

LYMPHOME B PRIMITIF DU MEDIASTIN

AISSAOUI L- AYADI A

OBSERVATION

Melle SC âgée de 24 ans

ATCD : RAS

HDM : depuis 3 mois , douleur thoracique droite, toux sèche et
dyspnée d'effort

Examen :

PS : 0

Sd cave supérieur

Aires ganglionnaires libres

Déformation de l'hémithorax droit

Auscultation : Sd pleurétique droit

Pas de viscéromégalie

OBSERVATION

Biologie :

NFS : anémie inflammatoire à 10,6g/dl

LDH : 3010UI/l

Morphologie :

- Rx thorax : opacité de tonalité hydrique dont le bord interne se confond avec la silhouette cardiaque associée à un épanchement pleural droit
- TDM thoracique : Masse médiastinale infiltrante mesurant 13x10x12cm associée à des localisations parenchymateuses lobaires supérieures droites et à un épanchement péricardique antérieur.

OBSERVATION

* **Biopsie de la masse : conclut à un lymphome B à grandes cellules sclérosant du médiastin**

* **Bilan d'extension :**

- **Echo abdominale : Normale**

- **BOM : Normale**

- **PL : Normale**

OBSERVATION

Total :

LMNH à grandes cellules B sclérosant du médiastin

Stade IV pulmonaire avec un score IPI : 2

(LDH > 1 N)

Décision thérapeutique :

LNH 2002 groupe 2B :

4 R-ACVBP + 2MTX + ACSP.

OBSERVATION

Traitement

* Induction

4 R –ACVBP : 22-12-2006 → 08/02/06

- Évaluation après 4 cures : régression de la masse médiastinale antérieure de 80 %
- Recueil de $2,87 \times 10^6$ CD34/Kg

* Consolidation par 2 cures MTX : 10-3-06 → 24-03-06

Évaluation (Avril 2006) : régression de la masse médiastinale de 96,5%

OBSERVATION

* Conditionnement selon le protocole BEAM : 26-4-06

* Autogreffe : 03-05-06

- Évaluation : en Juillet 06

. Persistance d'une petite coulée tissulaire médiastinale antérieure et supérieure dont la taille est superposable à celle de l'examen précédent

. Petit infiltrat apical droit d'aspect inchangé par rapport à l'examen précédent

* RT : 42 Gy sur le médiastin

20 Gy sur les lésions pulmonaires

INTRODUCTION

Lymphome B primitif du médiastin (LBPM)

- Décrit depuis les années 80
- 1994 classification REAL , une entité distincte de lymphome B à grandes cellules (3 à 7 %)
- Femme jeune 30-40 ans
- Clinique :
 - . Symptomatoologie respiratoire
 - . Sd cave supérieur (50 %)
- Morphologique :
 - . Bulky \geq 10cm fréquent
 - . Infiltration locale : plèvre, poumon , paroi thoracique et péricarde

TRAITEMENT

Schéma thérapeutique n'est pas bien connu :
comparaisons historiques

Facteurs pronostiques :

- **IPI : Divergence des idées**
- **Certaines études :**
 - . **Atteinte pleurale ou péricardique**
 - . **Mauvais PS**
 - . **LDH > 2 N**

TRAITEMENT

Etudes rétrospectives

* Induction : Doxorubicine

- . CHOP
- . 2^{ème}- 3^{ème} génération : poMACE cytaBOM , MACOP-B, VACOP
- . LNH
- . +/- Anti CD20

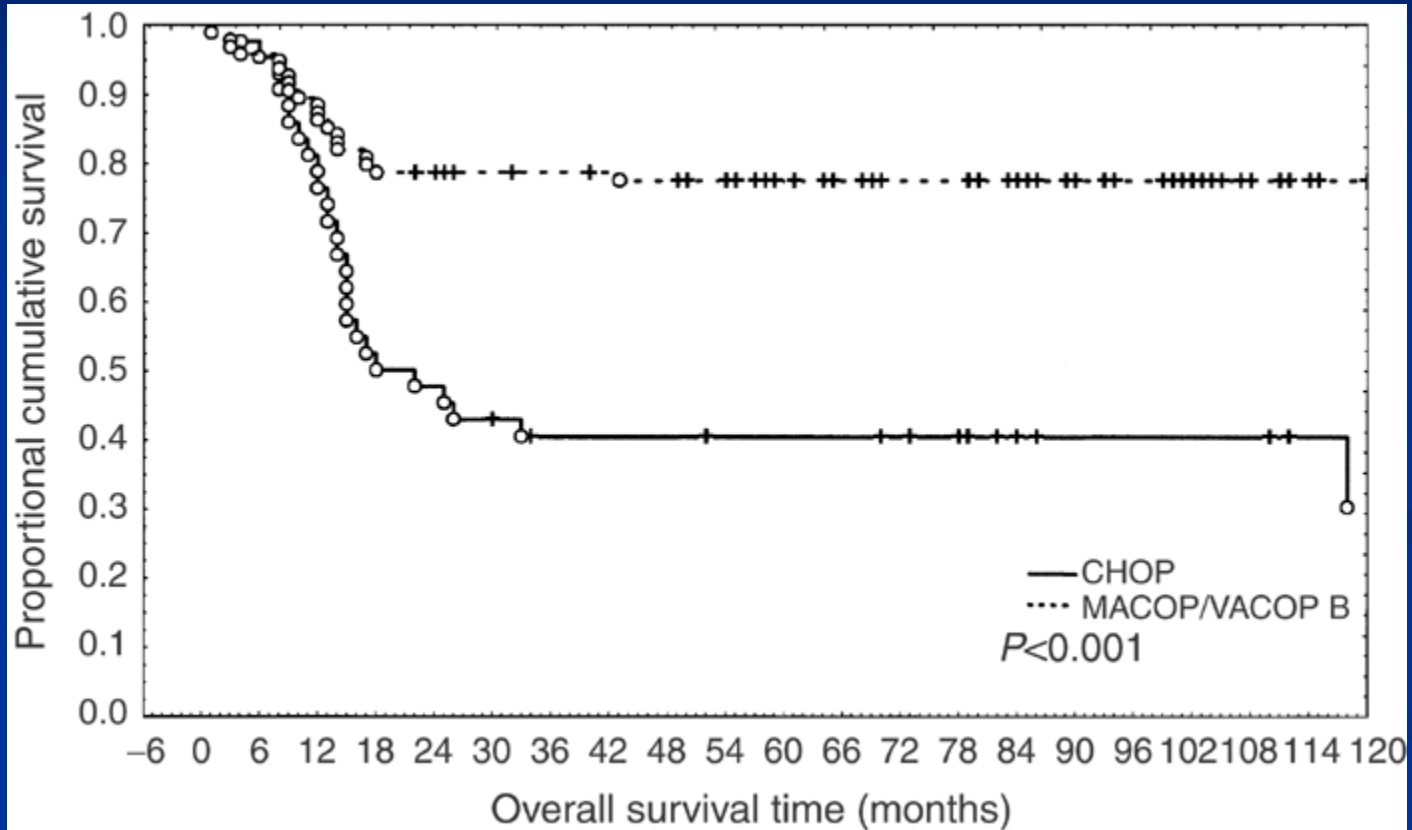
* Consolidation

- Radiothérapie
- Autogreffe de CSP

INDUCTION

CHOP/3^{ème} génération

Auteurs	N		CHOP		3 ^{ème} géné
Todeschini	138	RC	51 %	p < 0,001	80 %
		EFS	39,5 %	p < 0,0001	75,7 %
Zinzani	382	RC	49 %		51%
		PFS 10ans	35 %	p = 0,0001	67 %
		SG 10 ans	44 %	p = 0, 0003	71 %
Lazzarino	31	RC	36,4 %		63,5 %
Andreopoulou	20	RC	36 %		64 %
Savage	153	SG 5ans	71%	p= 0,016	87%



Todeschini Br J Cancer 2004 ; 26 : 90 : 372-6

INDUCTION

CHOP/3ème génération

- Fischer

- Hamlin (1980-1999)

→ pas de différence : réponse –survie

INDUCTION

CHOP-3ème génération / LNH 15

Auteurs		CHOP/CHOP Like		LNH15
	RC	59 %		88 %
Hamlin	SG	50 %	p < 0,0001	85%
	EFS	35 %	p = 0,0012	60 %

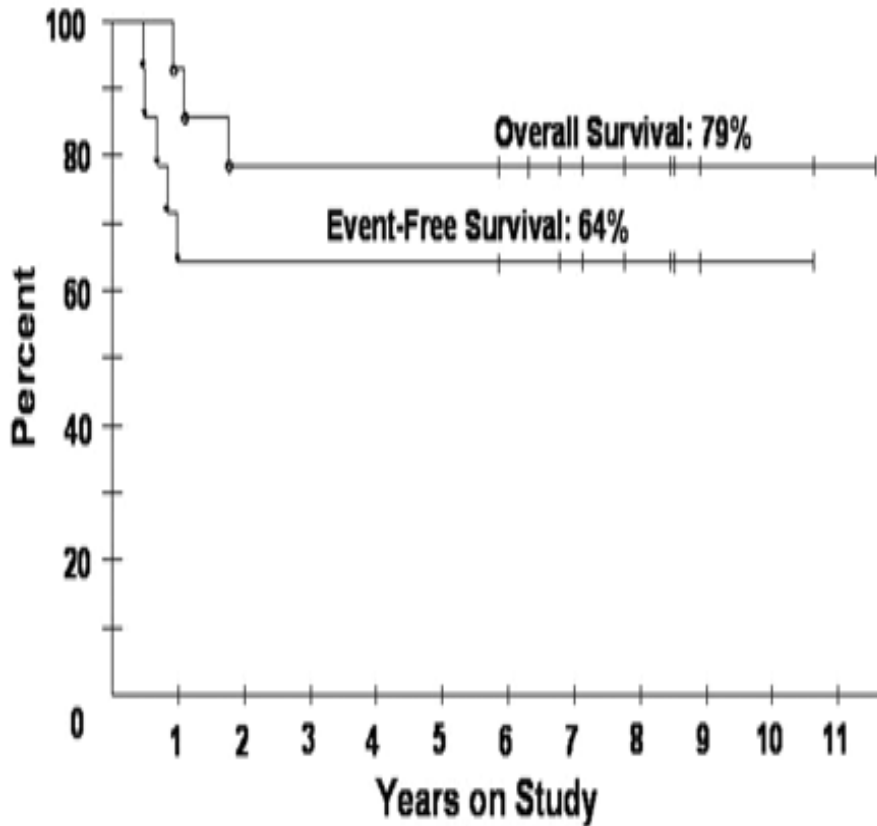
INDUCTION

Anti CD20

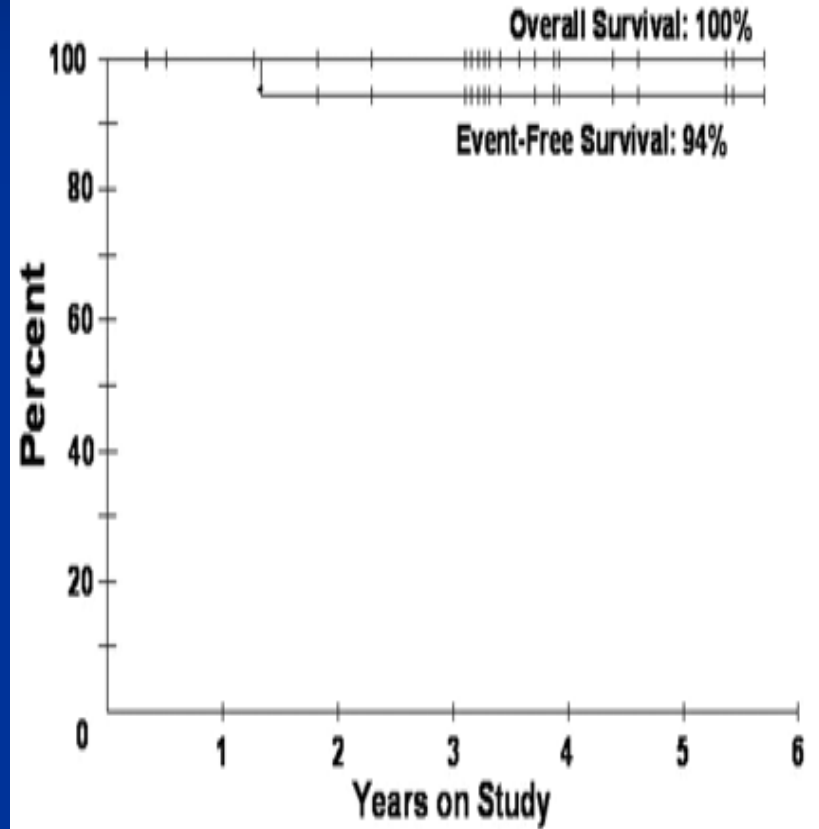
Dunleavy et al du NCI (ASH 2005)

	N	EFS	SG
DA-EPOCH	14	64%	3
DA-EPOCH-R	22	94 %	2
p	-	0,036	0,1

DA-EPOCH



DA-EPOCH-Rituximab



CONSOLIDATION

Radiothérapie

- Évaluation de la masse résiduelle : difficile
- Faible corrélation : taille - risque de rechute
- Nature de la masse résiduelle: tissus fibreux / tumoral !!!
- Toxicité à long terme : maladies cardio-vasculaires

K.secondaires

→ *Discutée*

CONSOLIDATION

Radiothérapie

* Savage : 1998 RT (30-36Gy)+ CT systématique

	CT	CT+ RT	p
PFS (5 ans)	62 %	74 %	0,09
SG	69 %	78 %	0,14

* Haioun et al (1987), Cazals et al (1996), Hamlin et al (2005)

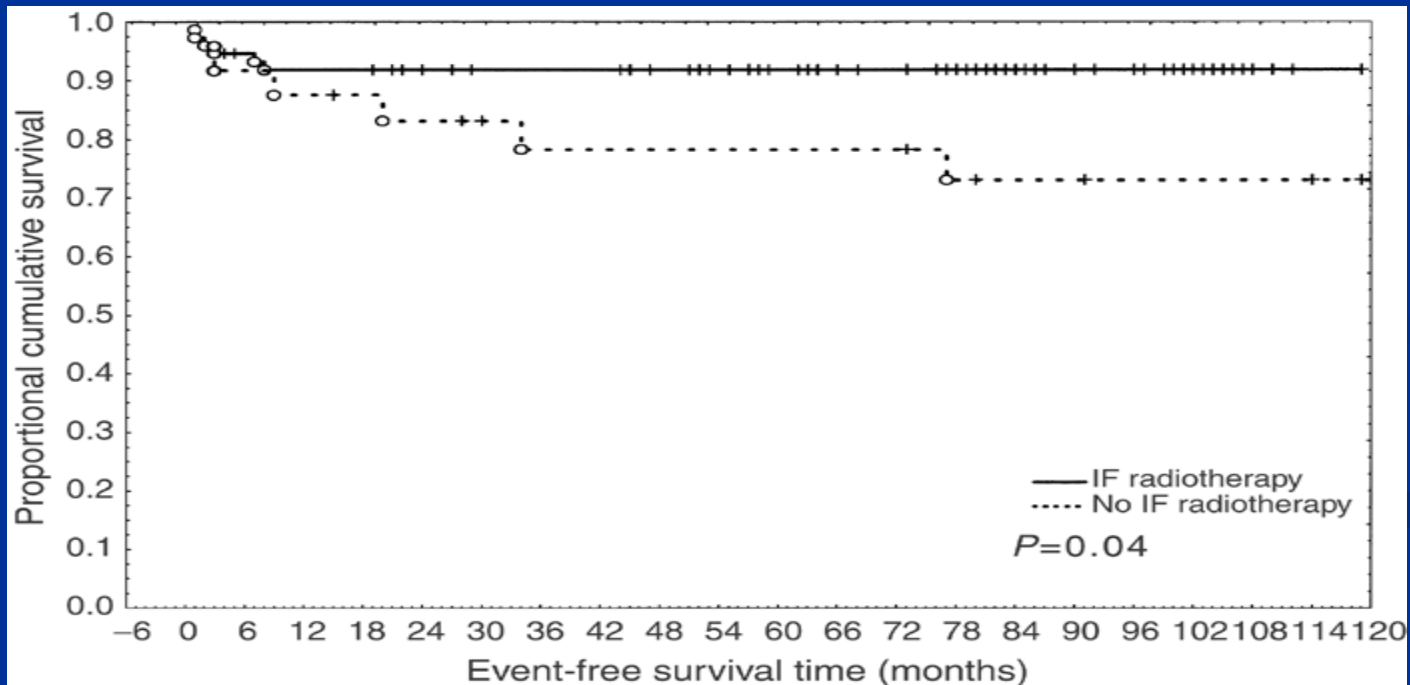
→ Pas d'intérêt à la RT

CONSOLIDATION

Radiothérapie

Todeschini (2004) : RT → RC ou NCR (>90 %)

	RT	Sans RT	p
EFS	92 %	72 %	0,04



CONSOLIDATION

Radiothérapie

Zinzani 2001 : 89 patients CT (3^{ème} génération) + RT systématique (30-36 Gy)

	RC	RP	NR	RC+RP
Avant CT	26 %	66 %	8 %	92 %
Après CT	88 %	4 %	8 %	92 %

SG à 9 ans : 86 %

RFS : 91 %

CONSOLIDATION

Radiothérapie

Outil :

- ↑ taux de RC
- Renforcer l'existence d'une RC

CONSOLIDATION

Autogreffe de CSP

- Protocoles : IPI
 - . RIE
 - . HR
- Échec ou rechute

CONSOLIDATION

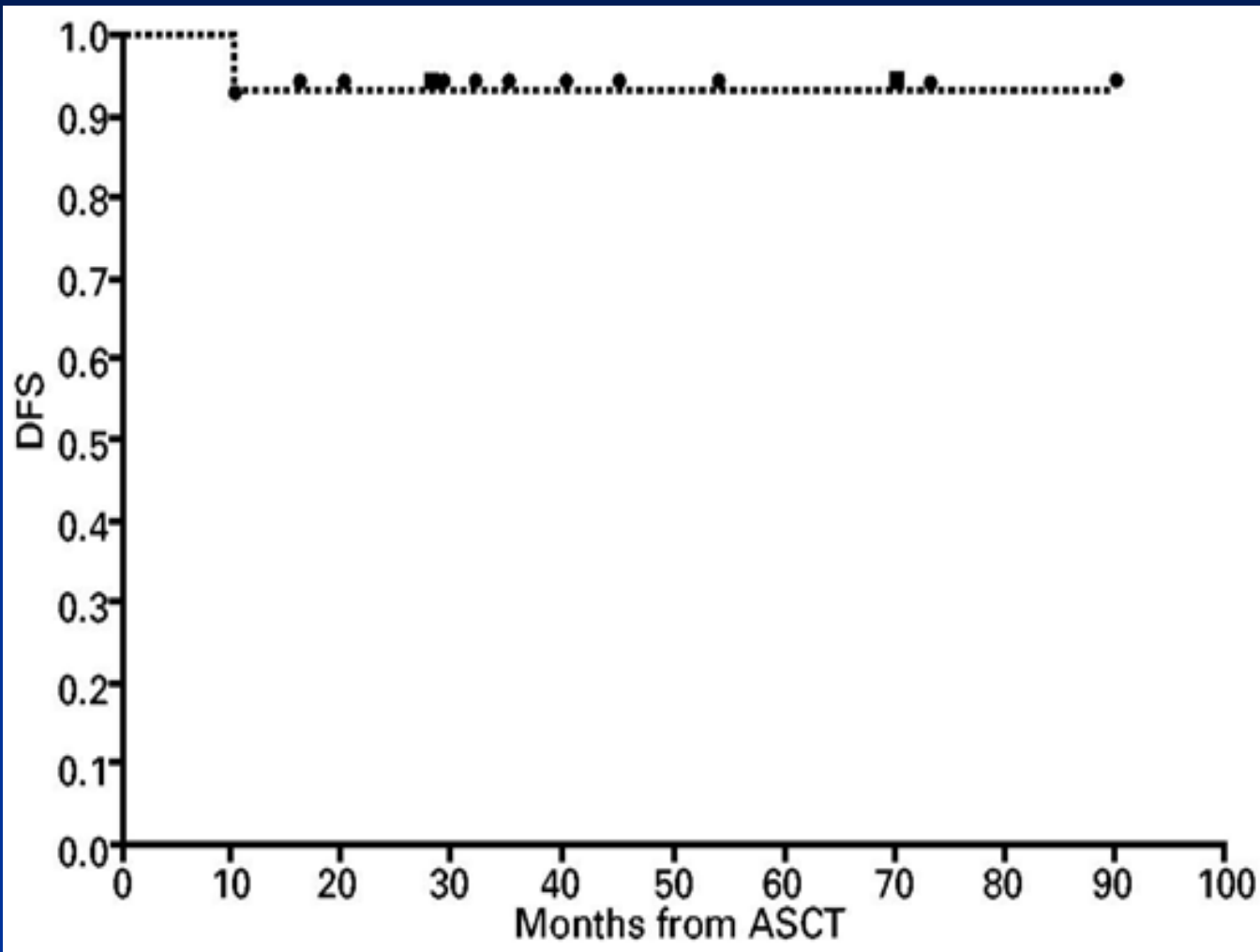
Autogreffe de CSP

Cairolì 2002 : 15 patients RIE et HR

Traitement : VACOP-B suivi d'une auto CSP

	RC	RP	Réfractaire
VACOP-13	5	7	3
Intensification	7	6	2
Auto CSP	14	1	0

DFS 35 mois : 93 %



Cairolì R BMT 2002 ; 26 : 473-77

CONSOLIDATION

Autogreffe de CSP

	N	SG	DFS (5ans)
Nademan et al (1997)	13	92 % (42 mois)	-
Sehn et al (1991)	35	-	83 % RC 58 % réfractaire 27 % rechute

ALLOGREFFE DE MO

- N'est pas recommandée : TRM ↑↑
- Expérience limitée du MD Anderson (résultats non publiés)

7 malades réfractaires :

. 5 DC: 4TRC et 1 par la maladie

. 2 RC : durable

DISCUSSION

Patiente : RC à 96,5% avec masse résiduelle à la TDM

- Intérêt de l'anti CD20 en induction ?

- Indication de l'autogreffe ?

. Tissus fibreux ou tumoral ?

→ Doute RT indiquée ?

→ Dose ? 42 Gy

CONCLUSION

LBPM entité clinico-pathologique distincte

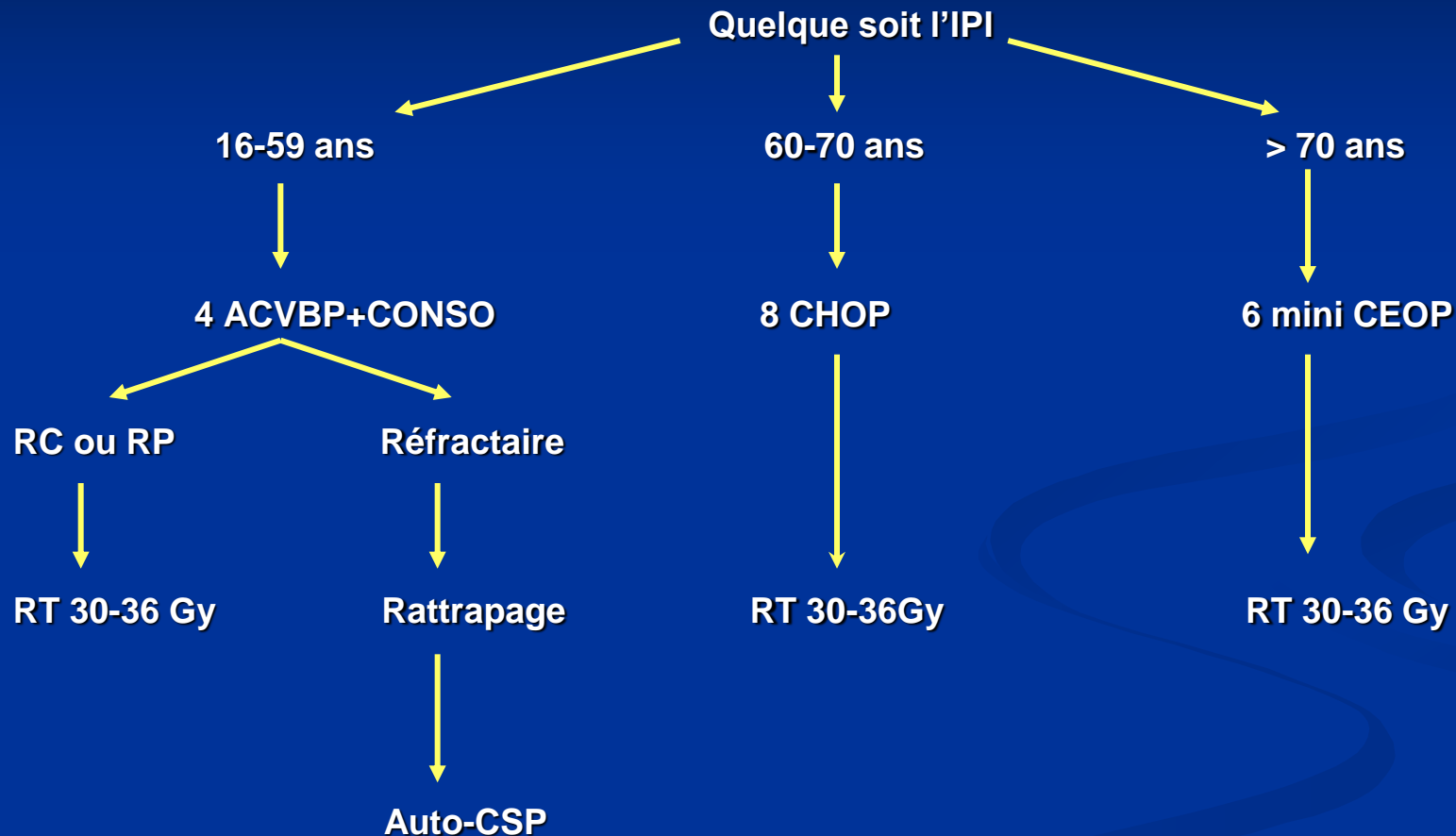
Traitement non codifié :

- Comparaisons historiques :

- . Protocoles dose - dense et dose-intensité plus efficaces que le CHOP ?**
- . Association anti-CD20 en induction pourrait améliorer la SG ?**
- . RT en consolidation améliorerait -elle la réponse?**
- . Place de l'auto-greffe de CSP?**

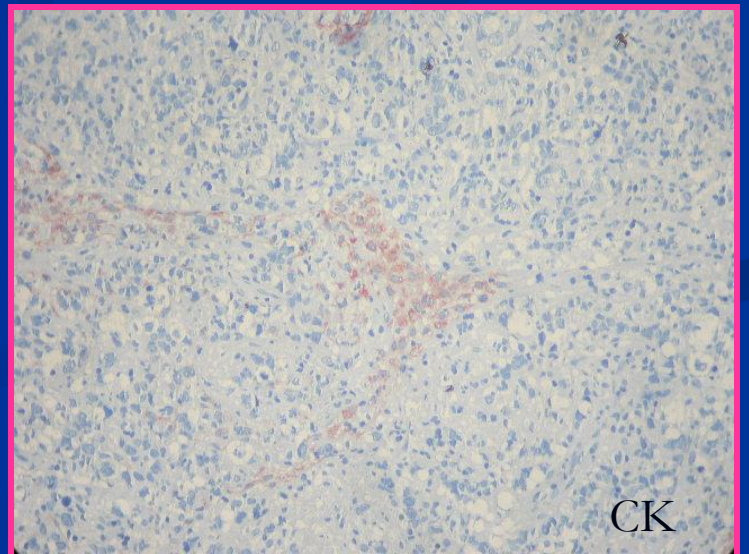
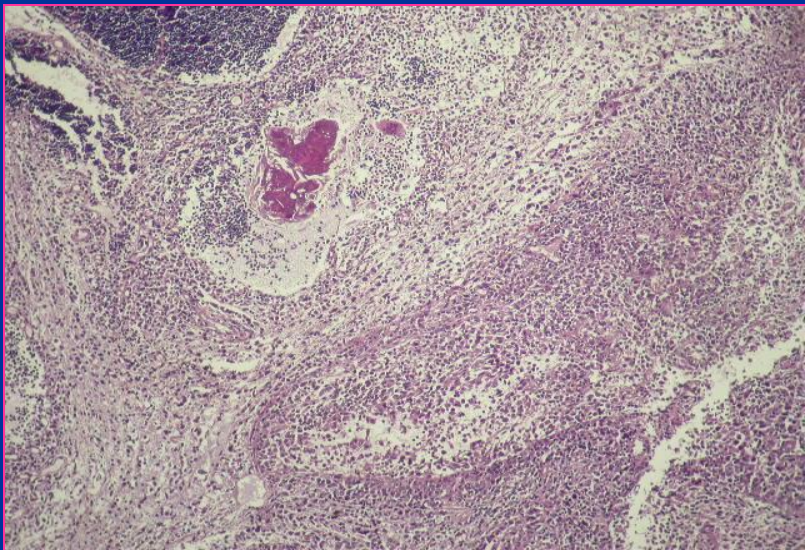
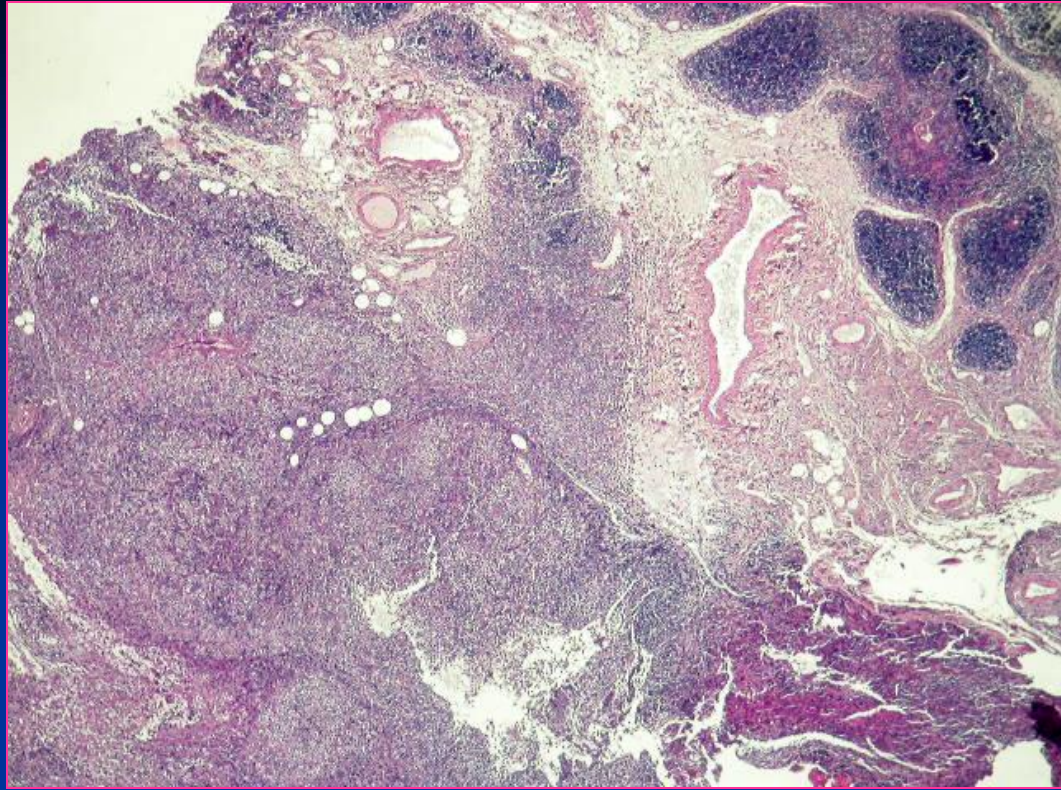
➔ intérêt des ESSAIS CLINIQUES

PROPOSITION D'UN PROTOCOLE

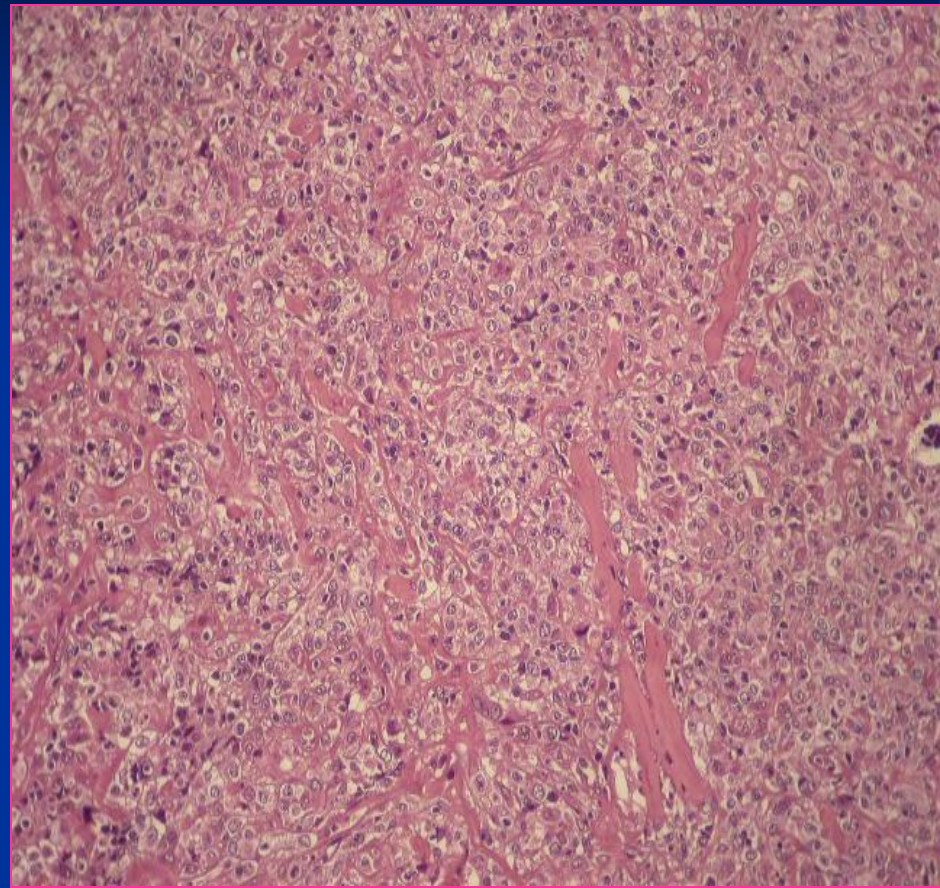
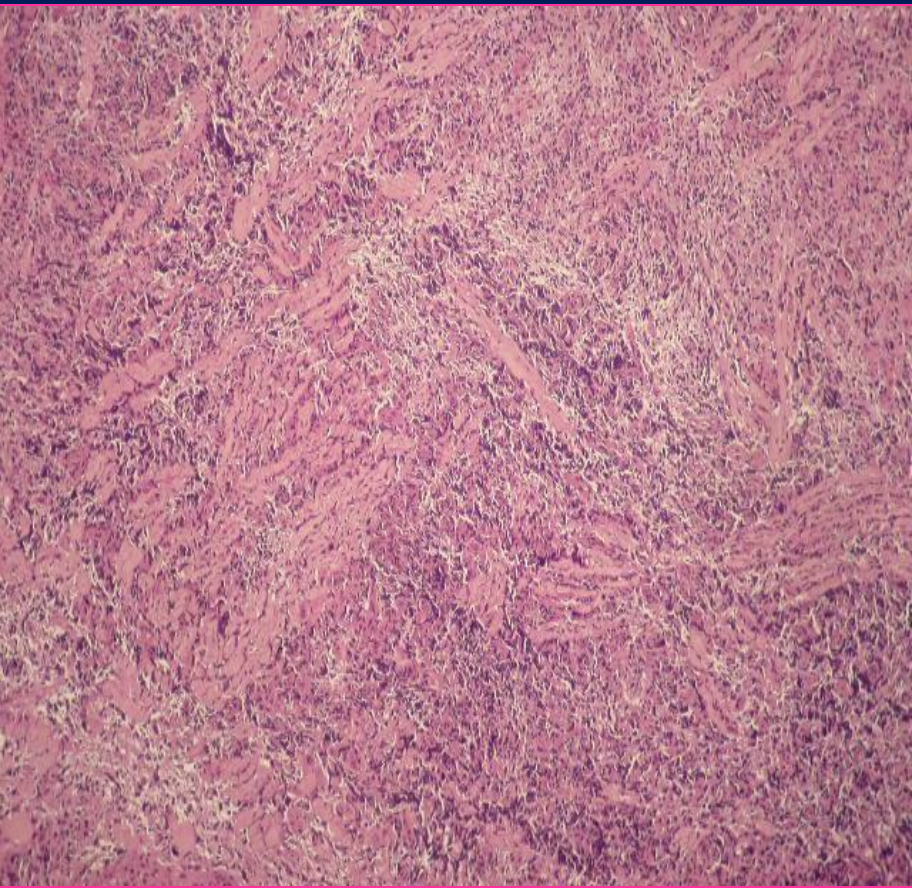


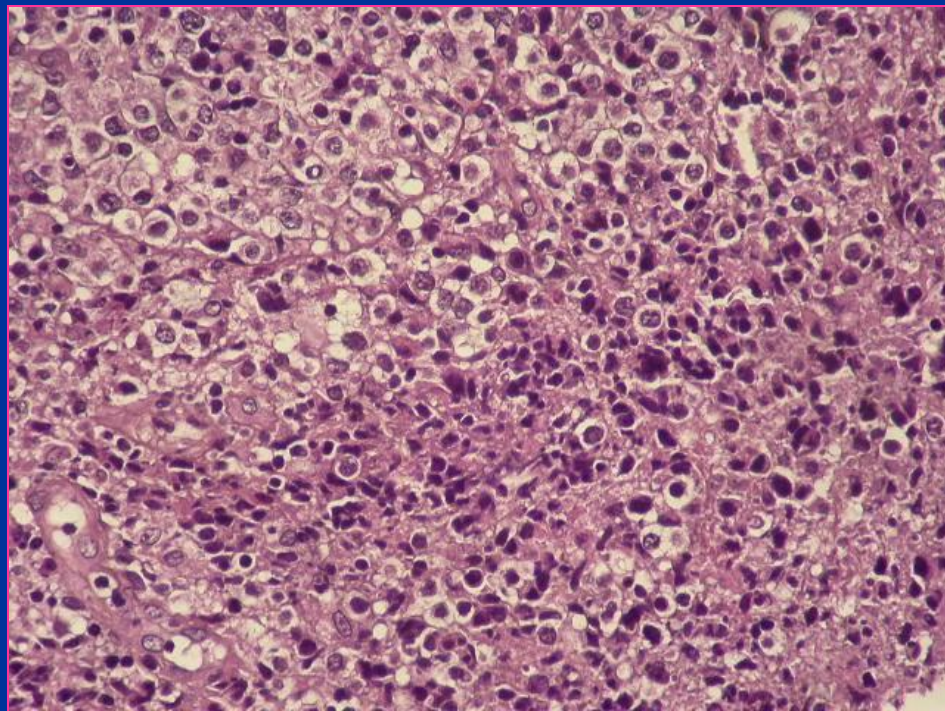
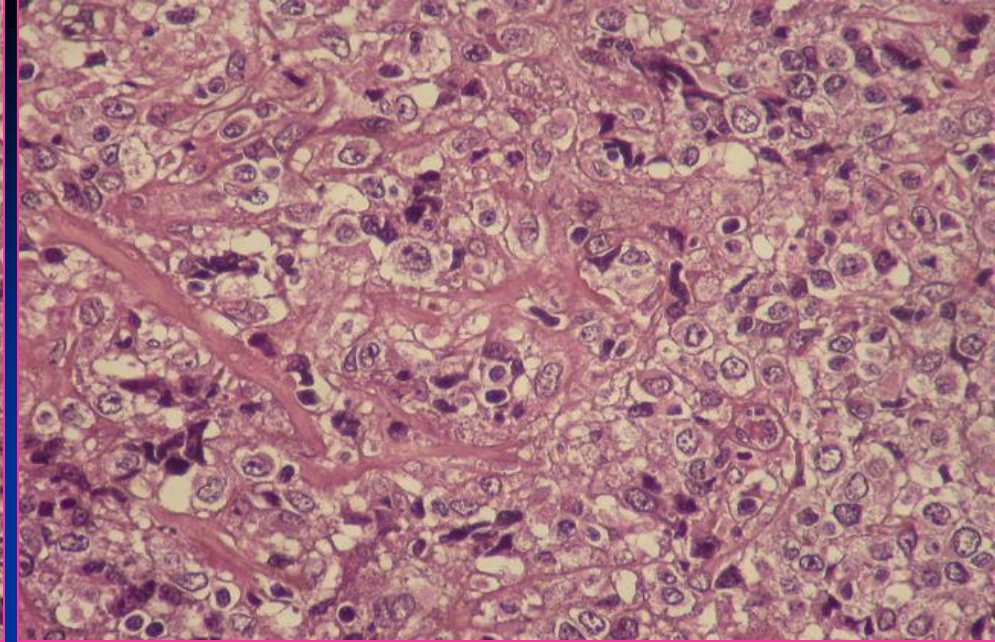
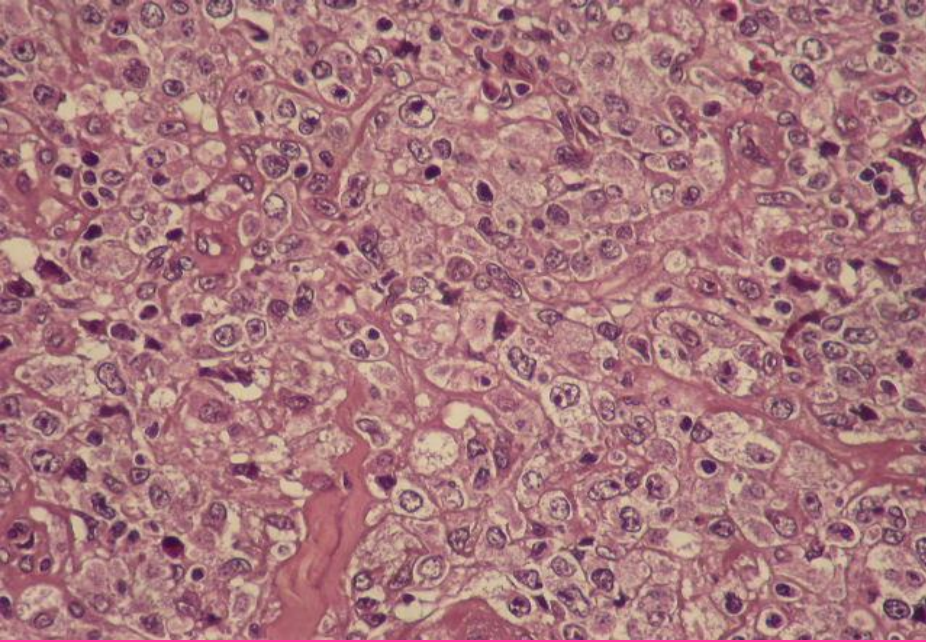
Cas n°12

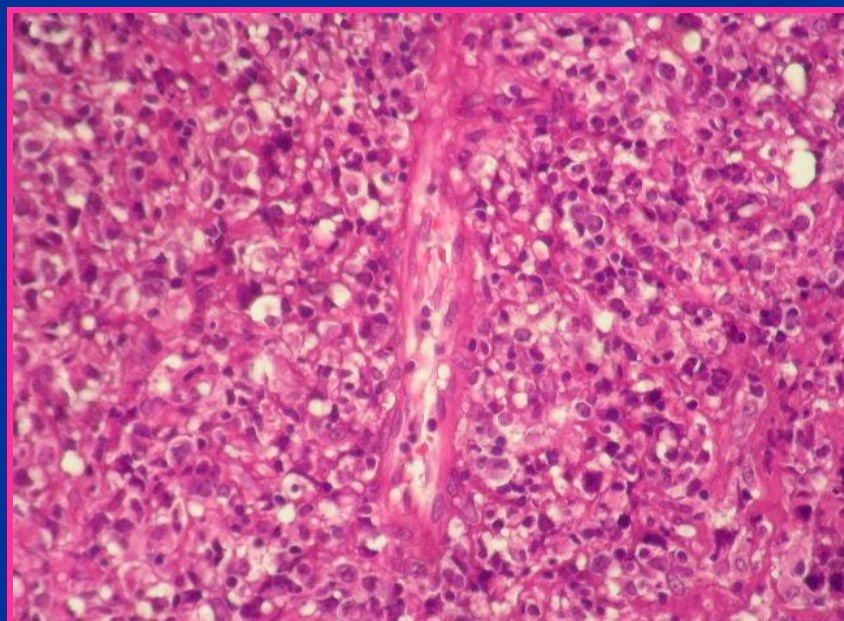
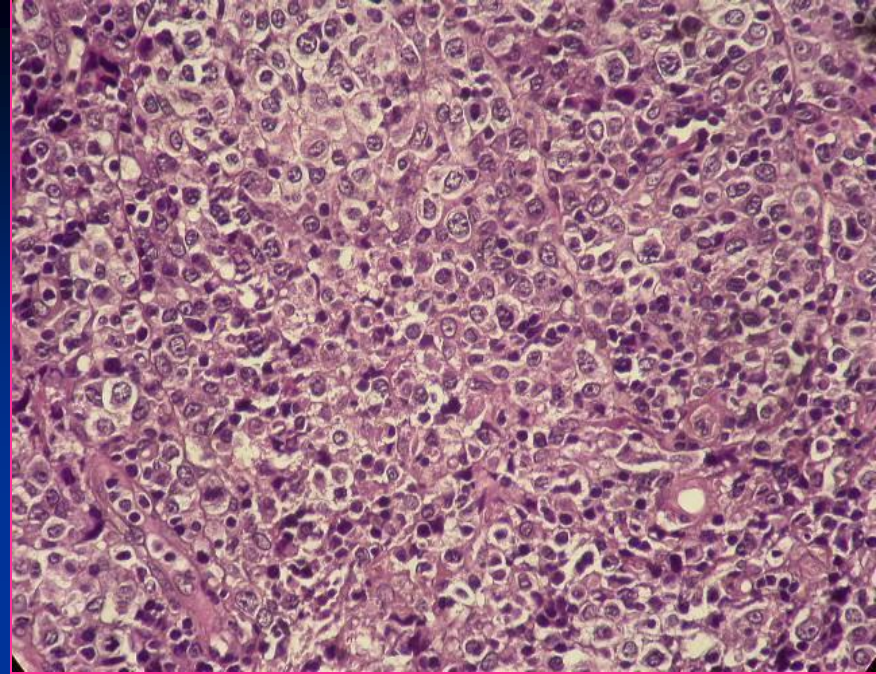
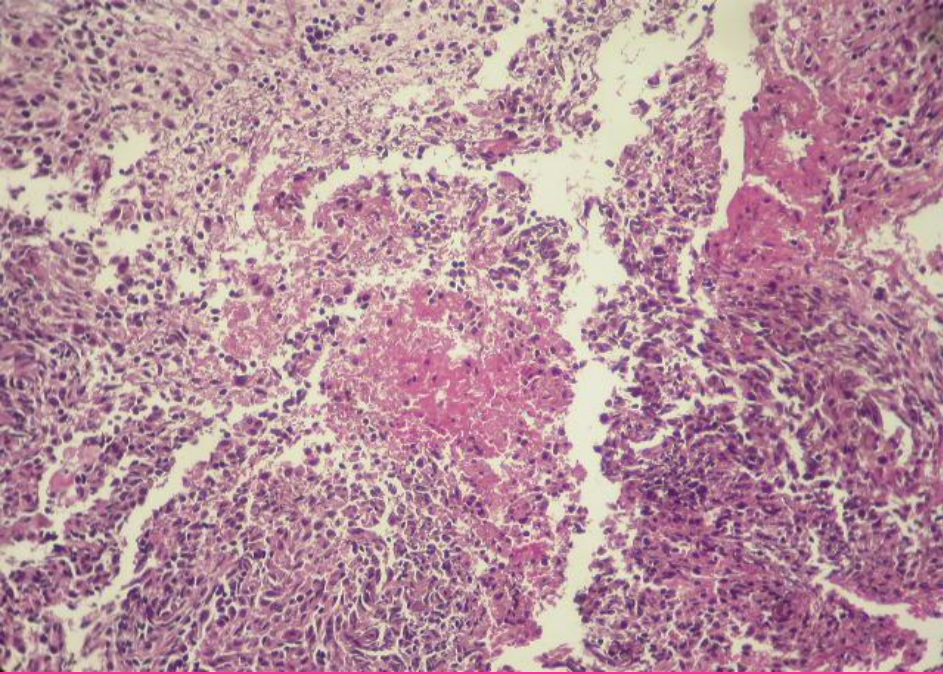
- Biopsie sous médiastinostomie
- 4 petits fragments
- Examen extemporané : processus lymphomateux
- Histologie

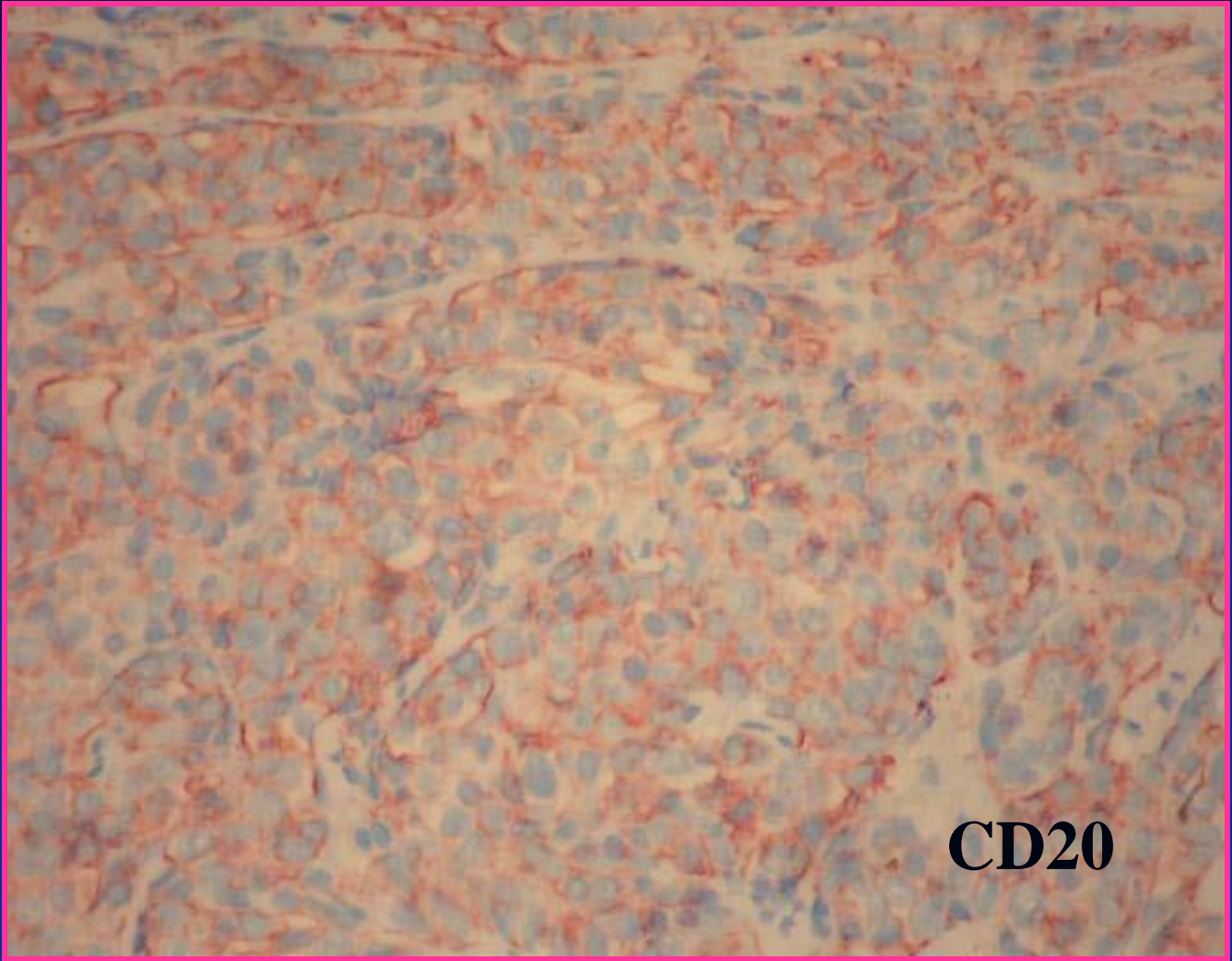


CK







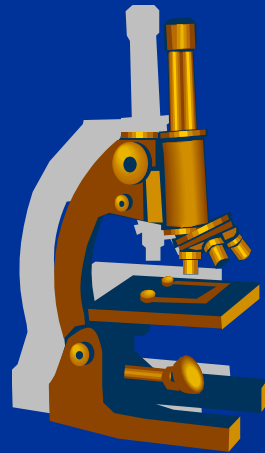


CD20

DIAGNOSTIC PROPOSE

Lymphome diffus à grandes cellules B du médiastin avec sclérose

DISCUSSION



Lymphome primitif du médiastin

- Tumeur principale limitée au médiastin
(± extension aux gg de drainage et organes adjacents)
- Rare: 6-10 %
- Enfant : lymphome lymphoblastique
- Adulte : lymphome à grandes cellules B avec sclérose (LGCB)

Lymphome à grandes cellules B avec sclérose

- Entité anatomo-clinique distincte, rare et particulière (2,4% de tous les lymphomes malins non Hodgkiniens).
- Médiastin souvent antéro-supérieur
- A partir des cellules B de la médullaire thymique.

Lymphome à grandes cellules B avec sclérose

- OMS : Variante des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB).
- Particularités :
 - * Cliniques
 - * Histologiques
 - * Génotypiques
 - * Immunophénotypiques.

Particularités cliniques

- Adulte jeune (*âge moyen: 37 vs 64 ans*)
- Prédominance féminine (*sex ratio: 1/2 vs 1,2/1*)
- **EBV** : pas de rôle.
- Tableau clinique souvent bruyant :
 - ✓ Sd cave supérieur
 - ✓ Sd de masse médiastinale (épanchements pleuraux et péricardiques)
 - ✓ Sd respiratoire (toux, dyspnée, douleurs thoraciques) et parfois signes généraux.

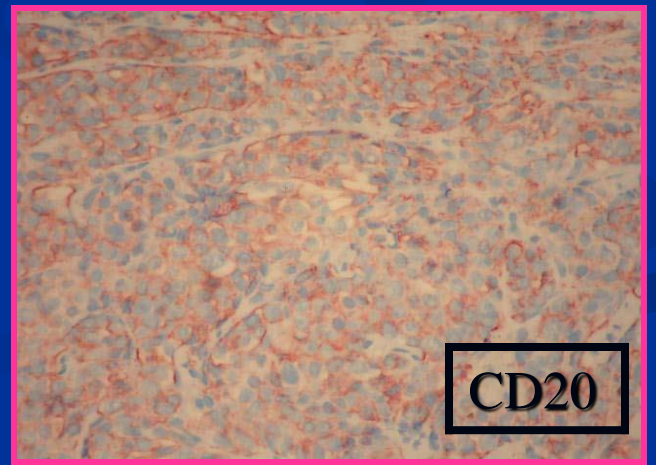
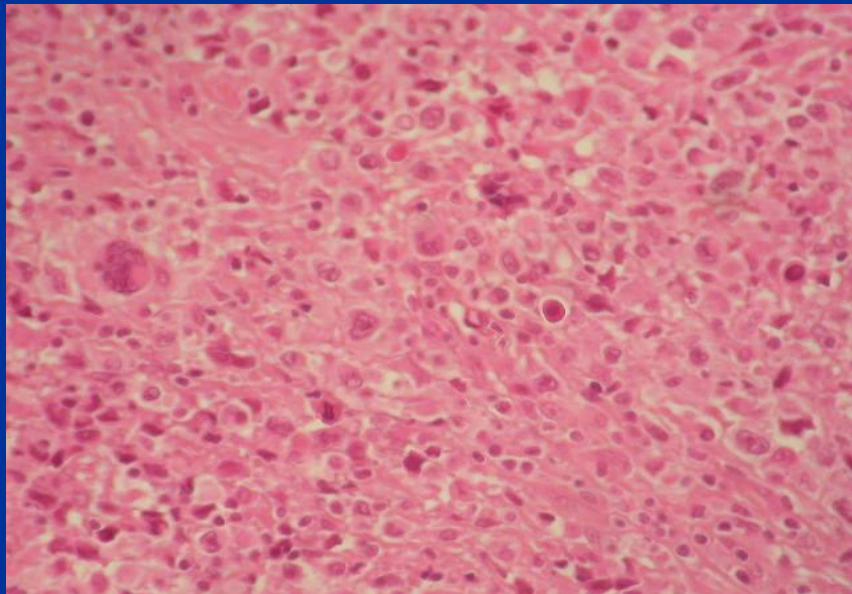
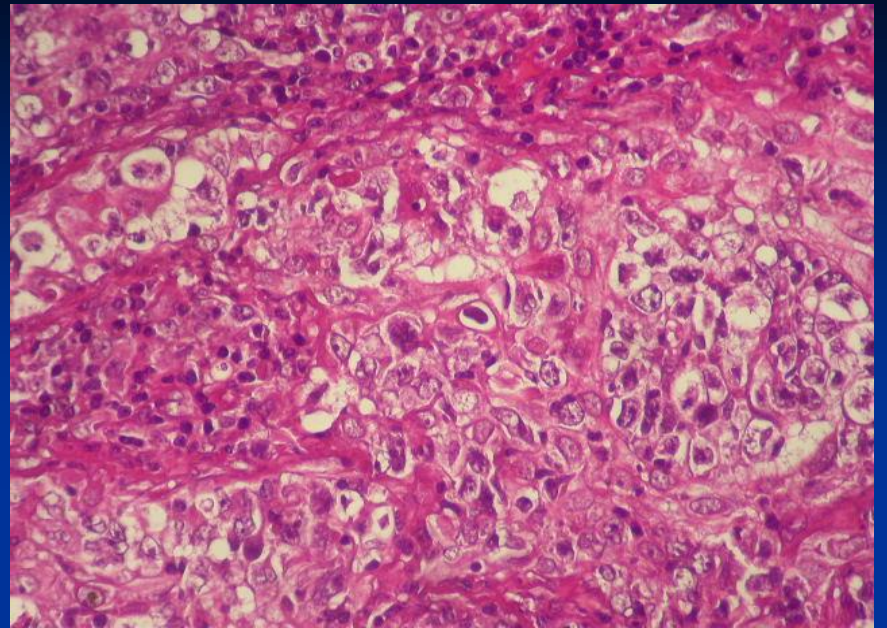
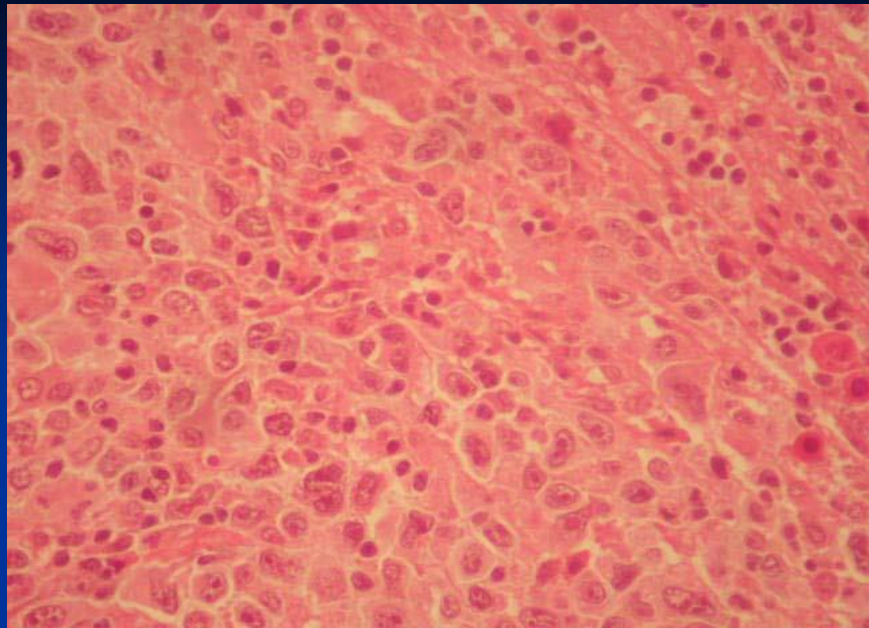
Particularités cliniques

- Tumeur souvent volumineuse (>10 cm)
- Extension aux organes de voisinage
- Métastases inhabituelles (rein, foie, surrénales, peau, cerveau...)
- Stade I ou II au moment du diagnostic dans 66% des cas
- Biopsie médullaire rarement envahie

Particularités histologiques

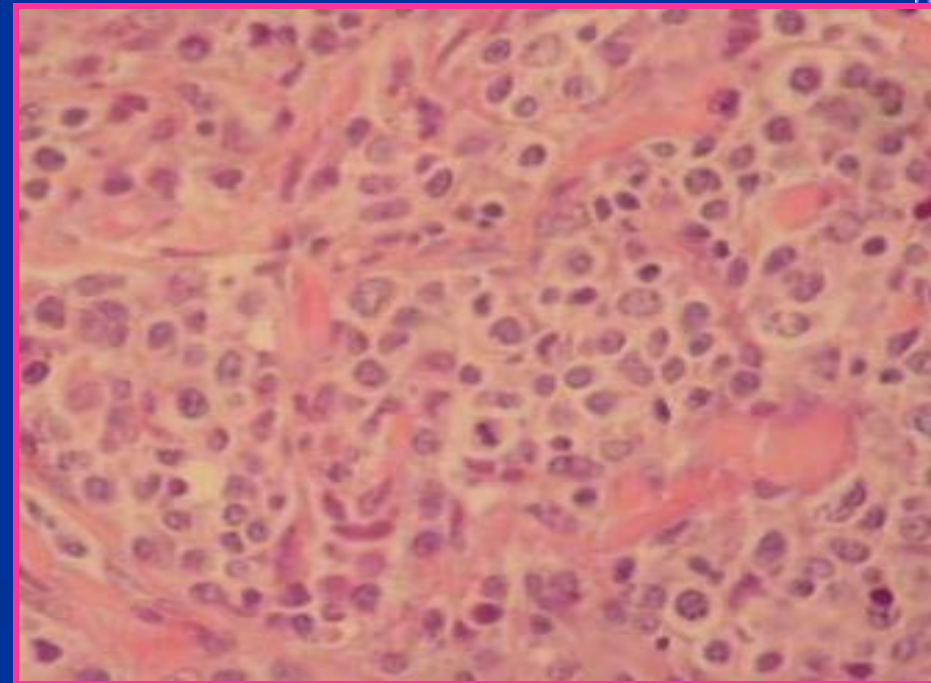
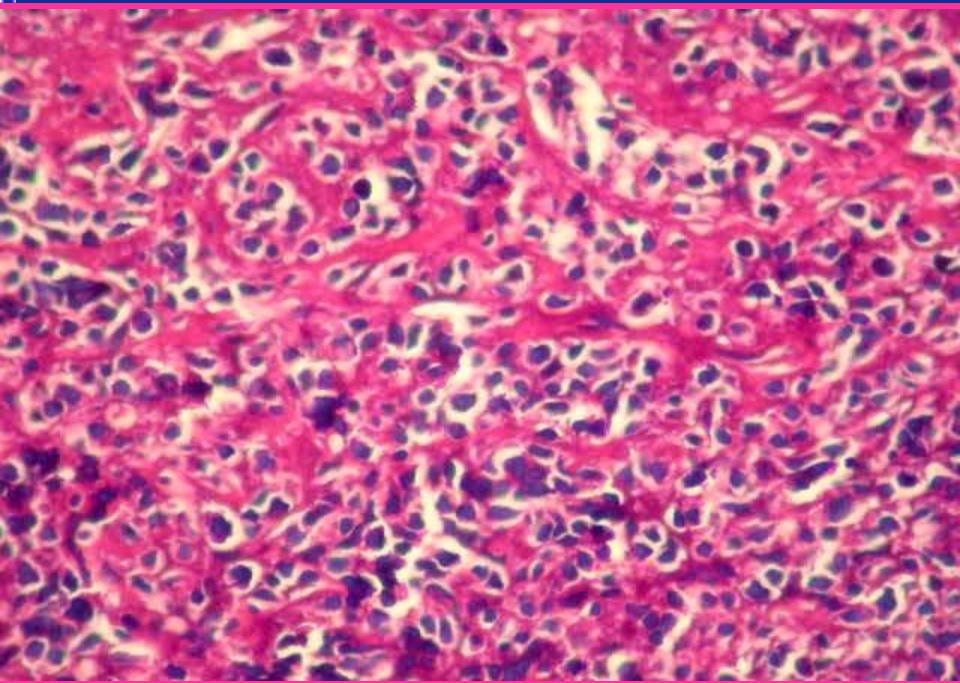
■ Les cellules tumorales :

- * Cellules de taille moyenne à grande, à cytoplasme amphophile et à noyaux ronds ou multilobés
- * Aspect clair des cellules (40% des cas).
- * Cellules pléomorphes, "bizarres", sternbergoïdes



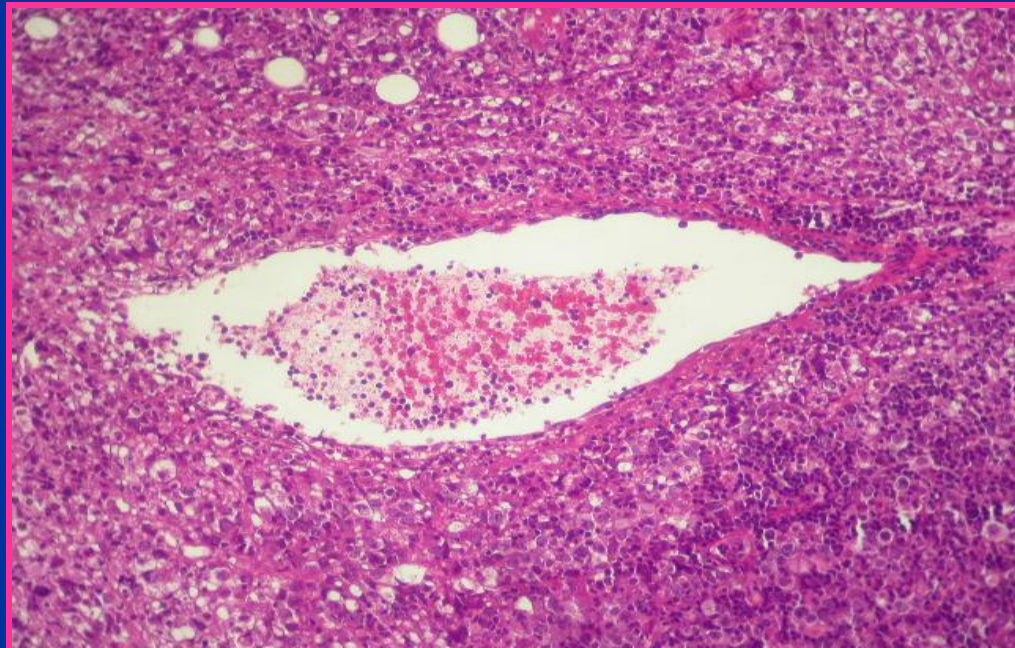
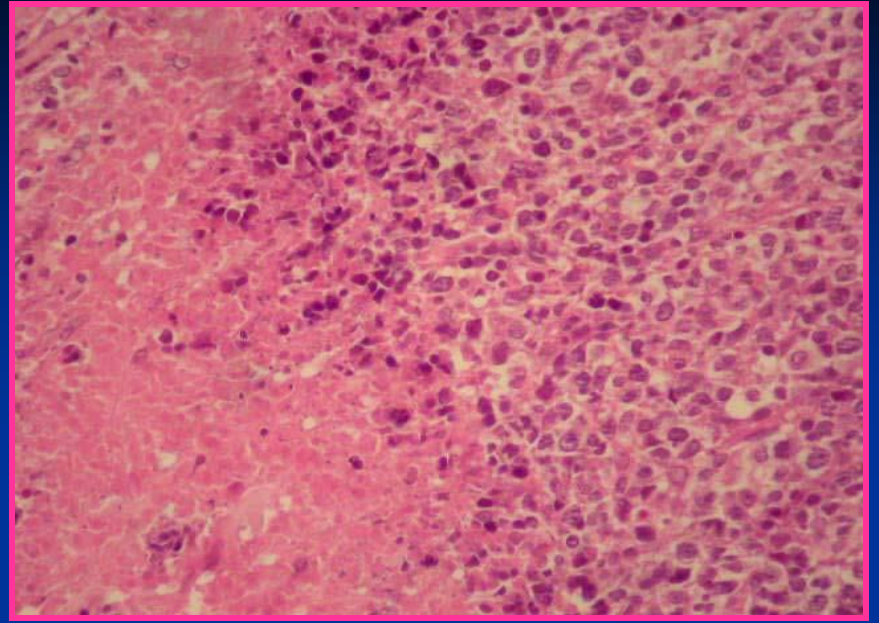
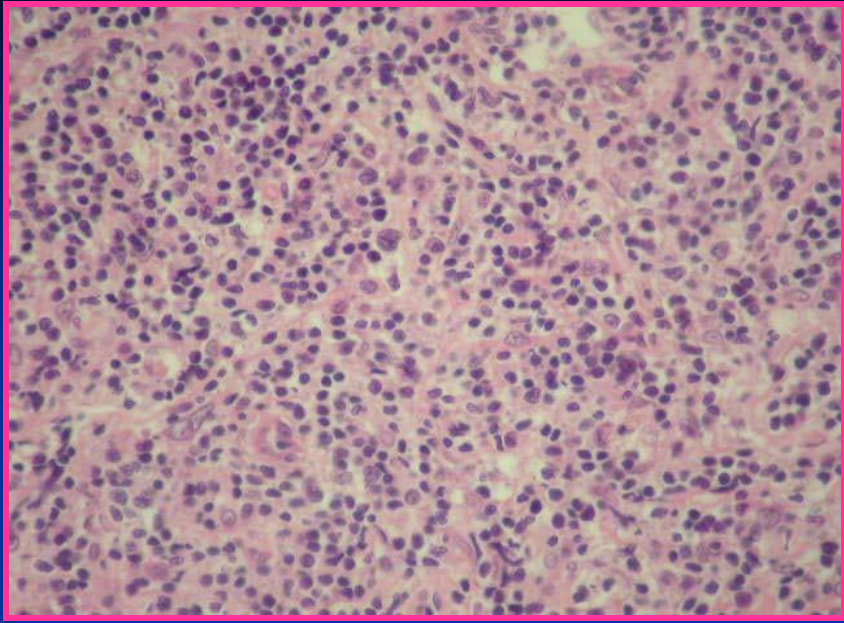
Particularités histologiques

- Fibrose quasi-constante : pénicillée, lobulée, mutilante ou mixte, jamais annulaire



Particularités histologiques

- Granulome inflammatoire réactionnel
- Nécrose
- Angiotropisme (5 à 10% des cas).
- Reliquats thymiques



Particularités immunohistochimiques

- Comme le DLBCL : **CD20+**, **CD79a+**, **Mib** (80%)
- Rarement **Bcl6+** et **CD10+**.
- Souvent **CD30+** (70%).
- **CD23+** (70% dans certaines séries) \Rightarrow suggérant que la majorité des cas surviennent à partir des cellules dendritiques B activées du thymus.

Particularités génétiques

- Réarrangement des gènes des chaînes des Ig
- Anomalie chromosome 9p correspondant à Janus kinase (JAK)2 : 75% des cas (rarement LDGCB et hodgkin)
- Anomalie chromosome 2p correspondant à c-Rel.
- **Bcl6** rarement réarrangé (4 à 6%) contrairement aux LDGCB (35%).
- Absence de réarrangement de **Bcl2** (20 à 30% dans les LDGCB).
- Surexpression du gène **MAL** +++ (rare dans les LDGCB).
- Pertes chromosomiques : 1p13.2 et 17p12
- Expression de TP73L

Mediastinal grey zone lymphomas

- Récemment, identification mécanismes pathogéniques communs entre LGCB primitif du médiastin et Hodgkin \Rightarrow existence de Formes frontières (petit nombre de lymphomes de la zone grise du médiastin)
- Aspects cliniques, histologiques et immunohistochimiques intermédiaires entre LGCB primitif du médiastin et LH classique scléronodulaire (sujet jeune, fibrose abondante, ...)
- Profil génotypique similaire : absence d'expression des Ig, expression des récepteurs de l'IL13
- Aberrations génomiques communes : 2p (REL oncogène) et 9p (JAK2)

Mediastinal grey zone lymphomas

- Certains représentent une véritable transition biologique entre HD et LGCB
- D'autres, malgré les similitudes morphologiques et immunophénotypiques sont biologiquement différents
- Morphologie proche MAIS différences physiopath, comportement clinique, évolutif et traitement

Lymphome à grandes cellules B (Hôpital A.Mami)

- 25 cas (2000-2005)
- Age moyen: 33 ans (15 → 81 ans)
- Sex ratio: 8 hommes/17 femmes
- Symptomatologie clinique:
 - *Syndrome respiratoire: 20 cas
 - *Syndrome de la VCS: 13 cas
 - *Signes généraux: 10 cas

Lymphome à grandes cellules B (Hôpital A.Mami)

- 11 médiastinostomies
- 9 médiastinoscopies
- 3 biopsies d'un ganglion susclaviculaire
- 3 biopsies écho-guidée

Lymphome à grandes cellules B (Hôpital A.Mami)

- Sclérose: 25/25
- Cellules claires+cellules centroblastiques: 17
(avec rares cellules Sternbergoïdes dans 9 cas)
- Cellules centroblastiques exclusives: 5
- Cellules claires exclusives: 3
- Nécrose (14 cas)
- Granulome inflammatoire (19 cas)
- Angiotropisme (7 cas).

Lymphome à grandes cellules B (Hôpital A.Mami)

■ Immunohistochimie:

*CD20 (+): 24/25

*CD79 (+): 10/25

*CD 30 (+): 3/25

* CD3, CD15, EMA, CD23 : négatifs

■ Evolution :

7 PDV avant TT.

2 DCD en post-opératoire immédiat.

11 chimiothérapie (2 DCD, 2 survie après 1 an, 7 PDV)

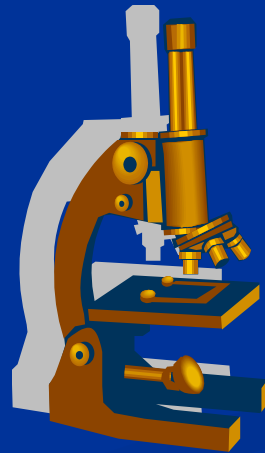
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- LDGCB classique survenu dans les gg médiastinaux.
- Lymphome hodgkinien scléro-nodulaire (CD15, CD30)
- Carcinome thymique (CK).
- Séminome (PLAP)

EVOLUTION

- Polychimiothérapie (+/- radiothérapie) \Rightarrow **80%** de rémission complète et **50 à 60%** de taux de survie sans maladie à **5 ans**.
- Pronostic comparable à celui des LDGCB.

CONCLUSION



Lymphome à grandes cellules B avec sclérose

- LGCB du médiastin = entité anatomo-clinique distincte.
- Adulte jeune de sexe féminin.
- Origine probablement thymique.
- Difficultés du Dg histologique ⇔ Exiguité des fragments biopsiques.