UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2016 N° 2016-153

**THESE POUR LE**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE HEMATOLOGIE**

Présentée et Soutenue publiquement le 13 Octobre 2016

Par **Caroline Delette**

# LYMPHOMES ET CANCERS SYNCHRONES

# DE LA CLINIQUE A LA BIOLOGIE

**JURY**

| | |
|---|---|
| Président du jury: | Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU |
| Membres du jury: | Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE |
| | Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT |
| | Monsieur le Professeur Loïc GARCON |
| Directeur de thèse: | Monsieur le Docteur Bruno ROYER |

*« L'imagination est plus importante que la connaissance.*
*La connaissance est limitée alors que l'imagination englobe le monde entier,*
*stimule le progrès, suscite l'évolution »*

*Albert Einstein*

# Dédicaces

## Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hématologie -Transfusion)

Chef du service d'Hématologie clinique et de Thérapie cellulaire

Chef du Pôle « Oncopôle »

*Cher Président, Cher Maître,*

*Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.*

*Depuis mon arrivée en 2010, vous avez conforté mon choix de spécialité.*

*Référent reconnu, vous m'avez montré la diversité de notre spécialité, alliant la clinique à la biologie.*

*Je suis heureuse d'avoir pu bénéficier de la qualité et de la rigueur de votre enseignement.*

*Votre dynamisme et votre bonne humeur au quotidien, avec toute l'équipe du service comme avec les patients ont rendu les visites agréables et formatrices.*

*Je suis également fière de poursuivre ma formation dans votre service en tant que Chef de Clinique et je vous remercie pour cette opportunité.*

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie
Adjoint au chef de l'Oncopôle

*Cher Juge, Cher Maître,*

*Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce sujet.*

*Il n'a pas été simple de se voir et de communiquer mais vous avez su vous rendre disponible, surtout après « une bonne dose de caféine » ....*

*Je suis également reconnaissante à votre équipe qui m'a apportée une grande aide dans la réalisation de ce projet.*

*Je vous remercie sincèrement pour ce que vous m'avez enseignée, l'attention que vous avez portée à mes questions, et la rigueur avec laquelle vous y répondiez.*

*J'espère pouvoir, à l'avenir, collaborer avec vous sur d'autres projets.*

**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

*Cher Juge, Cher Maître,*

*Je vous remercie de m'avoir accueillie en 5ème semestre dans votre service. Toujours disponible, précis, à l'écoute de chaque patient comme de chaque membre du service, vous tirez le meilleur de chacun de nous et cela a été un honneur pour moi de travailler à vos côtés.*

**Monsieur le Professeur Loïc GARCON**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Hématologie – Transfusion)

*Cher Juge, Cher Maître,*

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.*
*La réalisation de quelques consultations, dans votre domaine d'expertise, m'a fait prendre conscience de mon ignorance dans les hémoglobinopathies et le métabolisme du fer....*
*J'espère, à l'avenir, pouvoir bénéficier de votre expérience et acquérir des connaissances à votre contact.*

**Monsieur le Docteur Bruno ROYER**

Praticien Hospitalier- Service Hématologie clinique et Thérapie Cellulaire

*Cher Directeur, Cher Juge,*

*Je souhaite d'abord vous remercier d'avoir accepté de m'encadrer pour mon projet de thèse.*

*J'ai eu la chance de travailler et d'être formée par vous tout au long de mon internat...*

*Votre expérience et vos compétences ont fait de moi, je l'espère, un bon hématologue*

*J'espère pouvoir poursuivre cette collaboration à distance, même si je n'aurais plus malheureusement l'occasion de quémander un café de bon matin ....*

*Bonne continuation !*

# Remerciements

**Je dédie cette thèse à :**

**À mes parents et mes sœurs**, qui m'ont soutenue tout au long de ces années d'études, même quand ils auraient préféré que je lève le pied....

**À Arnaud,** qui me supporte au quotidien et ce n'est pas facile !

**À tous les membres de ma famille, à la famille Leclercq qui m'a acceptée, à mes amis,**

**À tous les médecins qui ont contribué à ma formation** :
Tous les médecins du service, notamment Bérengère Gruson, Delphine Lebon, Amandine Charbonnier, Marie Beaumont, Lavinia Merlusca, Pierre Morel (sans qui ce travail n'aurait jamais eu lieu ...), Anne Parcelier ...
Aux médecins avec qui j'ai eu l'occasion de travailler au cours de mon cursus: Isabelle Leduc (qui a encadré mes débuts), Sophie Dennetiere, Catherine Thieblemont, Michaela Fontenay, Brigitte Gubler, Stéphanie Trudel, Jean-François Claisse, Véronique Harrivel, Céline Bihan, Emma Lachaier, Mathieu Boone...

**À mes co-internes sur Amiens**:
Déborah, Sarah, Magalie, Candice, Alexis, Mathieu, Alexis, Lydia, Léa
Et à mes deux compagnes de galère : Valérie et Aurélie

**À Audrey, Elodie et Amandine** sur qui reposent les essais cliniques

**À Virginie,** le « petit génie » » qui m'a encadré en Master 2 ainsi qu'à toute l'équipe de biologie moléculaire et de recherche de Cochin

**À l'ensemble du personnel médical, paramédical, aux agents des services hospitaliers, aux secrétaires du service** pour leur travail et leur patience

**À** tous ceux que j'oublie forcément par mégarde .....

# Sommaire


**I. INTRODUCTION.....20**

**II. OBJECTIFS.....23**

**III. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....24**

1. Méthodologie.....
2. Critères d'évaluation.....
3. Critères d'inclusion et de non inclusion.....
4. Définition de la population cible et codification.....
5. Recueil des données.....
6. Analyse des échantillons.....
7. Analyse statistique.....

**IV. RESULTATS**

**1. Incidence Cancer/Lymphome.....29**

a. Caractéristiques cliniques de la cohorte.....
b. Risque de survenue d'un lymphome et d'un cancer synchrone.....

**2. Analyse de la prise en charge des patients.....33**

a. Caractéristiques de la population.....
b. Prise en charge diagnostique.....
c. Prise en charge thérapeutique.....
d. Etude de la survie des patients.....

**3. Analyse du milieu tumoral.....39**

a. Population concernée.....
b. Analyse immunohistochimique des prélèvements.....

**V. DISCUSSION.....43**

**VI. CONCLUSION.....47**

**VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....48**

**VIII. RESUME.....54**

# Liste des abréviations

**CD** *Cluster of differentiation* (antigène de surface)

**CHU** Centre Hospitalier Universitaire

**CIM** Classification Internationale des Maladies

**ENCR** *European Network of Cancer Registries*

**FRANCIM** France Cancer Incidence et Mortalité

**HR** Hazard Ratio

**IC95%** Intervalle de confiance à 95%

**Ig** Immunoglobuline

**LBGC** Lymphome B à grandes cellules

**LBPC** Lymphome B à petites cellules

**LCM** Lymphome à cellules du manteau

**LF** Lymphome folliculaire

**LH** Lymphome de Hodgkin

**LLP** Lymphome lymphoplasmocytaire

**LNH** Lymphome non hodgkinien

**LPB** Lymphoprolifération B

**LPT** Lymphoprolifération T

**LT** Lymphome T

**LVL** Lymphome à lymphocytes villeux

**LZM** Lymphome de la zone marginale

**MALT** Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses

**NPM** Néoplasies primaires multiples

**RSI** Ratio standardisé d'incidence

**SAS** *Statistical analysis system*

**SEER** *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

# Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième cause chez la femme, avec respectivement 85000 et 63000 décès en 2012 [1-2]. Le nombre de nouveaux cancers, en France métropolitaine, est estimé à 355 000 dont 200 000 chez l'homme et 155 000 chez la femme, sur cette même période. Concernant les hémopathies malignes, le nombre de nouveaux cas est de 35 000 (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme). Dans plus de deux tiers des cas, il s'agit d'hémopathies lymphoïdes (lymphome de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens) [3-4]. On constate, par ailleurs, une diminution de la mortalité liée au cancer (environ 1% entre 1980 et 2012 tous sexes confondus) [2], principalement imputée à une amélioration des traitements. Ainsi, les taux de survie augmentent entrainant un allongement de la durée de vie [5-7].

Un groupe de travail dirigé par Holly L. Howe, en 2002, a défini les néoplasies primaires multiples (NPM) comme « la survenue et le diagnostic de deux ou plusieurs néoplasies indépendantes, d'histologie différente chez un même patient» [8]. Ont été exclues de cette définition les métastases et les récurrences. Les NPM ont été décrites pour la première fois, en 1961, aux Etats Unis, par l'équipe de Charles G. Moertel [9-11]. Néanmoins, ce n'est qu'à partir de 1979 qu'un critère de temps a été pris en compte [8]. Elles peuvent donc survenir soit de manière synchrone, c'est-à-dire concomitante à moins de 2 mois d'intervalle, soit métachrone à plus de 2 mois d'écart. Néanmoins, cette distinction fait l'objet de controverses. Il est admis, de manière courante, un délai de 6 mois entre les deux diagnostics.

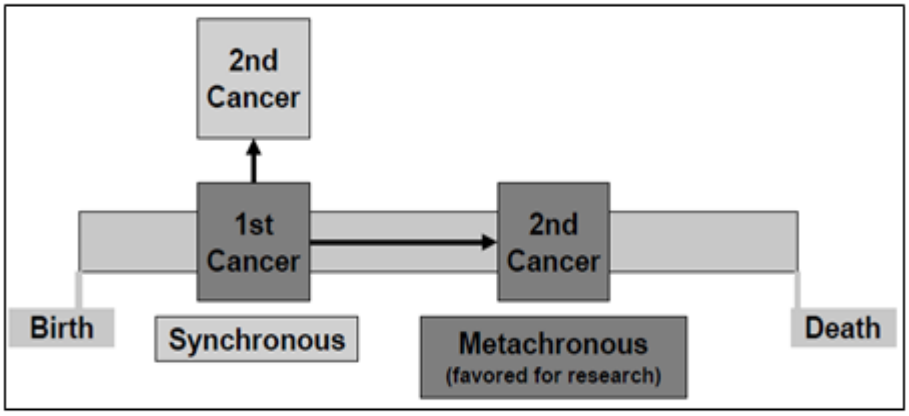



**Figure 1 :** Différentes catégories de néoplasies multiples primaires

(Figure issue de du groupe de travail de 2002 [9])

L'apparition d'un second cancer est donc devenue plus fréquente au cours des dernières années: la prévalence des néoplasies primaires multiples (NPM) est estimée entre 0.73 % et 11.7% [12]. Selon les données françaises, le risque de second cancer chez les personnes ayant déjà présenté un premier cancer est augmenté de 36 % par rapport à la population générale [1].

Plusieurs études ont fait état d'un risque plus élevé de cancer secondaire métachrone (estimé de 14% à 47% selon les études) dans les 10 ans suivant le diagnostic d'un lymphome [13-18]. L'équipe de C.Rossi a également démontré que, si le risque était augmenté de 25% (RSI=1.25, IC95%: 1.15-1.36), il n'était pas influencé par le sous type histologique du lymphome [17]. Toutefois, il n'existe à ce jour aucune étude récente portant sur la survenue d'un lymphome et d'un cancer synchrone. Seules 3 études épidémiologiques se sont intéressées à la survenue des NPM synchrones, mais ne concernaient que les cancers solides [19-21]. Le programme américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) de l'Institut National du Cancer a également recensé les NPM de 1973 à 2003 [22]. Ils ont mis en évidence que la vessie est la localisation initiale de cancer primaire associée à la plus haute récurrence de NPM métachrones (16% des cas), suivi par les cancers ORL (15%) et utérin (11%). A contrario, le foie a montré le moins d'occurrences primaires avec seulement 1% des cas. Il est intéressant de constater que moins de 1% des patients diagnostiqués pour un lymphome non hodgkinien développent une deuxième néoplasie à moins de 2 mois d'intervalle et 7% à plus de 2 mois [22].

Les avancées technologiques (Tomographie par émissions de position au 18-Fluro-deoxyglucose [23-24]), la précision des imageries ainsi que le dépistage (en particulier cancer du côlon, du sein et de la prostate) ont davantage mis en évidence la présence d'une ou de plusieurs néoplasies chez un même patient. Une revue de la littérature, par l'intermédiaire du moteur de recherche PUBMED, avec les termes suivants: «néoplasie multiple primaire, lymphome, cancer, synchrone, simultané » a permis de mettre en évidence essentiellement des études de cas de faible effectif (environ 80 publications). Par ailleurs, le nombre de cas publiés augmente depuis ces cinq dernières années.

Ces publications soulèvent néanmoins des points similaires : découverte fortuite, présentation clinique indissociable, facteurs de risques non identifiés et prise en charge difficile. L'ensemble des cas publiés font donc consensus concernant le défi thérapeutique lié à cette situation.

En effet, les NPM peuvent, en particulier quand elles sont simultanées, modifier le traitement (par exemple, la chirurgie), voire également affecter la prise en charge thérapeutique (curative/palliative).

Au cours de ces dernières années, de nombreux facteurs de risque ont été mis en cause dans l'oncogenèse. Il peut s'agir de facteurs héréditaires ou de facteurs exogènes. Parmi ces derniers, on retrouve les infections virales ou bactériennes (par exemple, l'Helicobacter pylori dans l'adénocarcinome gastrique et le virus EBV dans les lymphomes), l'exposition aux radiations, à des traitements médicamenteux (immunosuppresseurs, chimiothérapie, hormonothérapie) ou, encore à des agents carcinogènes (Tabac, alcool, pesticides). Leur caractère récurrent suggère leur implication dans la physiopathologie des néoplasies mais, reste néanmoins insuffisant pour expliquer l'émergence et le phénotype des seconds cancers. Par ailleurs, ils ne suffisent pas à expliquer le caractère synchrone. L'analyse du milieu tumoral de chacune des néoplasies pourrait donc nous apporter des informations concernant la physiopathologie impliquée.

Dans ce contexte, la survenue de plusieurs néoplasies primaires est un événement rare, principalement quand il s'agit de l'association synchrone d'un lymphome et d'un cancer. A notre connaissance, aucune étude clinique récente n'a étudié cette situation et en a recensé la fréquence. De même, aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié.

# Objectifs

L'objectif principal était donc de recenser la fréquence de l'association synchrone « lymphome et cancer » et d'en évaluer le risque. Dans ce but, nous avons analysé la fréquence de survenue à partir d'une première cohorte de patients pris en charge pour un lymphome au CHU d'Amiens.

Les objectifs secondaires étaient:

- De rechercher une association préférentielle entre un type de cancer et un sous-type histologique de lymphome.
- De caractériser les patients concernés par recensement des données démographiques, des circonstances de découverte (fortuite ou non) et des données cliniques (symptômes, immunodépression, stade, localisation de chaque néoplasie....).
- D'évaluer la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que le devenir des patients.
- D'analyser le milieu péri-tumoral pour identifier un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans la survenue d'un cancer et d'un lymphome synchrone par analyse des prélèvements anatomopathologiques au diagnostic.

Si comme dans la littérature, l'incidence dans notre cohorte initiale est faible, nous étendrons notre analyse à d'autres centres hospitaliers de la Picardie pour augmenter l'effectif de notre population.

Le but final de ce travail sera de proposer une prise en charge adaptée des patients avec NPM simultanées « lymphome et cancer » et d'en comprendre la physiopathologie.

# Matériels et Méthodes

## 1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective réalisée initialement au CHU d'Amiens, puis étendue à la Picardie, de 2007 à 2012. Sont concernés les centres ayant une activité d'Hématologie et/ou d'Oncologie (n=3).

## 2. Critères d'évaluation

Compte-tenu des objectifs principaux et secondaires annoncés précédemment :

- **Le critère de jugement principal :**

  - Survenue d'un cancer et d'un lymphome prouvés histologiquement chez un même patient à moins de 6 mois d'intervalle (Définition du caractère synchrone).

- **Les critères d'évaluation secondaires** :

  - Mesure du ratio standardisé d'incidence (RSI) pour chaque sous-type histologique de lymphome.
  - Recueil des données cliniques et paracliniques au diagnostic de chaque néoplasie (cancer et lymphome) à partir du dossier médical informatisé.
  - Recueil des traitements réalisés, de la réponse thérapeutique et de la date de dernière nouvelle du patient (date de décès le cas échéant).
  - Analyse des prélèvements anatomopathologiques du cancer et du lymphome par immunohistochimie et/ou biologie moléculaire.

## 3. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patients éligibles devaient :

- Avoir plus de 18 ans
- Avoir été diagnostiqués pour un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien entre le 1er Janvier 2007 et le 31 décembre 2012
- Confirmation diagnostique soit en anatomopathologie soit en cytologie
- Délai de 6 mois maximum entre les deux néoplasies (Distinction synchrone/métachrone)

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Avoir une hémopathie autre qu'un lymphome
- Avoir une leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome lymphocytique
- Diagnostic hors période d'inclusion
- Les métastases et récurrences n'ont été pas considérées comme des cancers secondaires, mais comme des rechutes de la première néoplasie
- Les cancers épidermoïdes cutanés n'ont pas été pris en compte comme cancer secondaire en raison de l'absence de données d'incidence disponibles (source : Réseau France Cancer Incidence et Mortalité (FRANCIM))
- Les cancers de la prostate n'ont pu être inclus que jusqu'en 2009 en raison de l'absence de données d'incidence disponible. (Réseau FRANCIM)

## 4. Définition de la population cible et codifications

Les patients ont été sélectionnés à partir de plusieurs sources:

- Liste des patients du service d'Hématologie, CHU Amiens
- Registre du service d'Anatomopathologie, CHU Amiens, centre du réseau « Lymphopath »
- Registre des cancers de la Somme : cancers survenus du 01/01/1980 au 31/12/2013

De 2007 à 2015, 1728 patients ont été suivis pour un lymphome. De cette cohorte, nous avons extrait les patients diagnostiqués du 1er Janvier 2007 au 31 décembre 2012. Tous les patients ont eu une confirmation diagnostique soit en anatomopathologie soit en cytologie.

Les dernières nouvelles ont été mises à jour le 31/12/2015. Ceci a permis de définir une cohorte finale de 705 patients. La période de suivi de nos patients débutait de la date de diagnostic du lymphome jusqu'à la survenue d'un des événements suivants: date de décès, changement de région ou fin de l'étude.

Tous les cancers ont été codés selon la classification internationale ICD-0-3 et les lymphomes selon la classification WHO OMS 2008 [25]. En cas de transformation d'un lymphome à petites cellules en lymphome à grandes cellules, le lymphome a été considéré comme « à petites cellules » si cette transformation a eu lieu trois mois après le diagnostic initial, et comme « à grandes cellules » si le délai était inférieur à trois mois, conformément aux recommandations du réseau européen des cancers (European Network of Cancer Registries ENCR) [26].

## 5. Recueil des données

Pour chaque patient, les informations suivantes ont été recueillies:

- Caractéristiques du patient : âge, sexe, date et âge aux diagnostics des 2 néoplasies
- Concernant le lymphome : circonstance de découverte, sous–type histologique, stade Ann Harbor, immunodépression (taux de lymphocytes inférieurs à 1000/$mm^3$, hypogammaglobulinémie ou infection virale), traitement et réponse.
- Concernant le cancer : type selon la classification CIM (Classification Internationale des Maladies), circonstance de découverte, histologie, stade, traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie) et réponse.
- Devenir : récidive, rechute, réfractaire, statut vital du patient, date de dernière nouvelle.
- Impact des 2 néoplasies sur la prise en charge : Changement de stade, Priorité de traitement...

## 6. Analyse des échantillons

Pour chaque prélèvement histologique du cancer et du lymphome, les étapes suivantes ont été réalisées sur des coupes fines de 3 mm obtenues au microtome:

- Déparaffinage à 37°C, démasquage de l'épitope au TrisEDTA pH8,4, blocage puis incubation avec l'anticorps primaire, révélation avec l'anticorps secondaire et amplification du marquage par le système streptavidine-péroxydase (Automate Bench Mark Ultra de Ventana™).
- La coupe colorée est ensuite protégée par une lamelle puis analysée en microscopie optique.
- Acquisition des photographies

Les anticorps primaires utilisés pour le marquage immunohistochimique étaient les suivants :

- Marqueurs B : CD20, CD79a, CD10, CD5, BCL2, BCL6, Cycline D1 et MUM1
- Marqueurs T : CD3, CD4 et CD8
- Recherche de cellules néoplasiques : Cytokeratine Ae1/Ae3 (ubiquitaire)
- Recherche d'EBV: EBER

Chaque lame a été relue conjointement avec le professeur Sevestre.

## 7. Analyse statistique

Pour analyser le risque de développer un cancer et un lymphome de manière synchrone, par rapport au risque de cancer de la population générale, le test statistique utilisé est le ratio standardisé d'incidence (RSI). Il consiste à comparer au cours d'une période de temps le nombre de cas survenus (ici lymphome et cancer synchrone) à l'incidence d'une population de référence (survenue d'un cancer dans la population générale). Le calcul du RSI correspond au rapport du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus [27-29].

Le nombre de cas observés se réfère aux patients diagnostiqués pour un lymphome qui développent un cancer. Chaque sujet contribue à un nombre de personnes-années défini comme le nombre d'années pendant lesquelles il est susceptible d'être enregistré comme nouveau cas.

Ainsi, chaque sujet contribue pour une unité par année à partir de la date de début du suivi jusqu'à la première des dates suivantes: date de décès, date où il est perdu de vue ou date de fin de suivi. La somme des contributions de chaque sujet donne le nombre total de personnes-années de la cohorte.

Le nombre de cas attendus, quant à lui, correspond aux nouveaux cas, année par année dans la population globale. Pour calculer le nombre de cas attendus, on applique les taux d'incidence de la population de référence (données nationales du réseau FRANCIM) aux personnes-années de la population étudiée, subdivisée par sexe, par classe d'âge et par année.

$$RSI = \sum ai / \sum Ai, \text{ avec } Ai = Ti\ Pi$$

ai : nombre de cas observés dans la classe d'âge i.
Ai : nombre de cas attendus dans la classe d'âge i, sous l'hypothèse d'un taux d'incidence identique à celui de la population de référence.
Ti : taux d'incidence de cancers de la population de référence pour chaque classe d'âge i.
Pi : nombre de personnes-années de la cohorte pour la classe d'âge

Un RSI supérieur à 1 indique donc un excès de cancer chez les patients ayant un lymphome par rapport à la population générale, et inversement si le RSI est inférieur à 1. Si 1 appartient à l'intervalle de confiance (IC95%), le résultat n'est pas significatif. L'analyse statistique a été réalisée avec le système SAS 9.3.

Concernant l'étude descriptive de la cohorte, l'analyse des variables continues est caractérisée par des fréquences, des pourcentages et des médianes. La survie globale est calculée depuis la date du diagnostic jusqu'à la date de décès ou des dernières nouvelles et les courbes de survies ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log rank. Les résultats des comparaisons sont exprimés par des rapports de risque instantanés (Hazard Ratio, HR). Un résultat sera considéré comme significatif si *p* inférieure à 0.05 avec un intervalle de confiance à 95%. Le logiciel utilisé était le logiciel GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Softwear,San Diego California USA)

# Résultats

## 1. Incidence Cancer/Lymphome

### a. Caractéristiques de la population globale

Sept cent cinq patients ont présenté un nouveau lymphome entre le 01/01/2007 et le 31/12/2012 dont 277 lymphomes B à grandes cellules (39.3%), 107 lymphomes folliculaires (15.3%), 111 lymphomes de Hodgkin (15.6%), 54 lymphomes à cellules du manteau (7.7%), 24 lymphomes lymphoplasmocytaires (3.4%) (incluant 7 maladies de Waldenstrom), 52 lymphomes de la zone marginale (7.4%) (dont 7 lymphomes de MALT) et 2 lymphomes à lymphocytes villeux (0.3%). A noter que 10 lymphomes B à petites cellules (1.4%) n'ont pu être classés dans les catégories précédentes. Parmi les 68 lymphomes T (9.6%), 27 étaient exclusivement cutanés (3.8%).

La cohorte comportait 424 hommes (60%) et 281 (40%) femmes (40%): ratio H/F à 1.51. L'âge médian au diagnostic du lymphome était de 62 ans (extrêmes: 18-95ans). Les caractéristiques des différents patients sont présentées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 1**). La médiane de suivi était de 42 mois (extrêmes: 6-57)

Parmi les 705 patients, 72 (10%) ont présenté un cancer solide en plus du lymphome et 7 (1%) au moins 2 cancers solides. Cinquante-huit cancers (8.2%) sont survenus avant le lymphome, 19 (2.7%) de manière synchrone et 11 (1.6%) de manière métachrone (**Figure 2**). La médiane de diagnostics entre les 2 néoplasies était de 54.25 mois (extrêmes: 0-300.23 mois).

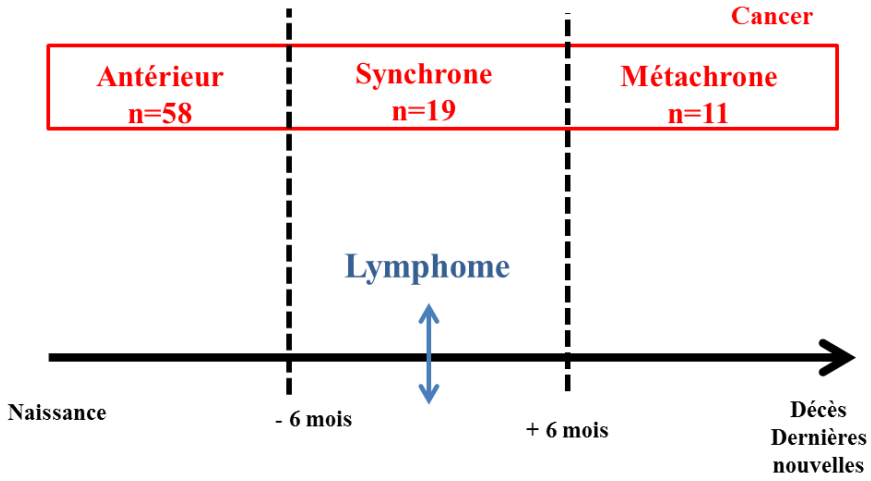



Figure 2 : Relation temporelle entre les cancers et les lymphomes de 2007 à 2012

| | Total | LBGC | LF | LH | LCM | LLP | LZM | LVL | Autres LBPC | LT cutané | Autres LT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Total, no. (%)** | 705 (100%) | 277 (39,3%) | 107 (15,3%) | 111 (15,6%) | 54 (7,7%) | 24 (3,4%) | 52 (7,4%) | 2 (0,3%) | 10 (1,4%) | 27 (3,8%) | 41 (5,8%) |
| **Sexe, no. (%)** | | | | | | | | | | | |
| **Homme** | 424 (60%) | 170 (61%) | 67(63%) | 57 (51%) | 43 (80%) | 15 (62%) | 27 (52%) | 1 (50%) | 4 (40%) | 16 (59%) | 24 (59%) |
| **Femme** | 281 (40%) | 107 (39%) | 40 (37%) | 54 (49%) | 11 (20%) | 9 (38%) | 25 (48%) | 1 (50%) | 6 (60%) | 11 (41%) | 17 (41%) |
| **Age au diagnostic** | | | | | | | | | | | |
| **Mediane** | 62 | 66 | 60 | 33 | 62 | 71 | 68 | 61 | 78 | 61 | 63 |
| **Min-Max** | 18-95 | 20-91 | 36-95 | 18-89 | 43-87 | 42-87 | 31-91 | 56-66 | 63-90 | 33-86 | 21-87 |
| **Nombre de néoplasies par patient, no. (%)** | | | | | | | | | | | |
| **1** | 626 (89%) | 245 (88%) | 97 (90%) | 109 (98%) | 39 (72%) | 18 (75%) | 46 (88%) | 2 (100%) | 8 (80%) | 25 (93%) | 37 (90%) |
| **2** | 72 (10%) | 29 (11%) | 10 (9%) | 2 (2%) | 14 (26%) | 4 (17%) | 6 (12%) | 0 (0%) | 2 (20%) | 2 (7%) | 4 (10%) |
| **≥ 3** | 7 (1%) | 3 (1%) | 1 (1%) | 0 (0%) | 1 (2%) | 2 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| **Durée de suivi (mois)** | | | | | | | | | | | |
| **Mediane** | 42 | 25 | 57 | 53 | 42 | 43 | 53 | 47 | 6 | 52 | 12 |
| **Relation cancer/lymphome, no. (%)** | | | | | | | | | | | |
| **Antérieur** | 58 (8,2%) | 27 (9,7%) | 7 (6,5%) | 1 (1%) | 11 (20,4%) | 7 (29,2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (7,4%) | 3 (7,3%) |
| **Synchrone** | 19 (2,7%) | 6 (2,2%) | 2 (1,9%) | 0 (0%) | 4 (7,4%) | 0 (0%) | 4 (7,7%) | 0 (0%) | 2 (20%) | 0 (0%) | 1 (2,4%) |
| **Métachrone** | 11 (1,6%) | 4 (1,4%) | 2 (1,9%) | 1 (1%) | 1 (1,9) | 1 (4,2%) | 2 (3,8% | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

LBGC, lymphome B à grandes cellules; LF, lymphome folliculaire; LH, lymphome de hodgkin; LCM, lymphome à cellules du manteau;
LZM, lymphome de la zone marginale ; LLP, lymphome lymphoplasmocytaire; LVL, lymphome à lymphocytes villeux; PC, petites cellules; LT, Lymphome T

## b. Risque de survenue d'un lymphome et d'un cancer synchrone

Dix-neuf patients (2.7%) ont présenté un cancer et un lymphome de manière synchrone. Il y avait 14 hommes (74%) et 5 femmes (26%). L'âge médian au diagnostic du lymphome était de 72 ans (extrêmes: 57-90) dont 6 à moins de 65 ans. Le délai médian entre les 2 diagnostics était de 1.10 mois (extrêmes: 0-6 mois). Quatorze (2%) sont survenus à moins de 2 mois et 5 (0.7%) entre 2 et 6 mois.

On constate donc que le nombre de cancers synchrones, dans cette cohorte, est augmenté par rapport à la population standard (19 cas observés contre 7 cas attendus soit RSI=2.70 ; IC95%: 1.49-3.91, *p<0.05*). Le risque semblait plus élevé en cas de lymphome B (n=18; RSI=2.87; IC95% : 1.54-4.19; *p ns*) par rapport au lymphome T (n=1 ; RSI=1.32; IC95% :0-3,91; *p ns*).

Aucun lymphome de hodgkin, lymphome lymphoplasmocytaire ou lymphome T cutané n'a été diagnostiqué de manière concomitante avec un cancer. Même si le nombre de cas observés est supérieur au nombre de cas incidents attendu, il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour les autres sous-types histologiques (**Tableau 2**). On constate néanmoins un nombre plus élevé de cancers en cas de lymphome à petites cellules (folliculaire, à cellules du manteau ou lymphome de la zone marginale).

| | N de cas observés | N de cas attendus | RSI | IC95% | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| **Total** | 19 | 7,03609 | 2.70036 | 1.49-3.91 | **<0,05** |
| **Tous Lymphomes B** | 18 | 6,27988 | 2,8663 | 1,54-4,19 | ***ns*** |
| **LBGC** | 6 | 2,68530 | 2,2344 | 0,45-4,02 | ***ns*** |
| **LF** | 2 | 1,01660 | 1,96735 | 0,0,-4,69 | ***ns*** |
| **LH** | 0 | 0,36046 | 0,00000 | 0,00-0,00 | ***ns*** |
| **LCM** | 4 | 0,76300 | 5,24262 | 0,10-10,38 | ***ns*** |
| **LLP** | 0 | 0,28897 | 0,00000 | 0,00-0,00 | ***ns*** |
| **LZM** | 4 | 0,49630 | 8,05963 | 0,16-15,96 | ***ns*** |
| **LBPC** | 2 | 0,10800 | 18,5251 | 0,00-44,20 | ***ns*** |
| **LVL** | 0 | 0,56125 | 0,00000 | 0,00-0,00 | ***ns*** |
| **Tous lymphomes T** | 1 | 0,75621 | 1,32 | 0,00-3,91 | ***ns*** |
| **LT cutané** | 0 | 0,32447 | 0,00000 | 0,00-0,00 | ***ns*** |
| **Autres LT** | 1 | 0,43170 | 2,32 | 0,00-6,86 | ***ns*** |

Tableau 2 : RSI de cancers synchrones selon le sous-type histologique du lymphome

Parmi les 19 cancers, les principaux étaient situés au niveau des voies urinaires (n=8; 42.1% ; dont 4 cancers de prostate, 3 cancers du rein et 1 cancer de vessie), 4 cancers pulmonaires (21%), 3 au niveau digestif (15.8%) et 2 au niveau du sein (10.5%). Aucune association cancer et lymphome n'a pu être mise en évidence

Au total, dans cette première partie de l'étude, nous avons confirmé que la fréquence des NPM synchrones « lymphome et cancer » est rare (2.7%). Dans notre cohorte, le risque de développer un cancer est augmenté de 2.7 fois en cas de lymphome synchrone. Il semble y avoir un risque plus élevé en cas de lymphome B non hodgkinien.

Il n'a pas été possible de mettre en évidence une corrélation significative entre un type particulier de cancer et un sous-type histologique de lymphome, et ce en raison d'un effectif faible. Toutefois, nous constatons un nombre élevé de lymphomes à cellules du manteau, de lymphomes folliculaires et de lymphomes de la zone marginale.

## 2. Analyse de la prise en charge des patients

Nous avons étendu cette étude aux patients recensés à Compiègne et Abbeville, et ainsi augmenter notre cohorte de 10 patients (9 et 1, respectivement).

### a. Caractéristiques de la population

Vingt-neuf patients ont été diagnostiqués de manière concomitante pour un lymphome et un cancer. La médiane d'âge était de 71 ans (extrêmes: 56-89 ans). Il s'agissait principalement d'hommes (n=18; 62%) avec un ratio H/F à 1.6. Le délai médian entre les 2 diagnostics était de 1 mois (extrêmes : 0-4.93 mois). Deux des 29 patients ont été diagnostiqués post-mortem.

Concernant les lymphomes, il y avait 8 lymphomes B à grandes cellules (27.6%), 5 lymphomes folliculaires (17.3%), 8 lymphomes à cellules du manteau (27.6%), 5 lymphome de la zone marginale (17.3%) et 2 lymphomes B à petites cellules (6.8%). Un lymphome T (3,4%) a été recensé. Il s'agissait principalement de lymphomes de stade étendu: Ann Harbor III-IV (n=23; 79%) avec atteinte extra ganglionnaire (n=21; 72%). Dans la majorité des cas (n=24; 89%), il n'a pas été retrouvé de déficit immunitaire (absence de lymphopénie et/ou d'hypogammaglobulinémie).

Concernant les cancers, les 3 plus fréquents retrouvés sont les cancers du sein (n=6; 20.7%), les cancers du rein (n=5; 17.2%) et les cancers du poumon (n=5; 17.2%). La majorité des cancers était de stade localisé. Les associations cancers-lymphomes sont décrites dans le tableau ci-dessous (**Tableau 3**).

| | LBGC | LF | LCM | LZM | LBPC | LT | **Total** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cancer du sein | 1 | **3** | 1 | 1 | 0 | 0 | **6** |
| Cancer du rein | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | **5** |
| Cancer du poumon | 1 | 0 | **3** | 1 | 0 | 0 | **5** |
| Cancer de la prostate | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Cancer de la vessie | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Cancer digestif | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| Cancer ORL | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Cancer thyroïdien | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Cancer gynécologique | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| **Total** | 8 | 5 | 8 | 5 | 2 | 1 | 29 |

Tableau 3 : Association des différents cancers et lymphomes synchrones

Les associations cancer du sein/lymphome folliculaire et cancer du poumon/lymphome à cellules du manteau sont les plus fréquentes (n=3; 10,3%). A noter également, l'association cancer du rein et lymphome à cellules du manteau (n=2; 6.9%).

### b. Impact sur la prise en charge diagnostique

La découverte des 2 néoplasies est survenue le plus souvent lors du bilan d'extension: pour la moitié des patients, la découverte du lymphome était faite lors du bilan du cancer, et inversement. Seuls 2 patients sur 29 (6.9%) étaient symptomatiques pour les 2 cancers et 2 patients (6.9%) ont eu une découverte fortuite des 2 diagnostics lors d'une imagerie réalisée pour une toute autre raison.

Sur le plan anatomopathologique, les 2 néoplasies étaient décrites sur la même pièce opératoire pour 4 patients sur 29 (13.8%); 3 étaient des lymphomes de la zone marginale (10.3%).

Il a, par ailleurs, été difficile pour certains patients, de déterminer le stade du cancer: dans 2 cas (6.9%), le stade du cancer a été modifié lors du bilan d'extension du lymphome avec découverte de métastases. Pour 2 autres patients, en raison de la difficulté du diagnostic définitif, le cancer n'a pu être classé, et, enfin la lésion était connue mais non explorée lors de la prise en charge initiale pour les 2 autres patients.

### c. Impact sur la prise en charge thérapeutique

L'ensemble des traitements est résumé ci-dessous **tableau 4**.

Concernant les lymphomes, 21 patients (72.4%) ont été traités par chimiothérapie (RCHOP le plus souvent). Cinq patients (17.2%) ont simplement été surveillés devant l'absence de critère de traitement (lymphomes de bas grade), 1 n'a pas été traité en raison de la gravité du cancer associé et 2 n'ont pas bénéficié de traitement en raison d'un diagnostic post-mortem (6.9%). Enfin, dans 1 cas, le patient a bénéficié d'une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches alors qu'il aurait pu bénéficier d'un traitement d'entretien par Rituximab en raison de son cancer thyroïdien.

| ID | sexe | DDN | Age | Délai | Lymphome | Traitement | Réponse L | Localisation | Cancer | Traitement Cancer | Réponse C | DDN | Devenir |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | H | 13/05/1922 | 90 | 1,77 | LBGC | Chimiothérapie | Réfractaire | Prostate | Adénocarcinome | HT | RC | 03/04/2012 | 1 |
| **2** | F | 17/03/1937 | 73 | 2,93 | LBGC | Chimiothérapie | RC1 | Sein | Adénocarcinome canalaire | Chirurgie + Chimiothérapie + HT | RC | 14/02/2014 | 1 |
| **3** | H | 06/02/1941 | 72 | 4,70 | LBGC | Chimiothérapie | RC3 | Prostate | Adénocarcinome | RT + Chimiothérapie | RC | 05/04/2016 | 0 |
| **4** | H | 20/09/1923 | 85 | 1,17 | LBGC | Chimiothérapie | RC1 | Vessie | Adénocarcinome | Chirurgie | Rechute | 01/01/2014 | 1 |
| **5** | H | 30/04/1947 | 61 | 0,43 | LBGC | Chimiothérapie | RC1 | Poumon | Adénocarcinome | Chirurgie | RC | 17/11/2015 | 0 |
| **6** | H | 24/10/1920 | 89 | 1,47 | LBGC | Chimiothérapie | - | Colon | Adénocarcinome | Palliatif | Palliatif | 24/09/2010 | 1 |
| **7** | F | 06/08/1927 | 85 | 0,23 | LBGC | Chimiothérapie | RC1 | Vulve | Carcinome épidermoïde | Chirurgie | RC | 22/12/2014 | 0 |
| **8** | H | 14/10/1936 | 72 | 2,73 | LBGC | Pas de traitement | - | Orl | Carcinome à cellules squameuse | Pas de traitement | - | 13/09/2008 | 1 |
| **9** | F | 15/11/1952 | 61 | 0,67 | LF | Chimiothérapie | RC1 | Sein | Adénocarcinome canalaire | Chirurgie + RT+ HT | RC | 04/02/2016 | 0 |
| **10** | H | 11/04/1930 | 77 | 0,90 | LF | Chimiothérapie | RP | Prostate | Adénocarcinome | Chirurgie | nr | 19/02/2009 | - |
| **11** | H | 10/05/1953 | 56 | 0,93 | LF | Chimiothérapie | Rechute | Rein | Carcinome à cellules claires | Chirurgie | Rechute | 12/04/2016 | 0 |
| **12** | F | 01/06/1947 | 67 | 0,00 | LF | Surveillance | - | Sein | Carcinome lobulaire et épidermoide | Chimiothérapie + Chirurgie + RT+ HT | RC | 20/10/2015 | 0 |
| **13** | F | 12/06/1947 | 68 | 4,93 | LF | Chimiothérapie | RC1 | Sein | Adenocarcinome canalaire infiltrant | Chirurgie + RT+ HT (refus Chimiothérapie) | nr | 26/04/2016 | 0 |
| **14** | H | 20/01/1944 | 67 | 2,77 | LCM | Surveillance | - | Poumon | Carcinome peu différencie CK7+/TTF1- | Chimiothérapie | Réfractaire | 08/12/2011 | 1 |
| **15** | H | 23/02/1951 | 62 | 0,97 | LCM | Surveillance | - | Poumon | Adénocarcinome | Chimiothérapie | Palliatif | 03/10/2014 | 1 |
| **16** | H | 03/08/1953 | 59 | 0 | LCM | Chimiothérapie | RP | ORL | Carcinome épidermoïde | Chimiothérapie + RT | Rechute | 23/04/2013 | 1 |
| **17** | H | 04/11/1951 | 61 | 2,30 | LCM | Chimiothérapie | RC1 | Poumon | Carcinome à cellules squameuse | Chirurgie | Rechute | 14/04/2016 | 0 |
| **18** | F | 13/06/1931 | 77 | 2,53 | LCM | Chimiothérapie | Rechute | Sein | Adénocarcinome canalaire | Chirurgie + RT+ HT | RC | 27/03/2015 | 0 |
| **19** | H | 30/06/1930 | 80 | 1,00 | LCM | Chimiothérapie | Rechute | Rein | Carcinome papillaire | Chirurgie | RC | 21/03/2015 | 0 |
| **20** | H | 28/06/1949 | 64 | 0,23 | LCM | Chimiothérapie | RC1 | Thyroïde | Carcinome papillaire | Chirurgie + ira thérapie | RC | 12/01/2016 | 0 |
| **21** | H | 02/04/1945 | 69 | 1,13 | LCM | Chimiothérapie | RC1 | Rein | Carcinome à cellules chromophobes | Chirurgie | 1 | 14/09/2015 | 0 |
| **22** | H | 11/11/1924 | 84 | 2,80 | LZM | Chimiothérapie | Réfractaire | Vessie | Carcinome papillaire | Chimiothérapie +BCG thérapie | RC | 23/07/2009 | 1 |
| **23** | F | 08/10/1937 | 71 | 1,10 | LZM | Surveillance | - | Estomac | Tumeur stromale gastro-intestinale | Chirurgie | RC | 11/02/2015 | 1 |
| **24** | F | 24/03/1953 | 58 | 1,17 | LZM | Surveillance | - | Sein | Carcinome canalaire | Chirurgie | RC | 08/02/2016 | 0 |
| **25** | F | 22/09/1949 | 66 | 0 | LZM | Surveillance | - | Poumon | Adénocarcinome | Chirurgie | RC | 31/05/2016 | 0 |
| **26** | F | 14/03/1934 | 79 | 0 | LZM | Chimiothérapie | RC1 | Rein | Carcinome à cellules claires | Chirurgie | nr | 07/01/2015 | 0 |
| **27** | H | 18/02/1930 | 80 | 0,37 | LT | Chimiothérapie | Rechute | Rein | Carcinome à cellules claires | Chirurgie | RC | 25/04/2012 | 1 |
| **28** | H | 23/10/1944 | 66 | 0,00 | LBPC | Pas de traitement | - | Prostate | Adénocarcinome | Pas de traitement | - | 09/02/2011 | 1 |
| **29** | F | 16/07/1929 | 79 | 2,00 | LBPC | Chimiothérapie | nr | Rectum | Carcinome | Chirurgie | RC | 25/07/2008 | - |

**Tableau 4** : Traitements et Réponse des différents patients avec un diagnostic synchrone « lymphome et cancer »

RC Rémission Complète; RP Réponse Partielle; nr non renseigné; HT Hormonothérapie; RT Radiothérapie; 1: Décès; 0: vivant.

Concernant les cancers, la majorité d'entre eux (n=20, 69%) a bénéficié d'une chirurgie. Les traitements complémentaires ont pu être réalisés, dans la plupart des cas, selon les recommandations d'usage. Ainsi, sur 6 cancers du sein, 4 ont été traités par l'association: chirurgie-radiothérapie-hormonothérapie, et 2 ont bénéficié d'une chimiothérapie seule: dans 1 cas, le traitement du cancer du sein a été priorisé en raison de la sensibilité du lymphome folliculaire aux anthracyclines et dans l'autre cas, la chimiothérapie était déjà débutée 3 mois avant la confirmation du lymphome.

Pour les cancers du poumon, le traitement du cancer a été prioritaire sur le traitement du lymphome: dans 3 cas, la chirurgie (lobectomie) a été réalisée d'emblée suivi du traitement du lymphome par chimiothérapie pour 2 d'entre eux. Dans les 2 autres cas, le lymphome a été surveillé (faible masse tumorale, LNH de bas grade).

Concernant les cancers urologiques, les cancers du rein ont été traités par chirurgie seule (néphrectomie partielle ou élargie). Les 2 cancers de la vessie ont également bénéficié de chirurgie. Dans 1 cas, la prise en charge du lymphome a dû être décalée en de raison de l'immunothérapie par BCG.

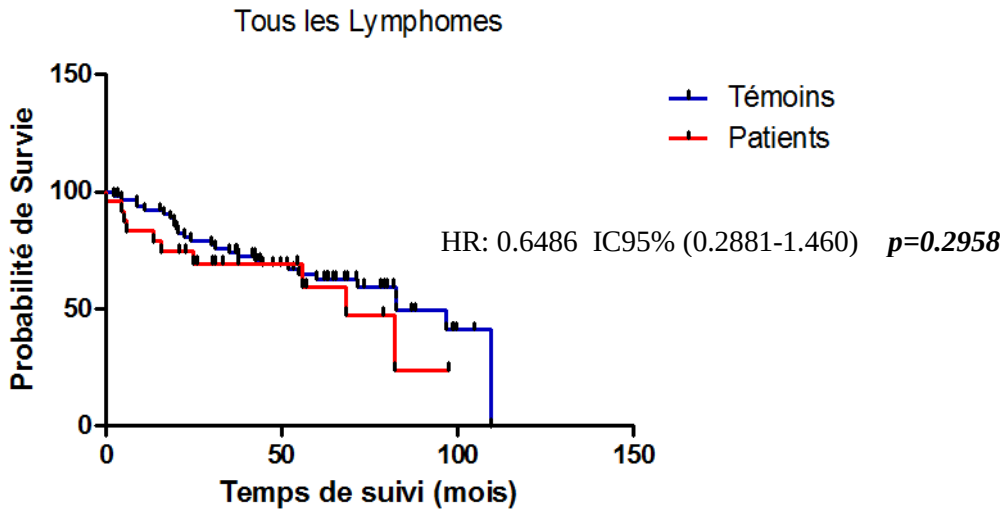
Au total, l'association synchrone « lymphome et cancer » n'a modifié la prise en charge thérapeutique que chez 7 patients sur 29 (24,1%) : 4 cancers ont été considérés comme prioritaires sur le lymphome contre 1 lymphome sur le cancer et dans un cas, le lymphome n'a pas été traité en raison de la gravité du cancer. Il semble donc que cette situation ne modifie que rarement la prise en charge.

### c. Etude de la survie des patients

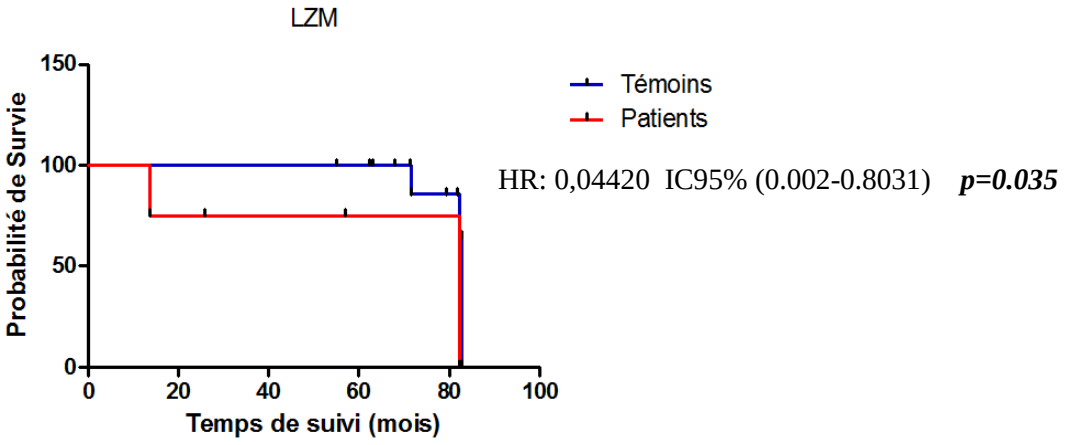
Nous avons également cherché à déterminer si l'association synchrone d'un lymphome et d'un cancer influençait la survie des patients. Pour cela, nous avons apparié nos cas avec des témoins issus des patients diagnostiqués pour un lymphome (rapport: 1 cas pour 2 à 3 témoins) selon l'âge, le sexe et le type de lymphome. Cette analyse n'a pu être réalisée pour le lymphome T et le lymphome B à petites cellules en raison du faible effectif (n=1).

La survie des patients présentant un cancer et un lymphome ne semble pas différer en cas de lymphome et cancer concomitant (HR: 0.6486; IC95%: 0.2881-1.460; ***p=0.2958***).

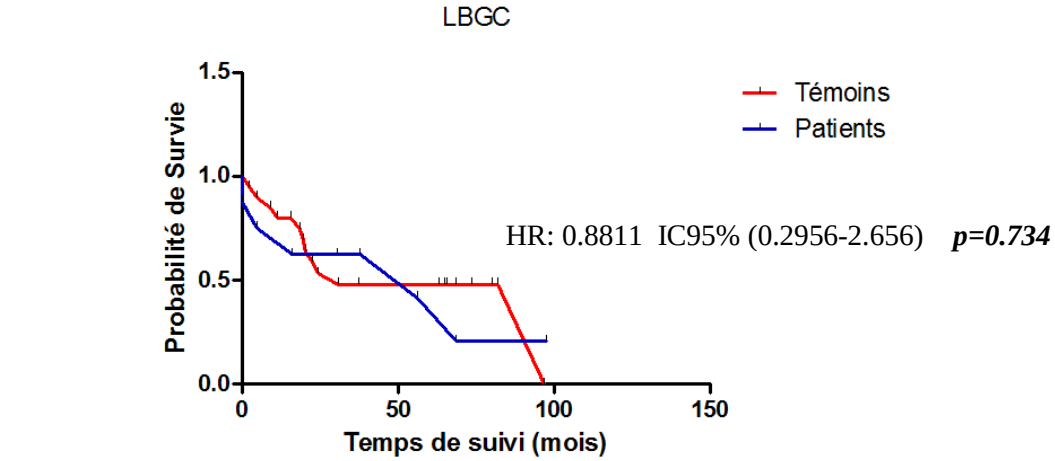
Cette analyse a également été réalisée selon le sous type-histologique du lymphome : seule la survie des patients présentant un lymphome de la zone marginale et un cancer est significativement plus faible que celle des patients avec un lymphome de la zone marginale seul (HR: 0,04420; IC95%: 0.002433-0.8031, ***p=0.0350***). L'ensemble des courbes de survie est représenté dans la figure ci-dessous (**Figure 3**).



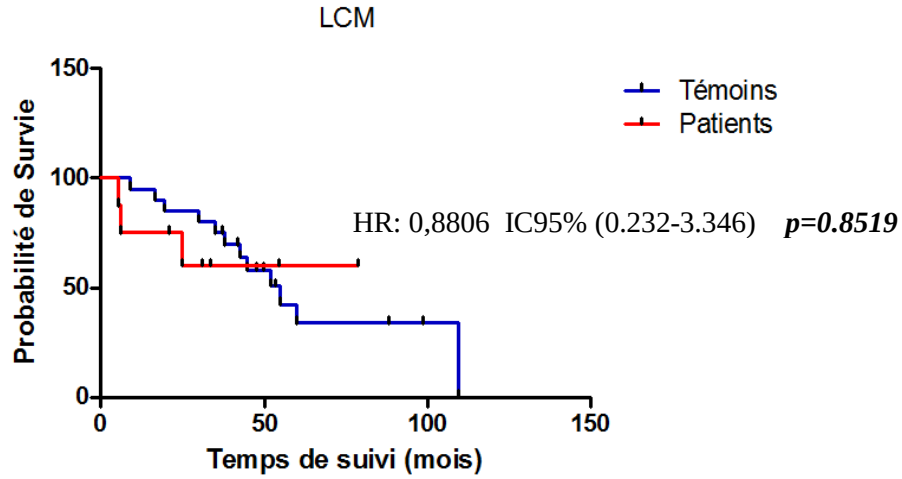

A.



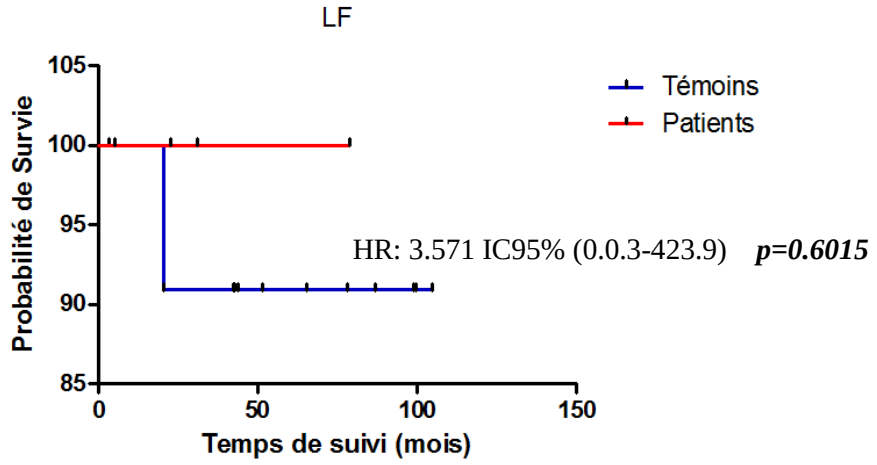

B.




C.




D.




E.

**Figure 3** : Courbes de survie des patients

Tous les lymphomes (A), LZM (B), LBGC (C), LCM (D) et LF (E)

## 3. Analyse du milieu péri-tumoral

Cette troisième partie a pour objectif d'identifier un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans la survenue d'un cancer et d'un lymphome synchrone par analyse du milieu péri-tumoral.

### a. Caractéristiques de la population sélectionnée

Nous avons sélectionné 14 patients en fonction des 3 néoplasies les plus fréquentes (5 cancers du sein, 5 cancers du poumon et 4 cancers du rein). Pour chacun des patients, les prélèvements anatomopathologiques au diagnostic du lymphome et du cancer ont été centralisés au CHU d'Amiens soit un total de 28 prélèvements.

Les localisations des néoplasies ont été décrites dans le tableau ci-dessous (**Tableau 5).** Il s'agissait principalement de stade 4 avec une atteinte multi-sites le plus souvent.

| N° | Sexe | Age | Sous-type histologique du lymphome | Localisation L | Stade Ann Harbor | Type de Cancer | Localisation C |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **2** | F | 73 | LBGC<br>CD20+ | Masse mésentérique + adp | 2A | Adénocarcinome canalaire | Sein |
| **5** | H | 61 | LBGC<br>CD20+ BCL2+ MUM1- | Pancréas | 4 | Adénocarcinome | Poumon |
| **9** | F | 61 | LF<br>CD20+ CD10+ BCL2+ | Cutanée + rein + adp + rate | 4 | Adénocarcinome canalaire | Sein |
| **11** | H | 56 | LF<br>CD20+ CD10+ BCL2- | Adp | 2A | Adénocarcinome à cellules claires | Rein |
| **12** | F | 67 | LF<br>CD20+ BCL6+ CD10+ | Adp + sein | 4 | Carcinome à double differentiation épidermoide et glandulaire | Sein |
| **13** | F | 68 | LF<br>CD20+ CD5- CD10+ BCL6+ BCL2+ | Adp | 4 | Adénocarcinome canalaire | Sein |
| **14** | H | 67 | LCM<br>CD20+ CD5+ BCL2+ Cycline D1+ | MO + adp | 4 | Carcinome peu différencié CK7+/TTF1- | Poumon |
| **15** | H | 62 | LCM<br>CD20+ BCL2+ Cycline D1+ | Adp | 3 | Adénocarcinome TTF1+ | Poumon |
| **17** | H | 61 | LCM<br>CD20+ BCL6- BCL2+ Cycline D1+ | MO + Rectum | 4 | Carcinome à cellules squameuses | Poumon |
| **18** | F | 77 | LCM<br>CD20+ CD5+ BCL2+ Cycline D1+ | MO + adp | 4 | Adénocarcinome canalaire | Sein |
| **19** | H | 80 | LCM<br>CD20+ CD5+ BCL2+ Cycline D1+ | Adp + MO + pulm | 4 | Adénocarcinome tubulopapillaire | Rein |
| **21** | H | 69 | LCM<br>CD20+ CD10- BCL2+/- | MO + Rein | 4 | Carcinome à cellules claires | Rein |
| **25** | F | 66 | LZM<br>CD20+ CD10- BCL2+ Cycline D1- | Adp seul | 2 | Adénocarcinome TTF1+ | Poumon |
| **26** | F | 79 | LZM<br>CD20+ BCL2+ CD5+ | Conjonctive + MO | 4 | Carcinome canalaire | Rein |

**Tableau 5** : Localisation des différents cancers et lymphomes selon les patients

### b. Analyse immunohistochimique des prélèvements

Seuls 12 des 14 patients ont pu avoir leurs prélèvements analysés. Dans les 2 derniers cas, l'analyse n'a pas été possible en raison de la pauvreté de l'échantillon (cytoponction avec perte des rapports anatomiques).

L'analyse du microenvironnement des cancers solides a mis en évidence une lymphoprolifération B péri tumorale dans 8 cas sur 12 (67%). Cette lymphoprolifération était principalement péri-tumorale, diffuse, à proximité des cellules cancéreuses. Dans certains cas, la limite entre les cellules cancéreuses et les cellules lymphomateuses a été difficile à distinguer. En effet, la cycline D1 marque à la fois le carcinome rénal à cellules claires mais aussi le lymphome à cellules du manteau. L'organisation différait des nodules lymphomateux habituellement décrits, par son caractère diffus (témoins).

L'analyse immunohistochimique de la lymphoprolifération B a mis en évidence des localisations spécifiques de lymphome dans 6 cas sur 12 (50%) (**Figure 4**). Dans 2 cas, la lymphoprolifération B retrouvée était atypique avec présence de marqueurs B activés tels que BCL2+. Dans les 4 derniers cas, l'absence de lymphoprolifération B se justifie, dans au moins 3 cas, par l'utilisation d'une immunothérapie anti-CD20 avant la réalisation de la biopsie.

Concernant la lymphoprolifération T, cette dernière était homogène dans les différents prélèvements, à la fois de localisation intra et péri-tumorale. A été observée une majorité de LT CD4+.

Concernant les biopsies de lymphome, il n'a pas été retrouvé de marqueurs épidermoïdes : la cytokératine Ae1/Ae3( ubiquitaire) n'a été positive que chez la patiente n°12 (lymphome folliculaire et cancer du sein intriqués dans le même prélèvement). Enfin, il n'a pas été détecté d'infection virale à EBV: l'ensemble des marquages EBER sont revenus négatifs. Aucun des lymphomes n'a donc été induit par l'EBV.

L'ensemble des marquages immunohistochimiques ont été résumés dans le **Tableau 6.**

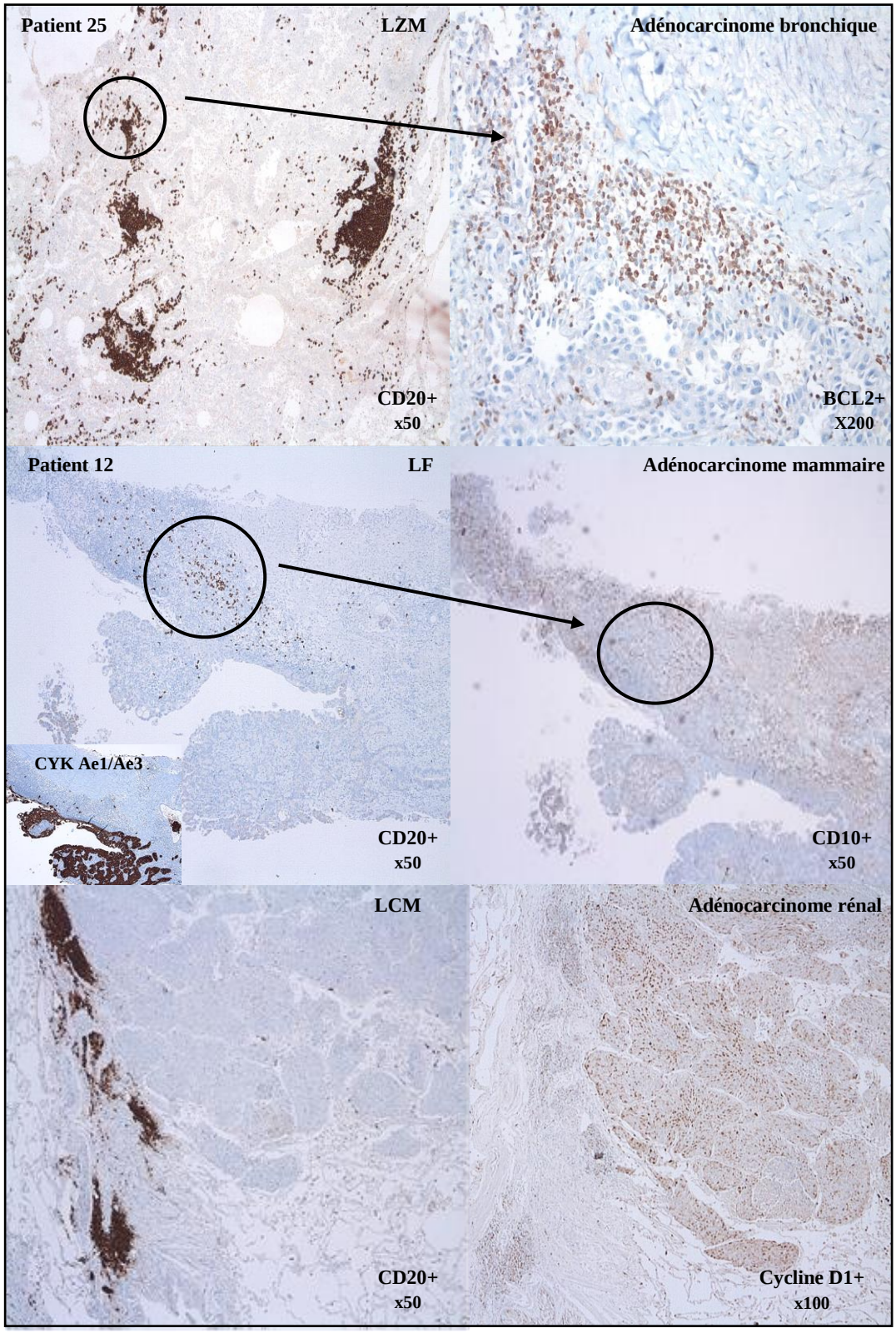



**Figure 4** : Exemple de prolifération lymphomateuse B péri-tumorale

| N° | Sexe | Age | Sous-type histologique du lymphome | Type de Cancer | Site C | LPB dans la tumeur solide | Localisation LB | Analyse IHC LPB | Lymphome et Cancer dans le même prélèvement? | LPT dans le cancer solide ? | Localisation T | Analyse IHC LPT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **2** | F | 73 | LBGC CD20+ | Adénocarcinome canalaire | Sein | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | CD20+ CD19 +/- CD79a+/- BCL2+ CD20- CD19- CD79a+ BCL2- | ? (BCL2+: lymphome?) | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **5** | H | 61 | LBGC CD20+ BCL2+ MUM1- | Adénocarcinome | Poumon | non | | | | | | |
| **9** | F | 61 | LF CD20+ CD10+ BCL2+ | Adénocarcinome canalaire | Sein | non | – | – | – | – | – | – |
| **11** | H | 56 | LF CD20+ CD10+ BCL2- | Adénocarcinome à cellules claires | Rein | oui | Péri-tumorale | CD20+ CD19+ CD79a+ CD10- BCL6 +/- BCL2+ | non (polymorphe) | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **12** | F | 67 | LF CD20+ BCL6+ CD10+ | Carcinome épidermoide et glandulaire | Sein | oui | Intriquée | CD20+ BCL6+ CD10+ | oui | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Nombreux CD3+ CD4+ CD8+ |
| **13** | F | 68 | LF CD20+ CD10+ BCL6+ BCL2+ | Adénocarcinome canalaire | Sein | non | – | – | – | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **14** | H | 67 | LCM CD20+ CD5+ BCL2+ Cycline D1+ | Carcinome peu différencié | Poumon | oui | Péri-tumorale | CD20+ CD19+ CD10- BCL6- CD5+ Cycline D1+ | oui | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **15** | H | 62 | LCM CD20+ BCL2+ Cycline D1+ | Adénocarcinome TTF1+ | Poumon | non | | | | | | |
| **17** | H | 61 | LCM CD20+ BCL6- BCL2+ Cycline D1+ | Carcinome à cellules squameuses | Poumon | non | – | – | non | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **18** | F | 77 | LCM CD20+ CD5+ BCL2+ Cycline D1+ | Adénocarcinome canalaire | Sein | oui | Péri-tumorale | CD20+ CD19+ CD10- BCL6- BCL2+ Cycline D1+ | oui | oui | Péri-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **19** | H | 80 | LCM CD20+ CD5+ BCL2+ Cycline D1+ | Adénocarcinome tubulopapillaire | Rein | non | – | – | – | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **21** | H | 69 | LCM CD20+ CD10- BCL2+/- | Carcinome à cellules claires | Rein | oui | Péri-tumorale | CD20+ CD19+ CD79a+ BCL2+ Cycline D1+ | oui | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **25** | F | 66 | LZM CD20+ CD10- BCL2+ Cycline D1- | Adénocarcinome | Poumon | oui | Péri-tumorale | CD20+ CD19+ CD10- BCL6- BCL2+ Cycline D1- | oui | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |
| **26** | F | 79 | LZM CD20+ BCL2+ CD5+ | Carcinome canalaire | Sein | oui | Péri-tumorale | CD20+ CD79a+ BCL2 +/- | oui : monomorphe | oui | Péri-tumorale Intra-tumorale | Rares CD3+ CD4+ CD8+ |

**Tableau 6:** Analyse immunohistochimique de l'environnement péri-tumoral des différents cancers

LPB Lymphoprolifération B ; LPT Lymphoprolifération T.

# Discussion

Cette étude épidémiologique est, à notre connaissance, la première étude qui s'intéresse spécifiquement à l'incidence des NPM synchrones: « lymphome et cancer ». Nous avons recensé 705 patients diagnostiqués pour un lymphome sur 6 ans et 19 patients (2,7%) ont développé un lymphome et un cancer de manière concomitante, durant cette même période. Nous avons estimé que le risque de développer un cancer de manière synchrone avec un lymphome est 2.7 fois plus élevé que dans la population générale (RSI=2.70 ; IC95%: 1.49-3.91, ***p<0.05***). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de sur-risque lié à un sous-type histologique particulier de lymphome, et ce principalement en raison du faible effectif de patients.

Les défis inhérents à ce type d'étude portent sur plusieurs points. Compte tenu de l'incidence faible de cet événement, l'échantillon doit être de grande taille et les informations recueillies doivent être précises (codification selon les classifications internationales, recueil de tous les cancers..). Le registre du Cancer de la Somme a permis d'obtenir les informations concernant les patients domiciliés dans le département de la Somme. Mais cela ne prend pas en compte la mobilité des patients, ce qui peut amener à sous-estimer le ratio standardisé d'incidence. Notre cohorte de 705 patients doit donc être agrandie avec l'inclusion d'autres patients.

Il n'a pas, non plus, été possible de mettre en évidence une association préférentielle entre un sous-type de lymphome et un type de cancer. Néanmoins, dans notre cohorte, 5 cancers du rein (17.2%) ont été rapportés de manière simultanée avec un lymphome et dans 3 cas, il s'agissait d'un lymphome à cellules du manteau. Plusieurs études ont confirmé un nombre plus élevé de lymphomes non hodgkiniens chez les patients suivis pour un cancer du rein, et plus particulièrement en cas diagnostics synchrones [30-33]. Par ailleurs, l'équipe de F.B. Hagemeister s'est intéressée à l'incidence des cancers chez les patients diagnostiqués pour un lymphome du manteau. Non seulement, le risque de développer un cancer est 100 fois plus élevé que dans la population générale, mais il y a aussi une incidence importante de cancers des voies urinaires [34]. Cela semble montrer donc que l'association « LNH et Cancer du rein » n'est pas seulement due au hasard.

Concernant la distinction synchrone/métachrone, la définition fait l'objet de controverses. Arbitrairement, le délai de 2 mois a été retenu par le réseau SEER [22]. On constate dans notre cohorte que la majorité des cas (15/19, 75% d'entre eux) sont survenus dans les 2 premiers mois. L'équipe de Jégu a évalué le risque de survenue d'un deuxième cancer métachrone à plus de 2 et 6 mois d'intervalle: aucune différence significative n'a été mise en évidence (RSI à 1.35 et 1.36 respectivement) [35]. Ce délai de 2 mois semble donc trop court. Nous avons donc choisi un délai à 6 mois pour distinguer les cancers synchrones et métachrones, et ce principalement parce que les NPM synchrones sont découvertes sur les bilans d'extension.

Enfin, la prise en charge thérapeutique des patients ne semble pas être modifiée. Elle soulève toutefois des questions concernant le stade des néoplasies dans notre cohorte. Le plan de traitement doit donc prendre en compte la sévérité de chacune des localisations et déterminer l'ordre de prise en charge. A noter également, que l'association synchrone « lymphome et cancer » ne semble pas affecter la survie globale de nos patients (HR: 0.6486; IC95%: 0.2881-1.460; ***p=0.2958***) sauf en cas de lymphome de la zone marginale où la survie semble inférieure (HR: 0,04420; IC95%: 0.002433-0.8031, ***p=0.0350***). Cela est probablement dû au fait que la survie dépend du cancer solide associé, et non d'un réel avantage de survie lié au lymphome.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à identifier un lien entre le lymphome et le cancer synchrone. Nous avons mis en évidence la présence d'une lymphoprolifération B péri-tumorale dans 67% des cas (n=8/12). L'absence de lymphoprolifération B dans les 3 autres cas sur 4 se justifiait par l'utilisation thérapeutique d'un anticorps anti CD20 conformément à la littérature [36]. Cette lymphoprolifération était spécifique du lymphome dans 75% des cas (n=6/8): en effet, les marqueurs immunohistochimiques des protéines, comme BCL2, sont corrélés aux altérations moléculaires comme la translocation (14;18) [37]. La prolifération était principalement péri-tumorale au contact de la matrice extracellulaire du cancer. Se pose donc la question concernant le mécanisme potentiellement impliqué dans la survenue d'un lymphome et d'un cancer « synchrone » : s'agit-il d'un hasard ou y a-t –il un réel facteur étiologique commun aux deux néoplasies ?

Une des explications pourrait être la tolérance immune voire l'altération du système immunitaire, qu'elle soit innée ou acquise [38]. Or aucun des patients ne présentait de déficit immunitaire (pas d'hypogammaglobulinémie et/ou lymphopénie).

Une autre hypothèse serait l'implication d'un vecteur infectieux. En effet, plusieurs cas cliniques rapportant l'association concomitante d'un cancer du sein et d'un lymphome, comme dans notre cohorte (n=6), ont évoqué la possibilité d'une étiologie infectieuse, au même titre que l'Helicobacter pylori dans le lymphome de MALT [39-41]. Ainsi, une infection par le virus MMTV (Mouse mammary tumor virus) chez la souris peut induire l'expression du gène *wnt-1* et ainsi favoriser la survenue d'un lymphome et d'un cancer [42-43]. Il a été récemment démontré que les protéines Wnt3 et Wnt1 sont surexprimées dans un certain nombre de cas de lymphome, avec activation de la transcription de certains gènes, en particulier CCND1 et MYC. Néanmoins, aucun lymphome lié à L'EBV n'a été identifié dans notre cohorte.

Par ailleurs, un travail intéressant réalisé par l'équipe de Robin Guo a analysé la survenue de trois néoplasies de manière concomitante: lymphome à cellules du manteau, GIST et carcinome rénal à cellules claires chez un même patient [44]. Ils ont mis en évidence, à la fois, une activation de la voie NF-kappa B dans les trois pièces anatomopathologiques mais aussi un niveau élevé de cytokines pro inflammatoires responsables du recrutement de macrophages dans le microenvironnement. Actuellement, les concepts initiaux servant de base à la compréhension à la cancérogénèse sont revisités. En effet, le microenvironnement serait la source d'une balance « pro/anti cancer » avec mise en jeu de cellules immunitaires (Cellules T, NK, macrophages) et responsables de synthèse de cytokines [46]. L'activation de la voie de signalisation NF-kappa B est connue pour être impliquée à la fois dans les cancers solides mais aussi les hémopathies lymphoïdes [45-46]. Il semble donc intéressant de regarder le microenvironnement tumoral. La suite du travail pourra donc reposer sur cette analyse.

Enfin, les cellules B interviennent également dans la réponse immunitaire: il a été montré que les cellules B infiltrant les tumeurs et présentes dans les structures lymphoïdes tertiaires, pouvaient à la fois promouvoir et inhiber la croissance tumorale. D'une part, elles ont la capacité d'éliminer les cellules cancéreuses par cytotoxicité directe (TNFα, granzyme B) ou par activation de la réponse Th1. D'autre part, elles favorisent la croissance tumorale par sécrétion de TGFß et IL10 entrainant une réponse immunitaire de type Th2 [47-48].

A noter également que la densité élevée des cellules B est associée à une meilleure survie [49-52]. Même si certains antigènes de la tumeur ont été identifiés (Par exemple, LAGE-1, la famille MAGE, p53, NY-ESO-1 dans NSCLC), les anticorps de cellules B péri-tumorales sont en grande partie inconnus. L'équipe de Michael Linnebacher a mis au point un modèle de cellules B intra-tumorales matures fonctionnelles pour analyser la réponse immunitaire B et identifier des antigènes tumoraux [53-54]. Une caractérisation plus poussée du BCR par analyse des réarrangements des chaines lourdes et/ou légères des immunoglobulines en biologie moléculaire des lymphomes pourraient donc permettre d'identifier un antigène commun aux deux néoplasies par analyse des sérums des patients et ainsi identifier une cible thérapeutique.

# Conclusion

Cette étude est la plus importante cohorte qui s'intéresse à l'association « lymphome et cancer synchrone ». Les patients atteints d'un lymphome ont un risque accru (2.7 fois) de développer une deuxième néoplasie synchrone. Même si aucune différence significative n'a pu être mise en évidence selon le sous-type histologique du lymphome, il semble y avoir des associations préférentielles telles que lymphome à cellules du manteau et cancer du rein. Par ailleurs, cette situation ne modifie pas la gestion, le traitement ou la survie des patients. L'analyse immunohistochimique a montré la présence d'une lymphoprolifération B tumorale dans la majorité des cas : la coexistence des cellules B du lymphome avec des cellules tumorales dans les mêmes échantillons peut impliquer une interaction possible médiée par un antigène. D'autres analyses sont donc nécessaires pour identifier ce vecteur commun.

# Références bibliographiques


1. Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014.

2. Données du cancer en 2015. INCA.

3. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.

4. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p.

5. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. Lancet Oncol. 2014; 15(9):931-42.

6. Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). Lancet Haematol. 2015 ; 2(11):e481-91.

7. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99 : results of the EUROCARE-4 study. Lancet Oncol 2007;8:773-83.

8. Howe HL. A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States. Workshop Proceedings from December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries May 2003.

9. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. Cancer. 1961; 14:221-30.

10. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. II. Tumors of different tissues or organs. Cancer. 1961; 14:231-7.

11. Moertel CG. Incidence and Significance of multiple primary malignant neoplasms. Ann N Y Acad Sci. 1964; 114:886-95.

12. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary neoplasms : case report and a comprehensive review of the literature. Am L Clin Oncol 2003; 26:79-83.

13. Sacchi S, Marcheselli, Bari A, Marcheselli R, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. Haematologica 2008; 93:398-404

14. Tward J.D, Wendland M.M, Shrieve D.C, Szabo A, et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin Lymphoma. American Cancer Society 2006; 108-115.

15. Hemminki K, Lenner P, Sundquist J, Bernejo J.L, et al. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis. Journal clinical of Oncology 2008; 26:1850-1857.

16. Brennan P, Scelo G, Hemminki K, Mellemkjaer L, et al. Second primary cancers among 109000 cases of non-Hodgkin's lymphoma. British Journal of cancer 2005; 93:159-166.

17. Rossi C, Jégu J, Mounier M, Dandoit M, et al. Risk assessment of second primary cancer according to histological subtype of non-Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2015; 1-7.

18. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Second cancers among long term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst 1993; 85:1932-1937.

19. Arpaci E, Tokluoglu S, Yetigyigit T, Alkis N. Multiple primary malignancies- a retrospective analysis at single center in turkey. Asian Pacific Journal of cancer prevention 2013; 769-773.

20. Mehdi I, Shah A.H, Moona M.S, Verma K, et al. Synchronous and metachronous malignant tumors expect the un-expected. J Pak Med Assoc 2010; 905-909.

21. Hulikal N, Ray S, Thomas J, Fernandes D.J. Second Primary Malignant Neoplasms: a clinicopathological analysis from a cancer centre in India. Asian Pacific Journal of cancer prevention 2012; 6087-6091.

22. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. The Oncologist 2007; 12:20-37.

23. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. Cancers (Basel).2014; 6:1821-89.

24. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014; 32:3048-58.

25. Fritz A, Percy C, Lang A, et al. International classification of diseases for oncology, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2008.

26. Gavin A, Rous B, Marcos-Gragera R, Middleton R, et al. Towards optimal clinical and epidemiological registration of haematological malignancies: Guidelines for recording progressions, transformations and multiple diagnoses. Eur J Cancer. 2015; 51:1109-22.

27. Rapport de l'InVS 2004. Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise.

28. Naohito Yamaguchi. Epidemiologic Approaches to Multiple Primary Cancer: Critical Review from the Standpoints of Validity and Efficiency. Jpn. J Clin Oncol 1990; 20:1-6.

29. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ 1987; (82):1-406.

30. Tihan T, Filippa D. Coexistance of renal cell carcinoma and malignant lymphoma: a causal relationship or coincidental occurrence? Cancer 1996; 77:2325-2339.

31. Anderson CM, Puszatai L, Palmer LJ, Cabanillas F. Coincidental renal cell carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: the M.D. Anderson experience and review of literature. J Urol 1998; 159:714-716.

32. Nishikubo C, Kunkel LA, Figlin R, Belldegrun A, Wang H. An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignaces: a case series of eight patients. Cancer 1996; 78:2421-2427.

33. Kunthur A, Wiernik PH, Dutcher JP. Renal parenchymal tumors and lymphoma in the same patient: Case series and Review of the literature. Am J Hematol 2006; 81:271-80.

34. Barista I, Cabanillas F, Romaguera J.E, Khouri I.F, et al. Is there an increased rate of additional maligancies in patients with mantle cell lymphoma? Annals of Oncology 2002; 13:318-322.

35. Jégu J, Colonna M, Daubisse-Marliac L, et al. The effect of patient characteristics on second primary risk cancer un France. BMC Cancer 2014; 14-94.

36. Joly-Battaglini A, Hammarstrom C, Stankovic B, et al. Rituximab efficiently depletes B cells in lung tumors and normal lung tissue. Research 2016; 5:38.

37. Ho C, Rodig SJ. Immunohistochemical markers in lymphoid malignancies: protein correlates of molecular alterations. Seminars in Diagnostic Pathology 2015; 32:381-391.

38. Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of cancer : the next generation. Cell 2011; 144: 646-674.

39. Michalinos A, Vassilakopoulos T, Levidou G, et al. Multifocal bilateral breast cancer and breast follicular lymphoma : a simple coincidence ? J Breast Cancer 2015; 19:296-300.

40. Liu W, Zhu H, Zhou X. Synchronous bilateral non-Hodgkin's diffuse large B cell lymphoma of the breast and left breast invasive ductal carcinoma: a case report and review of literature. Int J Clin Exp Pathol 2014;7:7042-7048.

41. Siddiqui F.A, Maheshwari V, Alam K, et al. Coexistent non-hodgkin's lymphoma and ductal carcinoma breast: diagnosis one fine needle aspiration cytology. Diagnostic cytopathology 2010; 767-769.

42. Stewart THM, Sage RD, Cameron DW. Breast cancer incidence highest in range of one spieces of mouse. Brit J. Cancer 2000 ; 82 :446-451.

43. Li Y, Welm B, Podsypania K, Huang S, et al. Evidence that transgenes encoding components of the Wnt signaling pathway preferentially induce mammary cancers from progenitors cells. Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 15853-15858.

44. Guo R, Chang L, Liu Z, Li AX, Huang Q, Ann DK, et al. Canonical nuclear factor κB pathway links tumorigenesis of synchronous mantle-cell lymphoma, clear-cell renal-cell carcinoma, and GI stromal tumor. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):e257–61.

45. Michael Karin. NF-kB as a critical link between inflammation and cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009; 11-14.

46. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. Cell 2010; 140:883-899

47. Fremd C, Schuetz F, Sohn C, et al. B cell-regulated immune responses in tumor models and cancer patients. Oncoimmunology 2013; 2:7, e25443.

48. Linnebacher M, Maletzki C. Tumor-infiltrating B cells: the ignored players in tumor immunology. Oncoimmunology 2012: 1:1186-1188.

49. Martinet L, Garrido I, Filleron T, et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. Cancer Res 2011; 5678-5687.

50. Campa MJ, Moody MA, Zhang R, et al. Interrogation of individual intratumoral B Lymphocytes from lung cancer patients for molecular target discovery. Cancer Immunol Immunother 2016; 65:171-180.

51. Dieu-Nosjean MC, Giraldo NA, Kaplon H, et al. Tertiary lymphoid strutures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. Immunological Reviews 2016; 260-275.

52. Pimenta EM, Barnes BJ. Role of tertiary lymphoid structures in anti-tumor immunity: potential tumor-induced cytokines/chemokines that regulate TLS formation in epithelial-derived cancers. Cancers 2014; 969-997.

53. Maletzki C, Jahnke A, Ostwald C, et al. Ex-vivo clonally expanded B lymphocytes infiltrating colorectal carcinoma are of immature immunophenotype and produce functional IgG. Plos One 2012; volume 7, e32639.

54. Silina K, Rulle U, Kalnina Z, et al. Manipulation of tumour-infiltrating B cells and tertiary lymphoid structures: a novel anti-cancer treatment avenue? Cancer immunol immunother 2014; 643-662.

**Présence de cellules B lymphomateuses dans l'espace péri-tumoral des lymphomes et cancers synchrones**

**Contexte:** Les néoplasies multiples primaires synchrones sont définies par l'apparition et le diagnostic de deux ou plusieurs néoplasies d'histologie différente chez un même patient à moins de six mois d'intervalle. Aucune étude récente ne s'est intéressée à cette situation.

**Méthodes**: Le ratio standardisé d'incidence (RSI) a été utilisé pour évaluer le risque de cancer chez les patients atteints d'un lymphome, par rapport à la population générale. L'analyse immunohistochimique a été effectuée pour caractériser les cellules B dans l'espace péri-tumoral des cancers.

**Résultats:**705 patients atteints de lymphome ont été inclus; 19 patients présentaient un lymphome et un cancer synchrone, soit une fréquence de 2,7%. Le risque d'avoir un cancer synchrone était 2,7 fois plus élevé que dans la population générale (SIR = 2,70; p <0,05). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence selon le sous-type histologique du lymphome. Cette situation ne modifiait pas la prise en charge, le traitement ou la survie des patients. Une infiltration de cellules B a été trouvée dans 8 échantillons sur 12 et 6 présentaient les caractéristiques immunohistochimiques du lymphome. L'existence des cellules B lymphomateuses dans l'espace péri-tumoral peut impliquer un antigène commun.

**Conclusion:** Les patients atteints d'un lymphome ont un risque accru de cancer synchrone. Des cellules B péri-tumorales ont été trouvées dans le carcinome. Il serait intéressant de se concentrer dans cette direction pour comprendre le lien entre les cellules B lymphomateuses et le carcinome.

**Mots clés :** Cancers, Lymphomes, Synchrones, RSI, Lymphoprolifération B.

**Peri-tumoral lymphoma B-cell in carcinoma, synchronously, with non-Hodgkin lymphoma**

**Background:** Synchronous multiple primary malignancies are defined as "the occurrence and diagnosis of two or more independent neoplasms of different histology within the same patient in less than six months". No recent study has focused on the occurrence of synchronous lymphoma and carcinoma.

**Methods:** The standardized incidence ratio (SIR) was calculated for each subtype lymphoma and was used to assess the risk of carcinoma in lymphoma patients, compared to the general population. Immunohistochemistry was performed to characterize B lymphoma and analyze B-cells infiltration in carcinoma.

**Results:** 705 patients with lymphoma were included; 19 patients had synchronous lymphoma and cancer, with a frequency of 2.7%. The risk of having carcinoma synchronously with lymphoma was 2.7 times higher than in the general population (SIR = 2.70; $p<0.05$). No significant difference could be demonstrated according to histological subtype of lymphoma. Otherwise, this condition does not change the management, the treatment or the survival of patients. Peri-tumoral B-cells infiltration was found in 8 of 12 available samples. Immunohistochemical study was diagnostic of lymphoma in 6 samples of carcinoma. Coexistence of lymphoma B-cells with tumor cells in the same samples can imply a possible antigen-driven interaction.

**Conclusion:** Patients with lymphoma have an increased risk of second synchronous neoplasia. Peri-tumoral B-cells infiltration was found in carcinoma. It would be interesting to focus in this direction to understand the link between lymphoma B-cells and carcinoma.

**Keywords:** Cancer, Lymphoma, synchronous, SIR, Peri-tumoral B cell.