

# REFERENTIEL DE PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES MALINS

**Pr T.LAMY**

**Service d'Hématologie clinique  
CHU de Rennes. Inserm U917**



Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

**U917 Rennes**



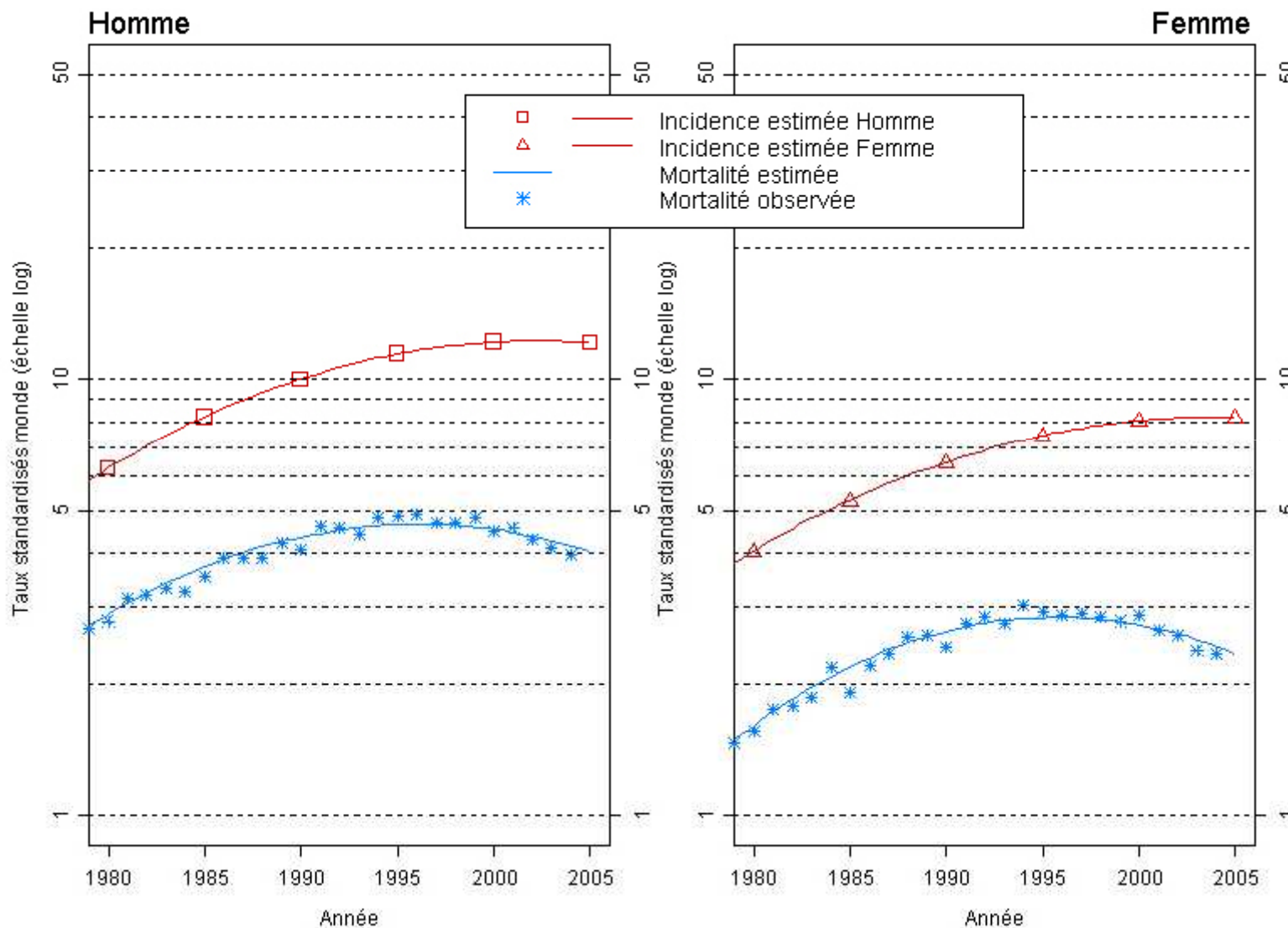
- Epidémiologie
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - LMNH Folliculaire
  - LMNH B à grandes cellules
  - LMNH du Burkitt
  - LMNHT
  - LMNH du manteau

- **Epidémiologie**
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - LMNH Folliculaire
  - LMNH B à grandes cellules
  - LMNH du Burkitt
  - LMNHT
  - LMNH du manteau

# Evolution des taux d'incidence standardisés pour 100000 habitants

	1978-1982		1983-1987		1988-1992	
	H	F	H	F	H	F
Colombie	1.1	0	5.3	5.0	7.9	6.0
Canada	4.8	3.8	12.5	9.6	13.5	9.1
Connecticut blanc	6.4	4.4	12.6	9.4	15.0	10.6
Connecticut noir	5.4	2.8	8.3	4.5	13.2	9.2
France (Bas Rhin)	5.8	4.4	11.8	5.4	12.1	8.3
Italie (Varese)	4.3	2.3	11.1	7.1	13.9	10.1
Hong Kong	6.5	5.0	8.4	5.9	8.7	6.2
Japon (Hiroshima)	1.5	0.7	5.8	4.2	8.6	4.4
Chine	2.0	1.2	3.9	2.2	4.3	2.5
Australie	8.7	7.2	10.1	6.8	14.2	9.8

# TENDANCE CHRONOLOGIQUE POUR LA FRANCE



**France: 12 à 13 000 nx cas/ an**

**Afrique: J HEALTH POPUL NUTR 2011**

# A REVIEW OF THE TRENDS OF LYMPHOMAS IN THE EQUATORIAL BELT OF AFRICA / Rogena et al, Hematolo Oncol 2011

	Male	Female
Population (thousands)	492 135	494 955
Number of new cancer cases (thousands)	302.8	378.3
Age-standardized rate (W)	108.1	115.3
Risk of getting cancer before age 75 (%)	11.7	12.0
Number of cancer deaths (thousands)	248.1	264.3
Age-standardized rate (W)	90.6	84.1
Risk of dying from cancer before age 75 (%)	9.8	9.2
Five most frequent cancers	Prostate Liver Non-Hodgkin's lymphoma Lung Colorectum	Breast Cervix uteri Liver Colorectum Non-Hodgkin's lymphoma

Source: Globocan 2008.

J HEALTH POPUL NUTR 2011

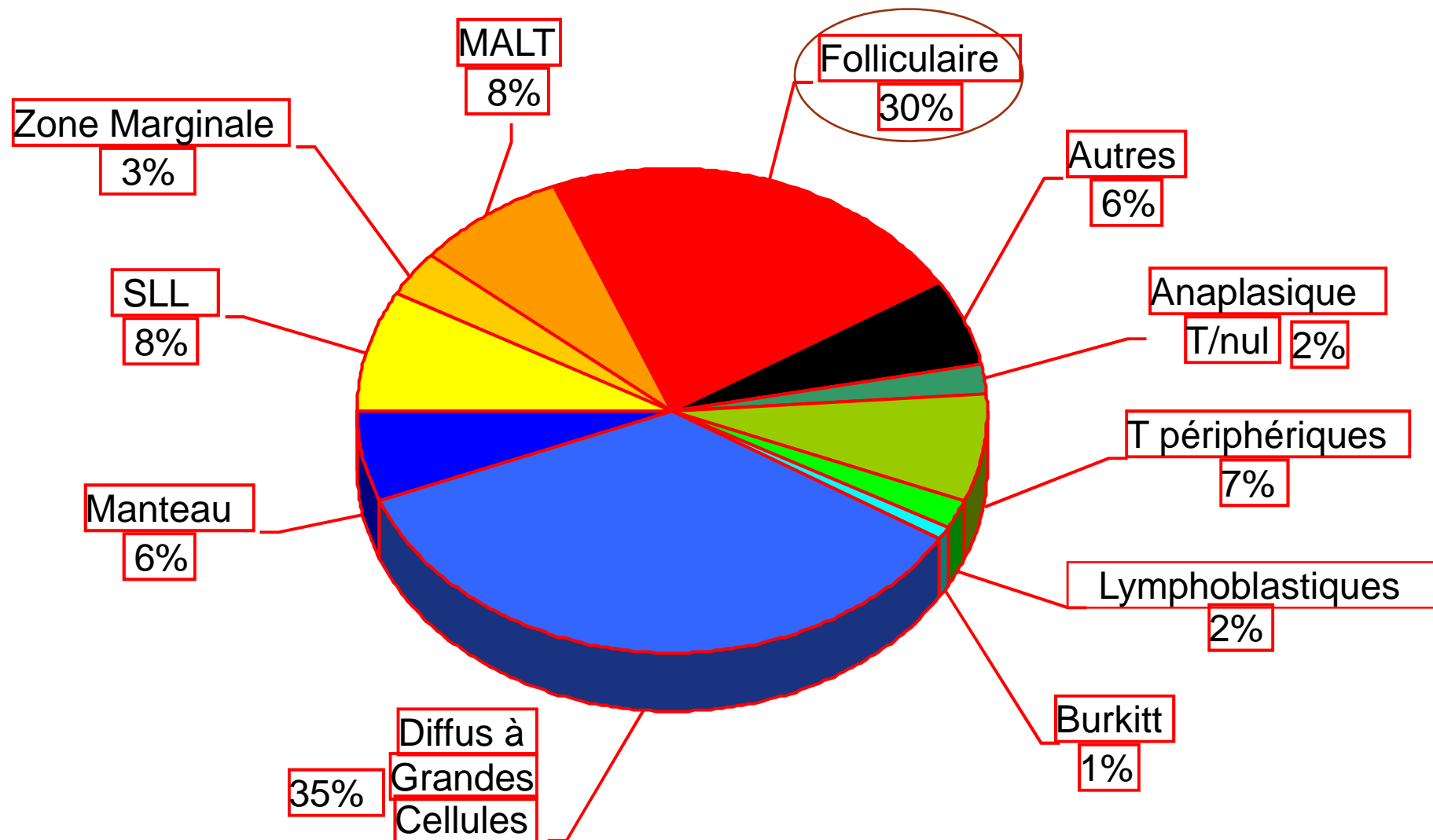
# Facteurs de risque

- HIV, VHC, EBV, HHV8, HTLV1
- Chlamydia psittaci
- Pathologies autoimmunes
- ATCD familiaux, gènes candidats (MHC), (NF- $\kappa$ B), IL10, LT $\alpha$  (LTA)
- Tabac/pesticides et LMNH Fol. Obésité et DLBCL.

- Epidémiologie
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - LMNH Folliculaire
  - LMNH B à grandes cellules
  - LMNH du Burkitt
  - LMNHT
  - LMNH du manteau



# Lymphomes non-Hodgkiniens



**Lymphoma subtype among 132 paediatric and adolescent (<18 years) NHL cases.**

**Néoplasies précurseurs lymphoïdes 3%**

**Néoplasies matures B 92%**

- DLBCL 5%
- Burkitt 82%

**Néoplasies T/NK 3%**

Lymphomas in sub-Saharan Africa – what can we learn and how can we help in improving diagnosis, managing patients and fostering translational research? N. Naresh, BJH 2011

**Lymphoma subtype among 172 adult NHL cases.**

**Néoplasies précurseurs lymphoïdes 5%**

**Néoplasies matures B 92%**

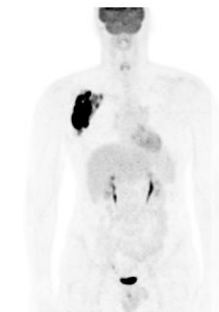
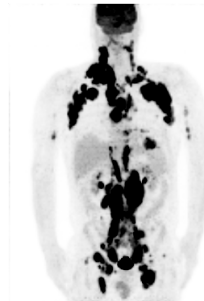
- DLBCL 55%
- Burkitt 9%
- LLC/LMNH lymphocytaire 10%
- LMNH FoI?

**Néoplasies T/NK 3%**

- Epidémiologie
- Classification
- **Prise en charge thérapeutique: référentiel**
  - LMNH Folliculaire
  - LMNH B à grandes cellules
  - LMNH du Burkitt
  - LMNHT
  - LMNH du manteau

# Bilan Initial

- Bilan pre-thérapeutique
  - Evaluer PS
  - Bilan hépatique, créat
  - Marqueurs: LDH, Beta 2 microglobuline
  - Sérologies virales: VHC, VIH
  - Fonction cardiaque
- Bilan d'extension
  - BOM
  - TDM
  - TEP-scan

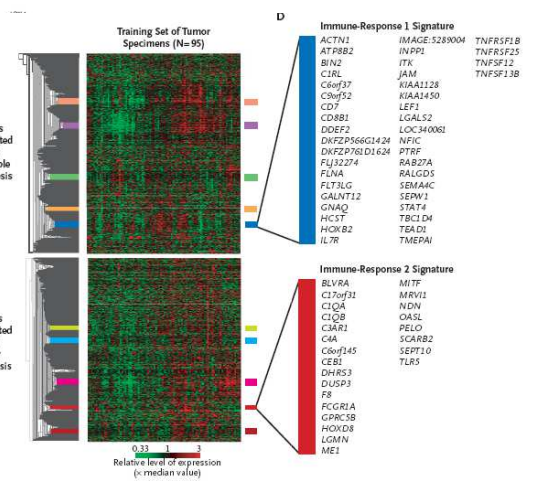
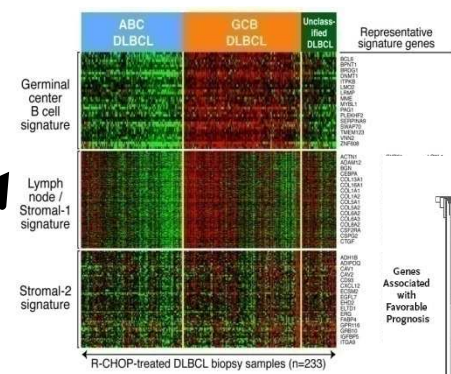
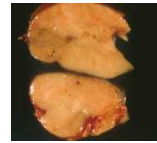
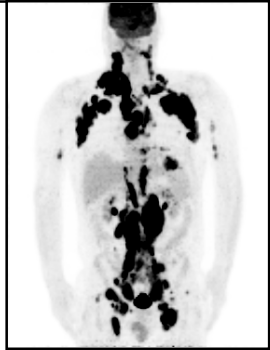


1976  
CHOP!

2000  
Encore le  
CHOP!

> 2000  
R-CHOP  
LMNH B

> 2010  
Thérapies  
ciblées



- Immune-Response 1 Signature**
- ACTN1
  - ATP8B2
  - BIN2
  - C1RL
  - C3orf37
  - C9orf52
  - CD7
  - COX8B
  - DDEF2
  - DKFZP568G1424
  - DNK2P768D1624
  - FLJ32274
  - FLNA
  - FLT3LG
  - GALNT12
  - GNAQ
  - HIC57
  - HOKB2
  - IL7R
  - IMAGE:528X004
  - INPP1
  - ITK
  - JAM
  - KIAA1128
  - KIAA1450
  - LEF1
  - LOC340061
  - LOC340061
  - NFIC
  - PTRF
  - RAB27A
  - RALGDS
  - SEM5AC
  - SEPW1
  - STAT4
  - TBC1D4
  - TBD1
  - TMEM41
  - TNFRSF18
  - TNFRSF25
  - TNFSF12
  - TNFSF13B

- Immune-Response 2 Signature**
- BLVRA
  - CI7orf31
  - CIQA
  - CI2B
  - CHAR1
  - CA
  - C6orf145
  - CEBB
  - DNH53
  - DUSP3
  - FE
  - FCGR1A
  - GPRC5B
  - HOKD8
  - LGMN
  - ME1
  - MITF
  - MIR181
  - NDN
  - OASL
  - PELO
  - SCAR2
  - SEPT10
  - TLR5

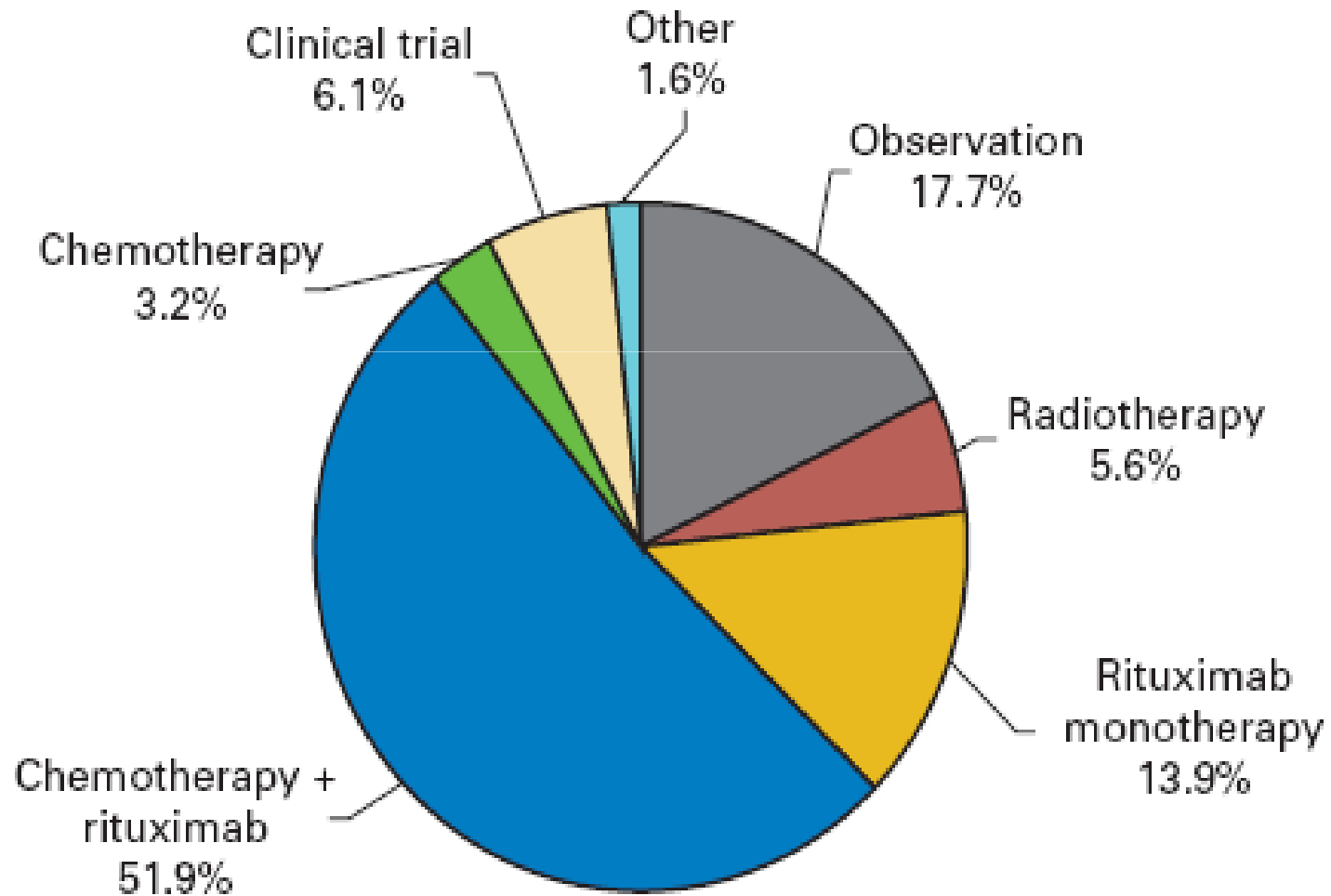
# Prise en charge Thérapeutique

- Epidémiologie
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - **LMNH Folliculaire**
  - LMNH B à grandes cellules
  - LMNH du Burkitt
  - LMNHT
  - LMNH du manteau

## OPTIONS THERAPEUTIQUES?

**A**

### Initial Treatment - All Patients



Friedberg J *JCO* 2009

## stades localisés I ou II (> 30%)

- Abstention
- Radiothérapie focale ou étendue (TLI)
- Radiothérapie + Immunothérapie?



# Stages Etendus (> 70%)

## *Avant le rituximab*

- Watch and wait
- TT allégé ou intensif

## *Post rituximab*

Watch and wait

TT d'induction

- Rituximab seul
- R-Chimiothérapie

TT d'induction + Maintenance

- Tout Rituximab
- R-Chimiothérapie + R
- chemo spare approach: Rituximab + X

# Critères cliniques de décision TT

## GELA criteria

- ✓ High tumor bulk defined by either:
  - a tumor > 7 cm
  - 3 nodes in 3 distinct areas each > 3 cm
  - symptomatic splenic enlargement
  - organ compression
  - ascites or pleural effusion
- ✓ Presence of systemic symptoms
- ✓ Serum LDH or  $\beta$ 2-microglobulin above normal values

# Rituximab + chimiothérapie en 1ère ligne

ETUDE	Follow-up	Overall survival (%)		P
		Control	Rituximab	
CVP vs R-CVP. <sup>1</sup>	4 years	77	83	✓
CHOP vs R-CHOP. <sup>2</sup>	5 years	84	90	✓
Mitox/CLB/P +/- R. <sup>3</sup>	4 years	75	89	✓
R-miniCHOP + IFN vs miniCHOP + IFN . <sup>4</sup>	5 years	79	84	✓

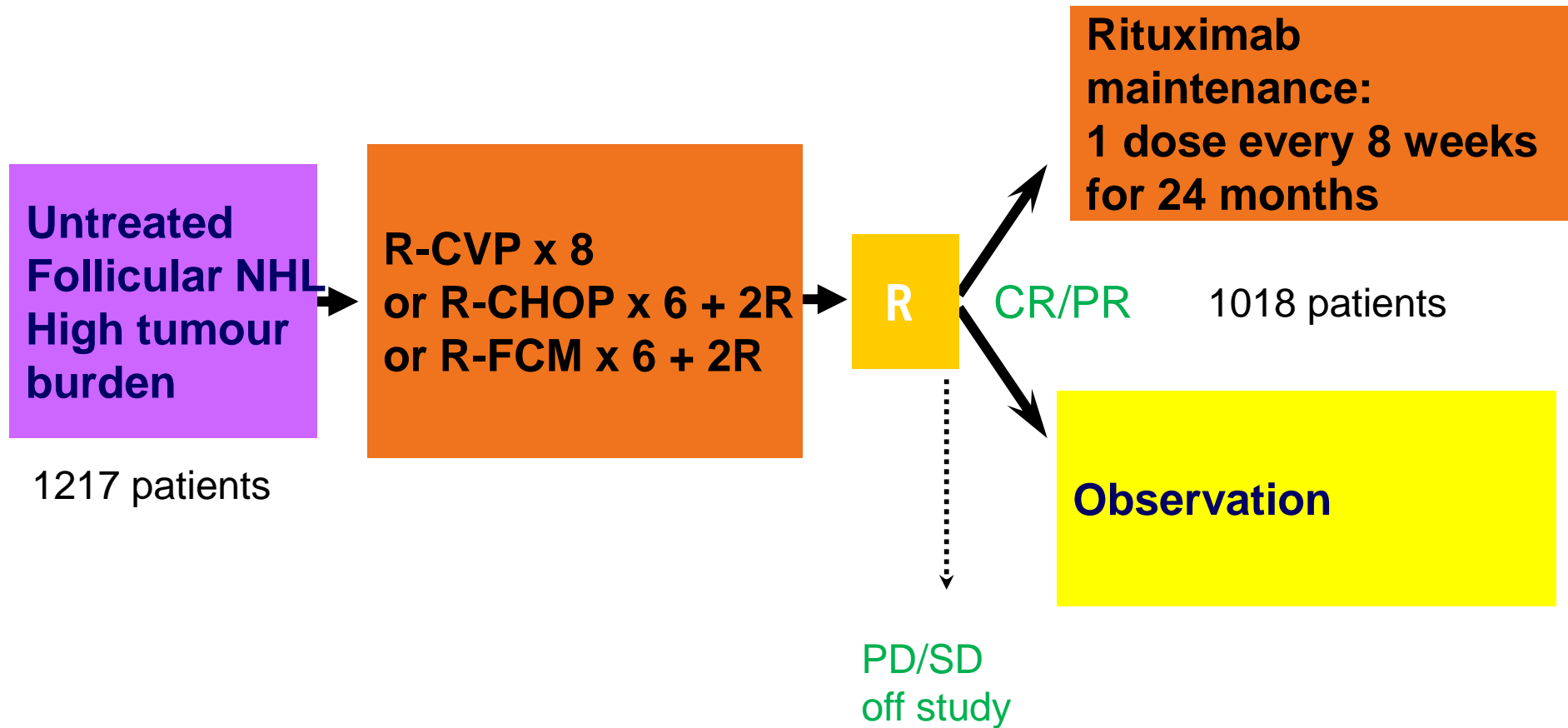
1. Marcus R, et al. *J Clin Oncol* 2008;

2. Buske C, et al. *Blood* 2008.

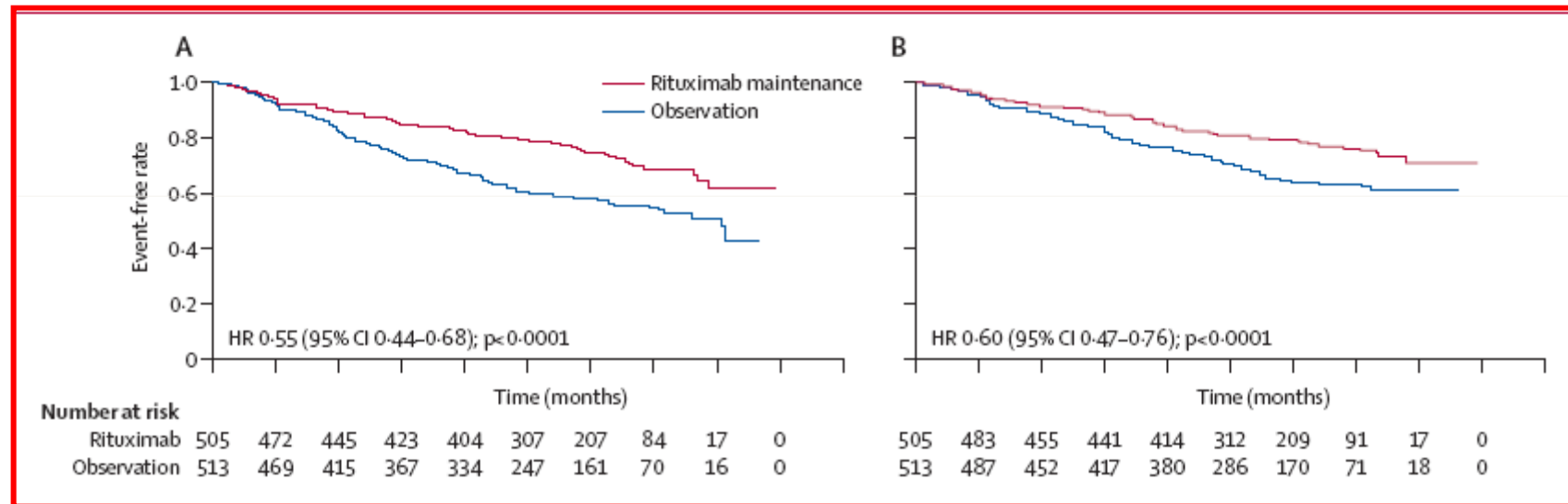
3. Herold M, *J Clin Oncol* 2007.

4. Salles G, et al. *Blood* 2008 Bachy E, *ICML* 2011.

# ETUDE PRIMA

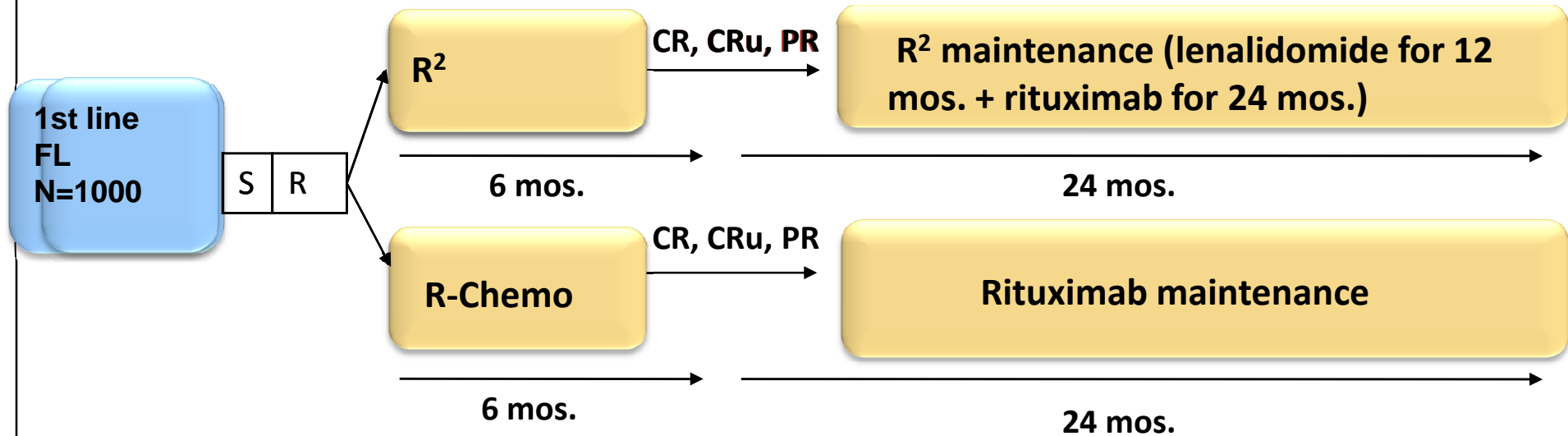


# ETUDE PRIMA



**Salles G et al, Lancet 2010**

# RELEVANCE



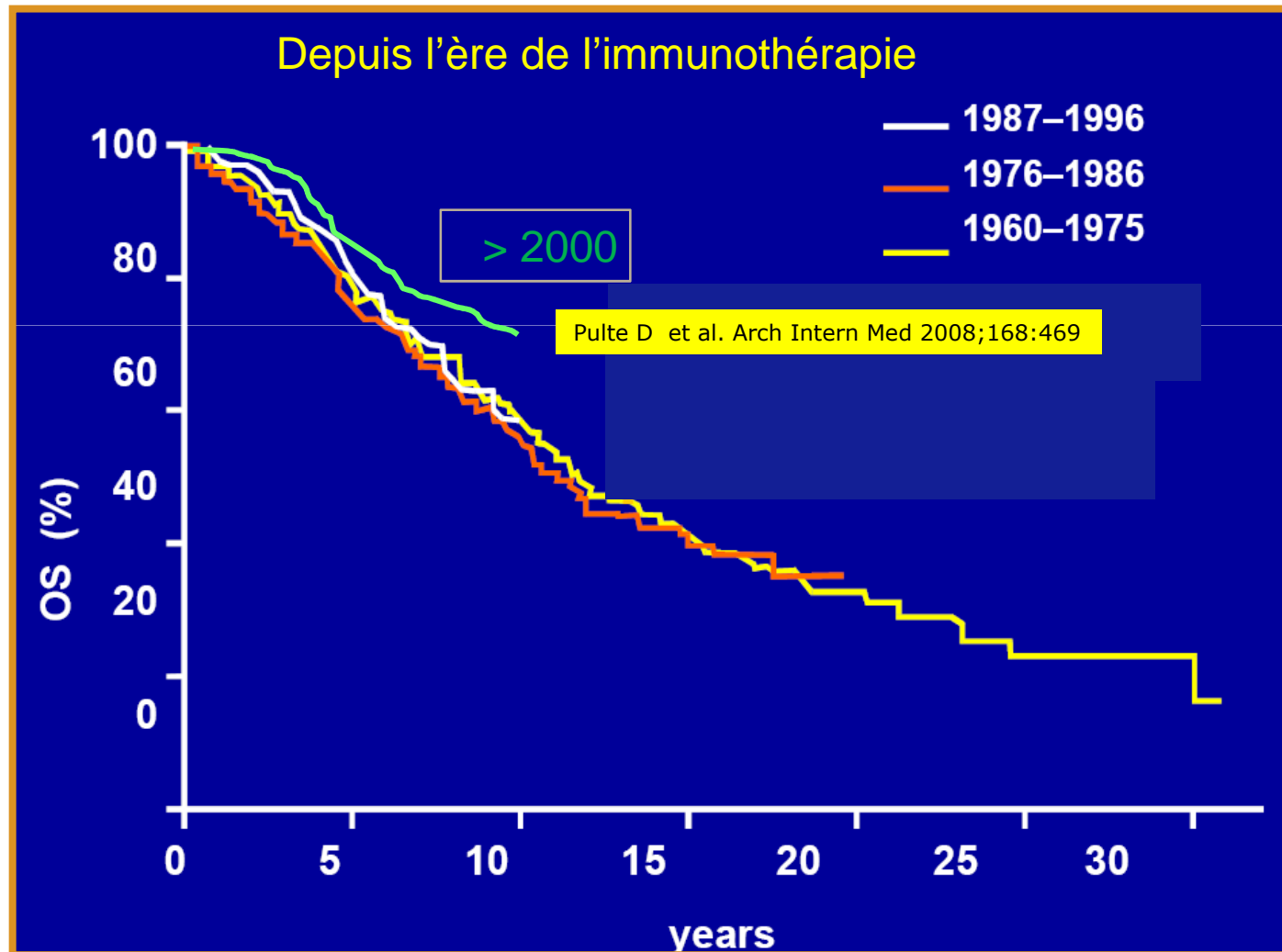
## R-Chemo

- Investigator choice of R-CHOP, R-CVP, R-B

## R<sup>2</sup>

- Lenalidomide 20-mg x 6 cycles, if CR 10-mg for 12 cycles, subjects in PR after 6 cycles receive add'l 3~6 cycles of lenalidomide 20-mg
- Rituximab weekly x 4, then on day 1 of each cycle 2 to cycle 6, then every other cycle

# LMNH Folliculaire: maladie moins incurable



# Prise en charge Thérapeutique

- Epidémiologie
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - LMNH Folliculaire
  - **LMNH B à grandes cellules**
  - LMNH du Burkitt
  - LMNHT
  - LMNH du manteau



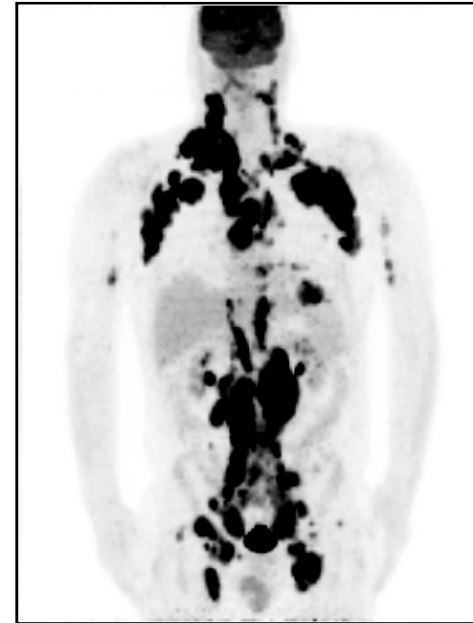
❖ Patients de tout âge = 5 facteurs

prédictifs :

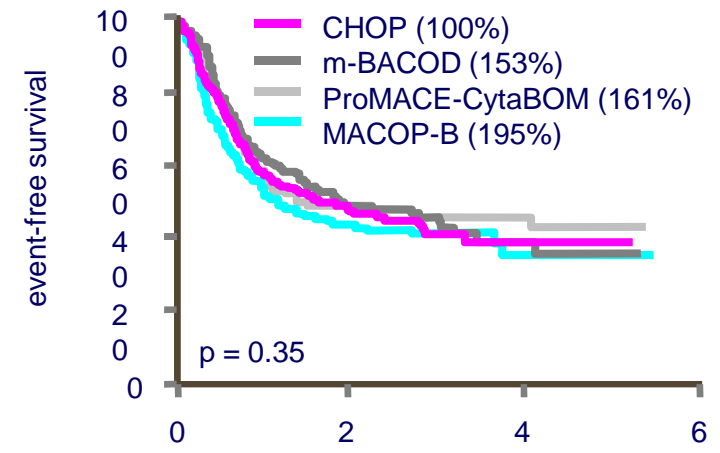
- âge  $\leq$  vs  $>$  60 ans
- stade ANN ARBOR I/II vs III/IV
- "performance status" 0-1 vs  $\geq 2$
- nombre de localisations extra-nodales  
0-1 vs  $\geq 2$
- LDH  $\leq N$  vs  $> N$

❖ IPI ajusté à l'âge :

- stade ANN ARBOR
- "performance status"
- LDH



1993



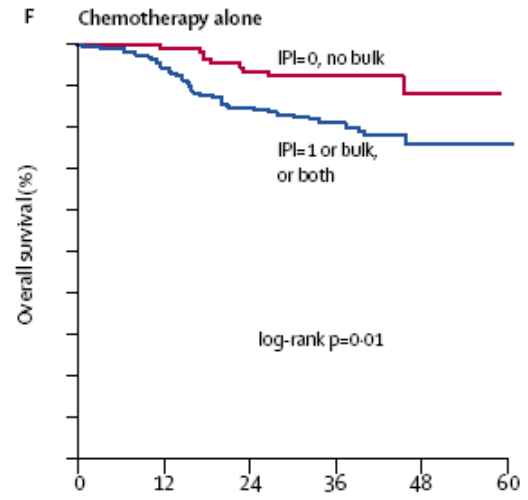
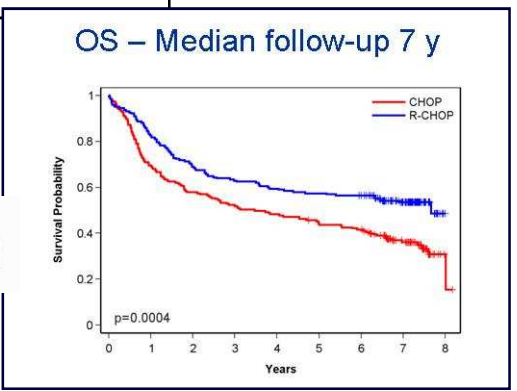
**CHOP indétronable**

Fisher, NEJM 1993

## Chimio seule

Coiffier B NEJM 2002,  
Feugier JCO 2005

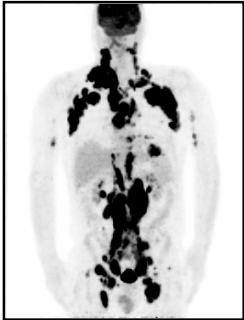
## MINT Trial



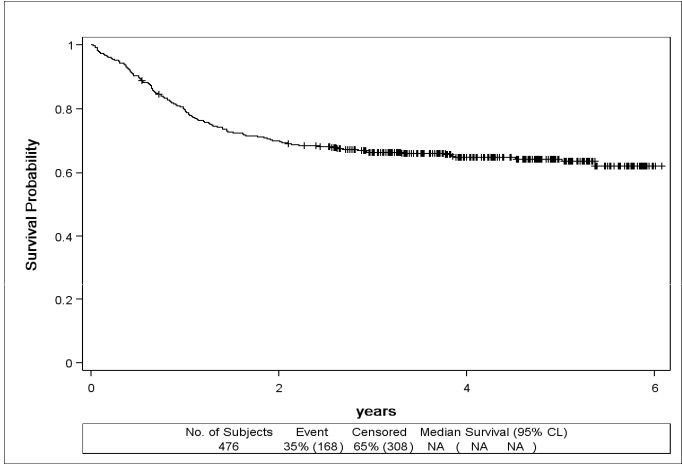
**Pfreundschuh M, Lancet Oncol 2007**

## Adjonction de Rituximab

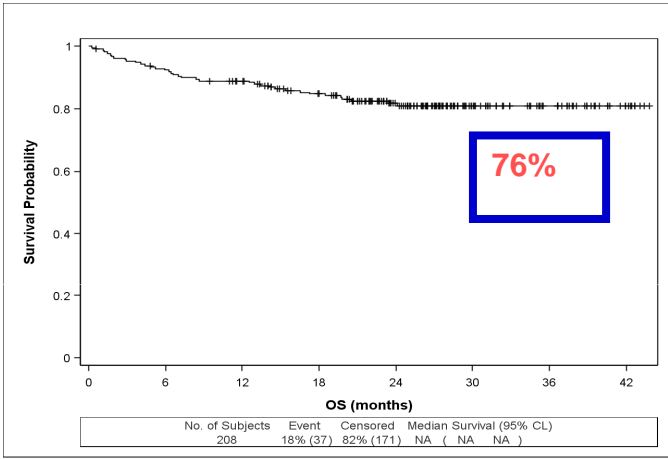
# DLBCL aaIPI 2-3 < 60 ans



**LNH 98B : ACVBP + ASCT**



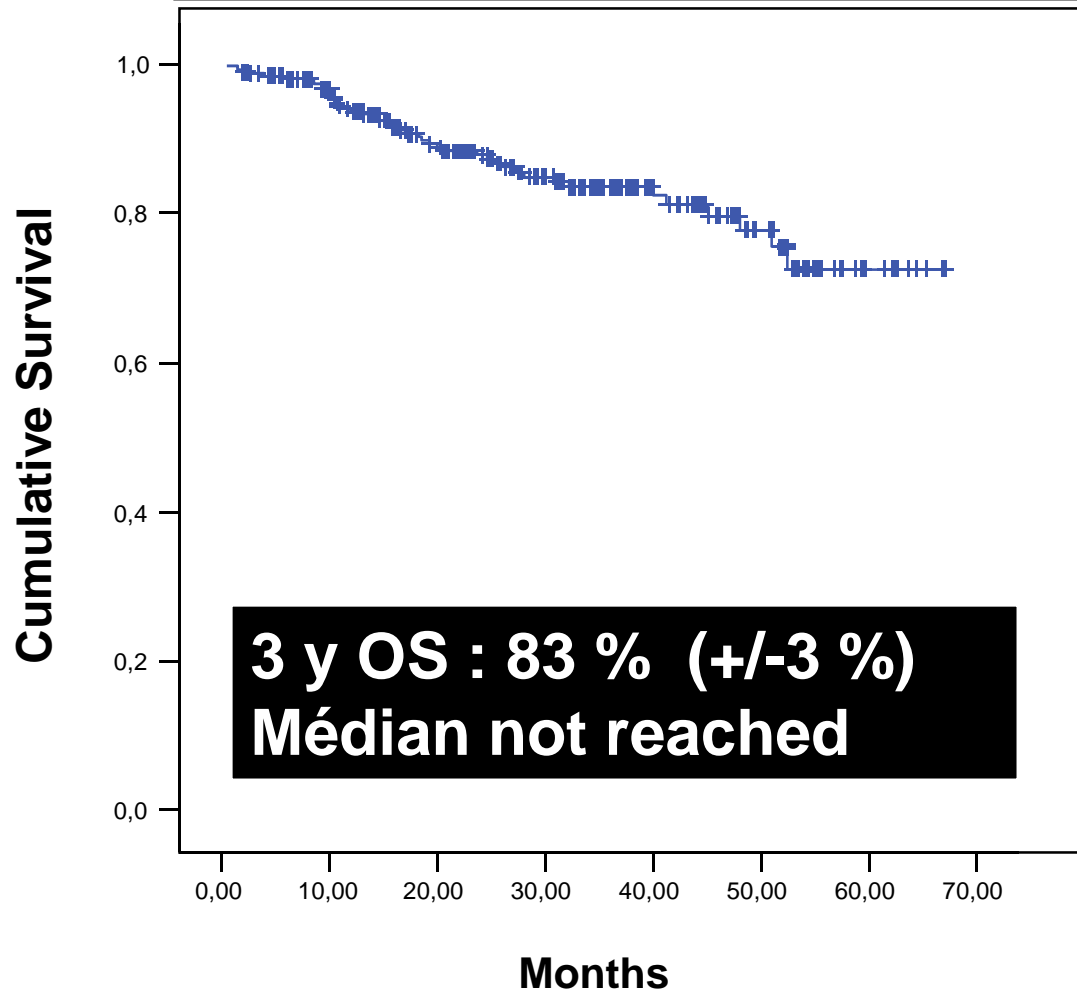
**LNH 03B : R-ACVBP + ASCT**



**Gela, Gisselbrecht,  
ASH, 2008**

# PROTOCOLE GOELAMS ASCO 2011

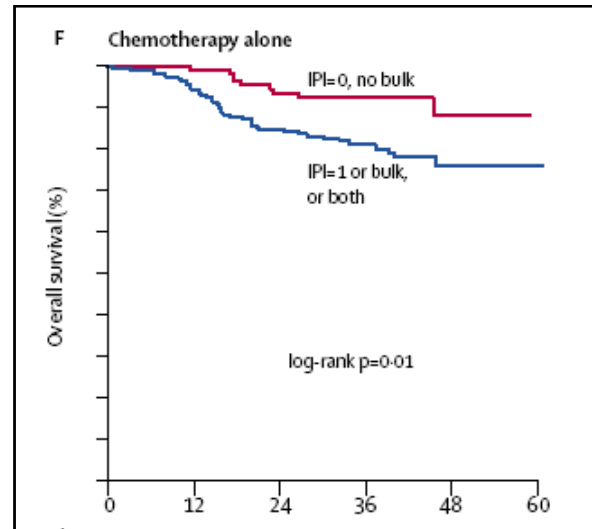
8 R-CHOP 14 vs Hautes doses chimio





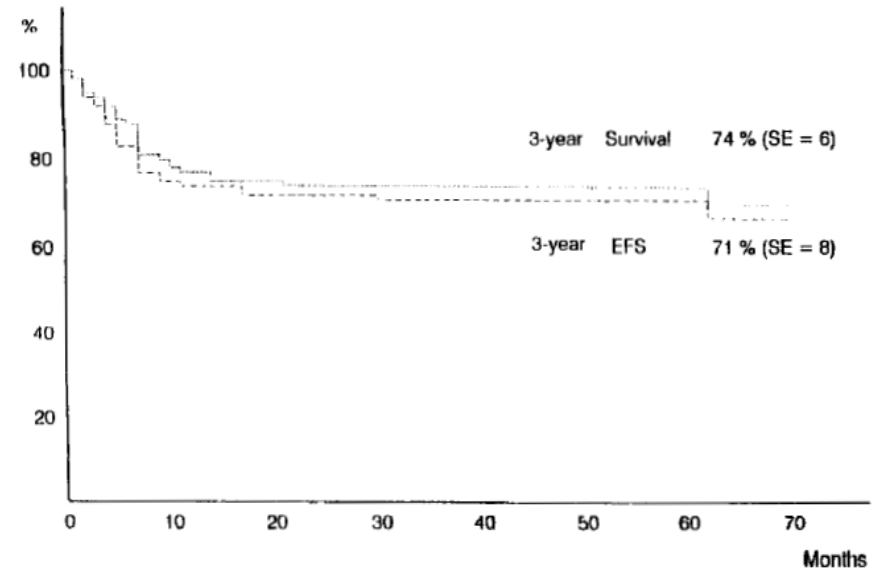
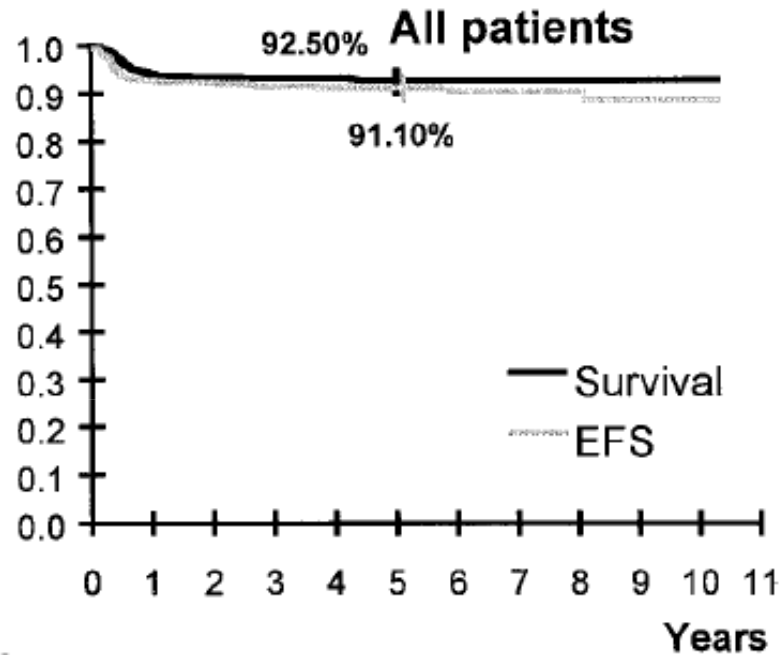
**3 R-CHOP 21 + RT**

**4/6 R-CHOP 21**



- Epidémiologie
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - LMNH Folliculaire
  - LMNH B à grandes cellules
  - **LMNH du Burkitt**
  - LMNHT
  - LMNH du manteau

# SURVIE du LMNH Burkitt



Soussain C, Blood 2001

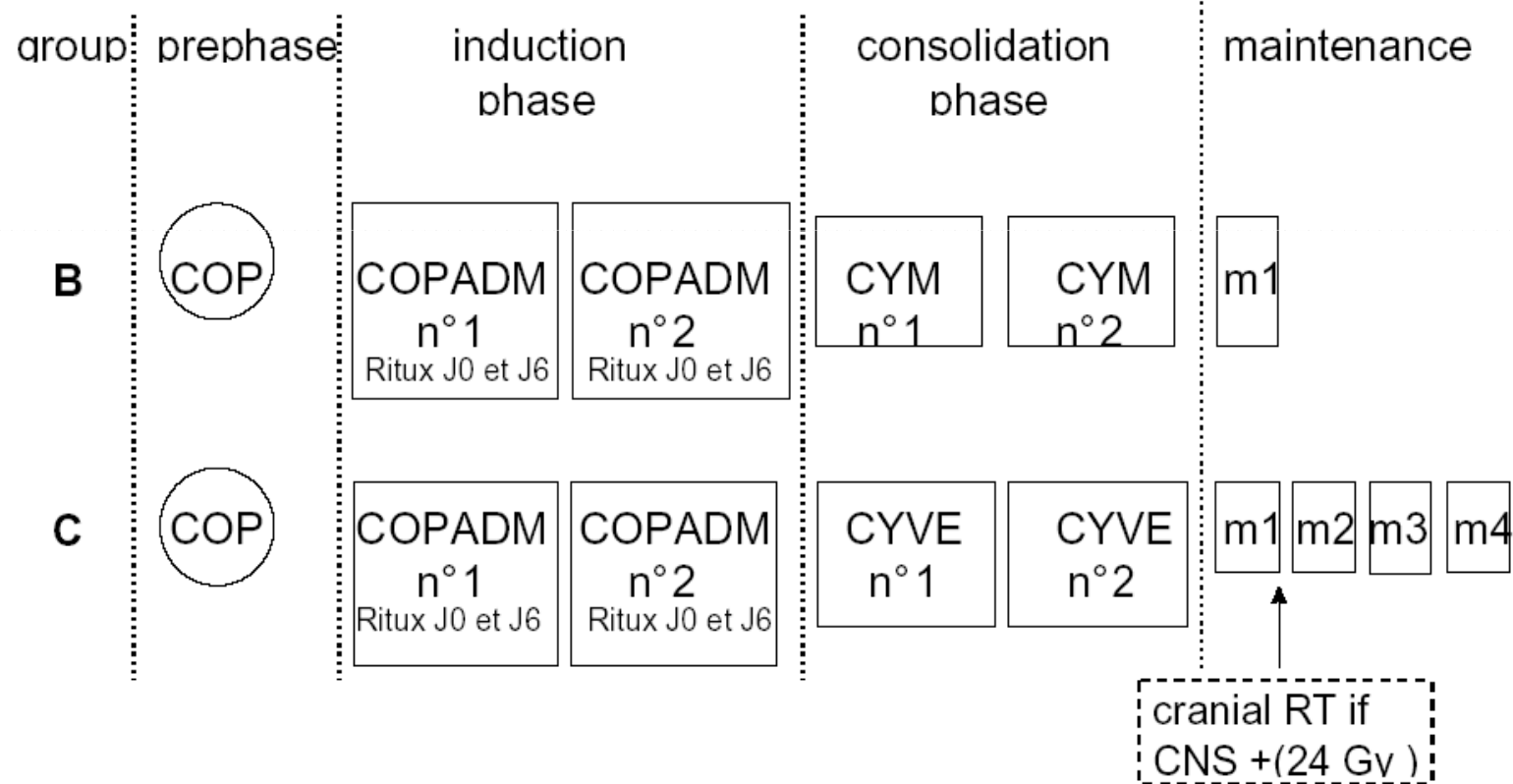
Soussain C, Blood 1995

3 Drogues majeures: VCR/CYT/MTX

# Lymphome de Burkitt

## Traitement selon protocole LMB 02 + R

**Bras LMB 02-Mab :** Les patients recevront à J0 et J6 des deux cycles de COPADM une injection de Ritux = Rituximab (Mabthera, 375 mg/m<sup>2</sup>, maximum 800 mg), soit 4 injections de Rituximab au total durant leur traitement.





- Epidémiologie
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - LMNH Folliculaire
  - LMNH B à grandes cellules
  - LMNH du Burkitt
  - **LMNHT**
  - LMNH du manteau

## REPARTITION

	North America (%)	Europe (%)	Asia (%)
PTCL-NOS	34.4	34.3	22.4
AITL	16.0	28.7	17.9
ALCL, ALK+	16.0	6.4	3.2
ALCL, ALK-	7.8	9.4	2.6
NKTCL	5.1	4.3	22.4
ATLL	2.0	1.0	25.0
Enteropathy-type TCL	5.8	9.1	1.9
Hepatosplenic TCL	3.0	2.3	0.2
Primary cutaneous ALCL	5.4	0.8	0.7
SCPTCL	1.3	0.5	1.3
Unclassifiable TCL	2.3	3.3	2.4

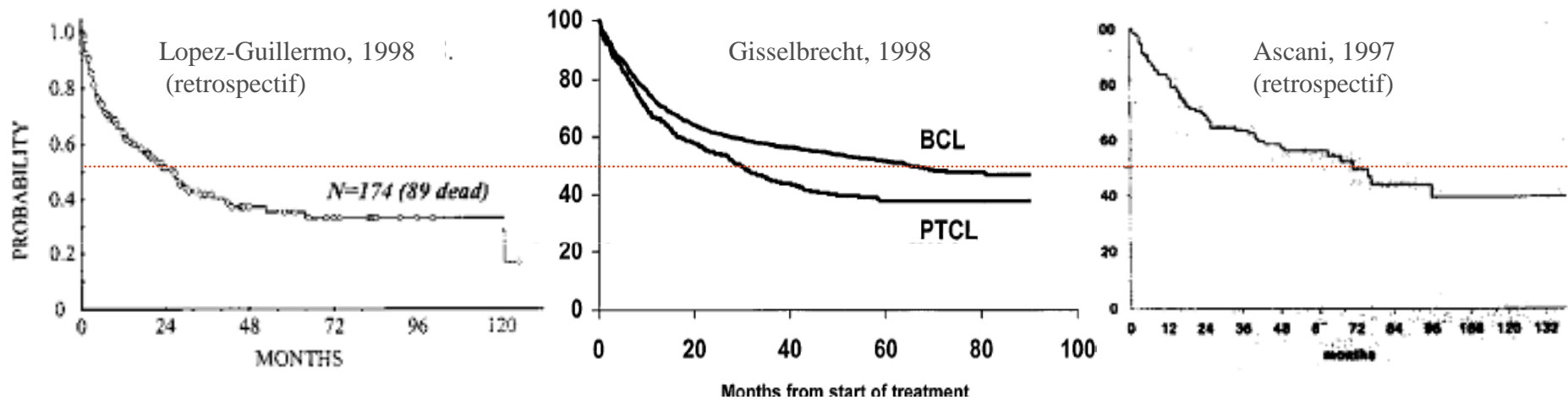
*International T-Cell Lymphoma Project. JCO, 2008*

## PRONOSTIC

- **Les lymphomes T vont globalement moins bien que les lymphomes B**
- **Importance des signes généraux**
- **Un seul sous types histologiques a vraiment une valeur pronostique :**
  - ↳ **ALCL ALK+**
- **Meilleur pronostic des stades limités.**

# TRAITEMENTS DE 1<sup>ère</sup> LIGNE PAR POLYCHIMIOTHERAPIE

## CHOP like



	Endoxan	Anthracyclines	Poisons duF	Prednisolone	Bléomycine	MTX
CHOP	X					
mBACOD						X
ACVB						
CVP	X 750			X		
MBACOD	X	X	X	X	X	X

OS : 25 - 45% à 5 ans

# TRAITEMENTS DE 1<sup>ère</sup> LIGNE PAR POLYCHIMIOOTHERAPIE

## Mécanismes d'échec

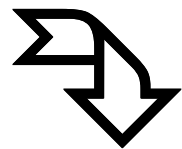
Toxicité | Décès toxiques  
Non respect du programme (temps)



**Polychimiothérapie**

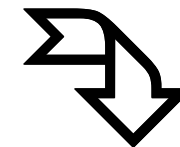
RC  
(50 - 70%)

OS 5y  
(25 -45%)



**≥ 30%**

**Réfractaires primaires**



**≥ 40%**

**Rechutes**

- Epidémiologie
- Classification
- Prise en charge thérapeutique: référentiel
  - LMNH Folliculaire
  - LMNH B à grandes cellules
  - LMNH du Burkitt
  - LMNHT
  - **LMNH du manteau**

# Lymphome du manteau

	« Indolents » (lymphocytose +/- SMG isolée)	Stades I (rare)	Stades II-IV +++
Traitement	Abstention ou Splénectomie	CT+RT	Cf Tableau ci-dessous

	Fit	Unfit
SJ (<65 ans)	4 R-DHAC Ou R-CHOP + autogreffe	R-CHOP R-Benda CLB
SA (>65 ans)	6 R-DHAC/ R-CHOP	

## TAUX STANDARDISÉS DE MORTALITÉ PAR HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES FRANCE MÉTROPOLITAINE

