Lymphomes du sujet âgé

Congrès UCOG Bretagne
St Brieuc, 21 mars 2019

Pr Roch HOUOT
Hématologie Clinique
CHU Rennes

Plan

- Généralités sur les lymphomes
- Particularités du lymphome non hodgkinien du SA
- Particularités du lymphome de Hodgkin du SA

Epidémiologie

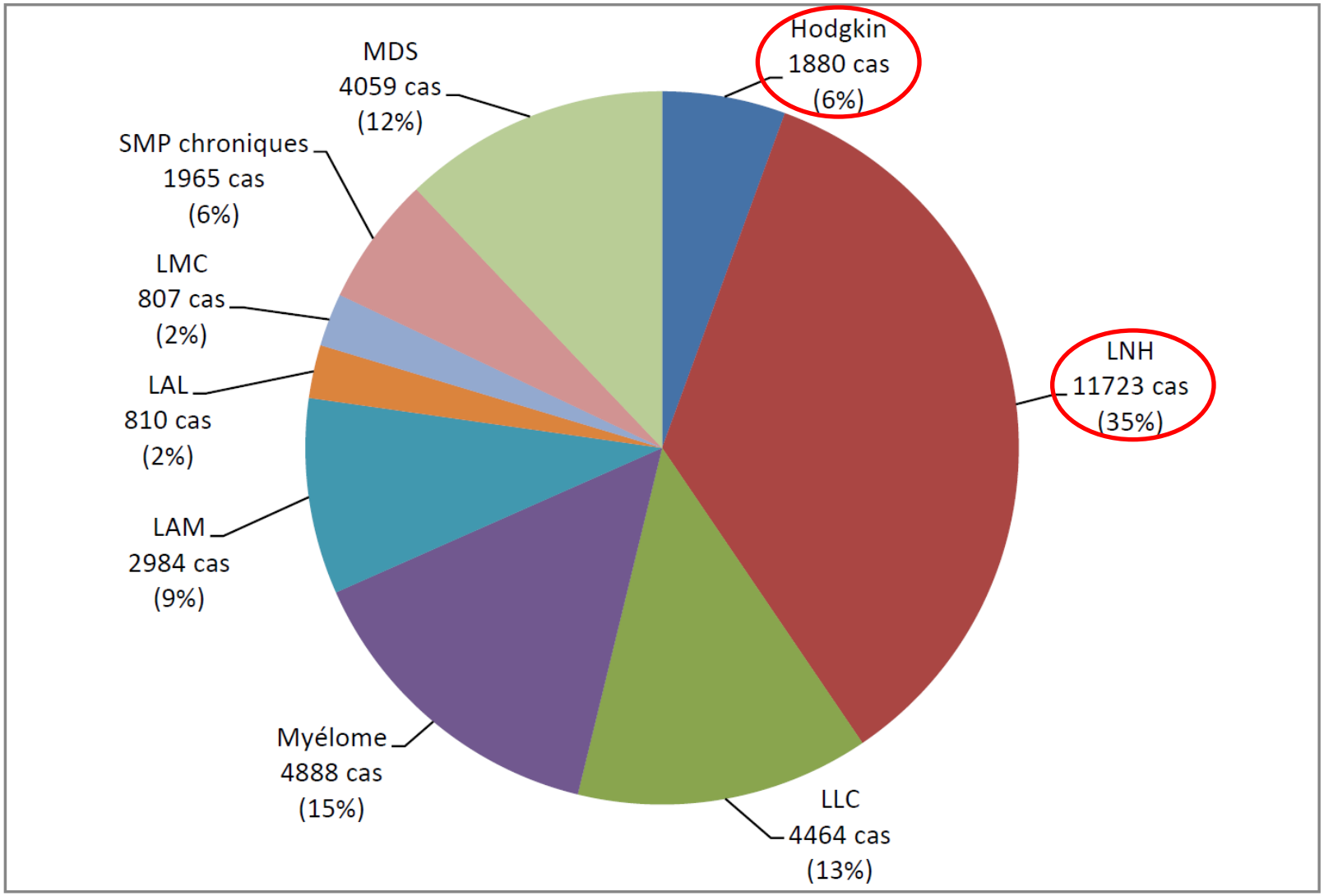
Lymphomes = 6ème cancer par ordre de fréquence

Classement des cancers par incidence et décès en France, 2005 (INCA 2009)

	Incidence			Décès		
Localisations	Effectif	Poids	Rang	Effectif	Poids	Rang
Prostate	62 245	19,5	1	9 202	6,3	4
Sein	49 814	15,6	2	11 201	7,7	3
Côlon-rectum	37 413	11,7	3	16 865	11,6	2
Poumon	30 651	9,6	4	26 624	18,3	1
Lèvre-Bouche-Pharynx	12 270	3,8	5	4 000	2,7	10
Lymphome malin non Hodgkinien	10 224	3,2	6	4 203	2,9	9

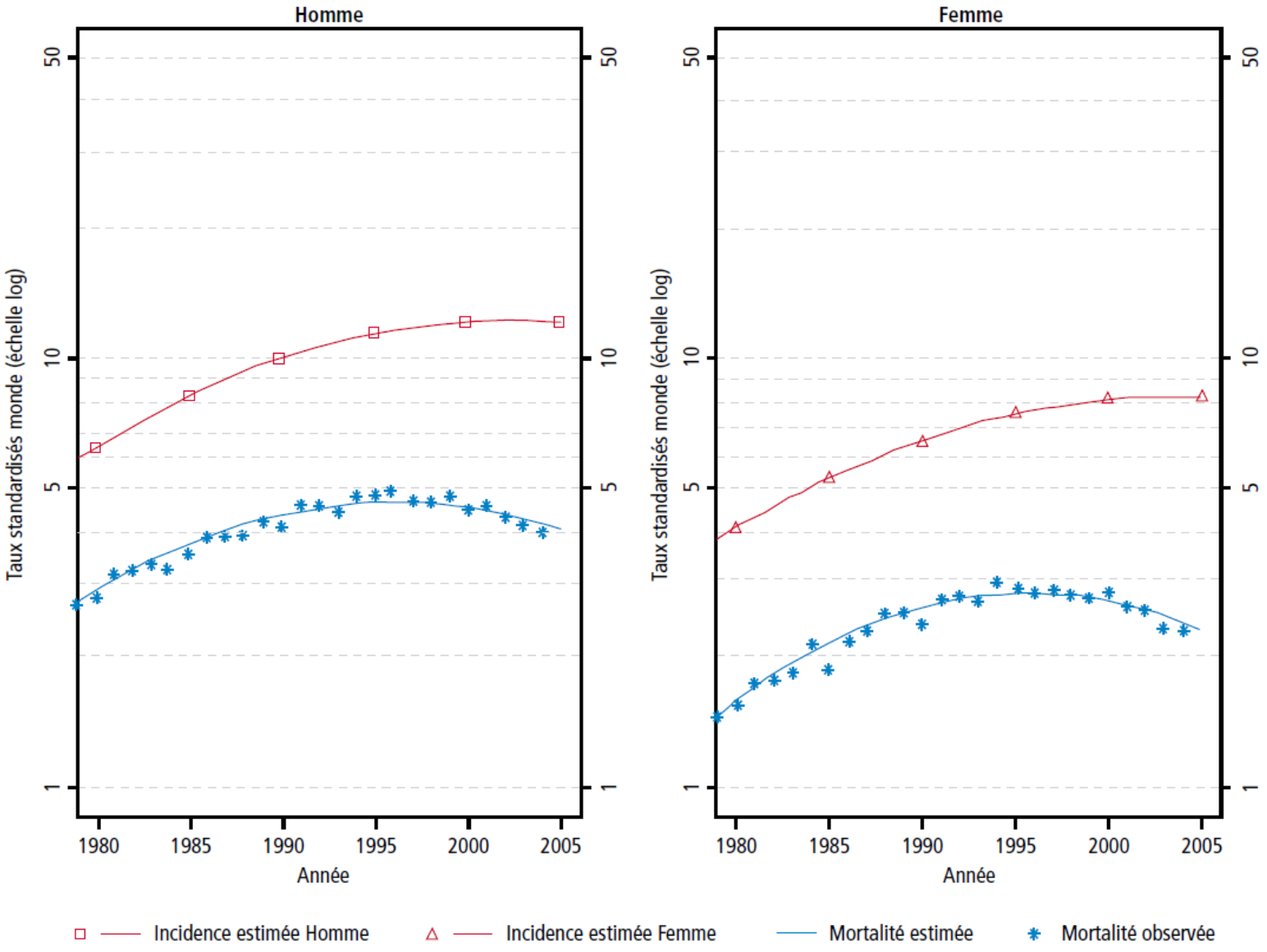
Répartition des hémopathies malignes

Lymphomes = hémopathie maligne la plus fréquente



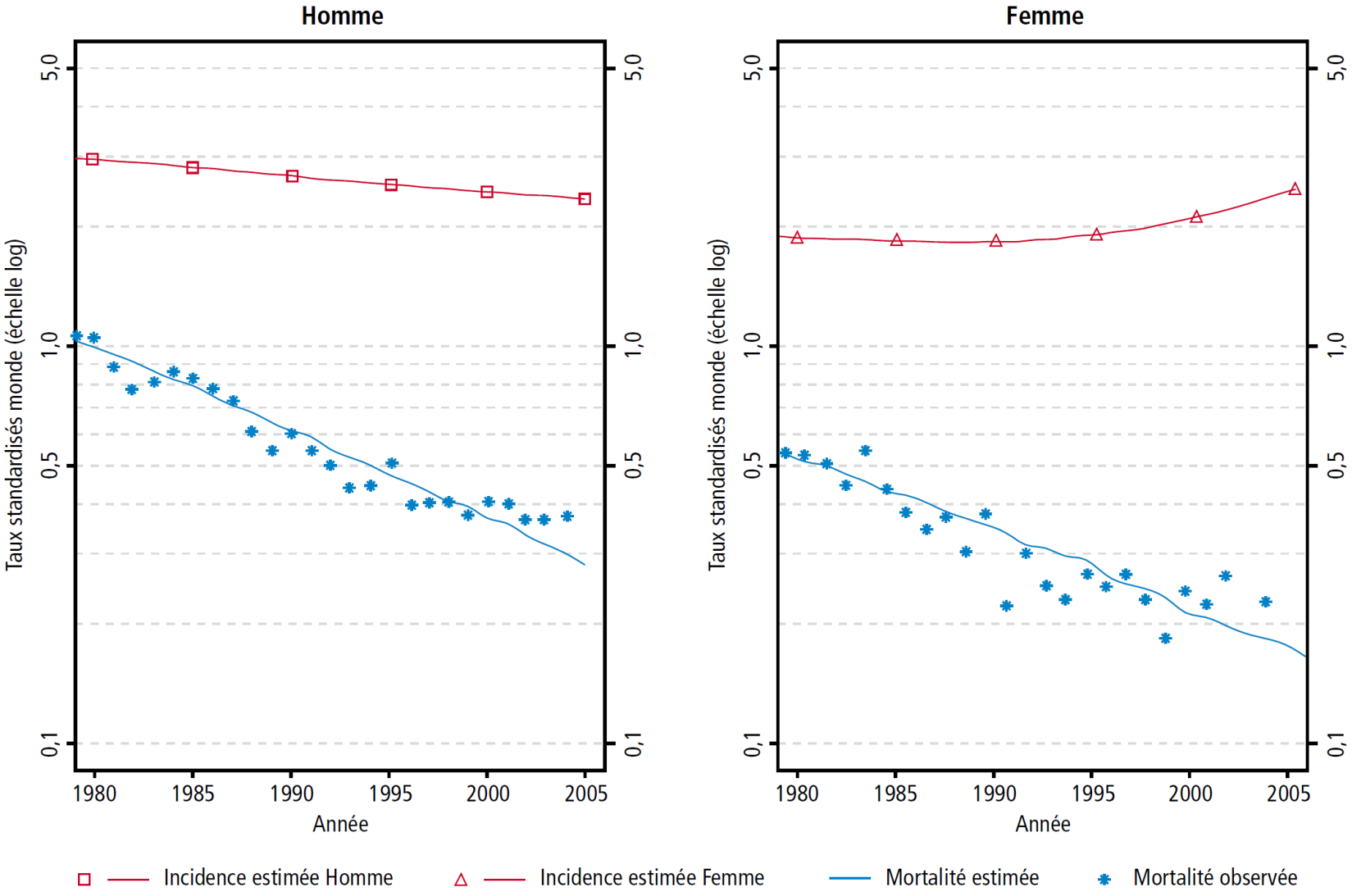
Incidence des hémopathies malignes en France en 2012 (Rapport INVS 2013)

LNH en France



INVS 2009

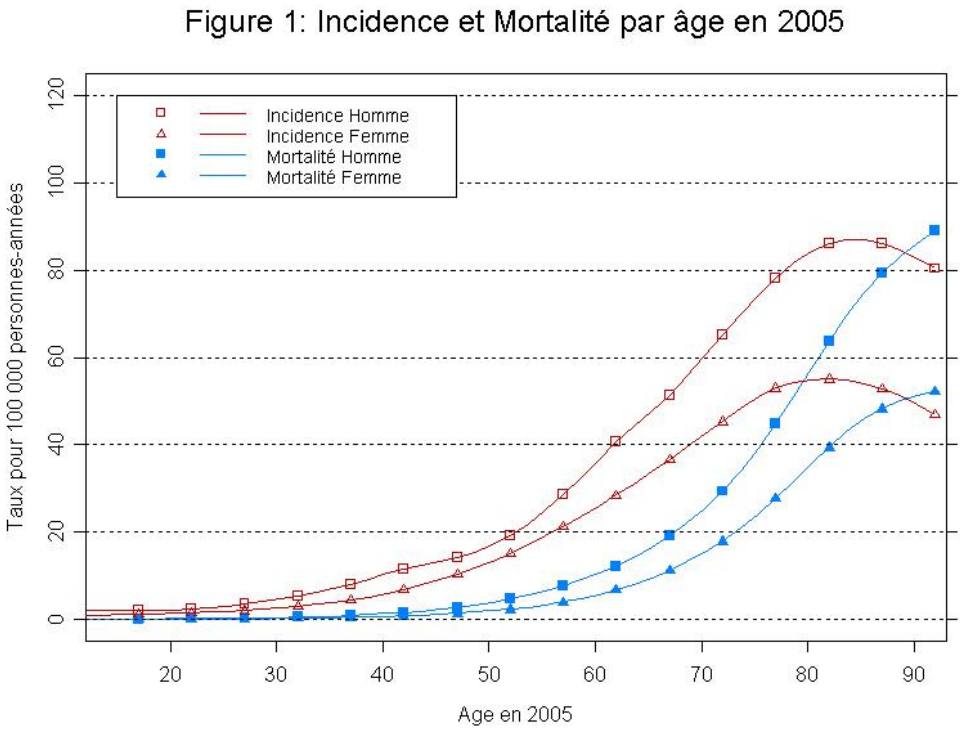
Hodgkin en France



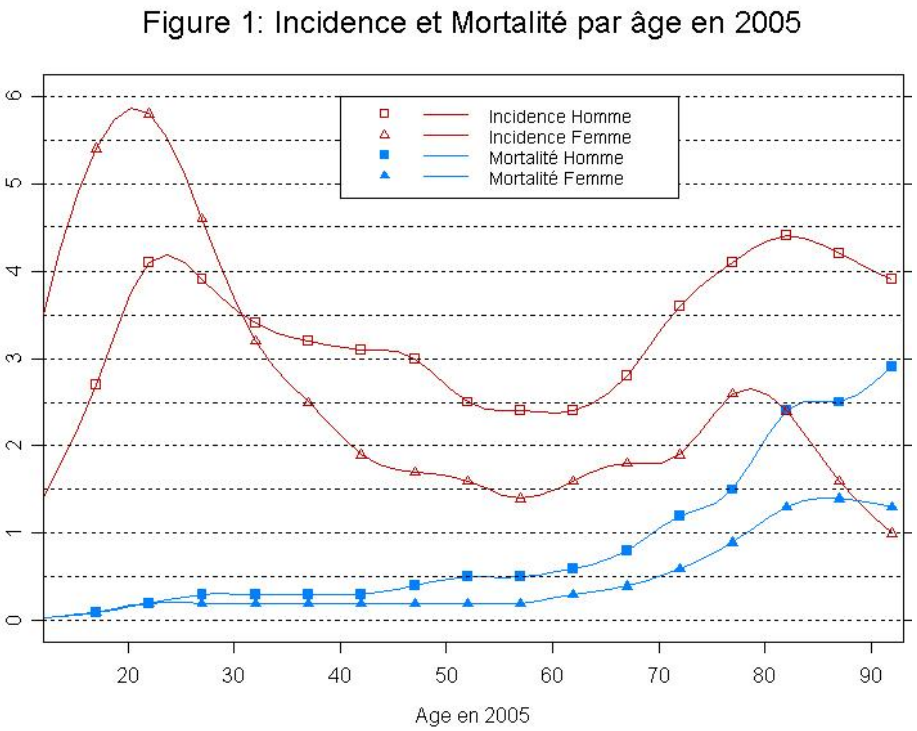
INVS 2009

Incidence en fonction de l'âge

LNH



Hodgkin



Age médian =

Source: INVS

Etiologies des lymphomes

- Inconnue +++
- Infections
- Immunodépression
- Maladies auto-immunes
- Hérédité
- Environnement

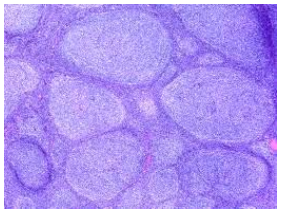
Circonstances de découverte

- **Syndrome tumoral**
  - Ganglionnaire
    - ✓ ADP fermes, indolores, non inflammatoires, mobiles (non adhérentes)
    - ✓ SMG fréquente
  - Extra-ganglionnaire
- **Signes généraux**
  - Fièvre (>38° C, à prédominance vespérale)
  - Sueurs nocturnes
  - Amaigrissement (>10% en moins de 6 mois)

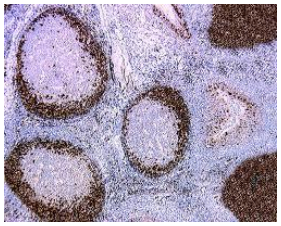
  } **Signes « B »**
  - Prurit (Hodgkin)
  - AEG
  - Syndrome inflammatoire inexpliqué
- **Complications révélatrices:**
  - Syndrome compressif (Sd cave supérieur++) ou obstructif (occlusion)
  - Syndrome de lyse (lymphomes agressifs, Burkitt+++)
  - Syndrome d'activation macrophagique

Examen anatomopathologique

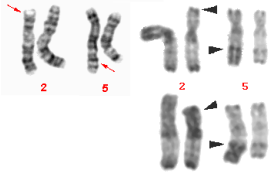
- Morphologie (cellules + architecture)



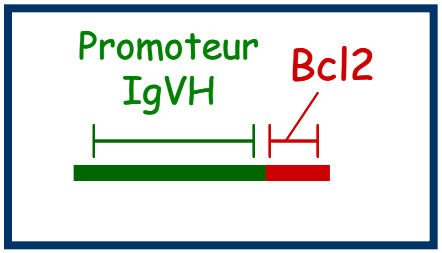
- Immunohistochimie



- Cytogénétique



- Moléculaire



➔ *Classification OMS 2016*

Classification OMS

HEMOPATHIES LYMPHOIDES A PRECURSEURS
-Leucémies/lymphomes lymphoblastiques B
-Leucémies/lymphomes lymphoblastiques T

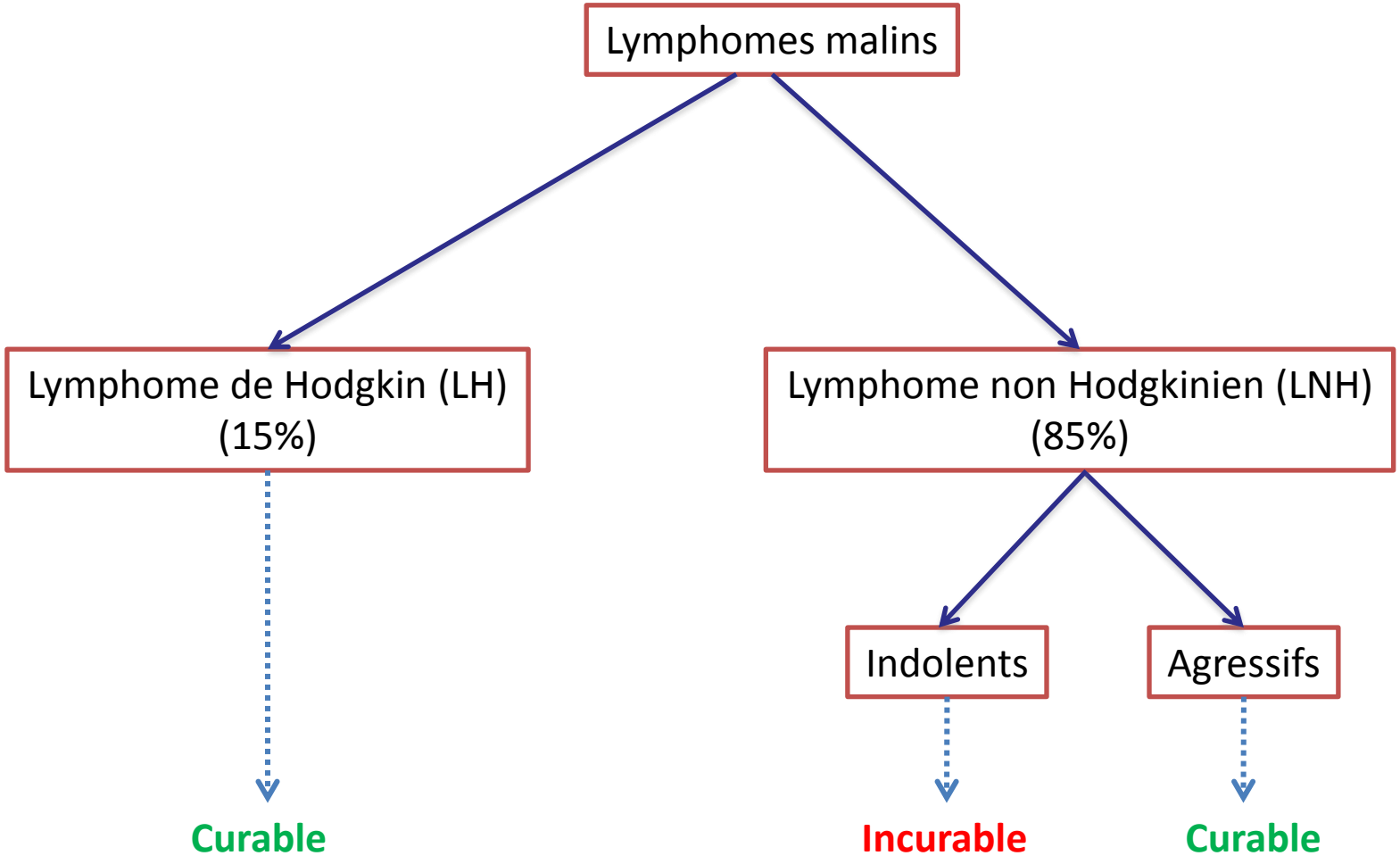
NEOPLASIES B MATURES
-LLC/lymphome lymphocytique
-Leucémie à prolymphocytes
-Lymphome splénique des zones marginales
-Leucémie à tricholeucocytes
-Lymphome lymphoplasmacytique / Waldenström
-Maladie des chaines lourdes
-Myélome/plasmocytome
-Lymphome des zones marginales extranodal
-Lymphome des zones marginales nodal
-Lymphome folliculaire
-Lymphome à cellules du manteau
-Lymphome B diffus à grandes cellules
-Lymphome de Burkitt
-Lymphome B inclassable intermédiaire

NEOPLASIES T et NK MATURES
-Leucémie à prolymphocytes T
-Leucémie T à grains
-Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1)
-Lymphome T extranodal type nasal
-Associé à une entéropathie
-Hépatosplénique
-Panniculite
-Mycosis fungoide
-Syndrome de Sézary
-Proliférations CD30 cutanées
-Lymphomes T périphériques
-Lymphome T angio-immunoblastique
-Lymphome T anaplasique (ALK+/ALK-)

LYMPHOME DE HODGKIN
-Nodulaire à prédominance de lymphocytes
-Lymphome de Hodgkin classique

PROLIFERATIONS LYMPHOIDES POST-GREFFE

Classification des lymphomes



Facteurs pronostiques

- **Facteurs liés à la maladie**
  - Type histologique (Hodgkin vs non Hodgkin, B vs T, indolent vs agressif)
  - Stade (Ann Arbor)
  - Biologie: LDH, b2-microglobuline,… selon le lymphome

- **Facteurs liés au malade**
  - Age
  - Performance Status
  - Co-morbidités

- **Facteurs liés au traitement**
  - Réponse (TEP)
  - Toxicité

Traitement : principes généraux

• **Pas toujours nécessaire d'emblée** *(ex. LNH indolents de faible masse tumorale et asymptomatiques)*

• **Jamais** (ou exceptionnellement) **chirurgical**.
Seul intérêt=diagnostique. Aucun intérêt à faire un curage ganglionnaire!

• **Chimiothérapie** = traitement de choix :
- ✓ CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, prednisone) pour les LNH
- ✓ ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, déticène) pour les Hodgkin

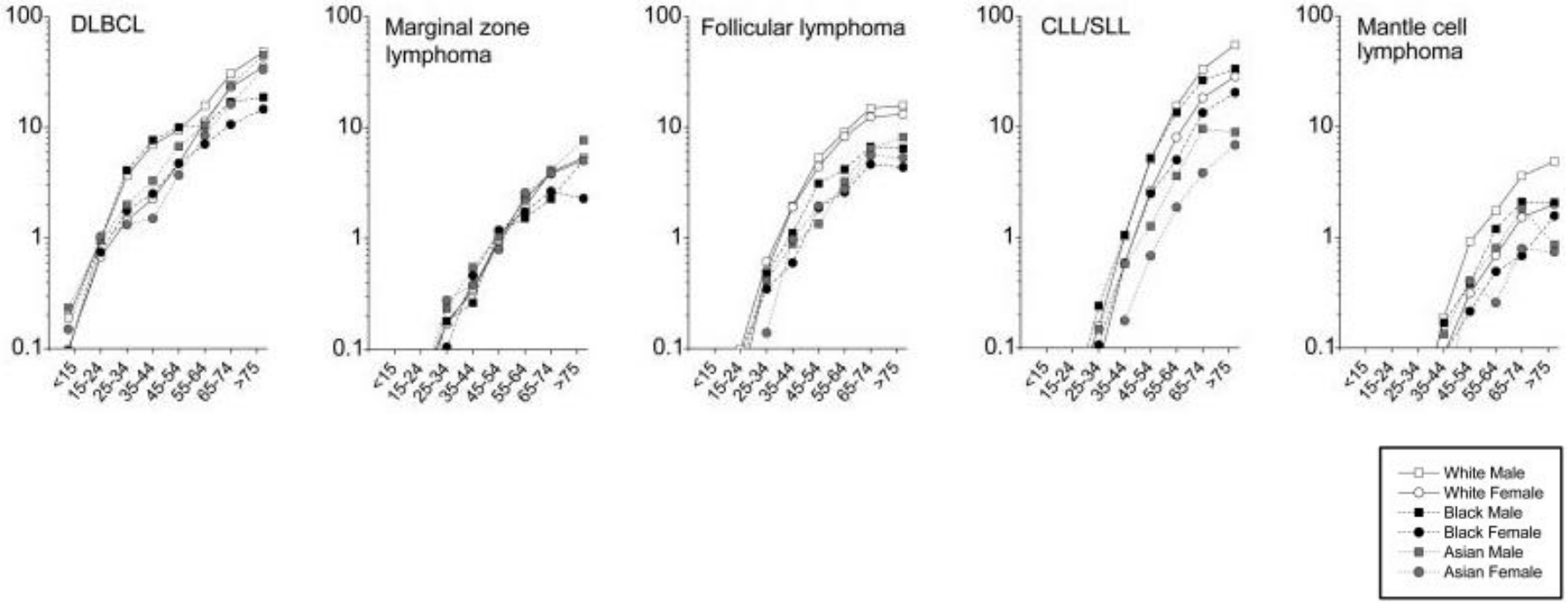
• **Immunothérapie** par anticorps anti-CD20 (Rituximab) presque systématiquement associée à la chimiothérapie pour les lymphomes B

• **Radiothérapie** principalement réservée au traitement des lymphomes de hodgkin localisés (stades I-II) en complément de la chimiothérapie (ABVD).

Plan

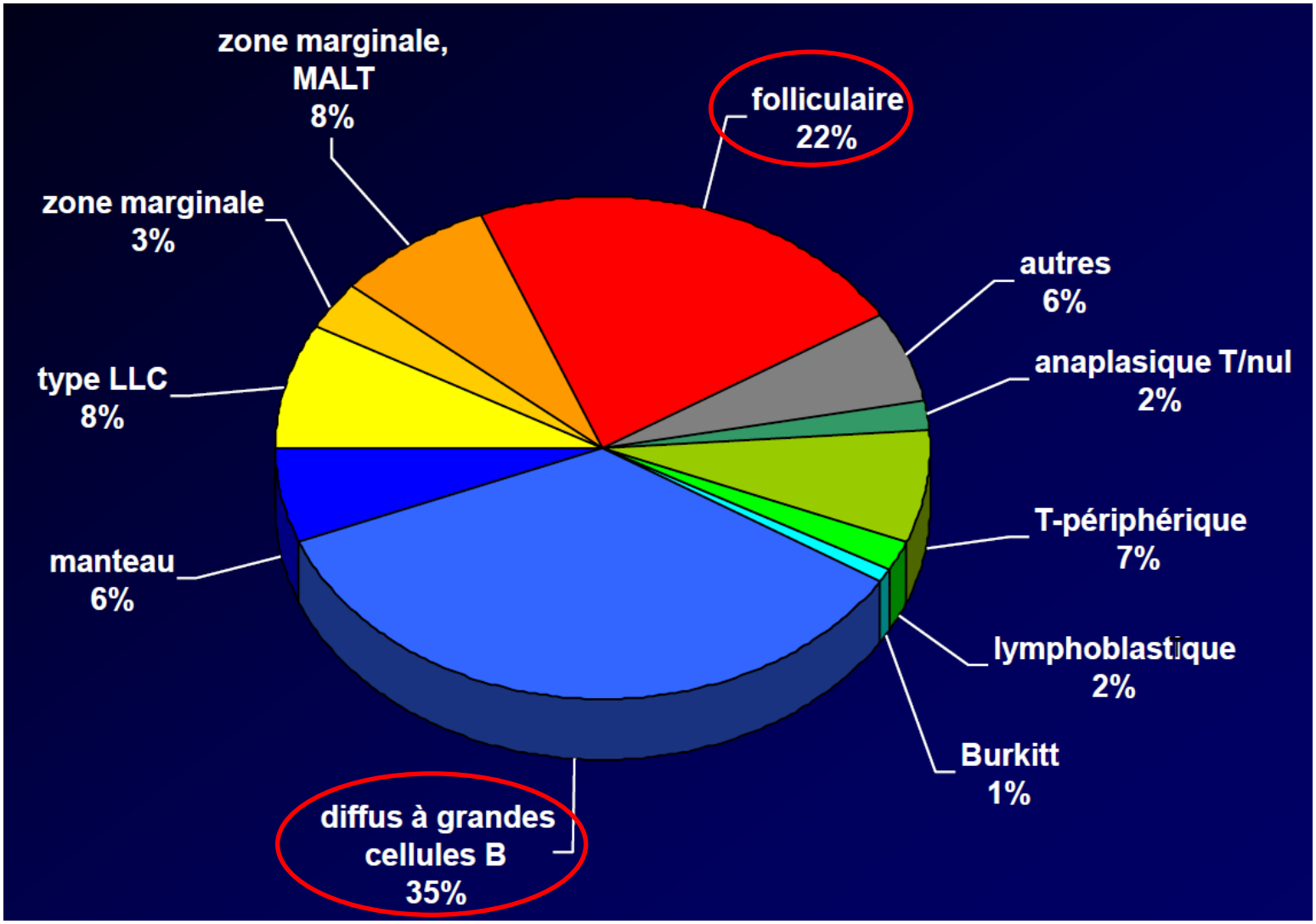
- Généralités sur les lymphomes
- **Particularités du lymphome non hodgkinien du SA**
- Particularités du lymphome de Hodgkin du SA

Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001



Morton et al, Blood 2006

Répartition des lymphomes *(Blood 1997)*



LNH indolents vs agressifs

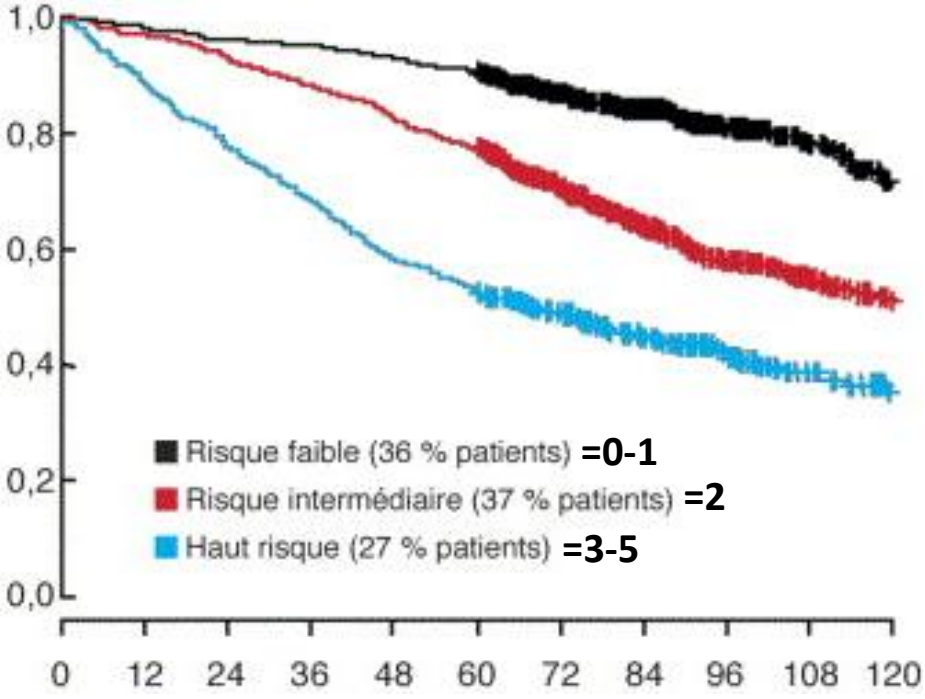
LNH	Indolents	Agressifs
Prototype	Lymphome folliculaire (FL)	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)
Age médian	Homme: 64 ans; Femme: 66 ans	Homme: 69 ans; Femme: 74 ans
Evolution	Lente (sur plusieurs mois/années)	Rapide (en quelques semaines)
Traitement	• Pas toujours nécessaire d'emblée • Abstention-surveillance si faible masse tumorale • De type R-CHOP si forte masse tumorale	• Toujours nécessaire d' emblée • De type R-CHOP +/- autogreffe de cellules souches périphériques
Guérison	Exceptionnelle (mais survie médiane=10 ans)	Possible (environ 50% des cas)
Complications	• Rechutes constantes *(de plus en plus rapprochées)* • Transformation en lymphome agressif *(3% par an)*	• Envahissement neuro-méningé • Syndrome de lyse sous traitement

Facteurs pronostiques: Lymphomes non Hodgkins

Lymphome folliculaire

➔ **FLIPI:**

- Age>60
- Stade III-IV
- Aires ggaires>4
- LDH>N
- Hb<12g/dL

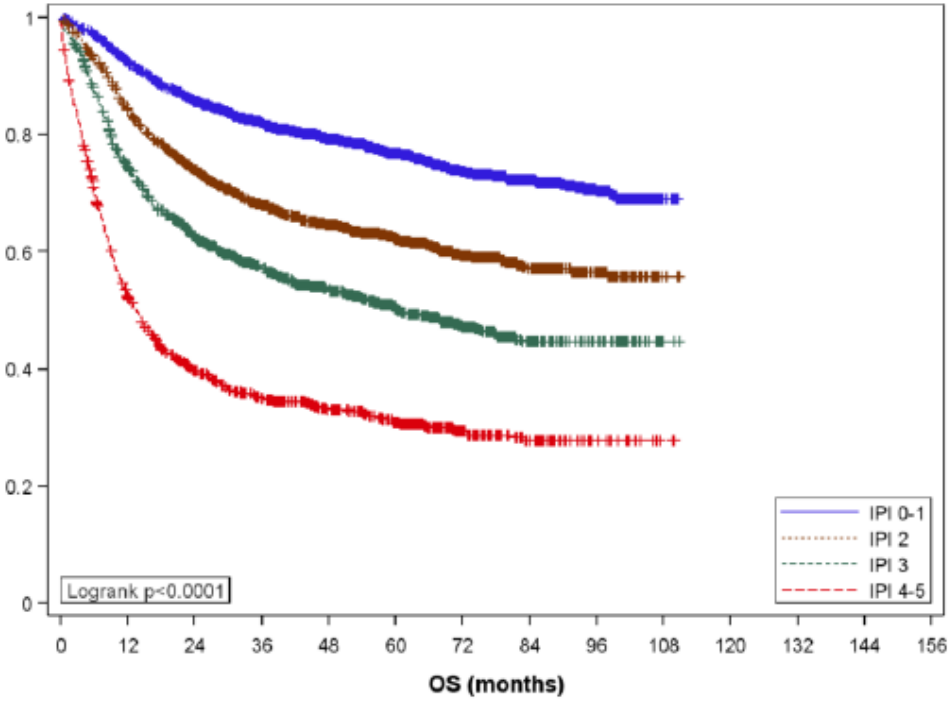


Solal-Celigny et al, Blood 2004

Lymphome diffus à grandes cellules B

➔ **IPI:**

- Age>60
- LDH>N
- PS≥2
- Stade III-IV
- Atteinte extra-ggaires>1



NEJM 1993

Lymphomes non Hodgkiniens: particularités du SA

- Les patients atteints de LNH ont:
  - > 60 ans dans 50% des cas
  - > 75 ans dans 33% des cas

- Types histologiques:
  - + fréquents: lymphome lymphocytique, lymphoplasmocytaire et DLBCL
  - - fréquents: lymphome anaplasique, lymphoblastique et Burkitt

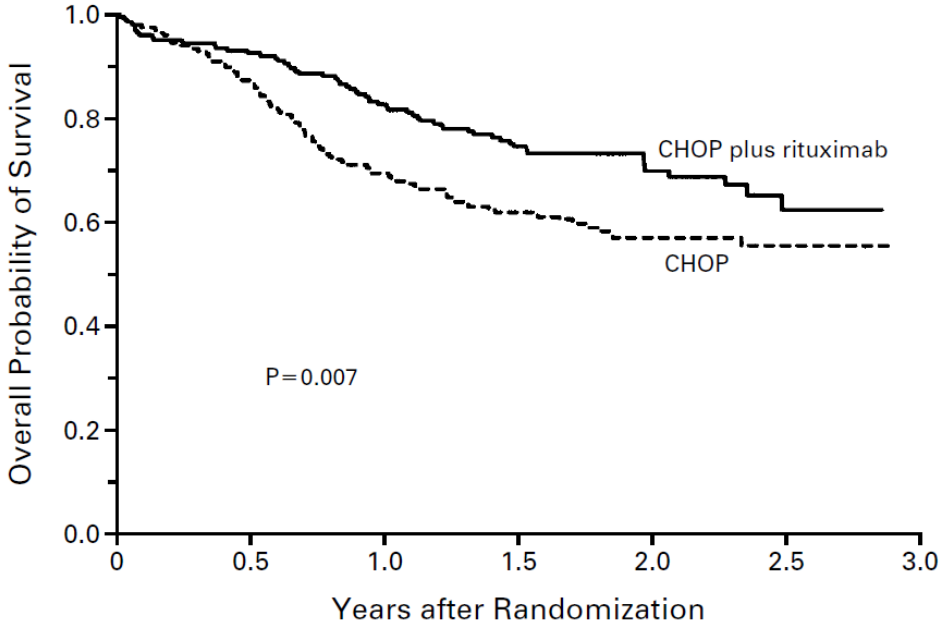
- Atteintes extra-ganglionnaires plus fréquentes

- Age = facteur pronostique (FLIPI, IPI)

Lymphomes non Hodgkiniens: traitement

- **LNH indolents** → Ne traiter que les patients symptomatiques ou à forte masse tumorale

- **LNH agressifs** → Traitement d'emblée
  - R-CHOP = référence
    (rituximab, cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, prednisone)
  - Toxicité +++ lors des 1ers cycles → préphase (corticoides +/- oncovin)
  - Toxicité hématologique plus importante → G-CSF +++
  - Toxicité cardiaque des anthracyclines
    - ✓ R-CHOP possible jusqu'à 80 ans
    - ✓ R-miniCHOP ou R-COP au-delà de 80 ans



Coiffier et al, NEJM 2002

Causes de décès

Age ≥ 80 ans

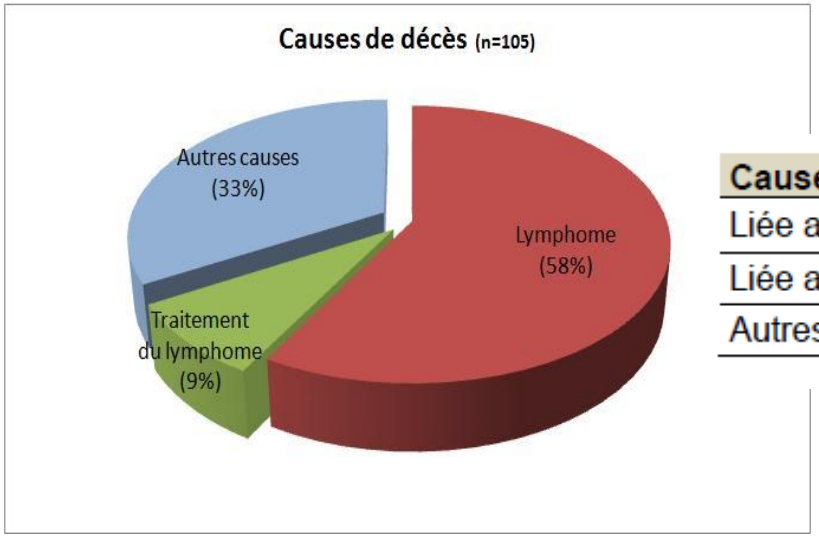
Table 4. Reasons of death according to treatment received

	Patients, *n*	Death, *n*	Main reasons of death, *n* (%)			
			Lymphoma	Toxicity	Other reason[a]	Unknown
No treatment or corticosteroids	30	19	11 (57.9)	0 (0.0)	3 (15.8)	5 (26.3)
Single-agent therapy	72	52	31 (59.6)	9 (17.3)	6 (11.5)	6 (11.5)
Multidrug regimen without anthracycline	37	33	20 (60.6)	6 (18.2)	5 (15.1)	2 (6.1)
Multidrug regimen with anthracycline	66	42	22 (52.4)	8 (19.0)	6 (14.3)	6 (14.3)
Total	205	146	84 (57.5)	23 (15.7)	20 (13.7)	19 (13.0)

[a]Stroke, pulmonary failure, and cardiac failure.

Thieblemont et al, Annals Oncol 2008

Age ≥ 90 ans

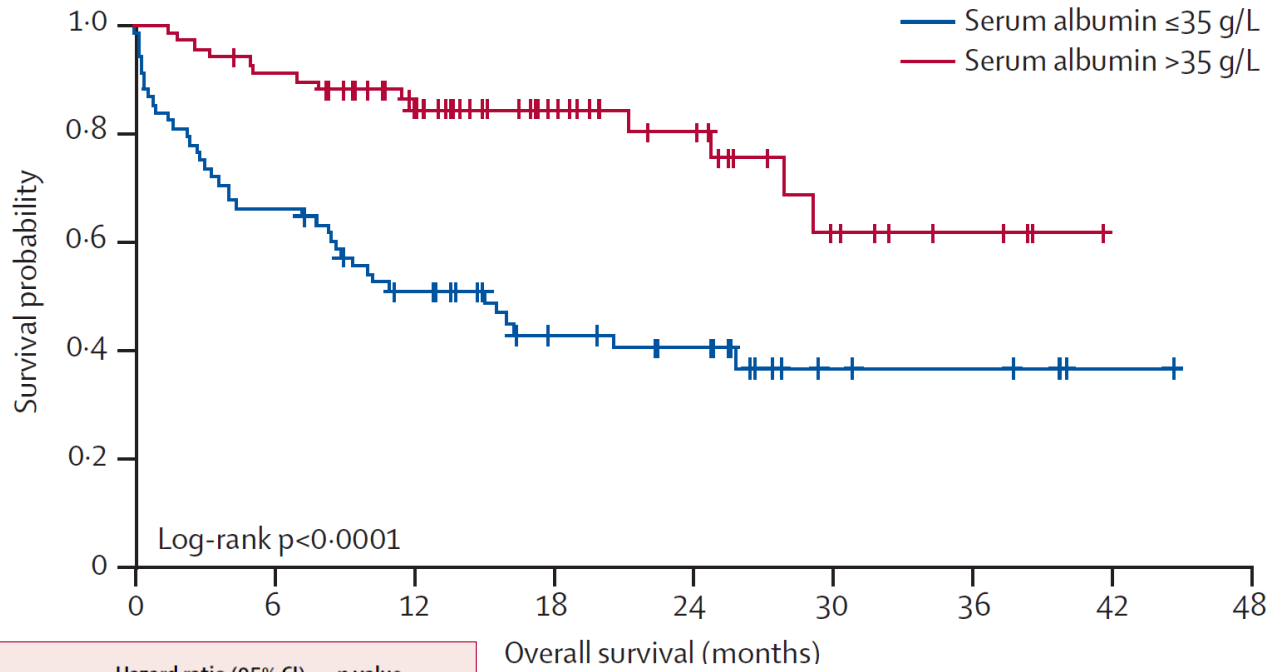


Causes de décès, n (%)	LNH totaux	LNH agressifs	LNH indolents
Liée au lymphome	60 (58.8)	44 (62.9)	16 (50)
Liée au traitement	9 (8.8)	6 (8.5)	3 (9.4)
Autres causes	33 (32.4)	20 (28.6)	13 (40.6)

Trebouet et al, Annals Oncol 2008

Lymphomes non Hodgkiniens

DLBCL > 80 ans traités par R-miniCHOP



	Hazard ratio (95% CI)	p value
Age-adjusted IPI 2–3	1·4 (0·6–3·5)	0·46
Number of extranodal sites >1	1·2 (0·6–2·4)	0·59
Serum albumin ≤35g/L	3·2 (1·4–7·1)	0·0053
β2-microglobulin ≥3mg/L	0·9 (0·4–1·9)	0·75
Tumour mass >10 cm	1·4 (0·6–2·9)	0·43
IADL score <4	1·9 (1·0–3·9)	0·064

IPI=international prognostic index. IADL=instrumental activities of daily living.

Table 3: Multivariate analyses of prognostic factors for overall survival

Peyrade et al, Lancet Oncol 2011

Plan

- Généralités sur les lymphomes
- Particularités du lymphome non hodgkinien du SA
- **Particularités du lymphome de Hodgkin du SA**

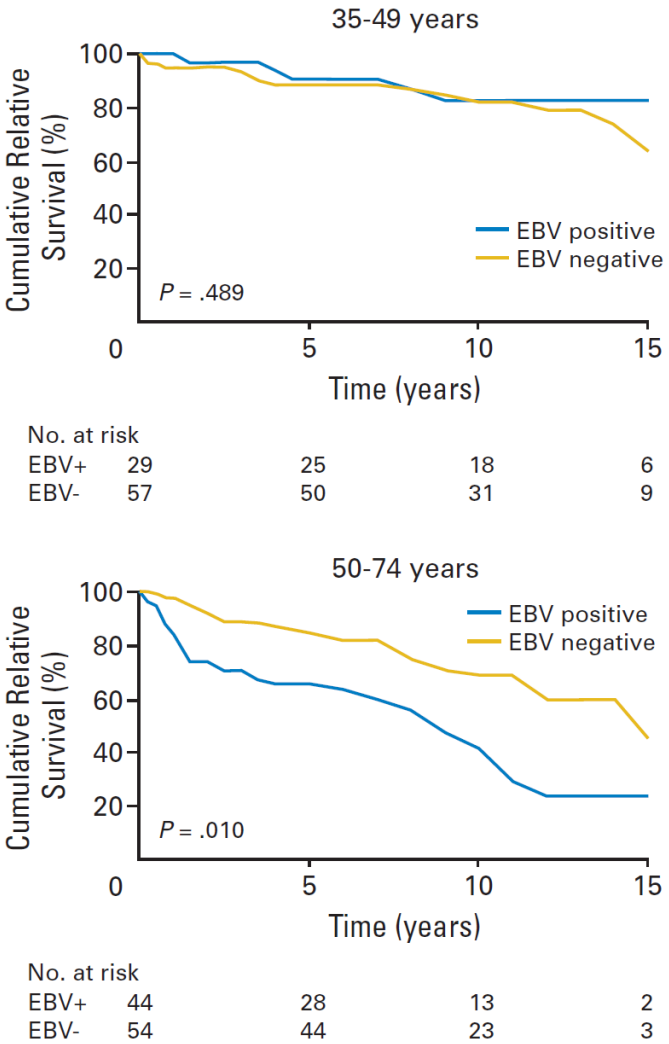
Lymphomes de Hogkin : particularités du SA

- 1/3 des patients ont plus de 60 ans
- Etat général altéré, signes généraux, stade avancé
- Cellularité mixte (moins de formes scléro-nodulaires)
- EBV+ (moins bon pronostic après 50 ans)
- Age = facteur de mauvais pronostic (survie = 60% vs 90%)
- Toxicités : hématologiques, cardiaques, respiratoires
- Décès toxiques (5-9%)

Lymphomes de Hogkin : particularités du SA

Table 1. EBV Status and Clinicopathologic Characteristics

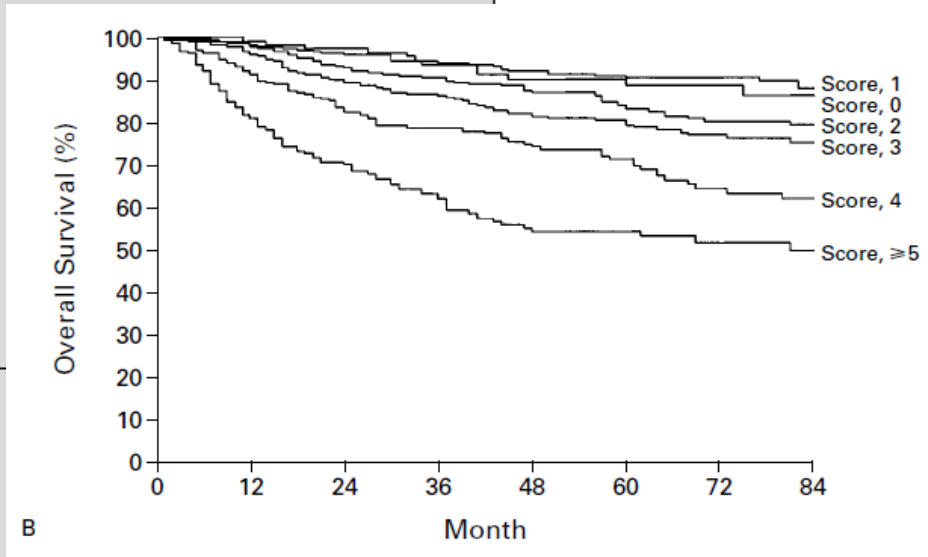
Characteristic	All Patients No.	All Patients %	EBV-Positive Patients (%)	P
Total	412		34.2	
Age, years				.030*
7-14	18	4.4	33.3	
15-34	192	46.6	27.6	
35-49	86	20.9	33.7	
50-74	98	23.7	44.9	
≥ 75	18	4.4	50.0	



Diespara et al, JCO 2009

Facteurs pronostiques: Hodgkin

Stages	EORTC/GELA	International Prognostic Score
Early-stage favorable	CS I-II with age <50 years and MMR < 0.33 and nodal areas ≤3 and No symptoms (A) & ESR<50, or B symptoms but ESR < 30	
Early-stage unfavorable, **intermediate**	Other CS I-II	
Advanced stage	CS III-IV	Low-risk group: 0, 1 or 2 risk factors High-risk group: ≥ 3 risk factors Risk factors: Age ≥45 years, sex male, stage IV, hemoglobin <10.5 g/dL, white-cell count ≥15,000/mm3, lymphocytes <600/mm3 or <8% of white-cell count, serum albumin <4g/dL



Hasenclever et al, NEJM 1998

Lymphome de Hodgkin : traitement

- ABVD = référence (adriamycine, bléomycine, vinblastine, déticène)
- Toxicité pulmonaire de la bléomycine
  - 27% des SA / 18% de décès
  - Surtout au-delà de 2 cycles → Pas plus de 2 cycles chez le SA
- Toxicité hématologique → G-CSF

Table III. Severe toxicities on E2496 according to age.*

	Age ≥ 60 years (n = 45)			Age < 60 years (n = 789)		
	Grade†			Grade†		
	3	4	5	3	4	5
Toxicity type	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haematological	11 (24)	31 (69)	–	372 (47)	308 (39)	–
Non-haematological	14 (31)	6 (13)	4 (9)	322 (41)	53 (7)	2 (<1)

Evens et al, BJH 2013

Conclusion

Lymphome du SA

- Incidence augmente avec l'âge
- Age = facteur pronostique
- Entités/sous-types particuliers

Traitements des SA

- Objectifs : curatif (LNH agressifs, Hodgkin) vs symptomatique (LNH indolents)
- Gestion particulières : préphase, doses réduites/tronquées, G-CSF