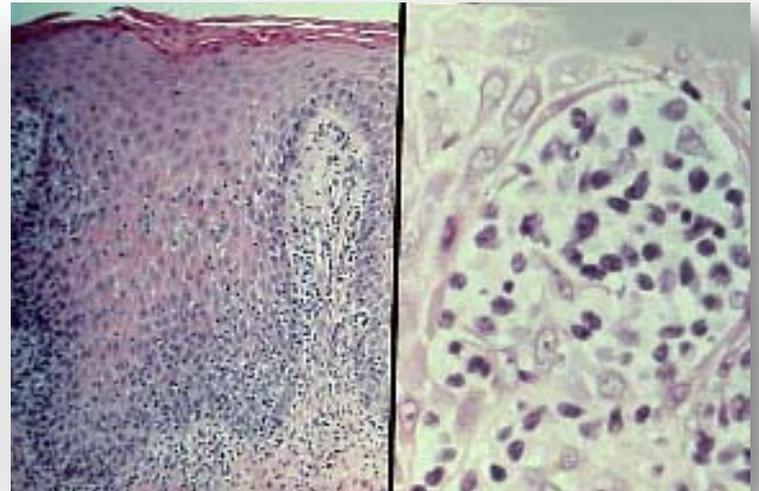
2) Lymphomes T :

- ☞ fréquence des atteintes extraggl :
cutanées, médiastinales (thymus)
- ☞ signes généraux fièvre +++ AEG
- ☞ lymphocytes avec noyau en trèfle
- ☞ **mauvais pronostic**



Mycosis fungoïde :

- ☞ forme épidermotrope de lymphome T4
- ☞ forme localisée : hématochromie isolée (érythrodermie, tumeur violacée)
- ☞ forme évoluée : atteinte cutanée + sanguine
Lymphocytes T "cérébriformes »
à noyau convoluté
"cellules de SEZARY".



III - TRAITEMENT *Dépend des critères de gravité et de l'histologie.*

- ☞ **abstention thérapeutique** si bas grade et faible masse tumorale :
 - < 7 cm de diamètre
 - < 3 ganglions de <3 cm de diamètre
 - absence de signes généraux B

- ☞ **Radiothérapie localisée dans les stades I et II**
- ☞ **monochimiothérapie**
- ☞ **polychimiothérapie avec immunothérapie anti B: Rituximab**
 - **CHOP / DHAP**
 - **prévention neuro-méningée par MTX intrathécal.**

REPONSE au TRAITEMENT

- ↪ RC (*rémission complète*)
disparition de toute atteinte initiale
- ↪ RP (*rémission partielle*)
fonte > 80% des masses évaluables.
- ↪ RIC (*rémission incomplète*) entre 50 et 75%
- ↪ Echec réponse <50%

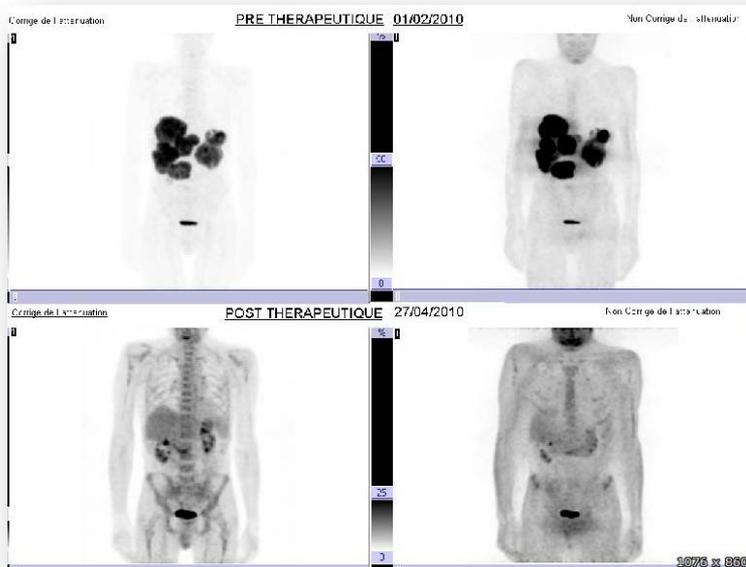
SURVIE

- ↪ OS (*Overall survival*) survie globale: vivant guéri ou évolutif
- ↪ PFS (*Progression Free Survival*) : vivant sans progression
- ↪ DFS (*Disease Free Survival*) : survie vivant non évolutif
- ↪ EFS (*Event Free Survival*) : survie vivant sans évènement

RESULTATS

1) LES LYMPHOMES DE BAS GRADE :

- ☞ peu de RC
- ☞ mais longues survies en RIC > 10 ANS



2) LES LYMPHOMES DE HAUT GRADE :

- ☞ 50 à 75 % RC
- ☞ DFS à 5 ans = 40 % à 70 %

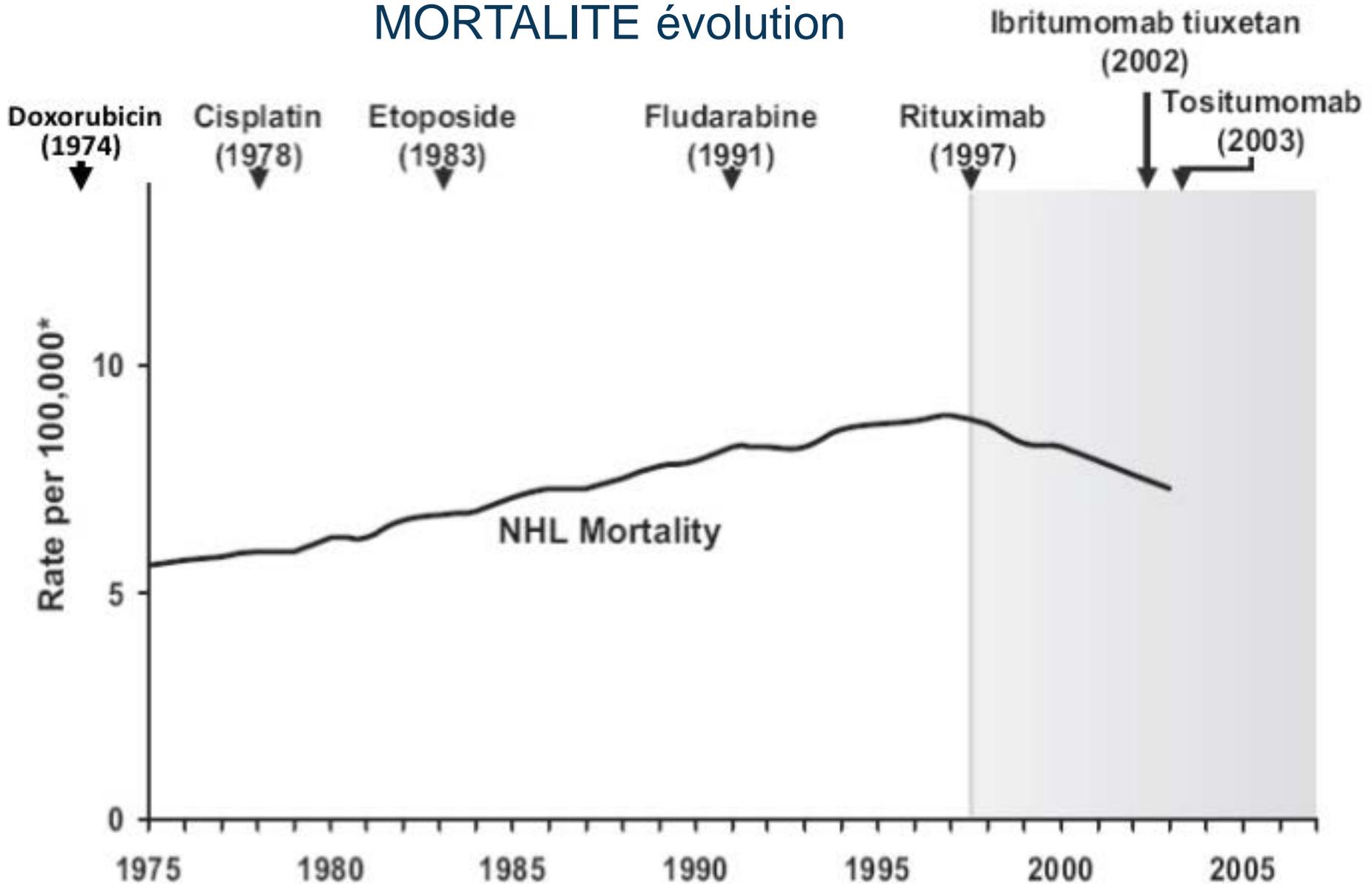
3) les plus graves:

lymphoblastiques
stades IV osseux, hépatiques
T très réfractaires
LDH +++
Lymphomes du manteau

4) les meilleurs résultats:

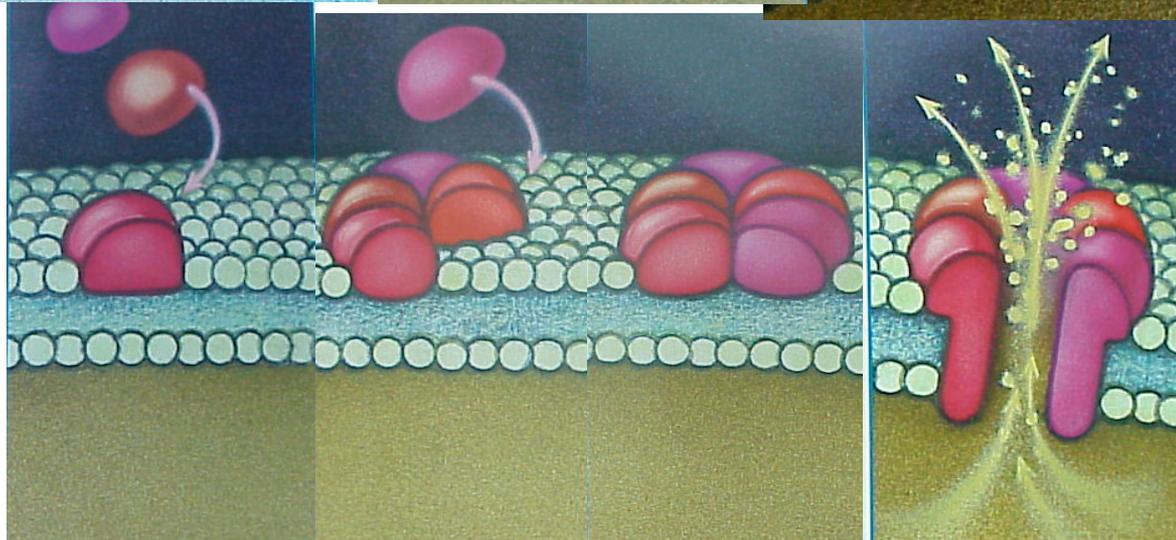
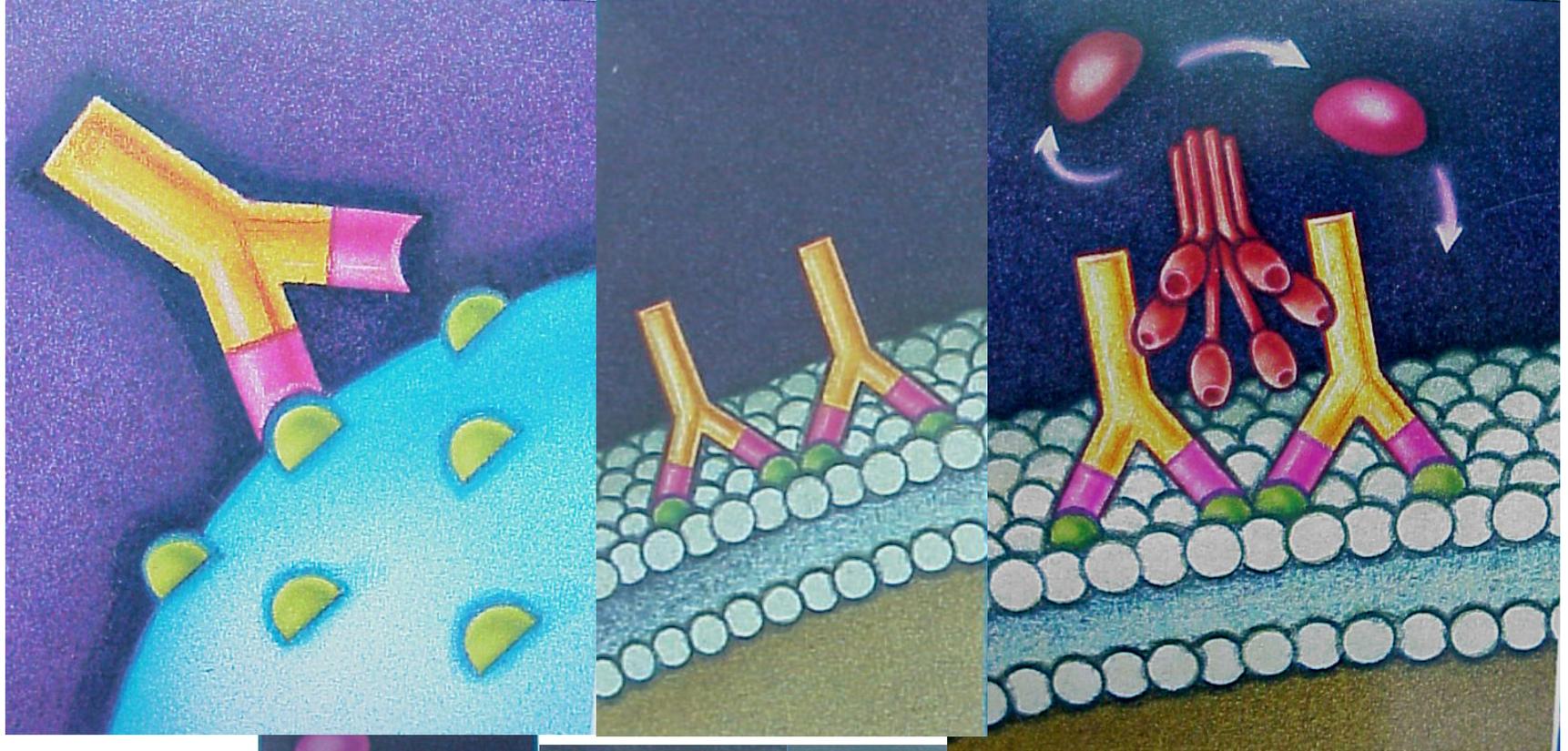
Burkitt (y compris stades IV MO et LCR)
>95% de GUERISON

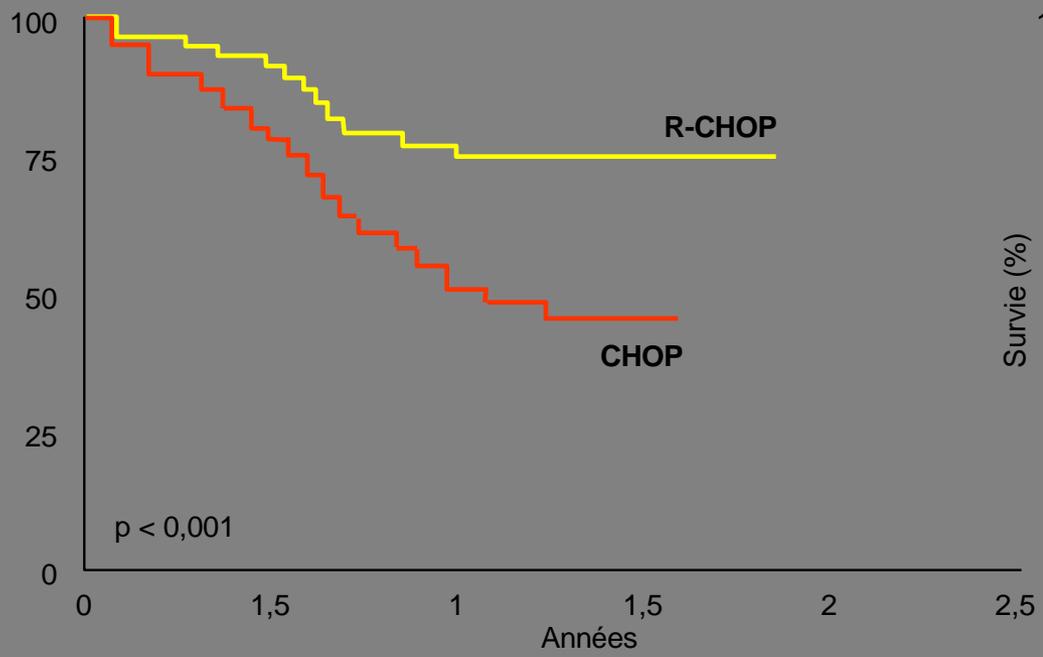
MORTALITE évolution



*Age adjusted to 2000 US standard population

D. Bordessoule 2016

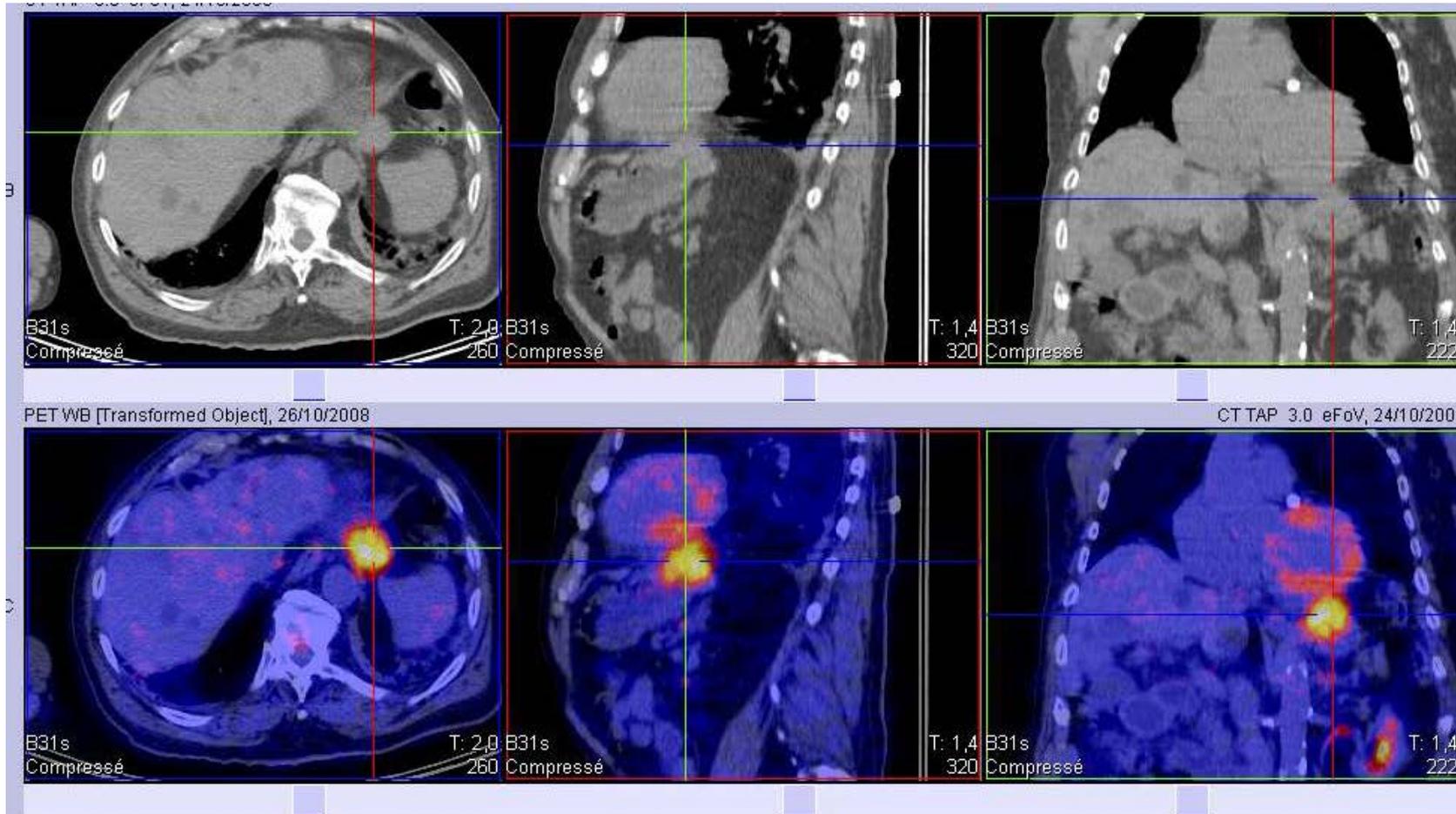




PET initial

LNH de bas grade Zone Marginal (LZM)

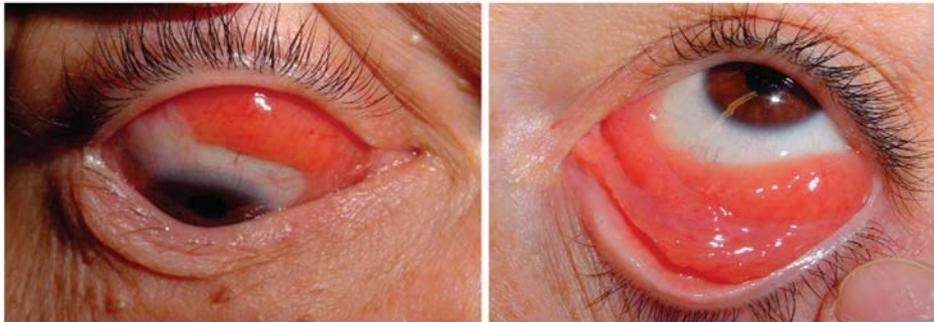
MALT : LNH des muqueuses digestives,



PET initial

LNH de bas grade Zone Marginal (LZM)

MALT : LNH des muqueuses digestives,
des annexes oculaires, pulmonaires, lacrymales.....
Autres localisations extranodales
Recherche de transformation



PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

Rationnel:

Intérêt selon l'histologie et le stade

- HD I/II non bulky
=> combinaison RX Chimiottt
- Bulky et stades disséminés III/IV
=> 8 cycles de chimiottt

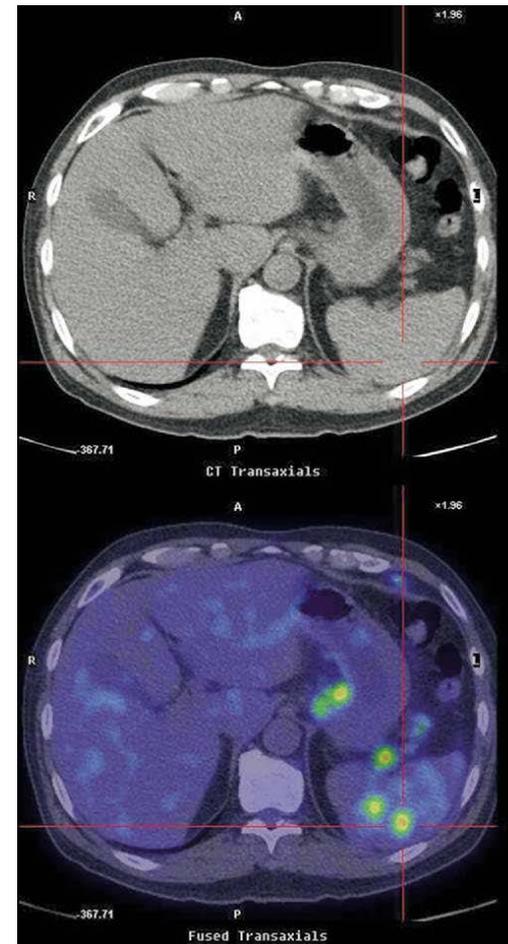
Intérêt selon la morphologie:

morphologie normale:

- Nodules spléniques dans une rate de taille normale
- Echographie de la rate

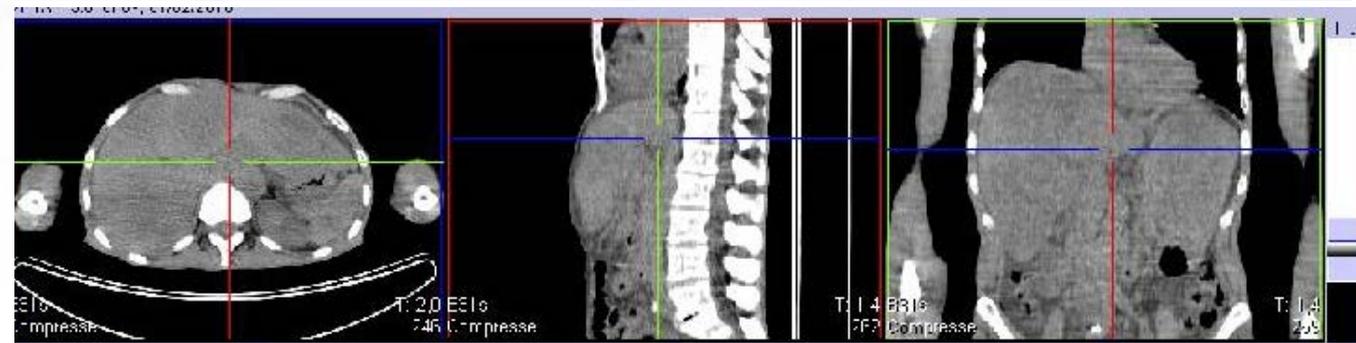
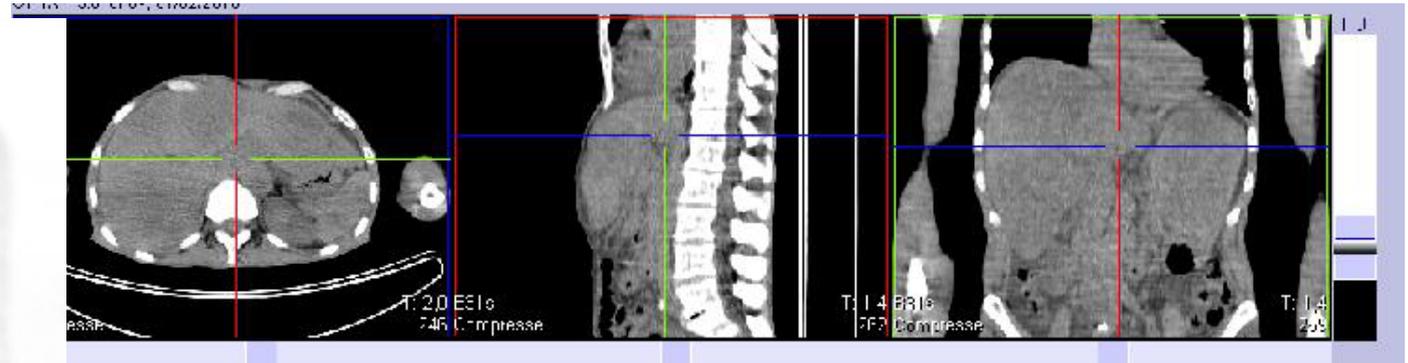
Morphologie difficile à interpréter

Intérêt pour centrer la radiothérapie



PET/CT initial

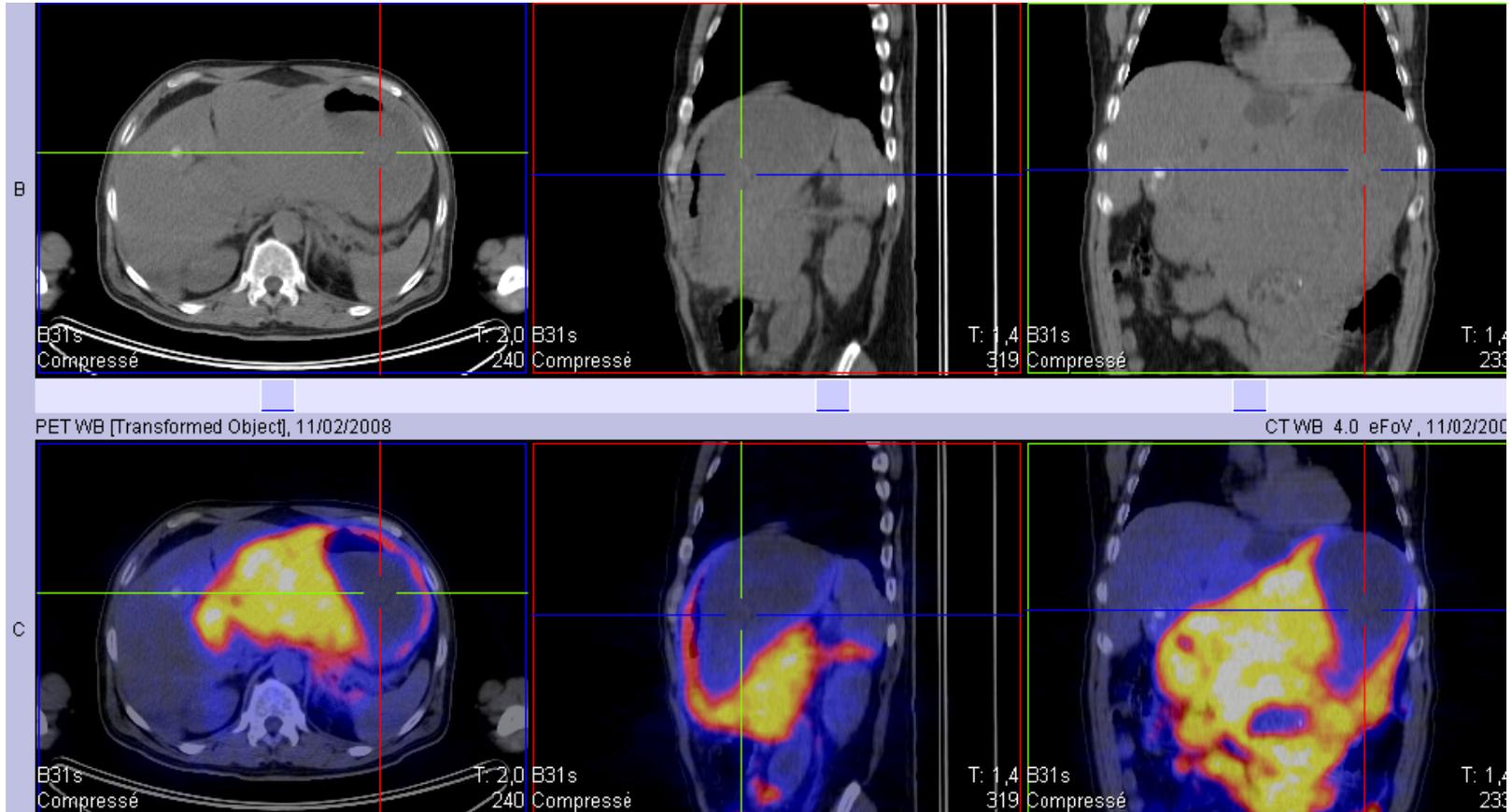
performant dans les morphologies difficiles



PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

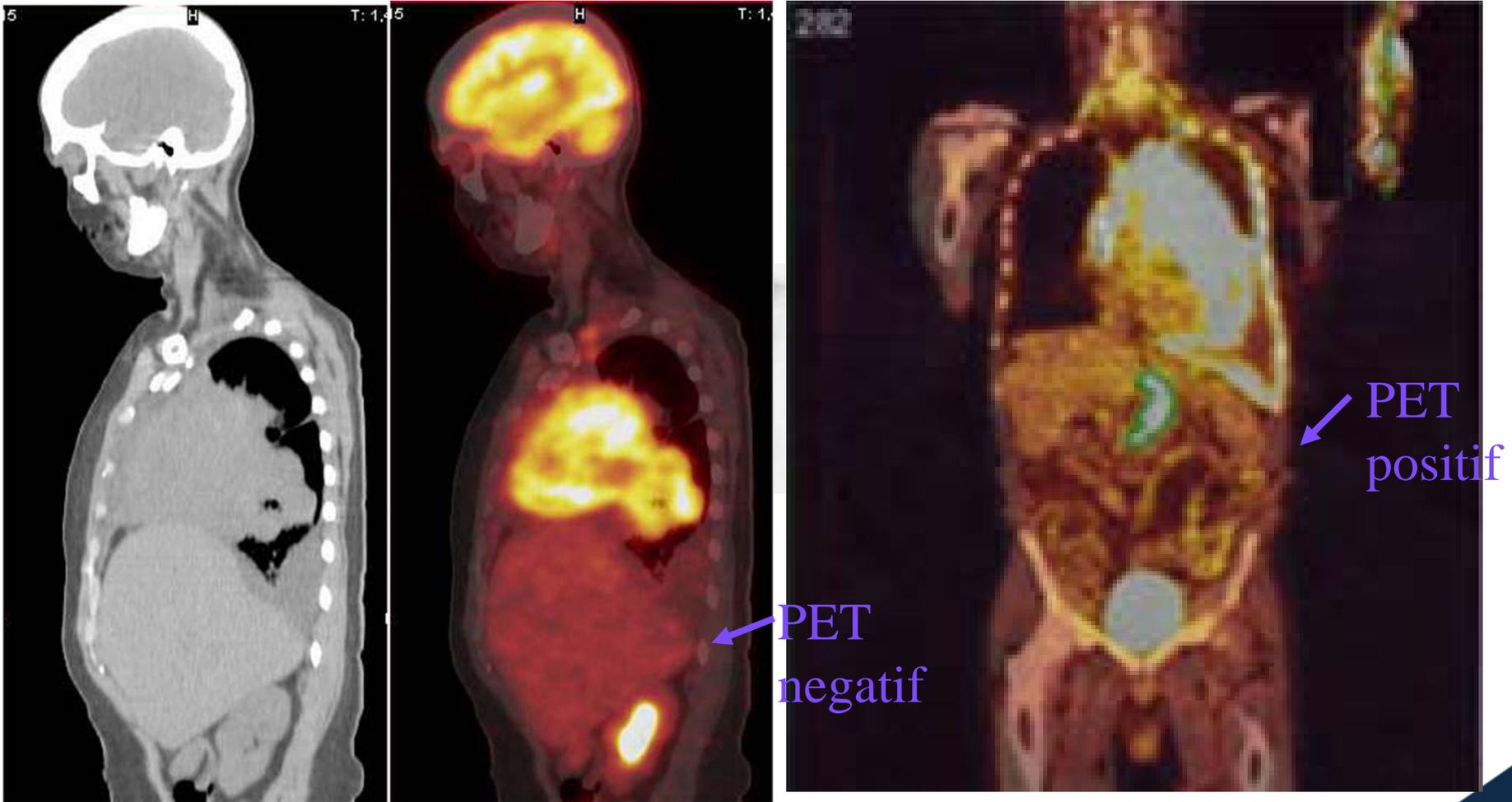
LNH avec atteinte des séreuses: Péritoine ascite ou péricarde



PET/CT initial

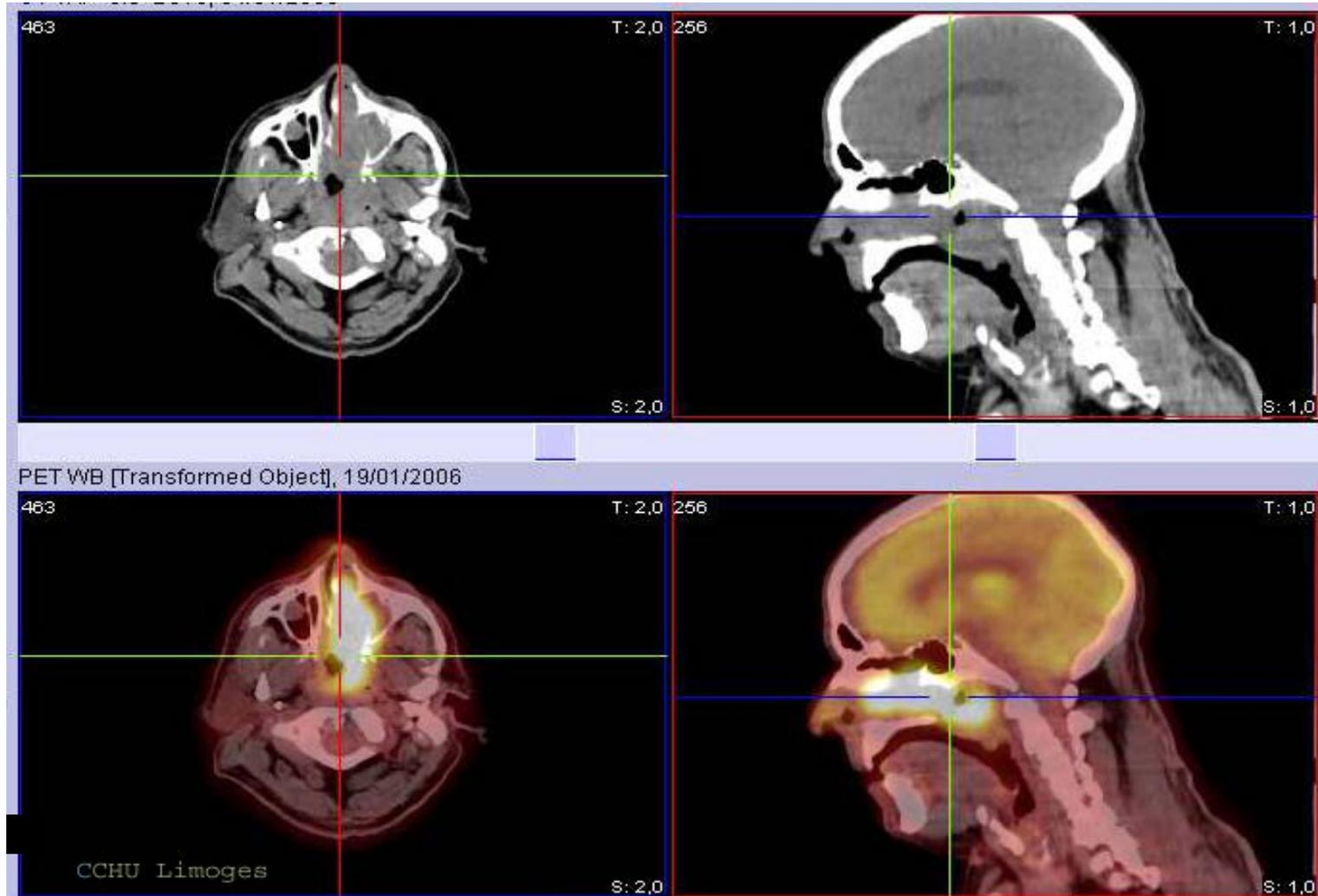
performant dans les morphologies difficiles

LNH avec atteinte des séreuses:Péritoine ascite ou péricarde



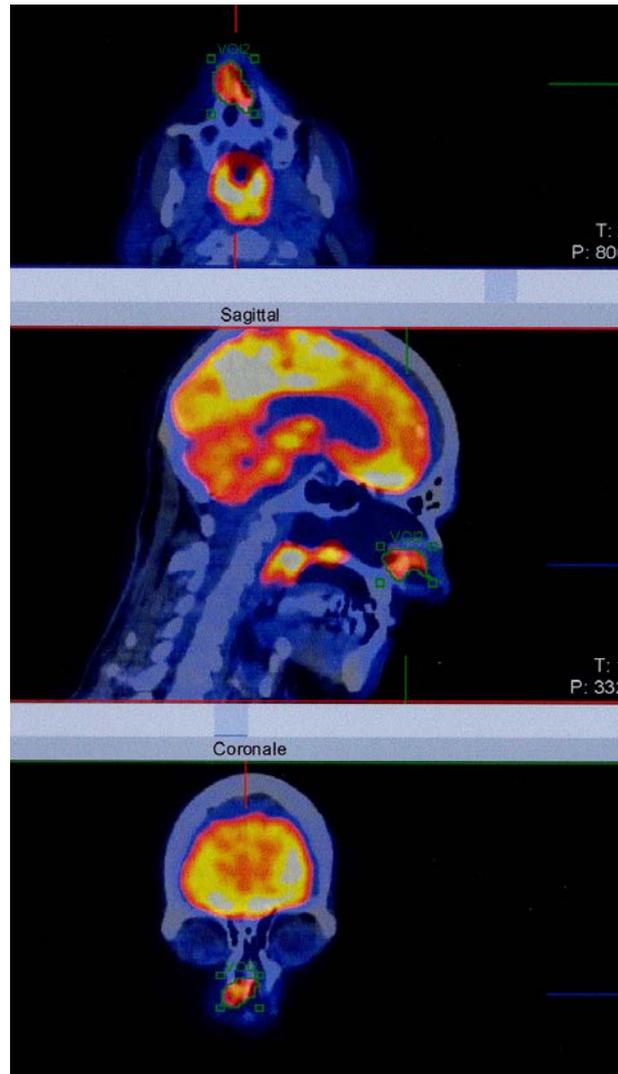
PET initial

intérêt dans les LNH NK



PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

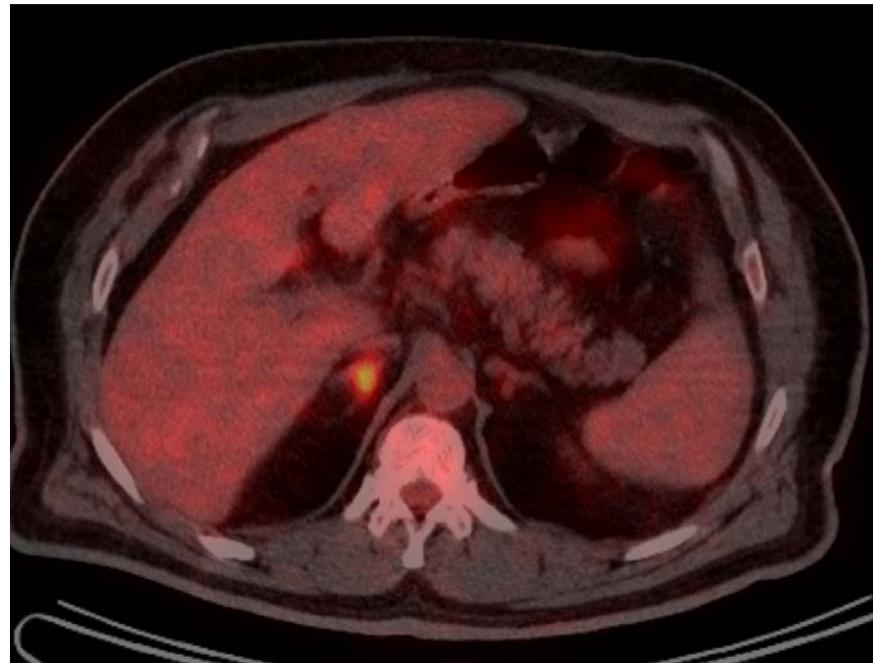
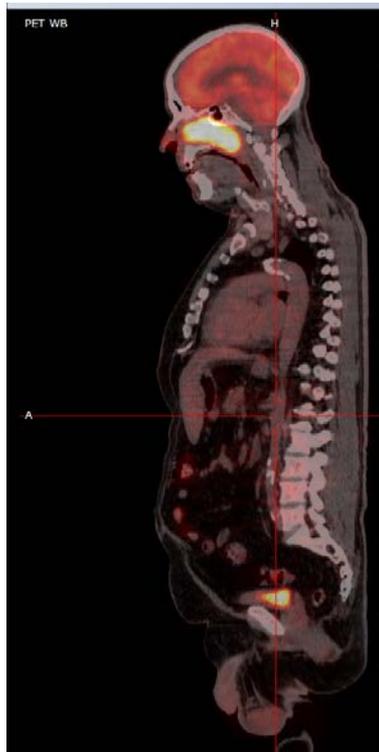


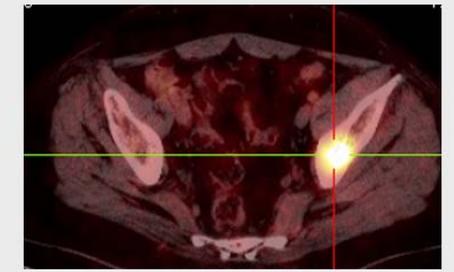
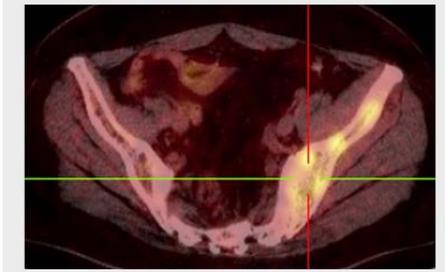
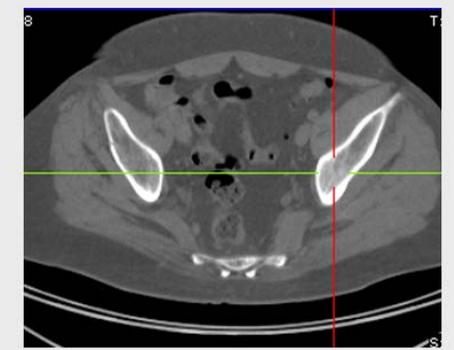
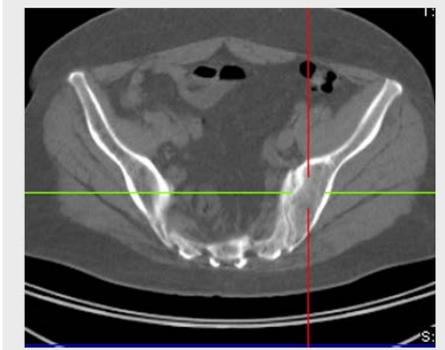
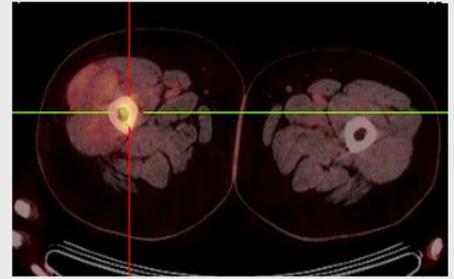
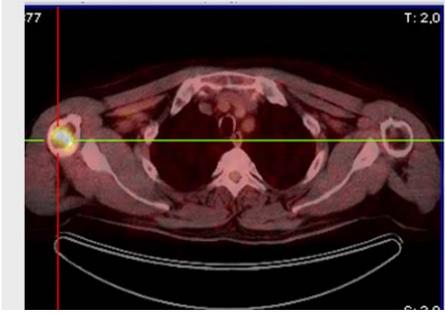
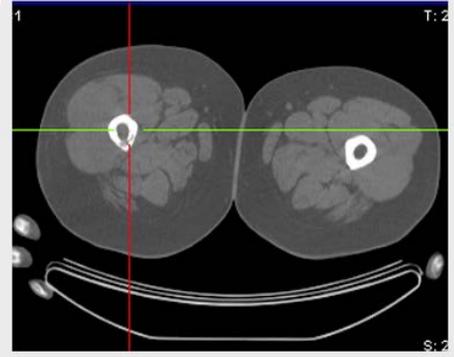
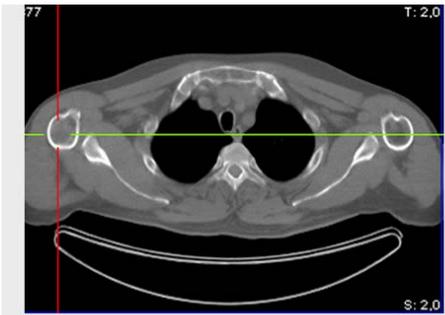
PET/CT initial

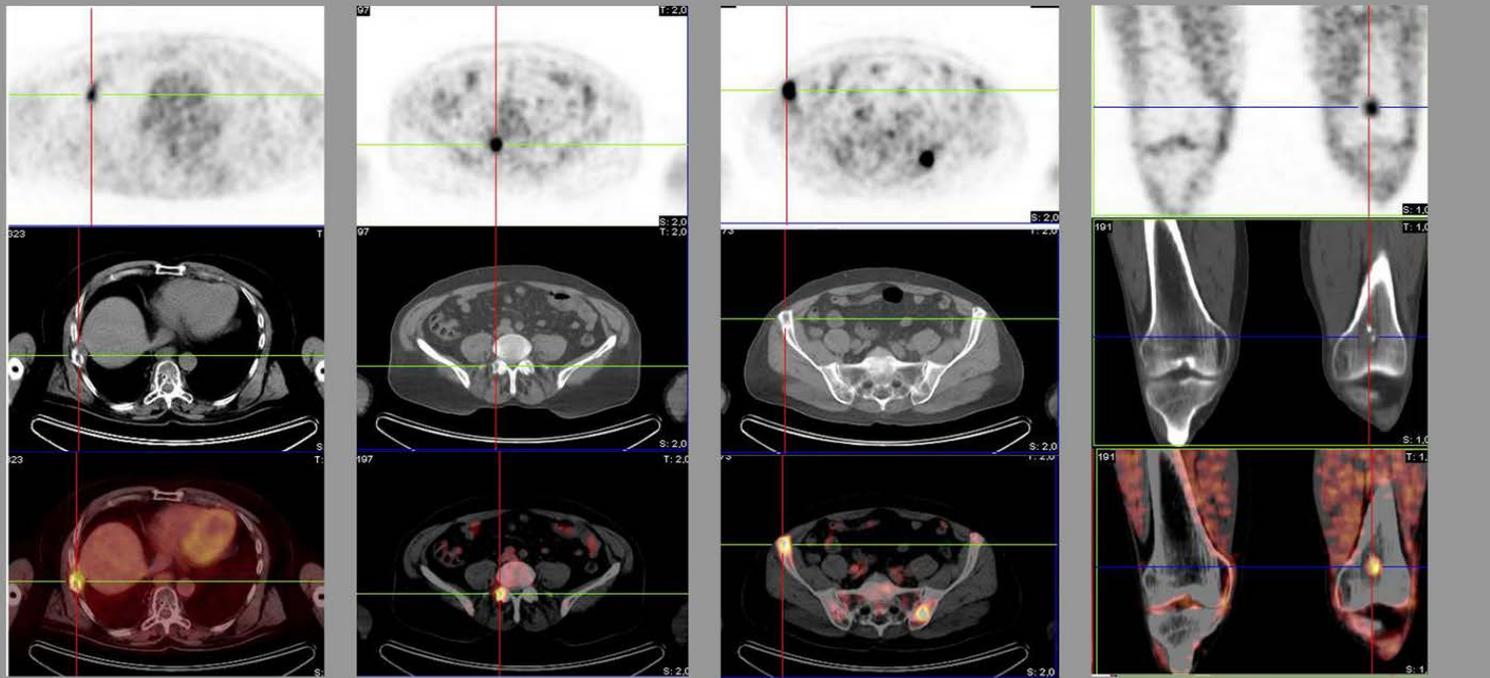
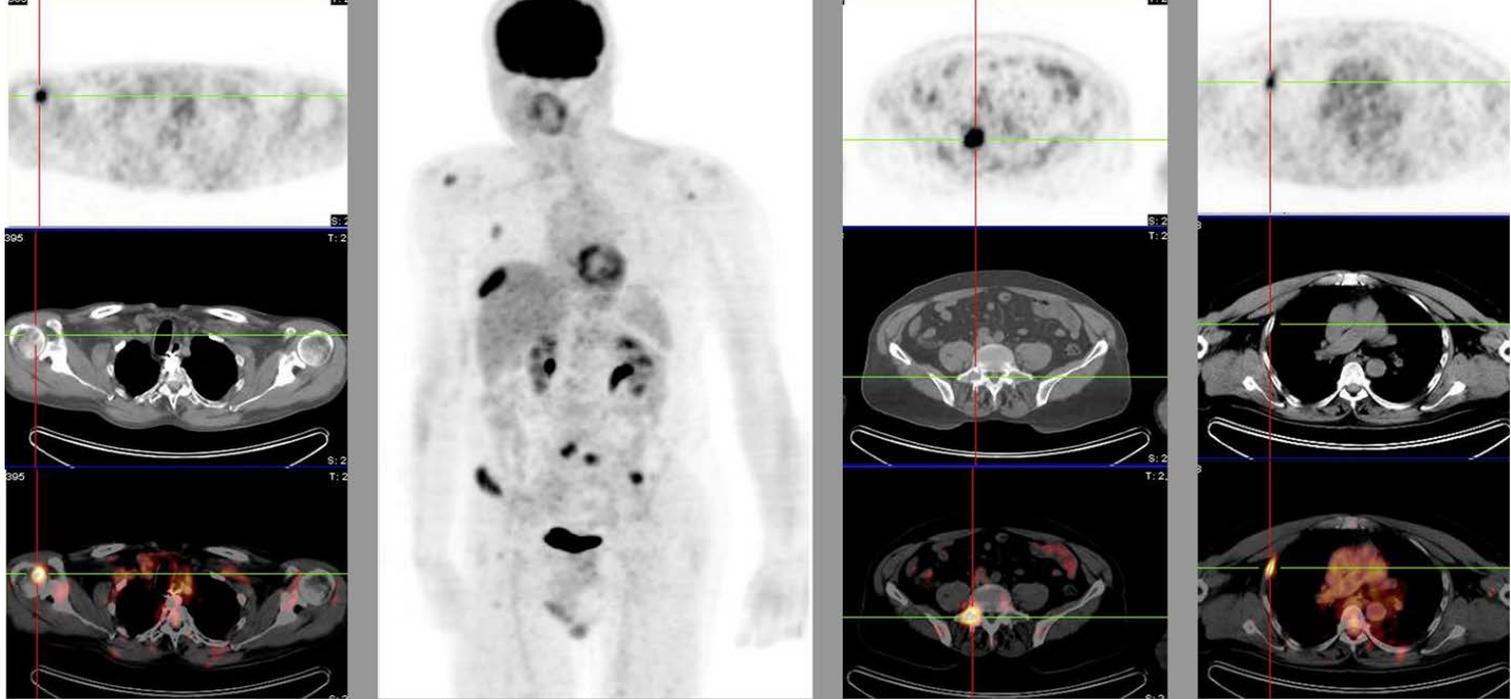
performant dans les morphologies difficiles

Localisations surrenaliennes LNH –NK

Découverte d' une incidence supérieure de dissémination extra nasale





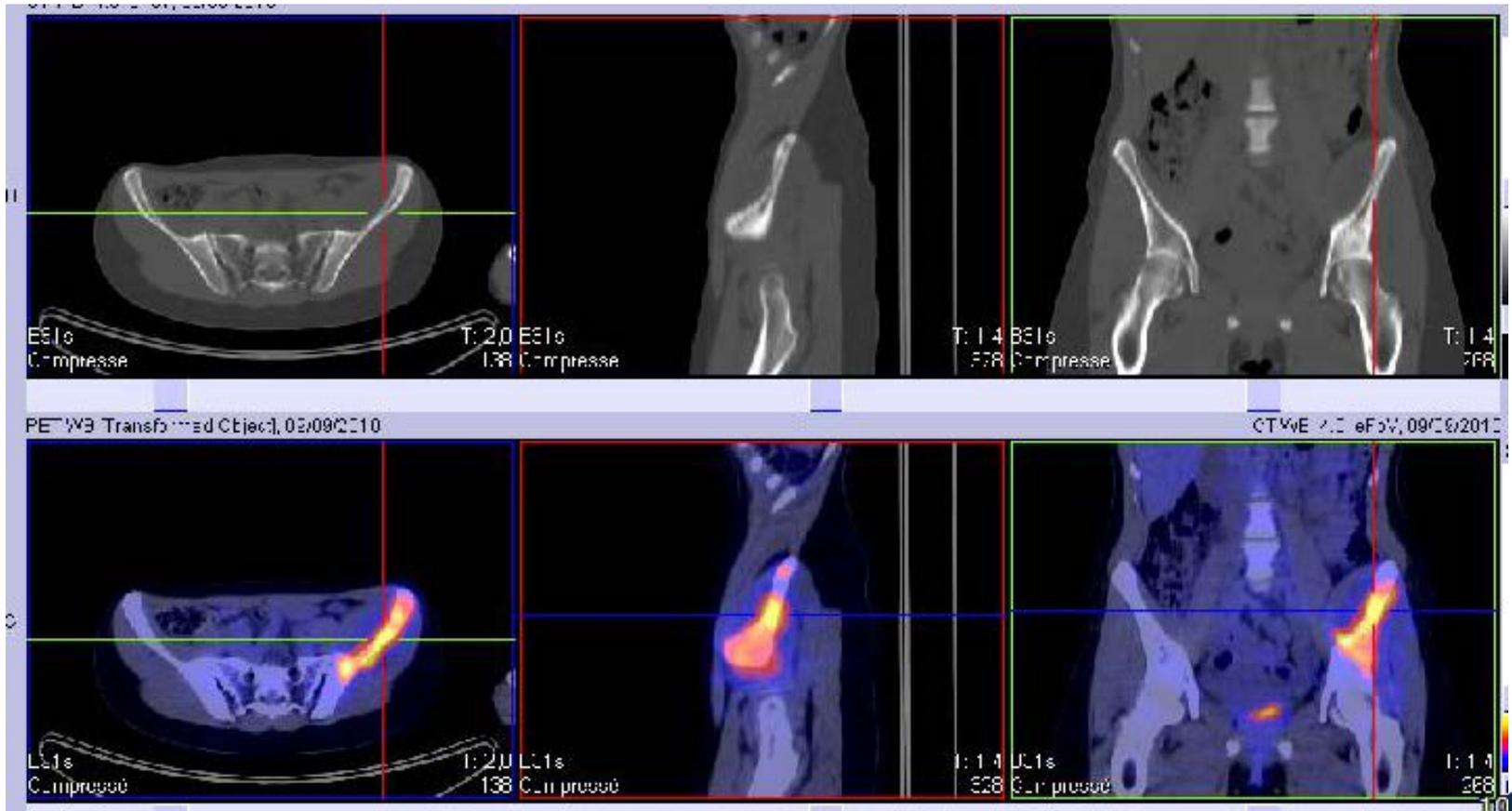


PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

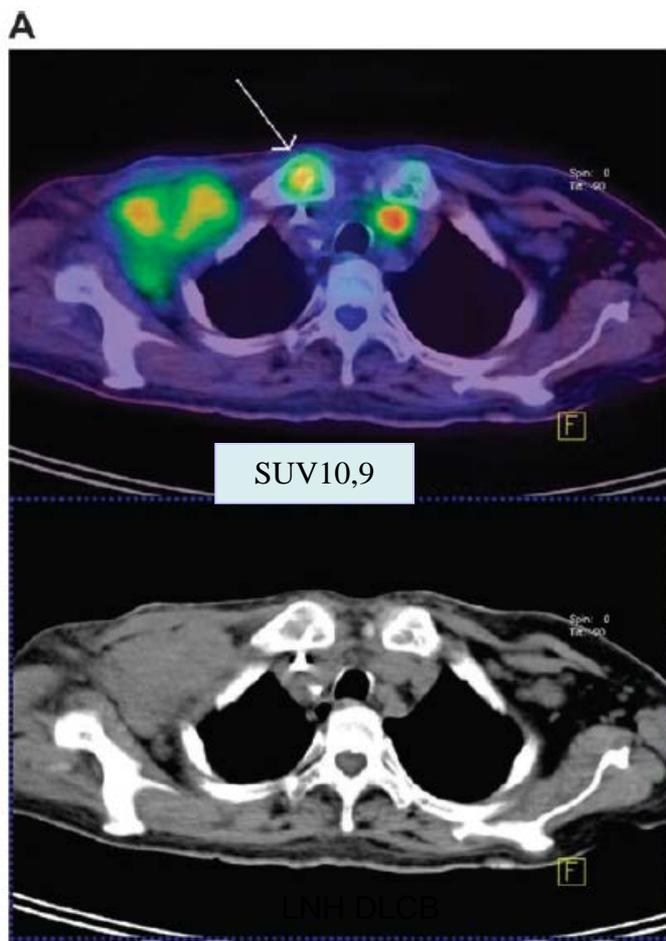
LNH avec atteinte osseuse/médullaire

=> BOM unilatérale à l'aveugle

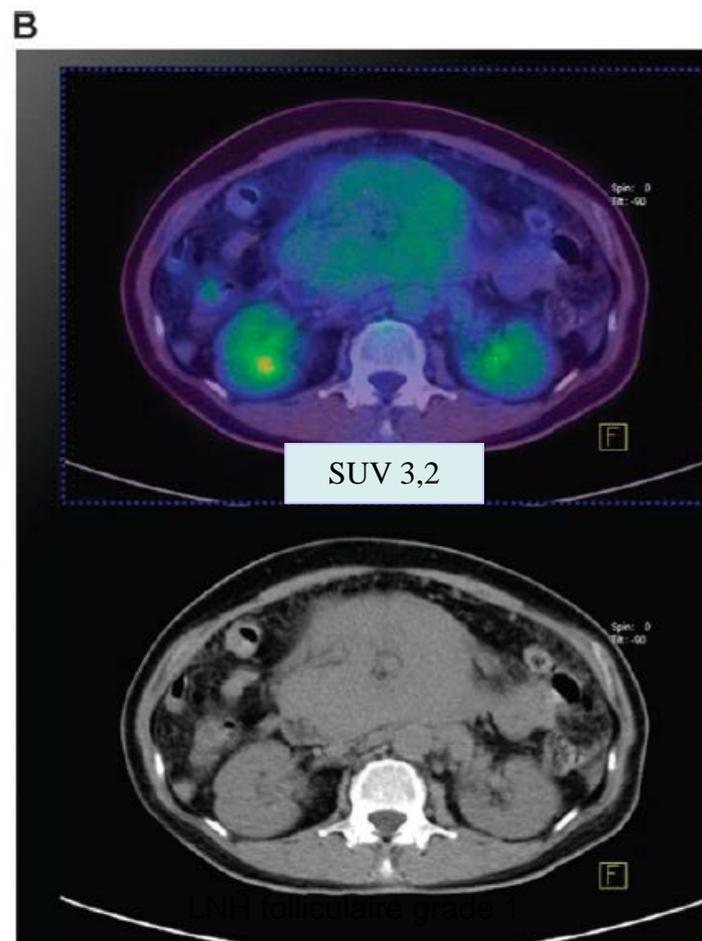


PET initial

Évaluation médullaire



MO: TDM - et PET/CT+



MO + et PET/CT -

PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

Rationnel :

Intérêt selon l'histologie et le stade

- HD I/II non bulky
=> combinaison RX Chimiottt
- Bulky et stades disséminés III/IV
=> 8 cycles de chimiottt

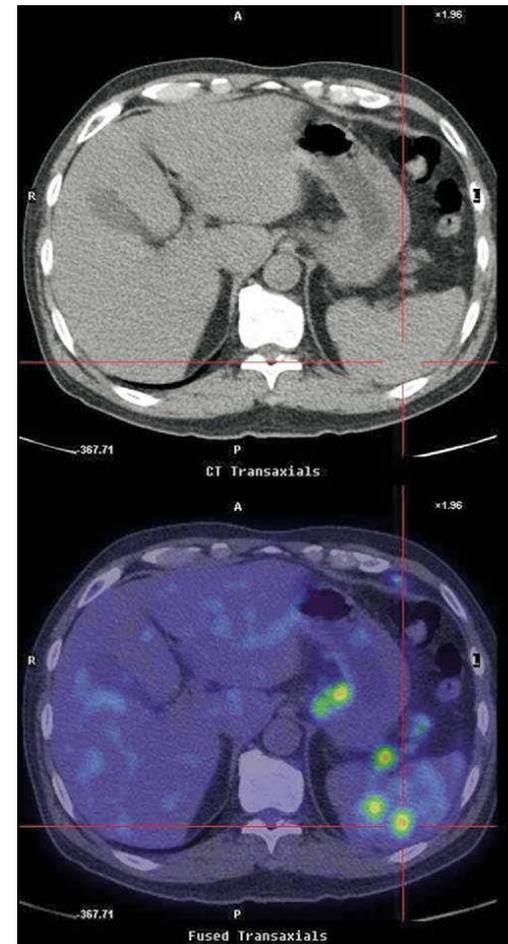
Intérêt selon la morphologie:

morphologie normale:

Nodules spléniques dans une rate de taille normale
Echographie de la rate

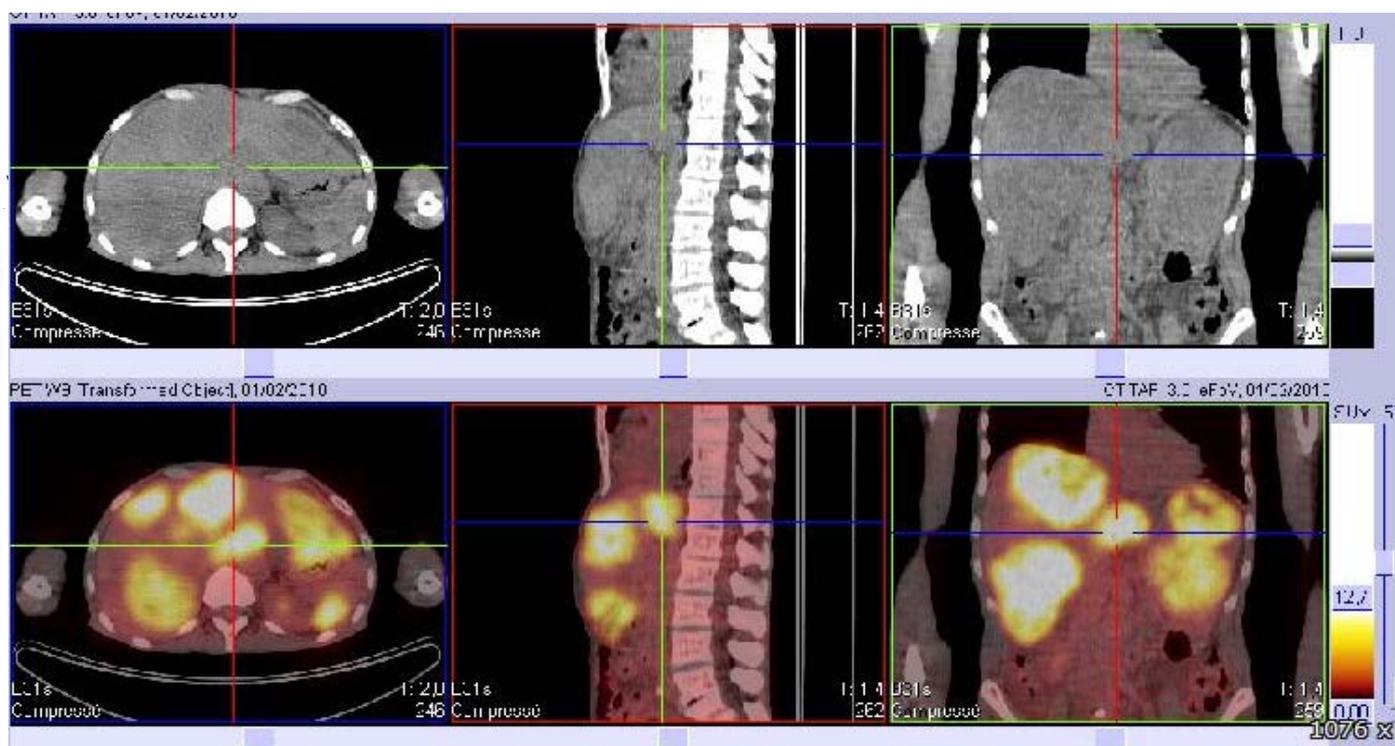
Morphologie difficile à interpréter

Intérêt pour centrer la radiothérapie



PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

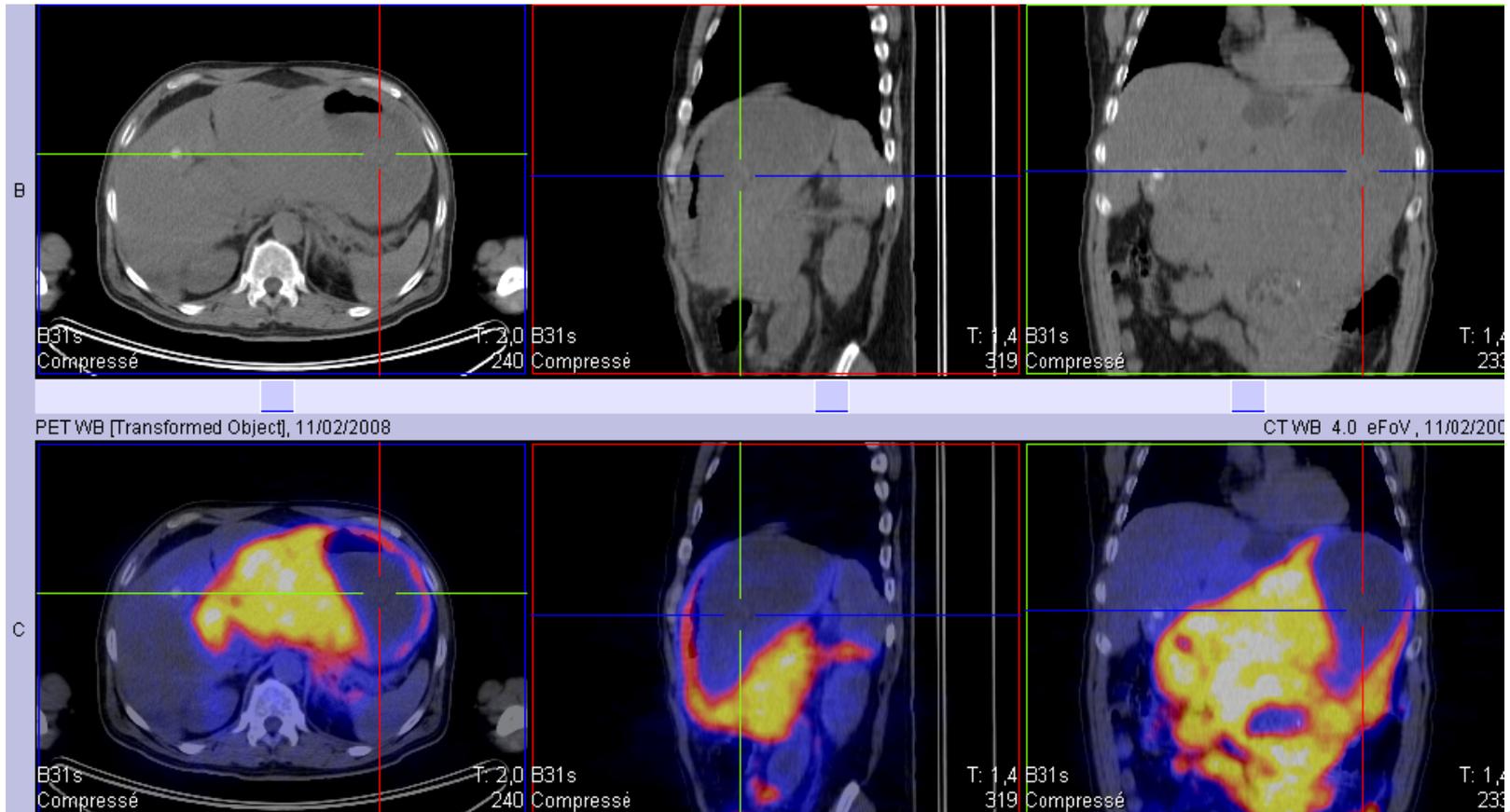


PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

LNH avec atteinte des séreuses:

Péritoine ascite ou péricarde



PET/CT initial

performant dans les morphologies difficiles

LNH avec atteinte surrénalienne

Fréquence des incidentalomes 2-9%

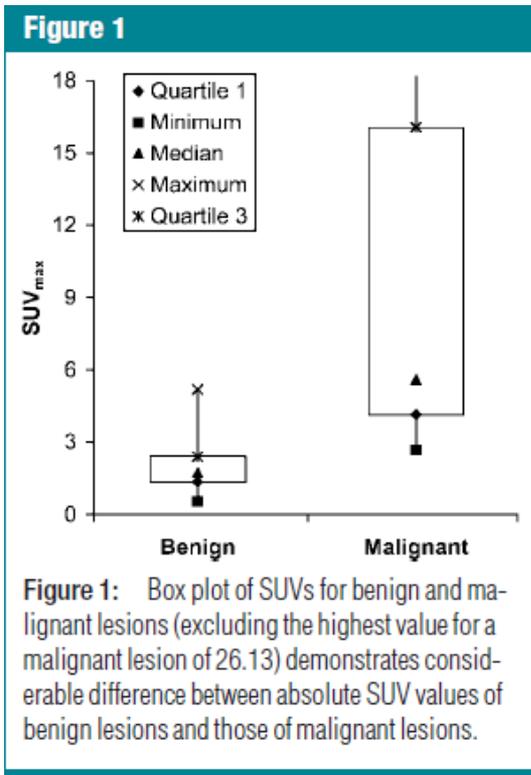


Figure 5

