



Item316-Lymphomes malins

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer un lymphome malin.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
<p>- Guide: Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte / HAS / 2009</p> <p>- Polycopié national: Lymphomes malins - SFH</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération lymphoïde monoclonale - AEG-fièvre-prurit / pas d'insuffisance - Sd tumoral: ADP / HSMG / médiastin - Extension: testicules / méningé / cut. - Biopsie: histo / caryotype / immunoP - RTx / TDP TAP / PET / BOM / PL - LDH-β2m / VIH / VHC-VHB / cryo. - Ann Arbor: 1 / ≥ 2 / diaph. / extraG - Evolutivité: sueur / fièvre / PP > 10% - Facteurs pronostiques (6) / score IPI - Reed-Sternberg: géant / polyN / baso - CD15-30 / VS-CRP / extension (4) - Prise en charge 100% / psy / palliatif 	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma daté des aires Gg - Congélation / pas de curage - Ex. clinique ORL - Sérologie VIH - ETT et EFR en pré-chimio - Cryoconservation CECOS - RCP et PPS

Remarque sur les hémopathies lymphoïdes

Définitions

- « Leucémie » = prolifération médullaire (formes aiguës) ou sanguine (formes chroniques) avec excès de leucocytes dans le sang et/ou la moelle
- « Lymphome » = prolifération lymphoïde avec excès de leucocytes dans des organes immunitaires (ganglions, rate, plaque de peyer, thymus)
- **!! une même hémopathie peut se présenter sur le versant leucémique ou lymphomateux**
 - LAL ~ lymphome lymphoblastique (si blastes < 20%)
 - LLC ~ lymphome lymphocytaire

Classification OMS des hémopathies lymphoïdes +++

- **Hémopathies lymphoïdes B (85%)**
 - à **cellules B immatures**
 - LAL B (+/- lymphome lymphoblastique B) (cf [Leucémies aiguës](#))
 - à **cellules B matures (par degré de maturation croissant)**
 - Lymphomes: non hodkiniens ou maladie de Hodgkin, Burkitt
 - LLC B (+/- lymphome lymphocytaire B) (7% ; cf [Leucémies lymphoïdes chroniques](#))
 - Maladie de Walderström (lympho-plasmocytes; cf [Myélome multiple des os](#))
 - Myélome (plasmocytes sécrétants; cf [Myélome multiple des os](#))
- **Hémopathies lymphoïdes T (15%)**
 - à **cellules T immatures**
 - LAL T (+/- lymphome lymphoblastique T) (cf [Leucémies aiguës](#))
 - à **cellules T matures**
 - Lymphomes T Gg / Lymphome T de l'adulte HTLV-1

- Lymphome cutané (mycosis fongoïde) = Sd de Sézary, etc.

A. LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Généralités

Définition

- Lymphome = prolifération **lymphoïde** monoclonale de lymphocytes (B ou T)
- Distinguer lymphomes « ganglionnaires » (ADP ++) ou « extra-ganglionnaires » (viscéral ++)
- Hémopathies « indolentes » (bas grade) ou agressives (haut grade de malignité)

Epidémiologie

- Hémopathie maligne la plus fréquente et incidence en augmentation +++
- 7ème cancer le plus fréquent / âge moyen = 60ans / sex ratio H > F

Facteurs de risque

- Dans la majorité des cas: **aucun** FdR retrouvé +++
- **Infections ++**
 - **virales**: EBV (Burkitt) / HTLV-1 (LNH T) / VIH (ID)
 - **bactérienne**: helicobacter pylori et lymphome MALT
- **Autres facteurs**
 - antécédents familiaux
 - immunodépression (iatrogène, SIDA, etc)
 - toxiques (pesticides)

Classification des lymphomes non hodgkiniens

- Lymphome B à grandes cellules (30%)
- Lymphome folliculaire (22%)
- Lymphome à cellules du manteau (6%)
- Lymphome de la zone germinale (dont MALT; 8%)
- Lymphome de Burkitt (= LAL 3 de Burkitt: agressif ; cf **Leucémies aiguës**)
- Lymphomes T (à HTLV-1 / ganglionnaire / cutané..)

Diagnostic

Examen clinique

- **Interrogatoire**
 - **Terrain**
 - En général aucun facteur de risque / âge moyen = 60ans / H ~ F
 - Rechercher atcd familiaux de cancers ou lymphomes / **ID** connue
 - **Signes fonctionnels**
 - AEG = [asthénie / anorexie / amaigrissement] ; **prurit**
 - Signes **d'évolutivité** (« signes **B**«): fièvre prolongée / sueurs nocturnes
- **Examen physique**
 - **Syndrome tumoral = bilan d'extension ganglionnaire +++**
 - Examen de toutes les aires ganglionnaires → **schéma** daté (**A savoir !**)
 - **ADP superficielles**: fermes / indolores / mobiles / non inflammatoires
 - **ADP profondes**: **compressives**: syndrome médiastinal ++ (≠ LLC)
 - **Atteintes viscérales = bilan d'extension extra-ganglionnaire (5)**
 - Examen abdominal (**HSMG**) / **ORL** (Waldeyer) / cutané / des testicules
 - Examen **neurologique**: recherche d'une atteinte neuro-méningée
 - **!! Remarque**
 - **Pas** d'insuffisance médullaire (initialement au moins) (≠ LA)
 - cf prolifération périphérique puisque cellules matures (≠ blastes)

Examens complémentaires

- **Pour diagnostic positif**
 - **Cytoponction ganglionnaire**
 - Permet seulement d'évoquer le diagnostic mais aucune valeur définitive
 - **Biopsie ganglionnaire avec examen histologique +++**
 - **!!** Préférer biopsie-exérèse **percutanée** d'un ganglion entier sous contrôle TDM
 - **Pose le diagnostic positif**: prolifération monoclonale de lymphocytes matures et modification structurale de l'architecture ganglionnaire.
 - **Immunohistochimie**: marqueurs pan-B (CD 19-20) et pan-T (CD 3-5-7)

- **Analyse morphologique:** précise le type (manteau, grandes c.B, folliculaire, etc)
- **Cytogénétique et caryotype:** anomalies dans > 90% des cas (pronostic) réalisable si dissociation d'une suspension de cellules
- **!! Congélation systématique** pour études ultérieures (bio moléculaire) (**A savoir !**)
- **!! Remarque: NFS**
 - pas d'hyperlymphocytose (≠ LLC) sauf si présentation dite « leucémique »
 - car prolifération ganglionnaire et dissémination lymphatique (≠ sanguine)
- **Pour bilan d'extension (1+5)**
 - **NPO examen clinique ORL +++ :** extension à l'anneau de Waldeyer (amygdales)
 - **Radio thorax face-profil:** examen de dépistage / recherche ADP médiastinales
 - **TDM cervico-thoraco-abdomino-pelviennne injectée:** ADP / rate / poumon / foie..
 - **PET-scan:** de plus en plus: hyperfixation du 18-FDG si tissu hypermétabolique
 - **Biopsie ostéo-médullaire et NFS-P:** recherche un envahissement médullaire
 - **Ponction lombaire: systématique** si lymphome agressif (LT ou grandes cellules)
 - **+/- si point d'appel clinique:** endoscopie digestive (MALT), scinti osseuse, PBH, etc.
- **Pour bilan pronostique / du terrain**
 - **Marqueurs tumoraux:** LDH - β2-microglobuline
 - **Bilan inflammatoire:** VS-CRP-fibrinogène
 - **EPP et albumine:** pour toutes les hémopathies B (dont LA)
 - **Caryotype:** sur biopsie ganglionnaire / cytogénétique (ex: bcl-2)
 - **Sérologies: VIH (A savoir !)** / **EBV / VHC-VHB** / HTLV-1 si lymphome T
- **Pour bilan pré-thérapeutique**
 - **Bilan pré-transfusionnel:** groupe ABO / Rh / RAI
 - **Bilan pré-chimiothérapie +++** (cf **Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers**(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.)
 - **Rénal:** créatinine - urée - iono sg
 - **Cardiaque:** ECG - **ETT** (cf anthracycline)
 - **Cryoconservation** sperme/ovaires / hCG si femme (**A savoir !**)

Diagnostics différentiels

- **avec LLC**
 - si polyADP, elles sont asymétriques (car dissémination lymphatique)
 - si ADP profondes, elles sont compressives (médiastin, voies urinaires..)
- **avec LA**
 - pas d'insuffisance médullaire puisque prolifération ganglionnaire (c. matures)
 - → NFS le plus souvent normale (pas de pancytopenie ni hyperleucocytose)

Evolution

Classification de Ann-Arbor modifiée +++

Stade I	Atteinte d'un seul ganglion ou aire ganglionnaire
Stade II n	Atteinte ≥ 2 Gg (n) du même côté du diaphragme
Stade III n	Atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire (MO, poumon, foie...)!! si par contiguité, classe E mais pas stade IV

- ○ **On précise le stade par une lettre**
 - A: absence d'évolutivité
 - B: évolutivité clinique (fièvre / sueurs / amaigrissement >10% sur 6 mois)
 - E: atteinte viscérale par contiguité
 - S: atteinte splénique
 - X: tumeur médiastinale >10cm ou rapport médiastin/thorax > 1/3
 - Non consensuel: ajout d'un « b » si syndrome inflammatoire biologique
- **!! Remarques**
 - « ganglions » dans Ann-Arbor sont radiologiques (et non cliniques: ≠ de Binet)
 - si ganglions droits et gauches = 2 sites (et non 1 seul comme dans Binet)
- **Lymphomes indolents vs. agressifs**
 - **Lymphomes indolents**
 - Lymphome **folliculaire** (médiane de survie = 8ans)

- Lymphome à cellules du manteau
- Lymphome lymphoblastique (~ leucémie lymphoïde chronique)
- Lymphome de la zone germinale type MALT
- Lymphomes agressifs
 - Lymphome à **grande cellules B**
 - Lymphomes de type **T**
 - Lymphome de Burkitt
- **Facteurs de mauvais pronostic (6)**
 - **Type:** LNH B agressif ou lymphome de type T
 - **Stade** de Ann Arbor: III / IV
 - **Extension** médullaire ou méningée / ADP de taille élevée
 - **Clinique:** âge > 60ans / AEG / **signes** d'évolutivité **B** (fièvre, sueurs, prurit)
 - **Biologie:** LDH et β 2-microglobuline \uparrow / Sd inflammatoire / VIH +
 - **Cytogénétique:** surexpression de **bcl-2**, **co-expression bcl2-cmyc** ou **bcl6-cmyc**
 - **Traitement:** mauvaise réponse à la chimiothérapie, rechute
- **→ score pronostique spécifique**
 - Pour les lymphomes agressifs = index IPI (5) +++
 - âge (> 60ans)
 - Performance status (\geq 2)
 - Stade Ann-Arbor (III / IV)
 - Atteintes extra-ganglionnaires (\geq 2)
 - LDH (taux élevé)

Traitement

Prise en charge

- Réunion de concertation pluri-disciplinaire (**RCP** / PPS)
- Bilan pré-thérapeutique / cryoconservation si sujet jeune (**A savoir !**)

Tt d'un lymphome indolent

- Lymphome folliculaire: radiothérapie seule si isolé / polychimiothérapie (comprenant des corticoïdes et des anti CD20) et si résistant ou rechute, intensification par autogreffe voire allogreffe
- Lymphome du manteau (mauvais pronostic) : polychimiothérapie (comprenant des corticoïdes et des anti CD20) +/- radiothérapie, intensification par autogreffe voire allogreffe

Tt d'un lymphome agressif

- Polychimiothérapie (comprenant des corticoïdes et des anti CD20) +/- radiothérapie selon le score pronostic (IPI), si rechute ou résistance, intensification par autogreffe voire allogreffe
- !! P° d'une rechute méningée systématique: chimiothérapie intra-thécale

Mesures associées

(cf [item 142](#))

- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge psychologique: soutien
- Prise en charge sociale: **100%** (ALD)
- Prise en charge palliative

Surveillance

- **Clinique:** palpation des aires ganglionnaires, AEG, tolérance du Tt
- **Paraclinique:** imagerie (**TEP**) +/- biopsie si récidence / biologie: tolérance

B. LYMPHOME HODGKINIEN

Généralités

Définition

- Maladie de Hodgkin = hémopathie lymphoïde avec prolifération de c. de **Reed-Sternberg**
- Cellule de Reed-Sternberg = cellule géante multi-nuclée d'origine lymphoïde B (en général)

Epidémiologie

- Hémopathie rare (i = 3/100 000 contre 12/100 000 pour LNH). 15% des lymphomes
- Age: **2 pics** de fréquence: « juvénile » (25ans) / « tardif » (> 50ans). Sex Ratio H > F = 1.4
- **Facteur de risque:** EBV / VIH

Diagnostic

Examen clinique

- Interrogatoire
 - Terrain
 - Age: « juvénile » à 25ans / « tardif » après 50ans.
 - Rechercher HIV et atcd de lymphome
 - Signes fonctionnels généraux
 - AEG / **sueurs** nocturnes abondantes / **prurit** / fièvre au long cours
 - !! Pas d'insuffisance médullaire (prolifération périphérique: ADP)
- Examen physique
 - Syndrome tumoral = bilan d'extension ganglionnaire
 - ADP superficielles +++ (révélatrices dans 80% des cas)
 - Palpation de toutes les aires ganglionnaires: **schéma** daté (**A savoir !**)
 - >1cm / indolores / **mobiles** / fermes / non inflammatoires
 - douloureuses si prise d'alcool: rare mais évocateur +++
 - ADP profondes
 - rarement compressives / syndrome médiastinal (cave sup, dyspnée, etc)
 - Atteintes viscérales = bilan d'extension extra-ganglionnaires (5)
 - **ORL**: anneau de Waldeyer (= amygdales pharyngées + palatines + linguales)
 - Examen abdominal (HMG et SMG) / neuro-méningé / cutané / testicules

Examens complémentaires

- Pour diagnostic positif
 - Cytoponction ganglionnaire
 - **c. de Reed-Sternberg**: taille élevée / bi ou multi-lobée / cytoplasme basophile
 - Evocateur mais ne peut pas affirmer le diagnostic: faire biopsie +++
 - Biopsie ganglionnaire avec examen histologique +++
 - !! Préférer biopsie-exérèse **percutanée** d'un ganglion entier sous contrôle TDM
 - **Pose le diagnostic positif**: présence de cRS et destruction de l'architecture
 - **Immunophénotypage**: marqueurs de cRS: **CD15+** / **CD30+** / CD20 (donc B) / CD45-
 - **Morphologie**: c. géante / plurinucléolée / cytoplasme basophile abondant composant 10% de la tumeur, associé à un remaniement inflammatoire pluricellulaire
 - **Cytogénétique et caryotype**: recherche anomalies: facteur pronostique
 - !! **Congélation systématique** d'un fragment pour études ultérieures
- Pour bilan d'extension (1+4)
 - Examen clinique ORL +++ : extension à l'anneau de Waldeyer: cf supra (**A savoir !**)
 - Radio thorax face/profil: recherche ADP médiastinales / déviation de la trachée
 - TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne injectée: rate / poumon / foie
 - PET-scan: de plus en plus: hyperfixation du 18-FDG sur tissu hypermétabolique
 - Biopsie ostéo-médullaire et NFS-P: recherche un envahissement médullaire
 - +/- si point d'appel clinique: **PL**, endoscopie digestive (MALT), scinti osseuse..
- Pour bilan pronostique / du terrain
 - Bilan inflammatoire: **VS-CRP** / fibrinogène
 - Marqueurs tumoraux: LDH - β2-microglobuline
 - Caryotype: sur biopsie ganglionnaire / cytogénétique
 - Sérologies: **VIH** (**A savoir !**) / **EBV** / **VHC-VHB** / HTLV-1 si lymphome T
 - BU: syndrome néphrotique
 - (IDR: anergie tuberculique de mauvais pronostic)
- Pour bilan pré-thérapeutique
 - Bilan pré-transfusionnel: Groupe sg / Rh / RAI
 - Bilan pré-chimiothérapie (cf [Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers\(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie\). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.](#))
 - **Rénal**: créatinine - urée - iono sg
 - **Cardiaque**: ECG - **ETT** (cf anthracycline)
 - **Respiratoire**: GDS - **EFR** (cf bléomycine)
 - **Cryoconservation** sperme/ovaires (**A savoir !**) / hCG si femme
 - !! Port-a-cath® : contre-indication formelle si syndrome cave supérieur

Evolution

Evolution naturelle

- !! Toujours fatale en l'absence de traitement
- **Objectif thérapeutique** = « **rémission complète** » (RC)
 - → normalisation clinique, biologique et morphologique > 6 mois

Classification de Ann-Arbor +++

Stade I	Atteinte d'un seul Gg ou aire ganglionnaire
Stade IIa	Atteinte > 2 Gg (n) du même côté du diaphragme
Stade IIb	Atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire (MO, poumon, foie...)!! si par contiguïté, classe E mais pas stade IV

- A: absence d'évolutivité
- **B**: évolutivité clinique
 - sueurs nocturnes
 - fièvre > 38°C depuis 1 semaine sans foyer
 - perte de poids > 10% en 6 mois (= dénutrition)
- E: atteinte viscérale par contiguïté
- S: atteinte splénique
- X: tumeur > 10cm ou rapport médiastin/thorax > 1/3

- Non consensuel: ajout d'un « **b** » si syndrome inflammatoire **biologique**

Facteurs pronostiques

- **Stade Ann-Arbor +++**
 - Si stade I/II: RC > 95% et survie à 10ans = 85%
 - Si stade III/IV : RC = 70% et survie à 10ans = 50%
- **Facteurs cliniques**
 - Terrain: **âge** > 60ans / performance status / sexe M / **VIH (+)**
 - Évolutivité et « **signes B** » (amaigrissement, sueurs, fièvre)
 - Mauvaise **réponse** au traitement (donc surtout pas de curage Gg initial: **A savoir !**)
- **Facteurs morphologiques**
 - Masse tumorale > 10cm
 - Rapport médiastino-thoracique > 1/3 (= médiastin « bulky »)

Traitement

Prise en charge

- Réunion de concertation pluri-disciplinaire (**RCP**)
- Proposition d'un programme personnalisé de soin (**PPS**)
- !! NPO cryoconservation si sujet jeune (**A savoir !**)

Tt

curatif

= chimiothérapie +/- radiothérapie

- **Stades localisés sus-diaphragmatiques (Ann Arbor I/II)**
 - **Polychimiothérapie ABVD**
 - Adriamycine / Bléomycine / Vinblastine / Dacarbazine (alkylant)
 - !! Prise en charge des complications de la chimiothérapie (cf [Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers\(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie\)](#)). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.)
 - **Radiothérapie locale**
 - concomitante / sur zones envahies
- **Stades étendus (Ann Arbor III/IV)**
 - Chimiothérapie exclusive sans radiothérapie locale : BEACOPP
 - Si résistance ou rechute :
 - Anticorps anti CD30 : Brentuximab
 - intensification par autogreffe voire allogreffe

Mesures associées

(cf [item 142](#))

- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge psychologique: soutien
- Prise en charge sociale: **100% (ALD)**
- Prise en charge palliative

Surveillance

- **Clinique:** palpation des aires ganglionnaires, AEG, tolérance du Tt
- **Paraclinique:** imagerie (**PET**) +/- biopsie si suspicion de récurrence / NFS pour tolérance
- Long terme : Guérison importante surtout dans les formes localisées, mais toxicité au long terme importante à 20 ans : Leucémies secondaires, cancers solides, atteintes cardio-vasculaires ...

Synthèse pour questions fermées

Quel est le lymphome le plus fréquent ?

- Lymphome non hodgkinien B à grandes cellules

1 examen pour faire le diagnostic de lymphome non hodgkinien ?

- Biopsie ganglionnaire avec examen anatomopathologique

5 critères du score IPI en cas de lymphomes agressifs ?

- Age > 60 ans
- Stade disséminé (III-IV)
- ECOG >1
- Localisations extra ganglionnaires > 1
- LDH > N (mauvais pronostic si présents)

1 sérologie à ne jamais oublier en cas de découverte de lymphome ?

- Sérologie VIH

3 éléments du traitement d'un syndrome cave supérieur ?

- Oxygène
- Corticothérapie
- Anticoagulation