

# 25

## Lymphomes malins non hodgkiniens

Avec 9 908 nouveaux cas estimés en 2000, le lymphome malin non hodgkinien représente 3,6 % de la totalité des cancers et se situe par sa fréquence au 6<sup>e</sup> rang chez l'homme et chez la femme. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 13,3/100 000 chez l'homme et de 7,8/100 000 chez la femme. L'âge médian est de 64 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme. Au cours des deux dernières décennies, l'incidence est en augmentation (5 % par an) à la fois chez l'homme et chez la femme : ce phénomène s'observe uniquement dans ce type d'hémopathie.

Ce cancer se situe au 7<sup>e</sup> rang des décès par cancer et représente 3,5 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont estimés respectivement à 5,3/100 000 et 3,4/100 000 chez l'homme et la femme.

Estimée à partir des données Eurocare de la cohorte la plus récente (1992-1994), la survie relative à 5 ans est de 58,1 % pour tous les stades confondus et les huit pays retenus.

### **Surmortalité annuelle tous stades confondus d'après Eurocare**

Le tableau 25.I présente les estimations de surmortalité annuelle avec un intervalle de confiance à 95 %. Ces estimations sont obtenues en prenant en compte tous les patients diagnostiqués entre 1983 et 1994 en Europe (huit pays). La surmortalité annuelle supérieure à 20 % la première année après le diagnostic décroît fortement au cours des premières années. Elle atteint une valeur de l'ordre de 5 % à la 6<sup>e</sup> année et devient ensuite inférieure à 4 % (figure 25.1).

Le tableau 25.II présente les estimations de la surmortalité annuelle en fonction du genre. La surmortalité annuelle est légèrement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Cette différence est plus marquée dans les premières années suivant le diagnostic (figure 25.2).

Le tableau 25.III présente la surmortalité annuelle pour les classes d'âges 15-44 ans, 45-54 ans, 55-64 ans et 65-74 ans. La surmortalité annuelle augmente de la classe d'âges 15-44 ans à celle de 65-74 ans (pour toutes les années après le diagnostic). Pour la classe d'âges 15-44 ans, elle varie de plus de 17 % entre 0-1 an à moins de 2 % entre 11-12 ans. Pour la classe d'âges 65-74 ans, elle varie de plus de 30 % entre 0-1 an à moins de 5 % à 10 ans. Pour la classe d'âges 65-74 ans, elle est inférieure à 5 % au-delà de la 7<sup>e</sup> année alors qu'elle est inférieure à 5 % dès la 3<sup>e</sup> année pour la classe d'âges 15-44 ans. La figure 25.3 met bien en évidence l'augmentation de la surmortalité annuelle des tranches d'âges les plus jeunes aux tranches d'âges les plus élevées.

Le tableau 25.IV présente les données de surmortalité annuelle pour chacune des 4 cohortes de diagnostic 1983-1985, 1986-1988, 1989-1991, 1992-1994. Ces données indiquent que la surmortalité annuelle diminue de la cohorte la plus ancienne à la cohorte la plus récente. La figure 25.4 illustre ce phénomène, principalement observé dans les premières années suivant le diagnostic.

## **Surmortalité annuelle à long terme tous stades confondus : autres études**

Pour les patients atteints de lymphomes malins non hodgkiens, diagnostiqués entre 1973 et 1998, Brenner (2002) a évalué les survies relatives à 5, 10, 15 et 20 ans à partir des données américaines du programme SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) du *National Institute of Cancer*. Ces estimations de survie relative sont respectivement de 53,4 %, 43,4 %, 37,0 % et 30,8 %. L'estimation du taux annuel de surmortalité entre 15 et 20 ans est de l'ordre de 3,6 %. En utilisant la méthode « analyse période » (qui prend en compte la survie observée pendant les premières années suivant le diagnostic des périodes les plus récentes), ces estimations sont : 57,8 %, 46,3 %, 38,3 % et 34,3 %. Dans ce cas, l'estimation du taux de surmortalité annuelle entre 15 et 20 ans est de l'ordre de 2,2 %.

Pour des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien diagnostiqués entre 1965 et 1996, Talbäck et coll. (2004) ont évalué la survie relative à 5, 10 et 15 ans à partir des données du registre national des cancers suédois. En utilisant la méthode « analyse période », les auteurs ont estimé les survies relatives à 54,6 %, 40,5 % et 32,5 % à 5, 10 et 15 ans respectivement. Ces données sont comparables à la survie relative à 5, 10 et 15 ans, observée pour les patients diagnostiqués durant la période la plus récente ; elle est respectivement de 54,8 %, 42 % et 33,5 %. L'estimation du taux annuel moyen de surmortalité est de l'ordre de 4,3 % sur la période 10-15 ans.

## Survie relative à 5 ans et 10 ans selon le stade ou le grade

En France, le registre de la Côte d'Or fournit des données de survie relative à 5 et 10 ans (tableau 25.V) pour les patients diagnostiqués à différents grades. La survie relative tous grades est de 60 % à 5 ans et de 49% à 10 ans. La survie relative à 5 ans et 10 ans est respectivement de 80 % et de 74 % pour un grade bas. Les résultats concernent les hommes et les femmes, tous âges confondus et pour une période de diagnostic comprise entre 1980 et 1997.

**Tableau 25.V : Survie relative à 5 et 10 ans selon le grade en Côte d'Or (1980-1997)**

Grade	Survie relative à 5 ans (%)	Survie relative à 10 ans (%)
Bas grade (34 %)	80 [74-86]	74 [66-82]
Moyen et haut grade (55 %)	52 [47-58]	41 [35-47]
Autre (11 %)	40 [28-50]	28 [17-39]
Tous grades	60 [56-65]	49 [44-55]

Aux États-Unis, le programme SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) du *National Institute of Cancer* fournit des données de survie relative à 5 ans selon trois niveaux d'évolution du lymphome non hodgkinien - localisé, régional et à distance (métastases à distance de la localisation) - et un stade non déterminé (tableau 25.VI). La répartition des cas de lymphome non hodgkinien selon les stades - localisé, régional et à distance - est respectivement de 31 %, 13,2 % et 45,7 %. Les résultats concernent les hommes et les femmes, tous âges confondus et pour une période de diagnostic comprise entre 1988 et 2001.

**Tableau 25.VI : Survie relative à 5 ans selon le stade au diagnostic d'après les données SEER (1988-2001)**

Stade du diagnostic	Survie relative à 5 ans (%)
Stade localisé	68,8
Stade régional	61,7
Stade à distance (16%)	44,9
Tous stades	56,3

## Survie relative à 5 ans et 10 ans selon le type de lymphome et d'autres facteurs pronostiques

Il existe plusieurs types de lymphomes (E-H selon la classification de l'OMS). La répartition des différents types est présentée dans le tableau 25.VII.

**Tableau 25.VII : Répartition des différents types de lymphomes non hodgkiens (d'après *The non-hodgkin's lymphoma classification project, 1997*)**

Types de lymphomes non hodgkiniens	Répartition des cas (%)
Lymphomes diffus à grandes cellules	30,6
Lymphomes folliculaires	22,1
Lymphomes B des zones marginales	7,6
Lymphomes périphériques à cellules T	7,0
Lymphomes B à petites cellules	6,7
Lymphomes à cellules du manteau	6,0
Lymphomes B à grandes cellules primaires du médiastin	2,4
Lymphomes anaplasiques à grandes cellules (type T ou phénotype nul)	2,4
Lymphomes B de haut grade de type Burkitt	2,1
Lymphomes B ganglionnaire des zones marginales	1,8
Lymphomes lymphoblastiques T précurseur	1,7
Lymphomes lymphoplasmocytaires	1,2
Lymphomes B spléniques des zones marginales	< 1
Lymphomes de Burkitt	< 1
Autres	7,0

### Lymphome B non hodgkinien agressif

Ce lymphome représente 1/3 des lymphomes non hodgkiniens. Parmi les lymphomes agressifs, le plus fréquent est le lymphome diffus à grande cellule (qui représente 35 % de tous les lymphomes non hodgkiniens).

L'index pronostique international (IPI) est établi à partir de 5 facteurs : l'âge (supérieur à 60 ans), le stade clinique (III ou IV), un index de performance (égale ou supérieur à 2), un taux de LDH (élévé) et l'atteinte d'au-moins de 2 sites extra-nodaux. Cet index constitue un modèle prédictif particulièrement significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif. Quatre groupes IPI sont définis : faible risque (0 facteur) ; faible risque intermédiaire (1 facteur) ; haut risque intermédiaire (2 facteurs) ; haut risque (3 facteurs ou plus) avec des taux de survie globale à 5 ans de 73 %, 51 %, 43 %, 26 % respectivement (Shipp et coll., 1993).

Cet index est en pratique courante simplifié en IPI ajusté à l'âge (*adjusted*

age IPI). Il ne comporte alors que 3 facteurs de risque : le stade clinique, l'état général et le taux de LDH.

En France, chez les sujets de moins de 60 ans sans facteur de risque de l'IPI ajusté, la survie globale à 5 ans est de 80 % (Reyes et coll., 2005). Chez les patients de moins de 60 ans ayant 2 ou 3 facteurs de l'aalIPI, la survie globale à 8 ans est de 64 % (Haioun et coll., 2000).

L'avènement de nouvelles thérapeutiques (rituximab®) associées à la chimiothérapie améliore la survie à court terme (Coiffier et coll., 2002). Chez le sujet de plus de 60 ans avec un facteur ou plus de l'aalIPI, on observe un taux de survie globale de 59 % à 4 ans contre 47 % pour le groupe contrôle n'ayant pas reçu cette molécule ( $p=0,01$ ).

### **Lymphome de Burkitt**

Ce type de lymphome représente 2 % des lymphomes de l'adulte. Le taux de survie globale est de 81 % à 5 ans chez des patients dépourvus d'atteinte neurologique et sans présentation leucémique (van Imhoff et coll., 2005) et de 52 % à 3 ans dans une cohorte de patients incluant des malades avec une atteinte neurologique et/ou une présentation leucémique (Rizzieri et coll., 2004).

Dans cette maladie, les récidives apparaissent précocement, généralement durant les 3 années suivant la fin du traitement (Kasamon et Swinnen, 2004 ; Rizzieri et coll., 2004). Après ce délai, la surmortalité annuelle est négligeable.

### **Lymphome B indolent**

Il s'agit de lymphomes à petites cellules dont le type le plus fréquent est le lymphome folliculaire (22 % de l'ensemble des lymphomes). Ces affections concernent surtout le sujet âgé. Le taux de survie globale à 5 ans et 10 ans du lymphome folliculaire est de 70 % (Solal-Celigny et coll., 2004) selon l'index FLIPI (*Follicular lymphoma international prognostic index*) (tableau 25.VIII) : âge (supérieur à 60 ans), stade (3-4), taux de LDH (élevé), atteinte nodale (supérieure à 4), hémoglobine (inférieure à 12 g/dl).

**Tableau 25.VIII : Survie observée à 10 ans en fonction des facteurs pronostiques de l'index FLIPI**

	Risque faible 0 ou 1 facteur	Risque intermédiaire 2 facteurs	Haut risque 3 facteurs ou plus
Survie observée	70,7 %	50,9 %	35,5 %

Les taux de survie énoncés ci-dessus sont antérieurs à l'introduction des anticorps monoclonaux en thérapeutique.

### Lymphomes T

Représentant 7 % des lymphomes non hodgkiniens en France, ils sont à l'exception des lymphomes anaplasiques, associés à un plus mauvais pronostic que les lymphomes B. Leur survie à 5 ans est de l'ordre de 30 % environ (tableau 25.IX) contre plus de 60 % pour les lymphomes anaplasiques (Gisselbrecht et coll., 1998).

**Tableau 25.IX : Survie observée pour les patients atteints de lymphome T non anaplasique (d'après Gisselbrecht et coll., 1998 ; Lopes-Guillermo et coll., 1998 ; Rüdiger et coll., 2002)**

Type de traitement	Survie observée à 5 ans (%)
CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone) 96 patients ; 144 patients	26,32
ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, et prednisone) 228 patients	35
COPADEM *	40
CYVE (étoposide/cytarabine (dose élevée) 77 patients	
ESHAP (étoposide, cisplatine, aracytine (dose élevée), méthylprednisolone) 58 patients	36 (à 2 ans)

\* traitement décrit dans Blay et coll., 1995

### BIBLIOGRAPHIE

BLAY JY, BOUHOUR D, CARRIE C, BOUFFET E, BRUNAT-MENTIGNY M et coll. The C5R protocol: a regimen of high-dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* 1995, **86** : 2922-2929

BRENNER H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002, **360** : 1131-1135

COIFFIER B, NEIDHARDT-BERARD EM, TILLY H, BELANGER C, BOUABDALLAH R et coll. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study.

Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol* 1999, **10** : 1191-1197

GISSELBRECHT C, GAULARD P, LEPAGE E, COIFFIER B, BRIERE J et coll. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998, **92** : 76-82

HAIOUN C, LEPAGE E, GISSELBRECHT C, SALLES G, COIFFIER B et coll. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 3025-3030

KASAMON YL, SWINNEN LJ. Treatment advances in adult Burkitt lymphoma and leukemia. *Curr Opin Oncol* 2004, **16** : 429-345

LOPEZ-GUILLEMO A, CID J, SALAR A, LOPEZ A, MONTALBAN C et coll. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998, **9** : 849-855

REYES F, LEPAGE E, GANEM G, MOLINA TJ, BRICE P et coll. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005, **352** : 1197-1205

RIZZIERI DA, JOHNSON JL, NIEDZWIECKI D, LEE EJ, VARDIMAN JW et coll. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer* 2004, **100** : 1438-1448

RUDIGER T, GASCOYNE RD, JAFFE ES, DE JONG D, DELABIE J, DE WOLF-PEETERS C, POPPEMA S, XERRI L, GISSELBRECHT C, WIEDENMANN S, MULLER-HERMELINK HK. Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histiocyte-rich B cell lymphoma. *Ann Oncol* 2002, **13** : 44-51

SHIPP M. Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1993, **4** : 856-862

SOLAL-CELINEY P, ROY P, COLOMBAT P, WHITE J, ARMITAGE JO et coll. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004, **104** : 1258-1265

SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2004 Sub (1973-2002), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research

TALBACK M, STENBECK M, ROSEN M. Up-to-date long-term survival of cancer patients: an evaluation of period analysis on Swedish Cancer Registry data. *Eur J Cancer* 2004, **40** : 1361-1372

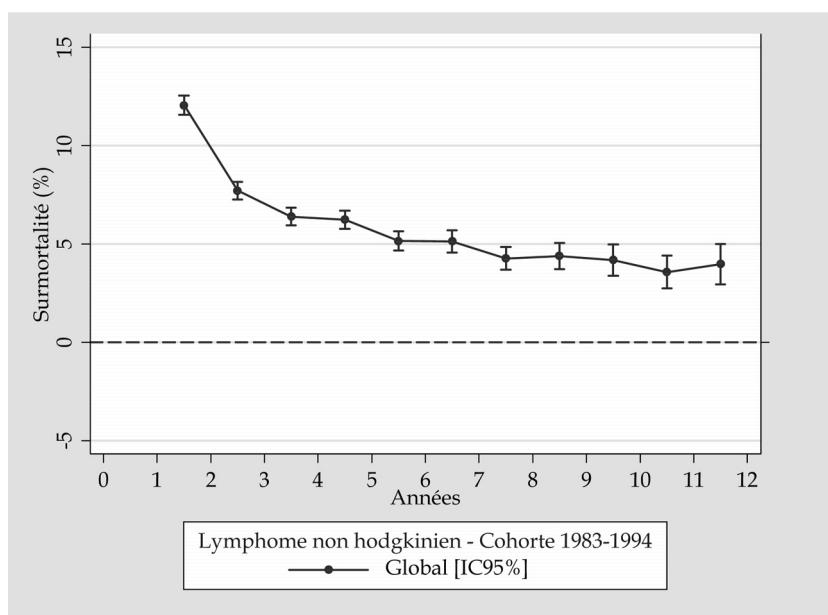
THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997, **89** : 3909-3918

VAN IMHOFF GW, VAN DER HOLT B, MACKENSIE MA, OSSENKOPPELE GJ, WIJERMANS PW et coll. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005, **19** : 945-952

## Présentation des données de surmortalité d'après Eurocare

**Tableau 25.I : Surmortalité annuelle chez les patients diagnostiqués entre 1983 et 1994**

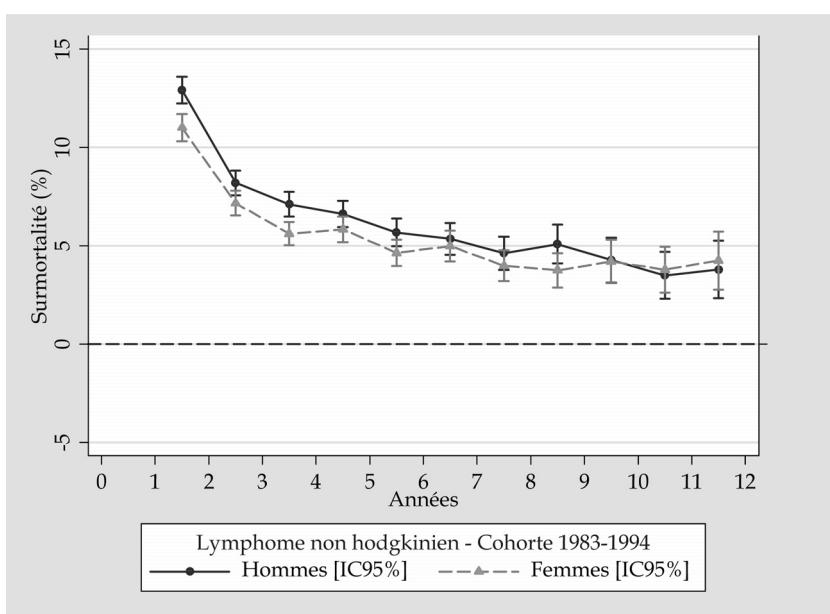
Intervalle (année)	Surmortalité [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)
	Global (N=25 002)
0-1	22,61 [22,08 ; 23,15]
1-2	12,05 [11,56 ; 12,54]
2-3	7,71 [7,27 ; 8,16]
3-4	6,40 [5,96 ; 6,83]
4-5	6,24 [5,77 ; 6,70]
5-6	5,15 [4,66 ; 5,63]
6-7	5,13 [4,57 ; 5,70]
7-8	4,27 [3,69 ; 4,84]
8-9	4,39 [3,73 ; 5,05]
9-10	4,18 [3,39 ; 4,98]
10-11	3,57 [2,73 ; 4,41]
11-12	3,97 [2,94 ; 5,01]



**Figure 25.1 : Surmortalité annuelle des patients de la cohorte 1983-1994**

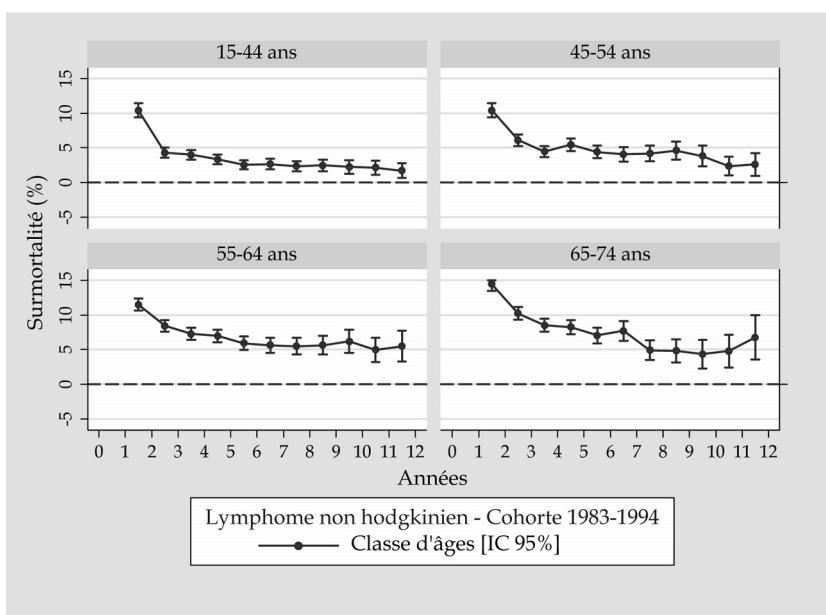
**Tableau 25.II : Surmortalité annuelle chez les femmes et les hommes diagnostiqués entre 1983 et 1994**

Intervalle (année)	Surmortalité [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)	
	Femmes (N=10 880)	Hommes (N=14 122)
0-1	20,89 [20,11 ; 21,67]	23,95 [23,22 ; 24,67]
1-2	11,01 [10,32 ; 11,71]	12,91 [12,23 ; 13,59]
2-3	7,16 [6,54 ; 7,78]	8,20 [7,58 ; 8,83]
3-4	5,61 [5,02 ; 6,21]	7,11 [6,48 ; 7,74]
4-5	5,83 [5,19 ; 6,48]	6,62 [5,95 ; 7,28]
5-6	4,64 [3,98 ; 5,30]	5,67 [4,96 ; 6,37]
6-7	4,99 [4,21 ; 5,77]	5,35 [4,54 ; 6,15]
7-8	3,98 [3,20 ; 4,77]	4,62 [3,78 ; 5,46]
8-9	3,75 [2,88 ; 4,62]	5,08 [4,09 ; 6,07]
9-10	4,20 [3,10 ; 5,30]	4,28 [3,13 ; 5,42]
10-11	3,80 [2,62 ; 4,97]	3,50 [2,30 ; 4,69]
11-12	4,24 [2,77 ; 5,71]	3,80 [2,34 ; 5,26]

**Figure 25.2 : Surmortalité annuelle chez les femmes et les hommes de la cohorte 1983-1994**

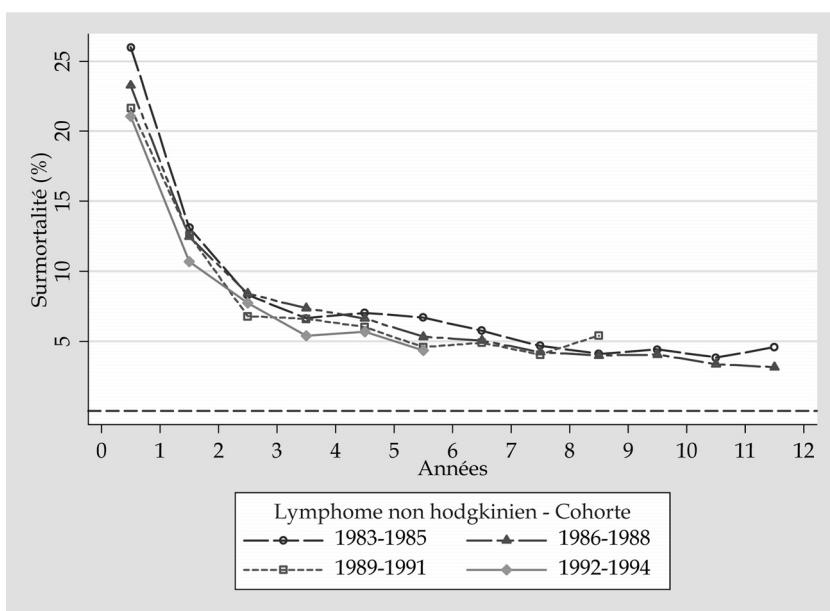
**Tableau 25.III : Surmortalité annuelle par classes d'âges de la cohorte 1983-1994**

Intervalle (année)	Surmortalité [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)			
	Cohorte 15-44 ans (N=4 439)	Cohorte 45-54 ans (N=4 253)	Cohorte 55-64 ans (N=6 789)	Cohorte 65-74 ans (N=9 521)
0-1	17,31 [16,19 ; 18,43]	15,48 [14,38 ; 16,59]	20,39 [19,40 ; 21,37]	30,01 [29,05 ; 30,97]
1-2	10,40 [9,40 ; 11,39]	10,38 [9,36 ; 11,40]	11,49 [10,59 ; 12,39]	14,42 [13,48 ; 15,35]
2-3	4,29 [3,58 ; 5,00]	6,09 [5,23 ; 6,96]	8,41 [7,55 ; 9,26]	10,21 [9,29 ; 11,14]
3-4	3,99 [3,29 ; 4,69]	4,47 [3,68 ; 5,25]	7,27 [6,42 ; 8,12]	8,50 [7,56 ; 9,45]
4-5	3,34 [2,66 ; 4,02]	5,45 [4,55 ; 6,36]	6,97 [6,06 ; 7,88]	8,23 [7,20 ; 9,26]
5-6	2,54 [1,89 ; 3,20]	4,39 [3,48 ; 5,31]	5,93 [4,98 ; 6,88]	7,03 [5,90 ; 8,16]
6-7	2,67 [1,92 ; 3,42]	4,06 [3,03 ; 5,08]	5,63 [4,54 ; 6,71]	7,68 [6,28 ; 9,08]
7-8	2,35 [1,60 ; 3,09]	4,18 [3,06 ; 5,29]	5,49 [4,32 ; 6,66]	4,90 [3,49 ; 6,31]
8-9	2,47 [1,62 ; 3,32]	4,62 [3,30 ; 5,93]	5,62 [4,27 ; 6,97]	4,82 [3,16 ; 6,48]
9-10	2,24 [1,27 ; 3,21]	3,83 [2,36 ; 5,31]	6,19 [4,49 ; 7,88]	4,34 [2,28 ; 6,40]
10-11	2,14 [1,12 ; 3,17]	2,37 [1,02 ; 3,73]	4,96 [3,19 ; 6,72]	4,78 [2,39 ; 7,17]
11-12	1,72 [0,64 ; 2,81]	2,60 [0,96 ; 4,24]	5,47 [3,25 ; 7,69]	6,76 [3,57 ; 9,94]

**Figure 25.3 : Surmortalité annuelle par classe d'âges de la cohorte 1983-1994**

**Tableau 25.IV : Surmortalité annuelle dans les quatre cohortes Eurocare**

Intervalle (année)	Surmortalité [IC95%] (% annuel)			
	Cohorte 1983-1985 (N=4 371)	Cohorte 1986-1988 (N=6 100)	Cohorte 1989-1991 (N=7 001)	Cohorte 1992-1994 (N=7 530)
0-1	25,98 [24,64 ; 27,32]	23,26 [22,17 ; 24,35]	21,64 [20,64 ; 22,63]	21,04 [20,09 ; 21,99]
1-2	13,10 [11,85 ; 14,34]	12,45 [11,44 ; 13,46]	12,57 [11,64 ; 13,50]	10,70 [9,86 ; 11,53]
2-3	8,28 [7,14 ; 9,43]	8,38 [7,44 ; 9,32]	6,78 [5,99 ; 7,58]	7,73 [6,94 ; 8,53]
3-4	6,64 [5,52 ; 7,75]	7,35 [6,41 ; 8,30]	6,59 [5,77 ; 7,42]	5,36 [4,64 ; 6,09]
4-5	7,01 [5,82 ; 8,21]	6,61 [5,66 ; 7,57]	6,01 [5,17 ; 6,84]	5,65 [4,81 ; 6,50]
5-6	6,69 [5,45 ; 7,93]	5,31 [4,38 ; 6,24]	4,58 [3,78 ; 5,37]	4,34 [3,31 ; 5,38]
6-7	5,75 [4,51 ; 6,98]	5,04 [4,08 ; 5,99]	4,88 [4,03 ; 5,72]	-
7-8	4,66 [3,45 ; 5,87]	4,21 [3,27 ; 5,15]	4,04 [3,13 ; 4,96]	-
8-9	4,09 [2,88 ; 5,30]	3,97 [3,01 ; 4,93]	5,39 [4,02 ; 6,77]	-
9-10	4,40 [3,10 ; 5,69]	4,04 [3,03 ; 5,05]	-	-
10-11	3,83 [2,53 ; 5,13]	3,35 [2,25 ; 4,45]	-	-
11-12	4,56 [3,14 ; 5,98]	3,14 [1,64 ; 4,63]	-	-

222 **Figure 25.4 : Evolution de la surmortalité annuelle par cohorte**