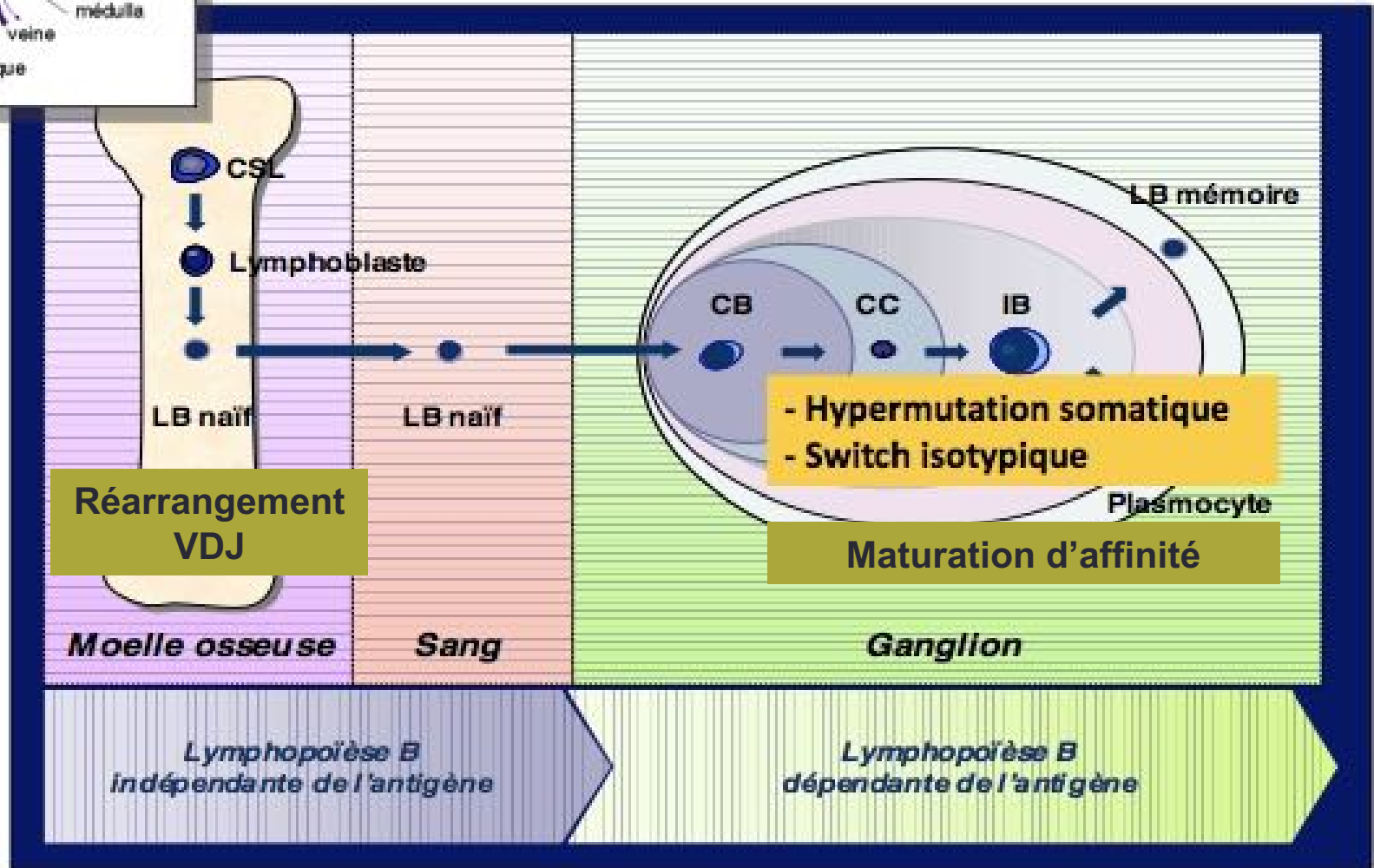
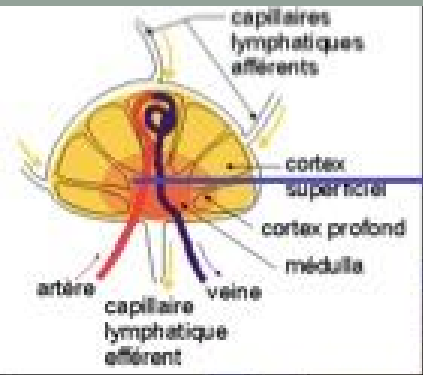


LYMPHOMES B AGRESSIFS

Louise Roulin
Cheffe de clinique
Hémopathies lymphoïdes
CHU H Mondor, Créteil

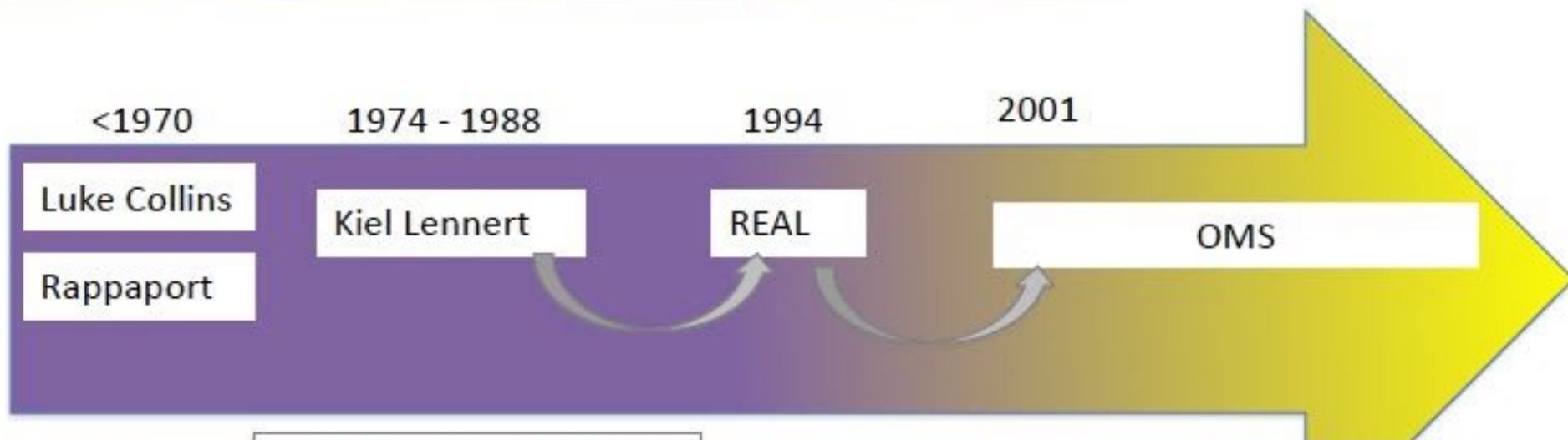
Louise.roulin@aphp.fr

B-cell differentiation



➤ Instabilité génétique

Historique



Clinique+++
Courbe de survie

Grades cytologiques
Bas grade
Intermédiaire
Haut grade

Catégories
hétérogènes, non
reproductible

Contrepartie normale



Définition cytologique > Histo
Immunophénotypage



➔ Bas grade
➔ Haut grade
Difficulté LNH extra gg

CONCENSUS

Inspiré de Kiel

+MALT, LNH splénique

+Progres IHC,
Génétique et BM

Entités distinctes+++

Contrepartie normale pas tjs
identifiable

Diagnostic pluridisciplinaire

Clinique

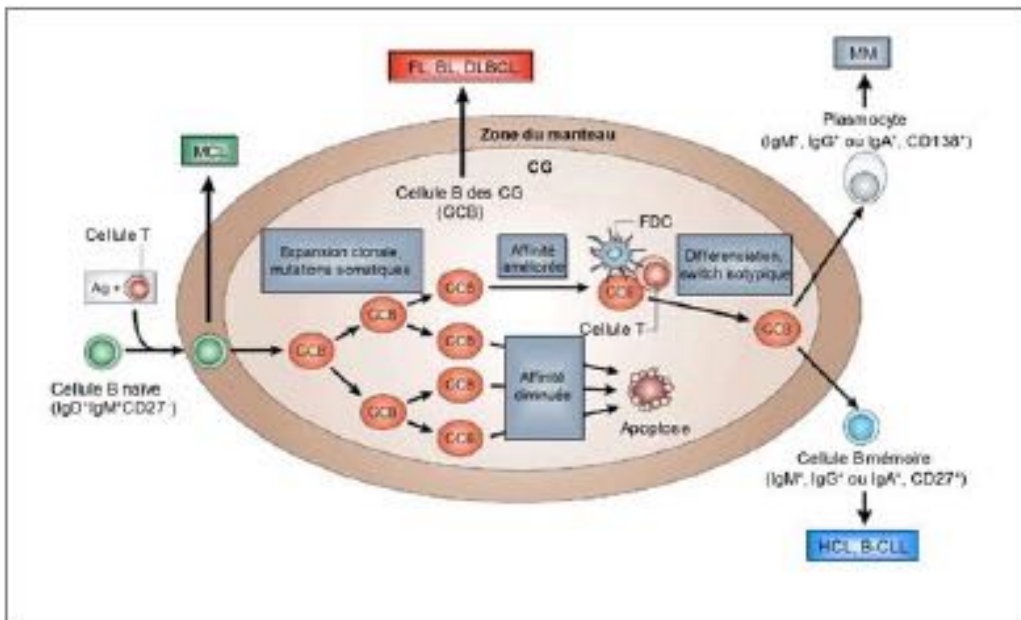
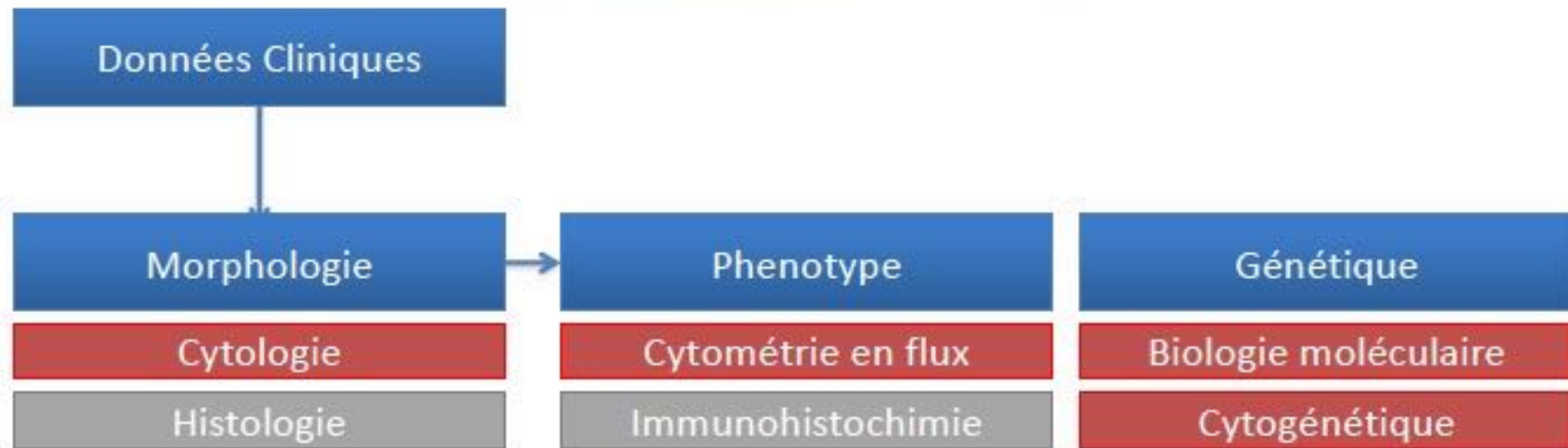
Cyto/Histo + IHC/CMF

Cytogénétique et Biomol++

EXIT Bas grade et haut grade

2008 Grey Zone ☹

Base de la classification OMS 2008

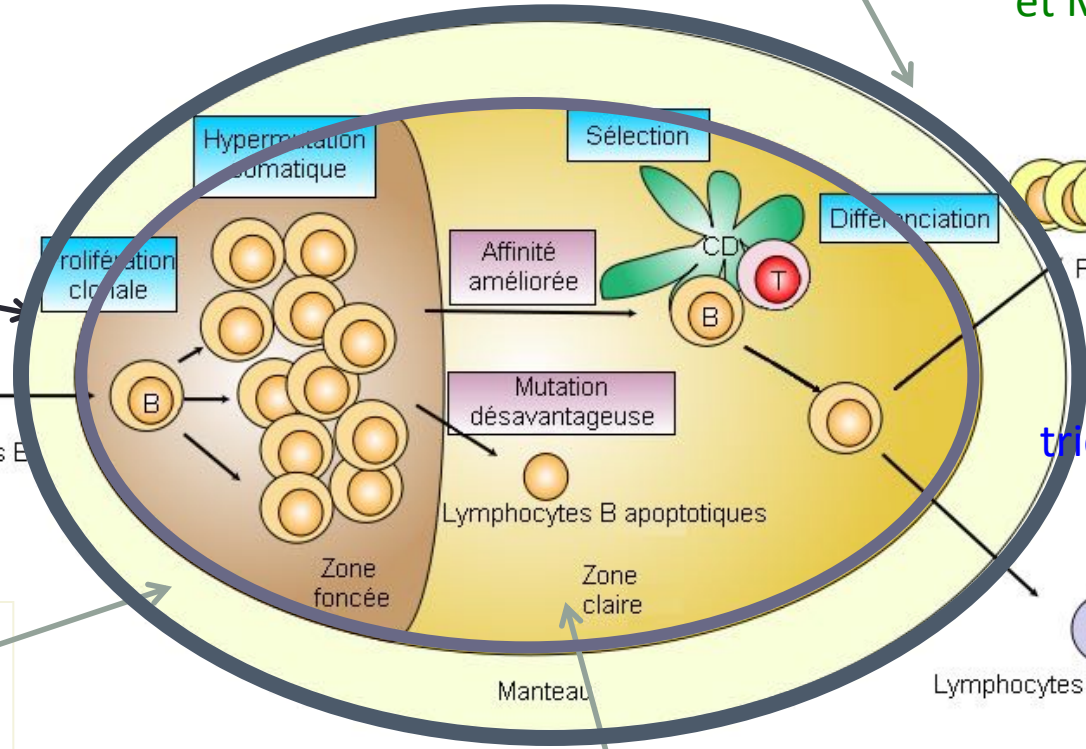
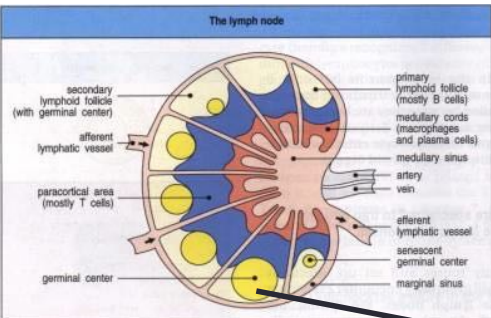


DIAGNOSTIC
Entité clinique
Pronostic
Cibles thérapeutiques

Réponse primaire= zone T
 Follicule primaire puis
 secondaire

Zone marginale :
 - Lymphome de la zone marginale
 - Lymphome de MALT

Lymphome lymphoplasmocytaire et Myélome



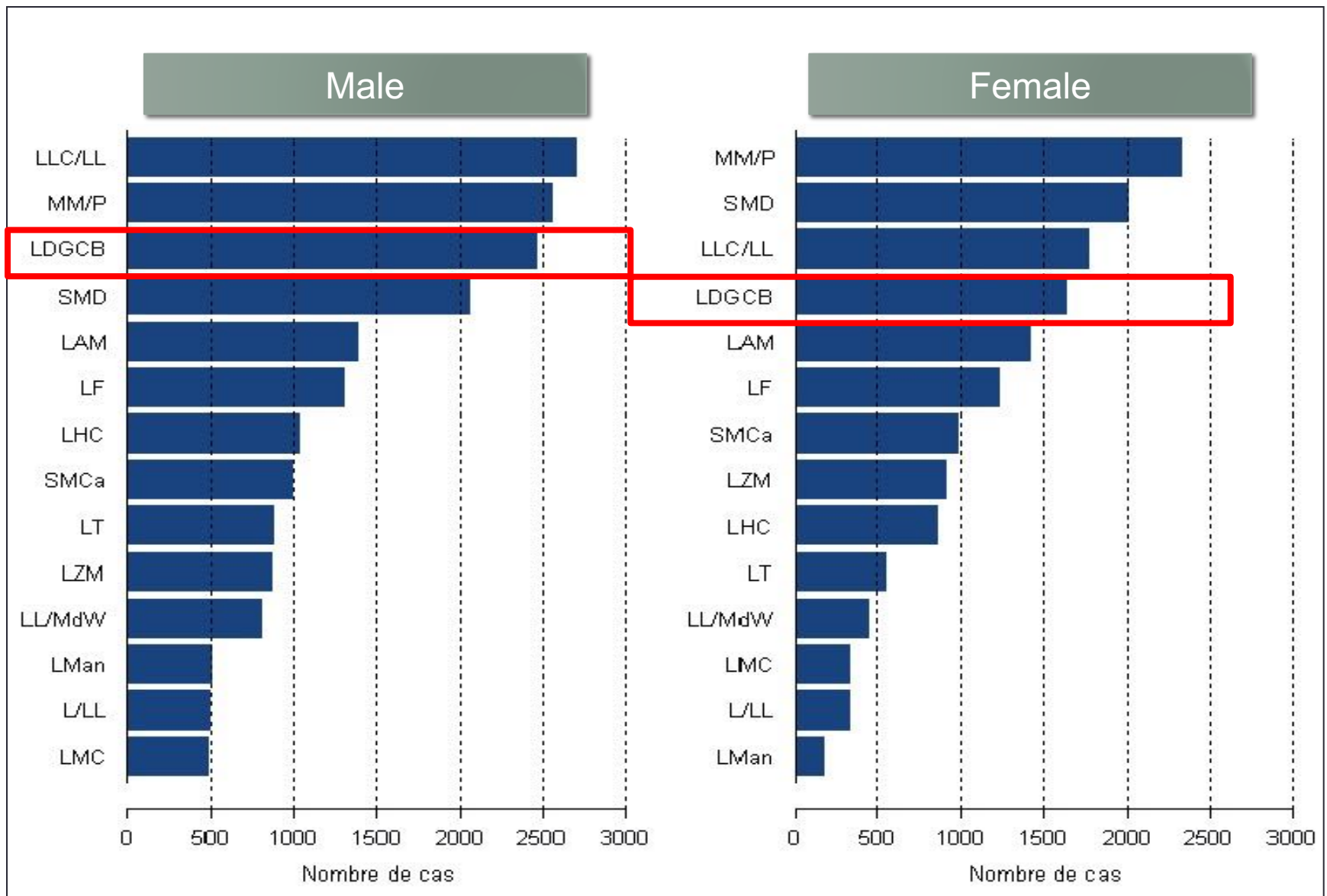
Leucémie à tricholeucocytes

Zone du manteau :
 Lymphome du manteau
 t(11;14)

Centre germinatif :
 - Lymphome de Hodgkin
 - Lymphome B diffus à grandes cellules
 - Lymphome de Burkitt t(8;14)
 - Lymphome folliculaire (t14;18)

B : Lymphocyte B
 T : Lymphocyte T
 CD : cellule dendritique mature

Lymphomes B diffus à grandes cellules : Environ 5000 nouveaux cas/an en France



Réseau Lymphopath

- **Relecture de tout nouveau cas de lymphome diagnostiqué ou suspecté par des hématopathologistes experts (5000 cas entre 2010 et 2015)**
- 33 centres experts en France
- **Avec accès illimité aux différentes techniques**

Nouvelle classification OMS 2016

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS

Germinal center B-cell type

Activated B-cell type*

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma

Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)

Primary cutaneous DLBCL, leg type

EBV⁺ DLBCL, NOS*

*EBV⁺ mucocutaneous ulcer**

DLBCL associated with chronic inflammation

Lymphomatoid granulomatosis

Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma

Intravascular large B-cell lymphoma

ALK⁺ large B-cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma

Primary effusion lymphoma

*HHV8⁺ DLBCL, NOS**

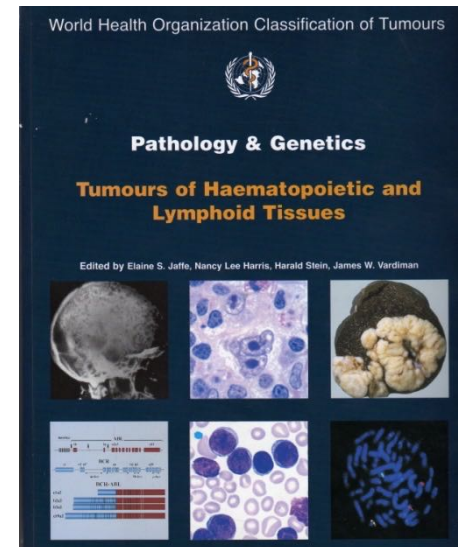
Burkitt lymphoma

*Burkitt-like lymphoma with 11q aberration**

High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements*

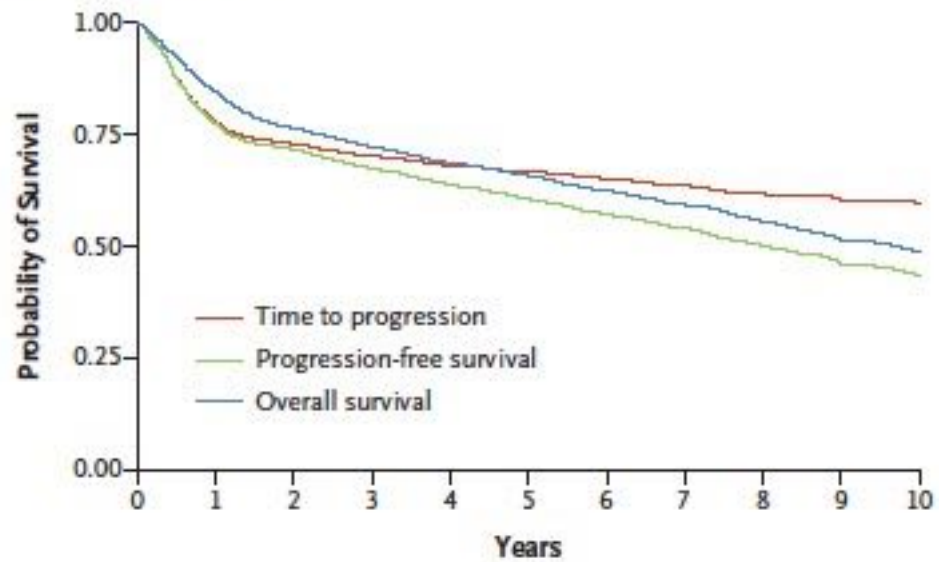
High-grade B-cell lymphoma, NOS*

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma



Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	<ul style="list-style-type: none"> • Distinction of GCB vs ABC/non-GC type required with use of immunohistochemical algorithm acceptable, may affect therapy. • Coexpression of MYC and BCL2 considered new prognostic marker (double-expressor lymphoma). • Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.
EBV ⁺ DLBCL, NOS	<ul style="list-style-type: none"> • This term replaces EBV⁺ DLBCL of the elderly because it may occur in younger patients • Does not include EBV⁺ B-cell lymphomas that can be given a more specific diagnosis.
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer	<ul style="list-style-type: none"> • Newly recognized entity associated with iatrogenic immunosuppression or age-related immunosenescence.
Burkitt lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> • <i>TCF3</i> or <i>ID3</i> mutations in up to ~70% of cases.
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	<ul style="list-style-type: none"> • New provisional entity that closely resembles Burkitt lymphoma but lacks <i>MYC</i> rearrangement and has some other distinctive features.
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> translocations	<ul style="list-style-type: none"> • New category for all "double-/triple-hit" lymphomas other than FL or lymphoblastic lymphomas.
High-grade B-cell lymphoma, NOS	<ul style="list-style-type: none"> • Together with the new category for the "double-/triple-hit" lymphomas, replaces the 2008 category of B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BCLU). • Includes blastoid-appearing large B-cell lymphomas and cases lacking <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> or <i>BCL6</i> translocations that would formerly have been called BCLU.

A Outcomes of Patients with DLBCL



No. at Risk

Time to progression	3082	2133	1775	1446	1236	1048	830	700	585	468	391
Progression-free survival	3082	2132	1774	1445	1235	1047	829	699	584	467	390
Overall survival	3082	2336	1900	1558	1338	1140	911	767	647	519	437

DLBCL NOS

HETEROGENEITE

- DANS LA PRESENTATION CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE
- DANS LE PRONOSTIC
 - Formes plus ou moins agressives, résistantes au traitement
- LES RECHUTES SONT PRECOCES (barre des 2 ans) ET DE MAUVAIS PRONOSTIC
- **Objectif** : mieux comprendre la **physiopathologie** pour mieux détecter dès le diagnostic **les formes de mauvais pronostics** (résistantes au traitement ou qui vont rechuter) et ainsi **adapter le traitement (à la carte)**

Généralités

- Âge médian 65-70 ans
- 30% des patients ont plus de 75 ans
- Peut être de novo ou transformation d'un lymphome indolent

B Risk Factors for Development of DLBCL

Increased Risk

Family history; genetic susceptibility loci (TNF/LTA; 6p25.3; 6p21.33; 2p23.3; 8q24-21)
Viruses: EBV, HIV, HHV8, hepatitis B, hepatitis C
Solid-organ transplantation
B-cell-activating autoimmune disorders (SLE, Sjögren's syndrome, celiac disease)
Immunodeficiency
Increased body-mass index (in young adults)
Agricultural pesticides
Ionizing radiation

Decreased Risk

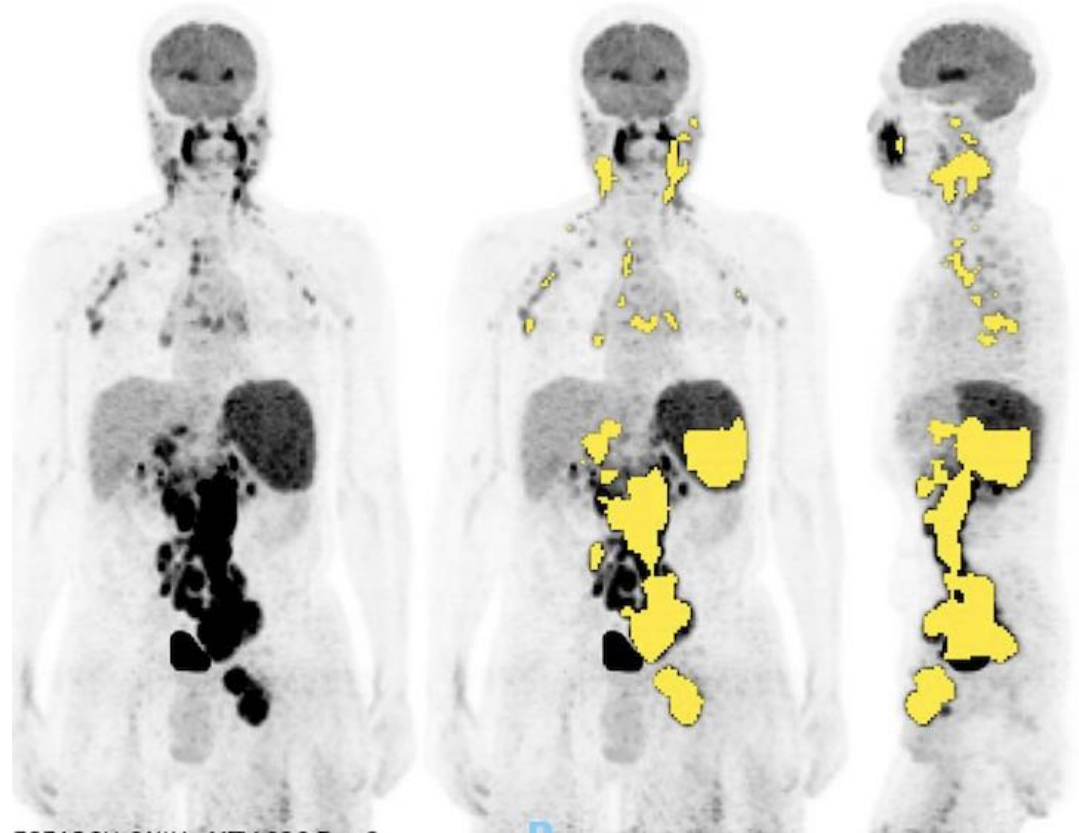
Allergies (including hay fever)
Blood transfusion
Alcohol consumption
Vegetable consumption
Sun exposure

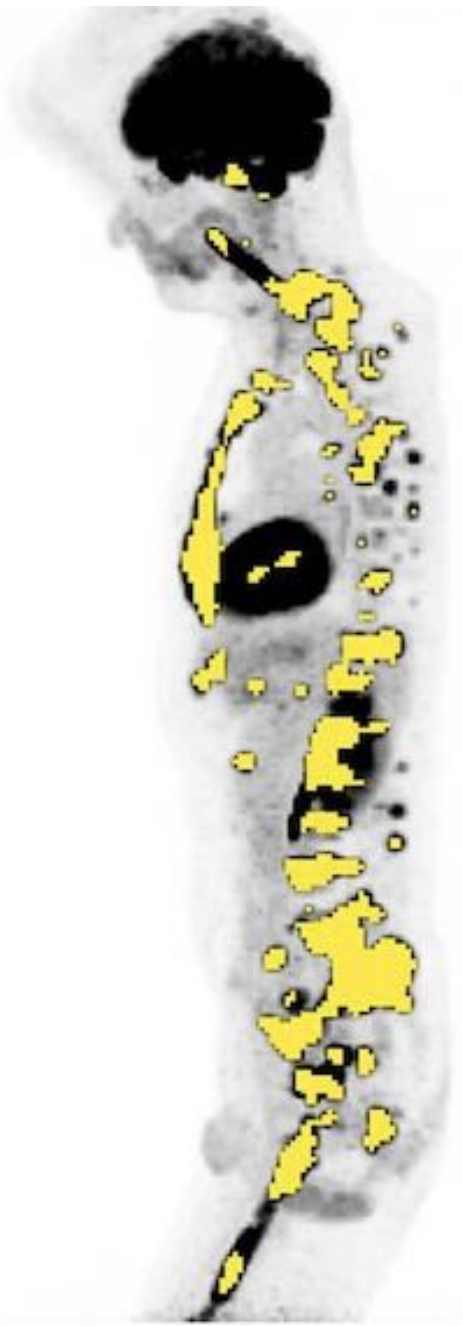
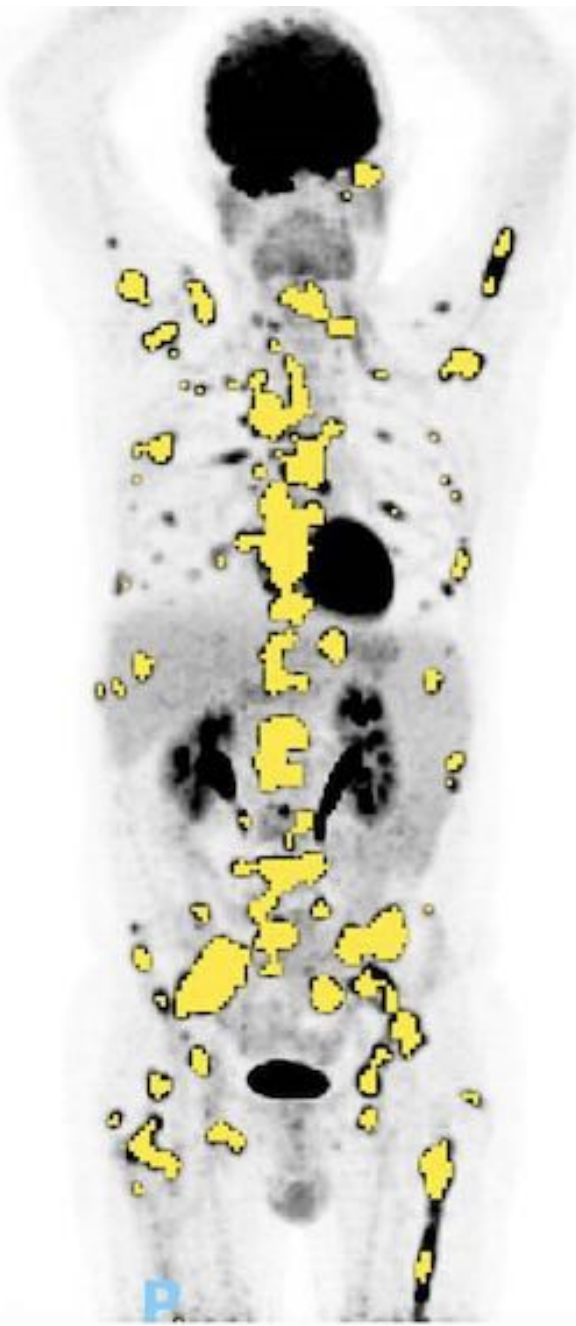
No Significant Effect

Type 2 diabetes

Présentation clinique variée

- Présentation typique : polyadénopathie
- Signes B
- 30 à 40 % des cas sont extra ganglionnaires
- 15 à 20% BOM envahies
- 2 à 4% atteinte du SNC





Urgences révélatrices d'un lymphome

- **Localisation à risque**
 - Lymphome cérébral => signes neuro
 - Lymphome digestif => saignements, perforation
- **Masse compressive**
 - **Syndrome cave supérieur**
 - Masse abdominale compressive
 - Compression médullaire
- **Urgence biologique**
 - **Syndrome de lyse**
 - **Syndrome d'activation macrophagique**



Diagnostic positif = biopsie ganglionnaire

- **Biopsie ganglionnaire**

- Chirurgicale ou à l'aiguille guidée par l'imagerie
- Plusieurs carottes pour différentes analyses (immunohistochimie, FISH, biologie moléculaire) et congélation

- **HES**

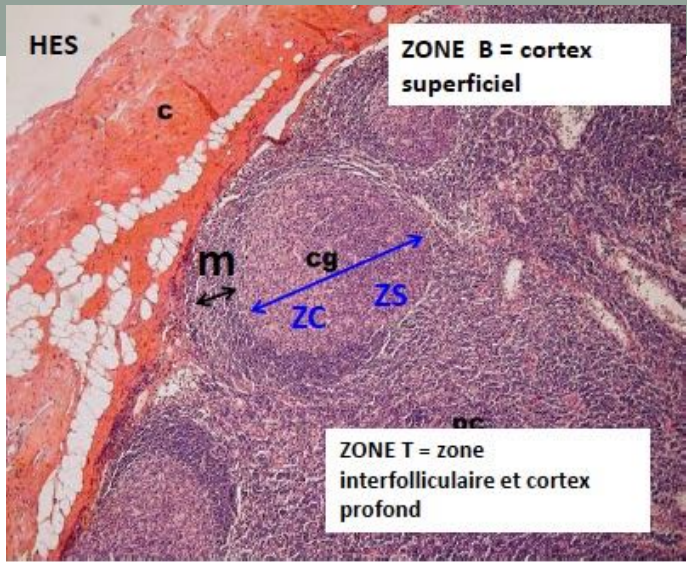
- Architecture ganglionnaire détruite par une prolifération de cellules d'aspect lymphocytaire

- **Immunohistochimie**

- Marqueurs B et T (CD20, CD5)
- CD10, BCL6, MUM
- MYC, BCL2
- Ki67

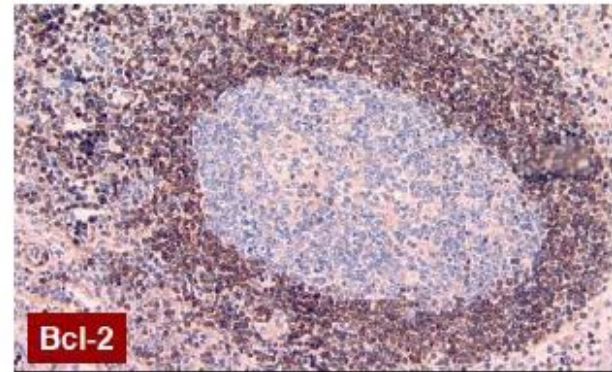
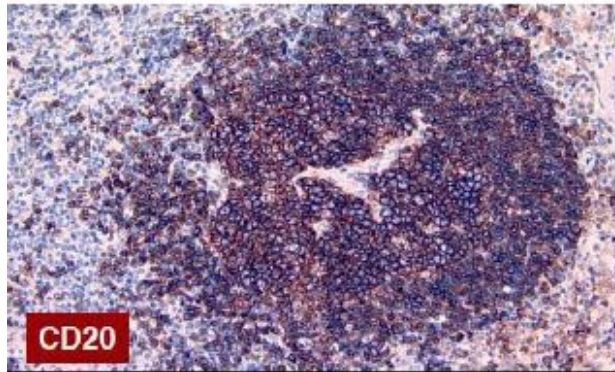
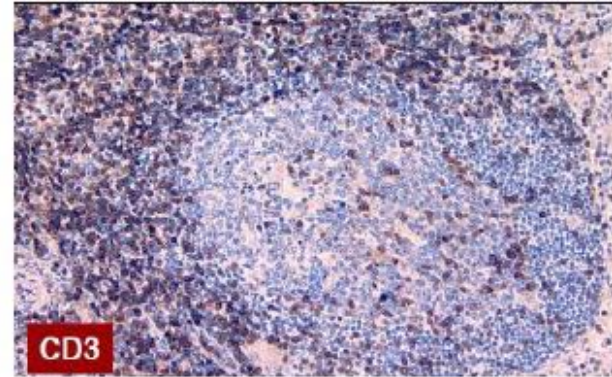
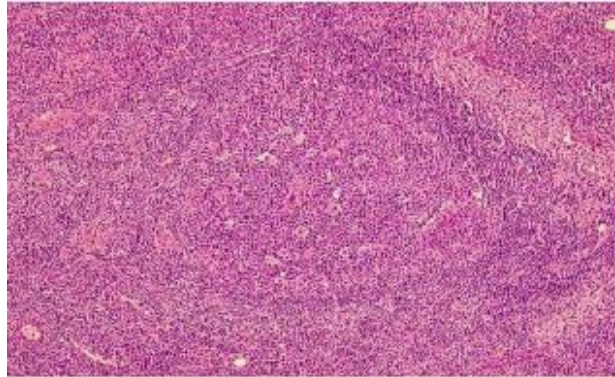
HES

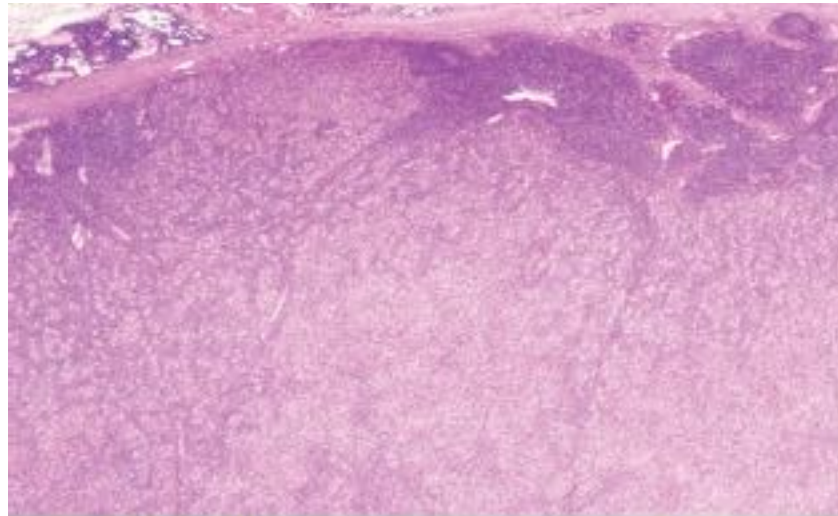
ZONE B = cortex
superficiel



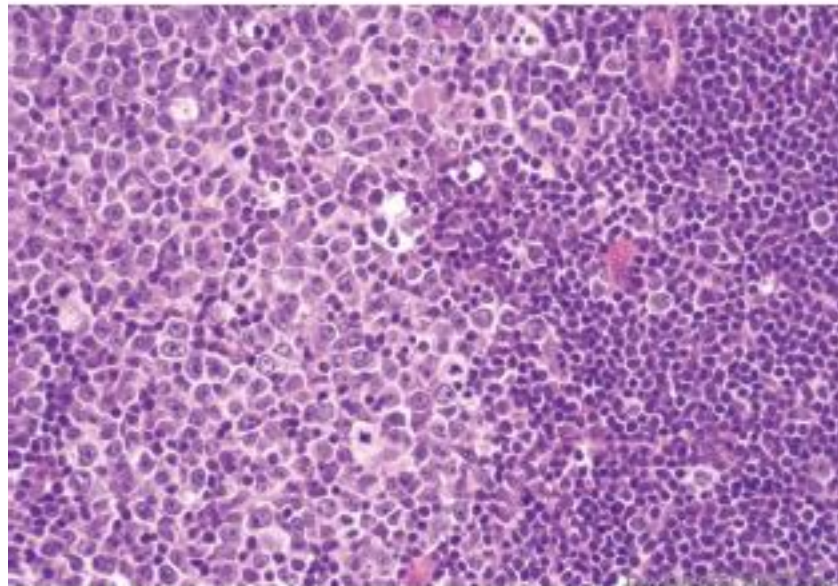
ZONE T = zone
interfolliculaire et cortex
profond

Ganglion normal



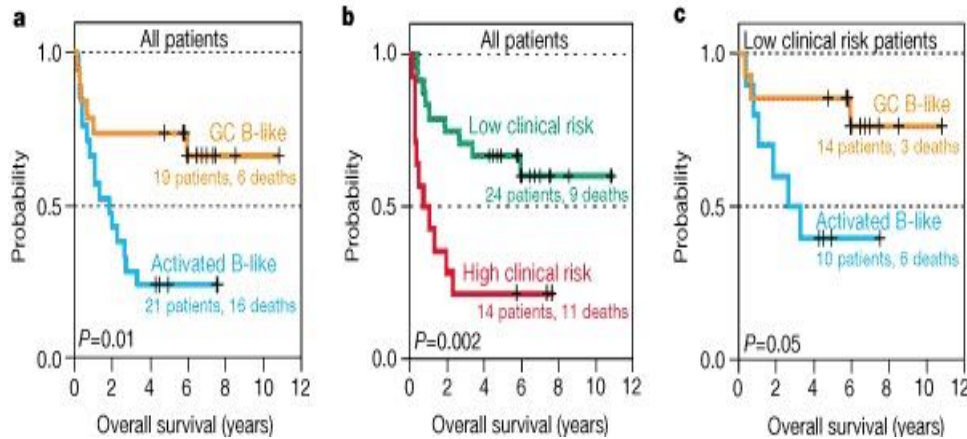


**Architecture diffuse (ou vaguement nodulaire)
plages de grandes cellules non cohésives**



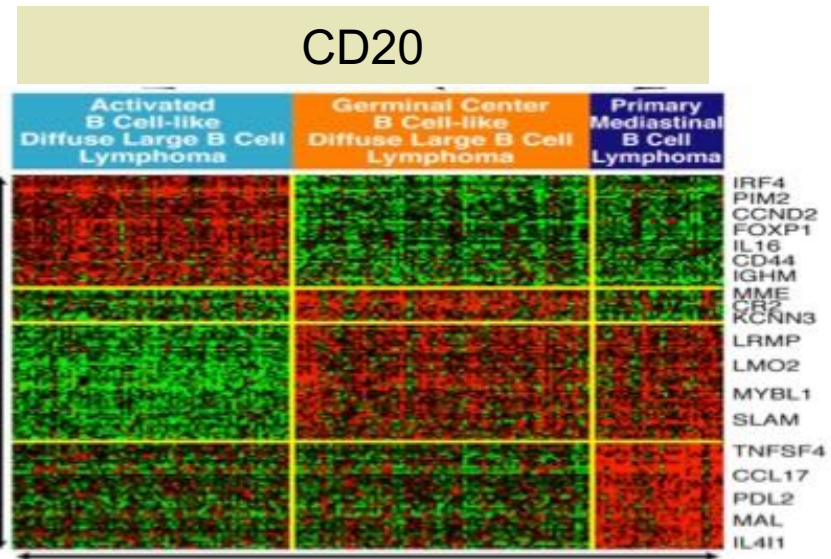
Transformation d'un lymphome B de bas grade B11 PASFOREY B11 Bio

Un sous type histologique = plusieurs profils d'expression génique

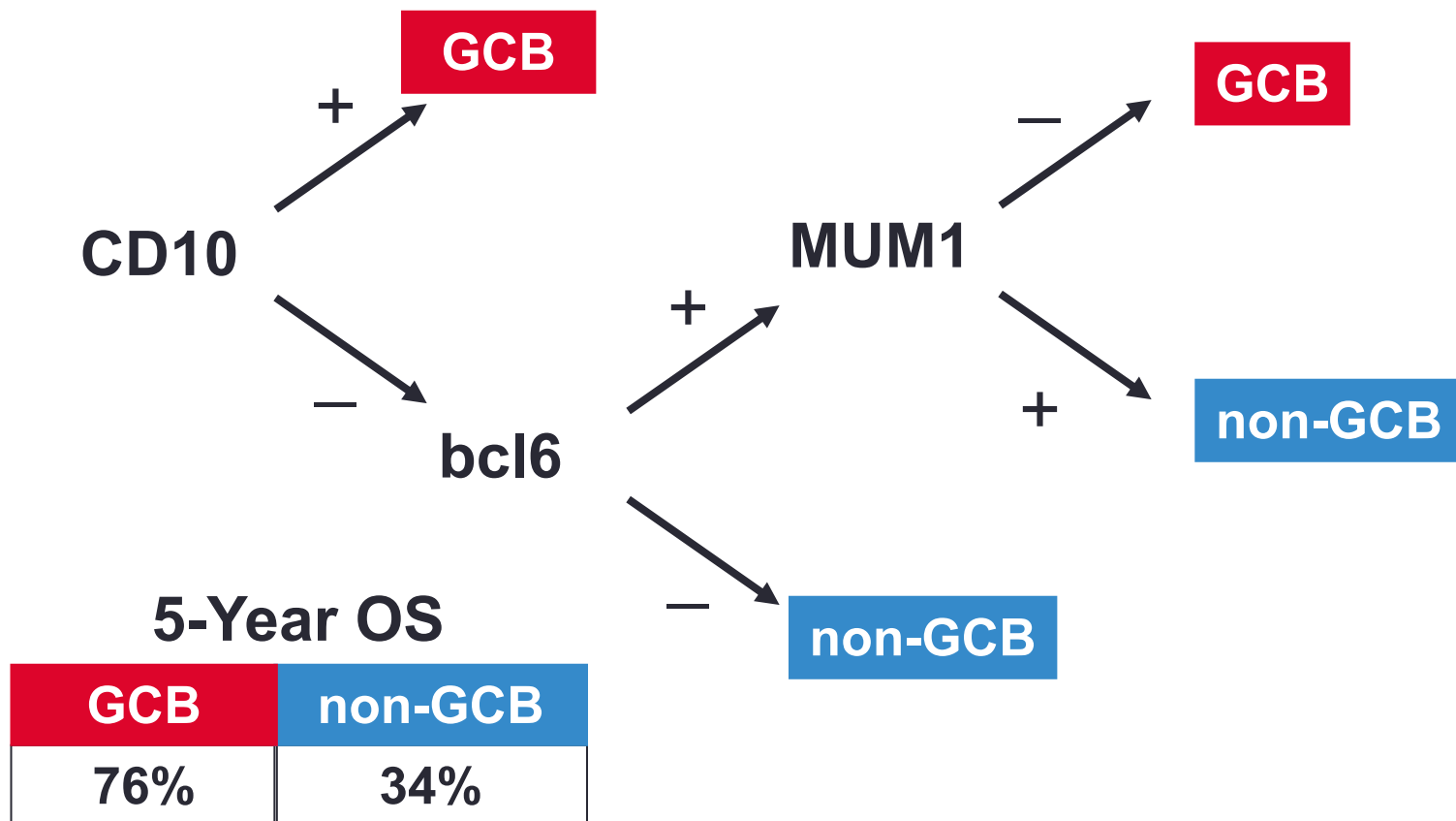


Activated B like

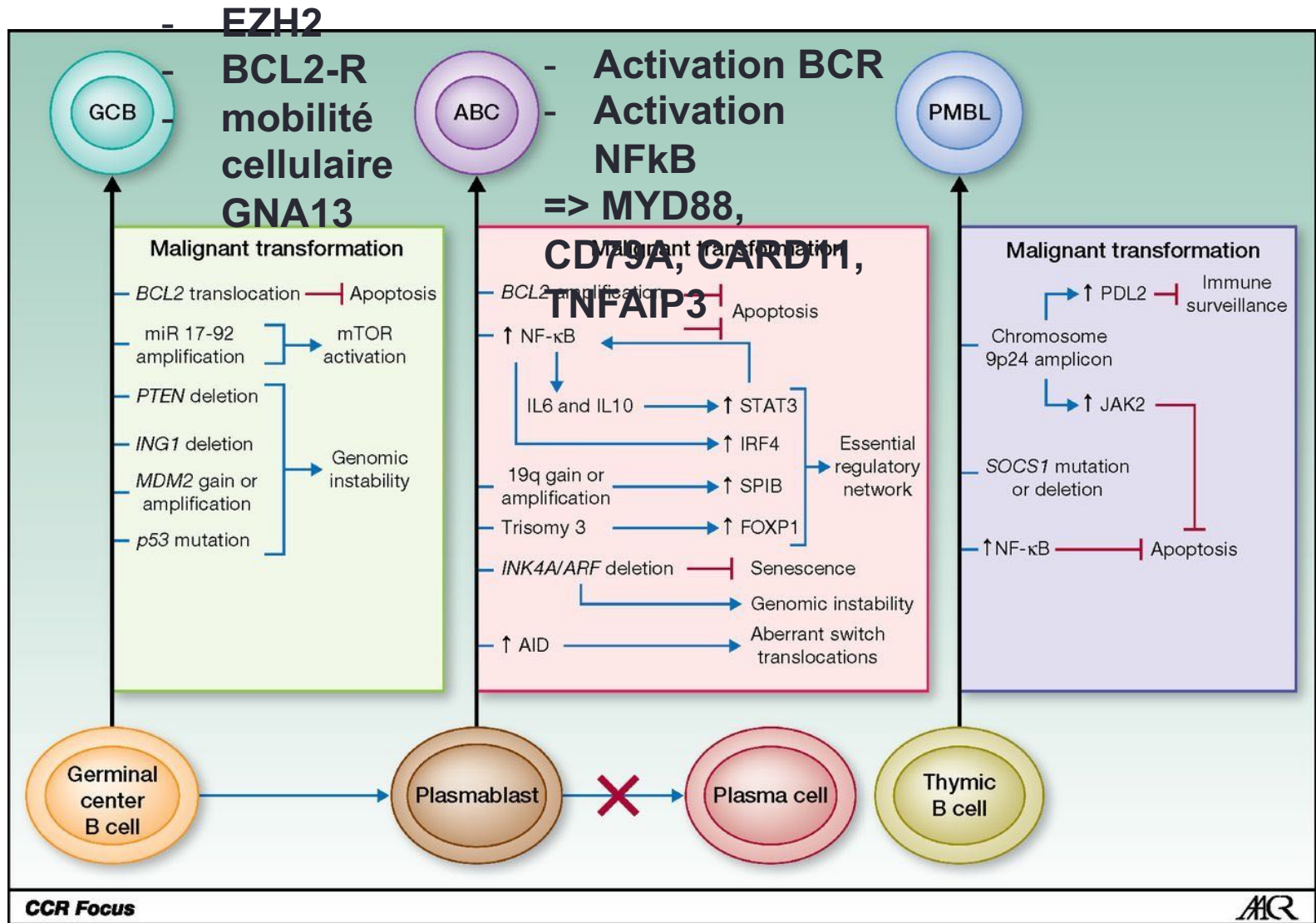
GC B like



Corrélation entre profil d'expression génique et immunohistochimie

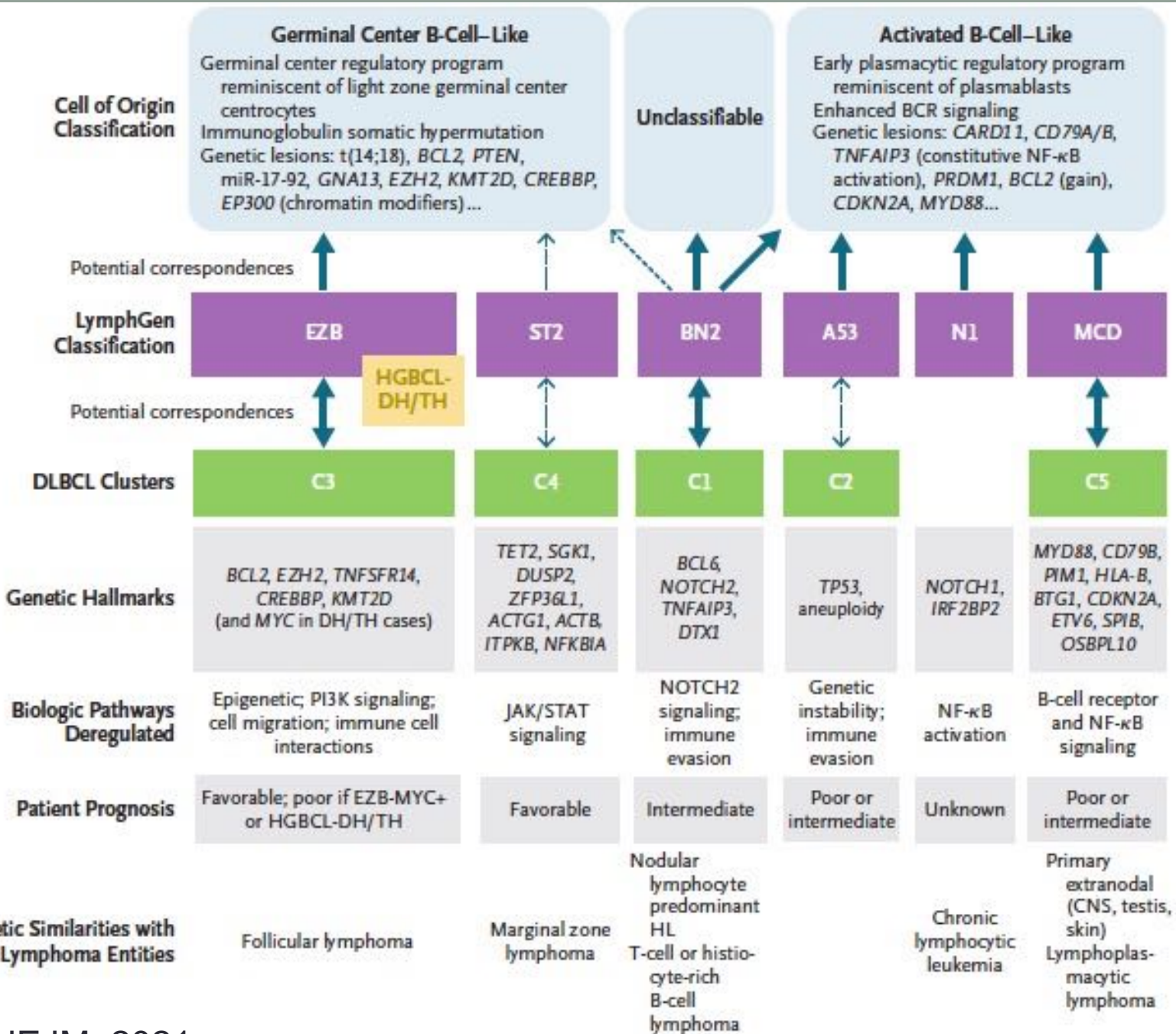


Issus de cellules B à différents stades de maturation



Des mécanismes oncogéniques communs aux DLBCL GC et ABC

- Mutations inactivatrices de **TP53** (mauvais pronostic)
- gènes impliqués dans l'**immunosurveillance** (B2M, CD58)
- Altérations des **régulateurs épigénétiques** (CREBBP/EP300, KMT2D/C [MLL2/3], MEF2B)
- Activation oncogénique de **BCL6**



Bilan d'extension

TEP-scanner

+ TAP injecté

score de Deauville

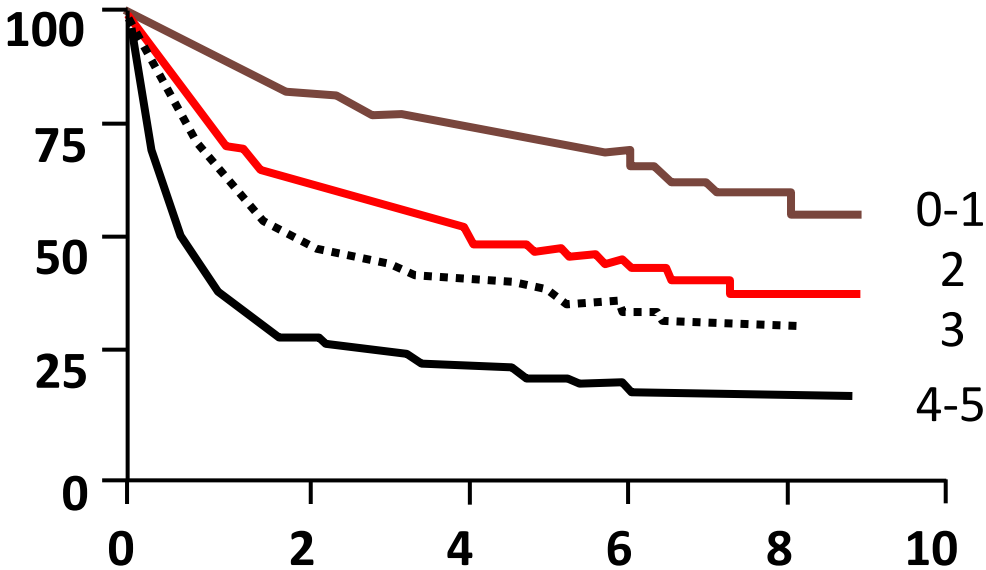
Score 1	Absence de fixation
Score 2	Fixation < médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais < foie
Score 4	Fixation > foie
Score 5	Fixation >> foie et/ou nouvelles lésions

- **BOM**
- **PL** avec immunophénotypage +/- IRM cérébrale
- Éliminer situation urgente : sd de lyse
- Immunophénotypage des lymphocytes circulants
- +/- PCR EBV
- (ADN tumoral circulant)

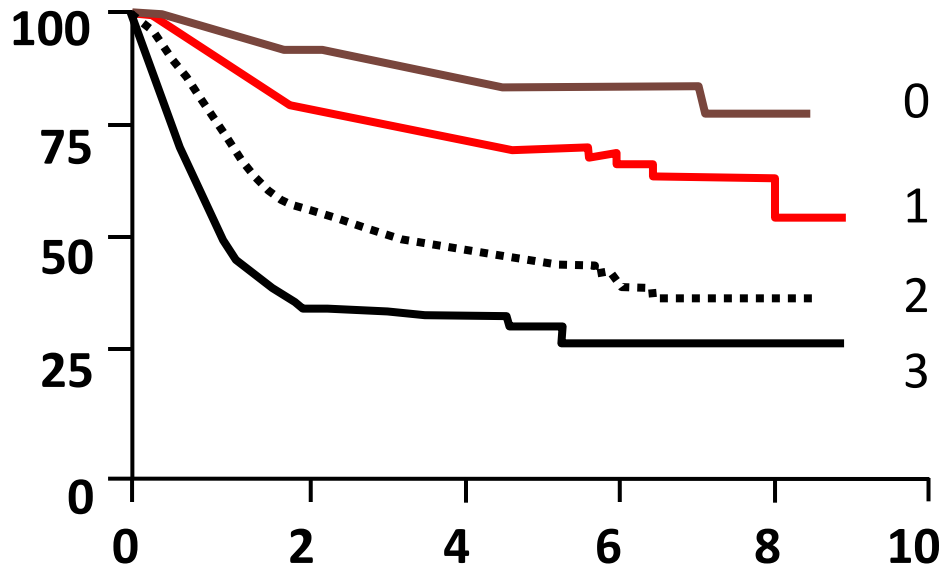
Bilan préthérapeutique

- Bilan des comorbidités et de nutrition
 - Albumine/préalbumine
 - EPP
 - Si nécessaire évaluation gériatrique (+++ après 75 ans)
 - Débrouillage avec le G8
 - Plus complet (ADL, IADL, mini MNA, MMS etc ...)
- ETT (difficultés des anthracyclines si FEVG<50%)
 - Balance bénéfice-risque
 - Suivi ETT rapproché (avant chaque cure)
 - Intérêt dosage tropo BNP ?
- sérologies virales
 - VIH VHB VHC
- Préservation de la fertilité
- Vaccination ?

IPI
 Stade
 LDH
 Performans Status
 N Xnodal sites
Age



Age-adjusted IPI
 Stade
 LDH
 Performans Status

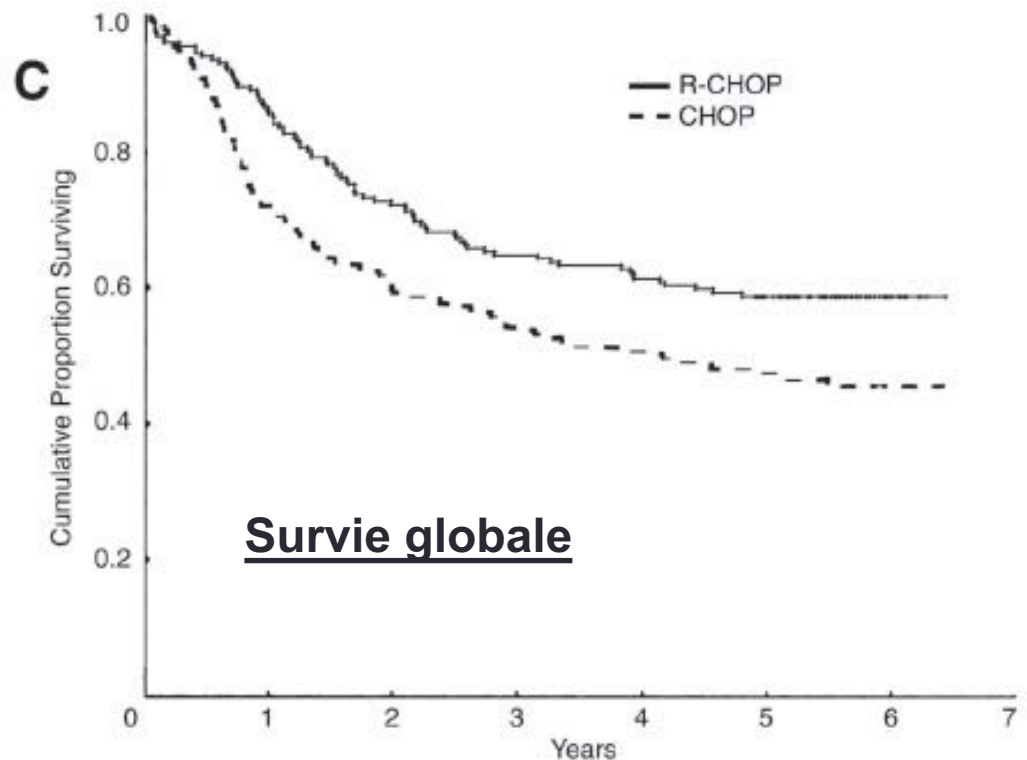


Prise en charge thérapeutique : RAPIDE

Le traitement de référence est une polychimiothérapie associée à un anticorps anti CD20 : RCHOP

⇒ **GA101 ne fait pas mieux que Rituximab**

(Sehn, *J Hematol Oncol*, 2020)



Feugier, *JCO*, 2005

RITUXIMAB 375mg/m² IV ou SC

(IV à vitesse progressivement croissante la 1^è fois puis SC)

après prémédication

- Methylprednisolone 40mg/m²
- Cetirizine 10 mg
- Doliprane 1g

DOXORUBICINE 50mg/m² (IV 1h)

ENDOXAN 750mg/m² (IV 1h)

VINCRISTINE 1,4mg/m² (IV 10mn)

PREDNISONNE 40mg/m² PO de J2 à J5 inclus

Commentaires :

De J2 à J5, Prednisone: 40 mg par m² par jour en Per Os à domicile

Vincristine : Dose maximale 2 mg par injection ; dose maximale cumulée: 30 à 50 mg

Cardiotoxicité Doxorubicine si dose cumulée ≥ 550 mg/m² Rinçage avec chlorure de sodium 0,9%: 250 ml

Prophylaxie anti-infectieuse systématique (Bactrim, Zelitrex)

Prophylaxie neuro-méningée à discuter au cas par cas.

Risque de neutropénie fébrile: 10 à 20%

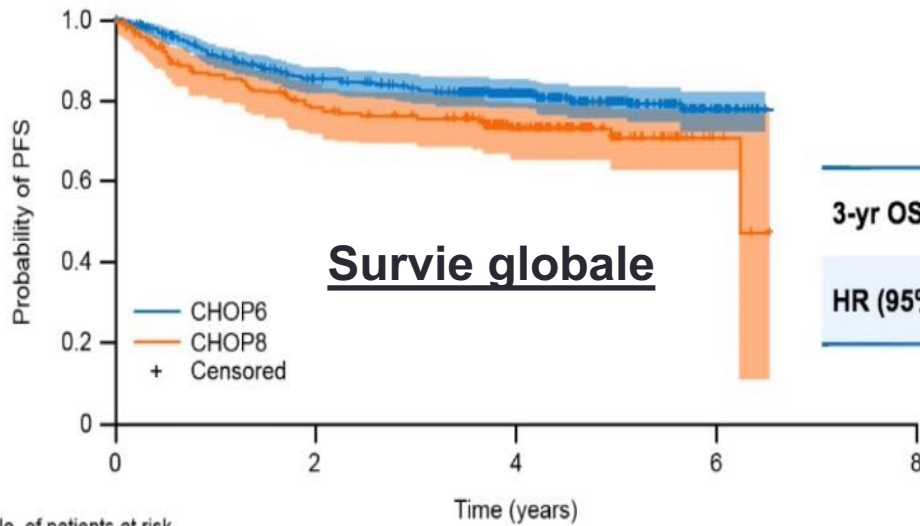
Traitement par G-CSF à discuter en fonction des facteurs de risque de neutropénie fébrile du patient et surtout de l'âge.

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Aprepitant J1

Phase retardée: Aprepitant J2 J3

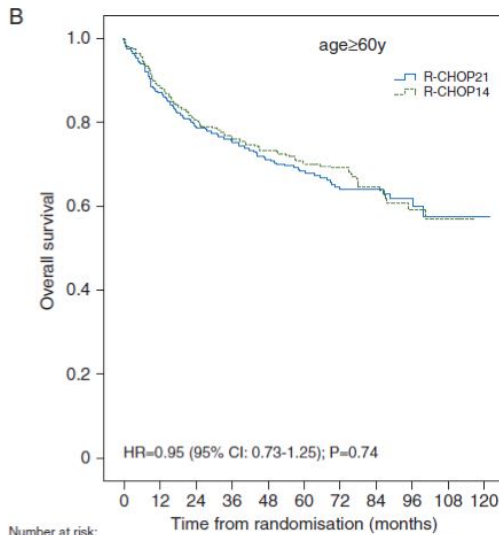
6 cycles espacés de 21 jours NE PAS DECALER = DOSE INTENSITE



	CHOP6, N=526	CHOP8, N=186
3-yr OS, %	83.2	76.2
HR (95% CI)	0.65 (0.46–0.91)	

6 cycles
= 8 cycles
(sous analyse de Goya)

No. of patients at risk

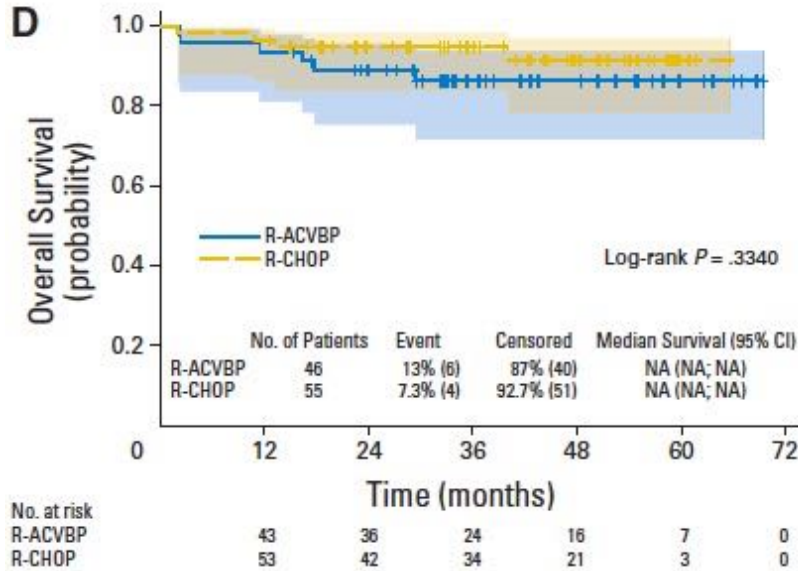


RCHOP14
= RCHOP21
(prouvé chez les patients âgés)

Renforcer le traitement par Rituximab ?

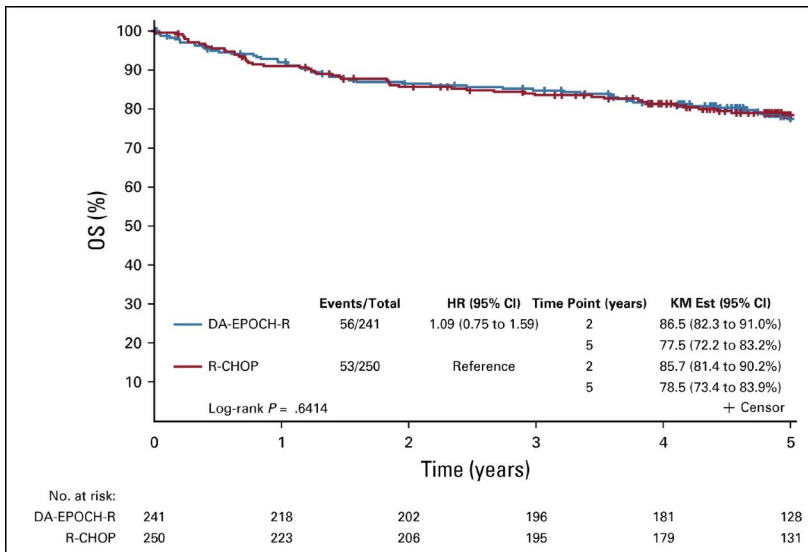
- Aucun intérêt à ajouter une injection de Rituximab à J8 pour les deux premiers cycles
- Aucun intérêt à ajouter deux cycles de Rituximab seul après 6 RCHOP (*essai PETAL, Dührsen JCO 2018*)
- Aucun intérêt à une maintenance par Rituximab (*Lugtenburg, ASCO 2019*)

Renforcer le traitement chez les plus graves ?



**RCHOP = RACVBP
(essai LNH 03-2B)**

- Tous stades et tous IPI confondus
- 6 cycles, inclusions de 2005 à 2013
- Tendance dans les groupe IPI 3-5 mais ne ressortant pas en multivariée



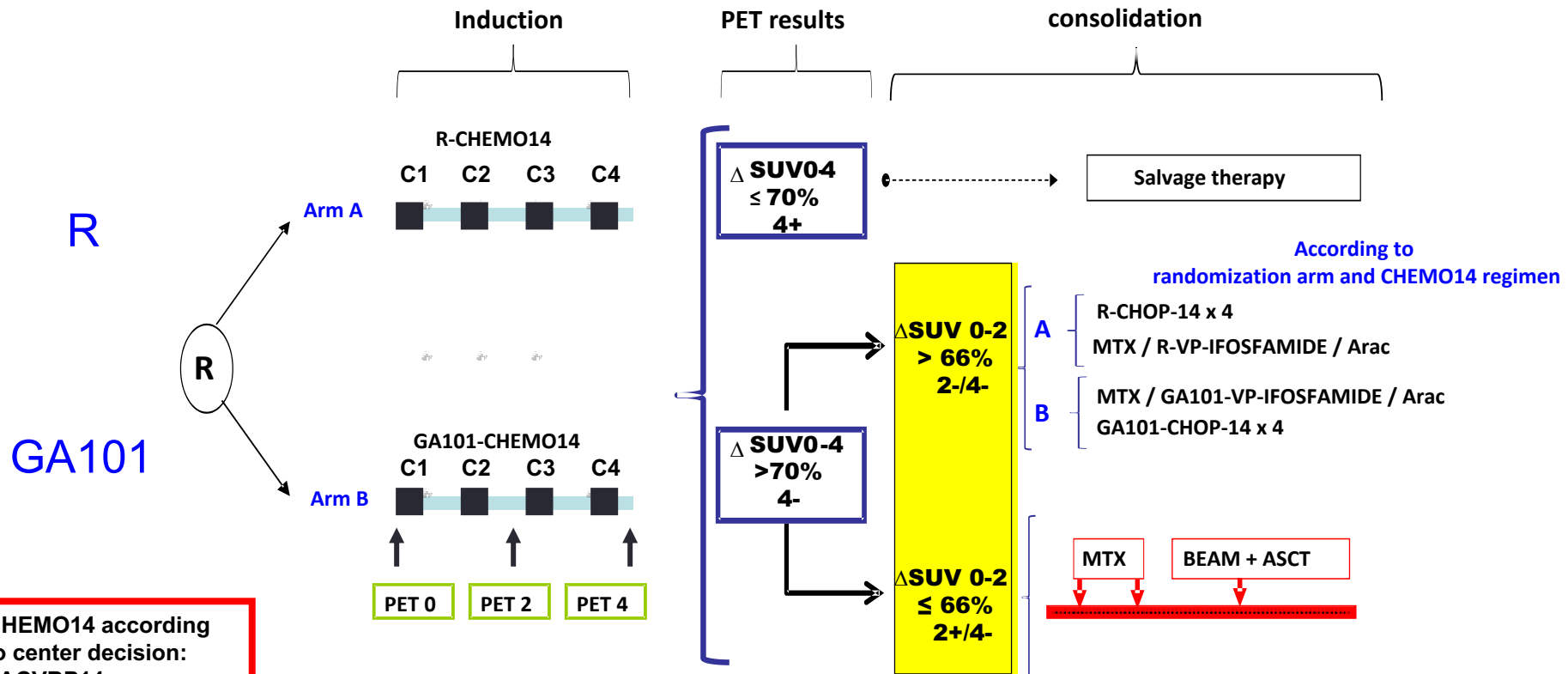
**RCHOP = DaREPOCH
(essai Alliance)**

- Tous stades et tous IPI confondus
- 6 cycles, inclusions de 2005 à 2013
- Tendance dans les groupe IPI 3-5 mais ne ressortant pas en multivariée

Pas d'autogreffe en première ligne même chez les plus grave sauf si « répondeurs lents »

=> stratégie guidée par le TEP, essai GAINED

DLBCL, 18-60y, aaIPI= 1-3: Phase III – 2 arms



CHEMO14 according to center decision:

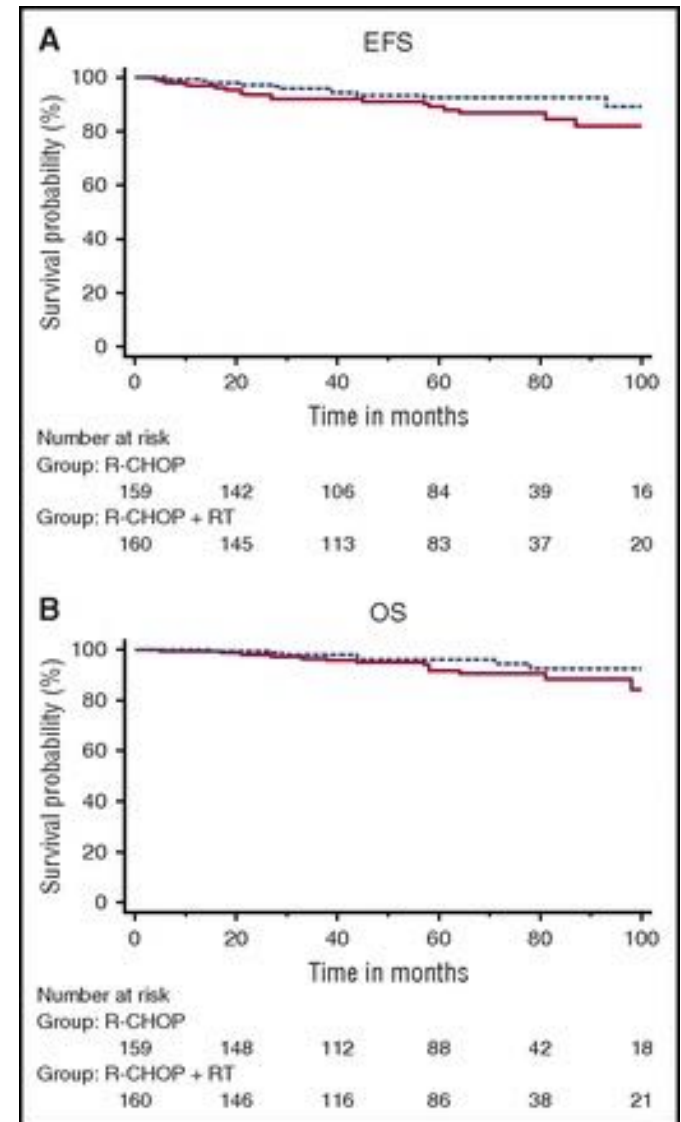
- ACVBP14
- CHOP14

Ajout d'une drogue au RCHOP en première ligne ?

- Peut-être bénéfique mais probablement **dans certains sous groupes**
- **Ibrutinib** dans les non GC (essai Phoenix / *Younes, JCO, 2019*)
 - => peut être chez les moins de 60 ans
- **Venetoclax** (essai Cavalli / *Morschhauser, Blood, 2021*)
 - => peut être dans les BCL2+
- **Revlimid** dans les non GC (essai Robust / *Nowakowski, JCO, 2021*)
 - => peut-être en baissant la dose (seulement 10j/21)
 - => dans les GC et non GC
- Essais en cours :
 - Inh d'EZH2, différents inh de PI3k, anticorps couplé (polatuzumab)
- Velcade, Vidaza => pas d'intérêt

Stades localisés (I ou II), non Bulky (<7,5cm)

- 4 RCHOP si TEP2- (Poeschel, ASH 2018)
- OS et PFS identiques, réduction des EI de 1/3



Prophylaxie neuro méningée

- Pas encore très bien codifiée
- PL thérapeutiques (methotrexate) ?
- **Methotrexate haute dose (3g/m2) ?**
 - À la fin ?
 - Intercalé ?

- En fonction du **CNS-IPI**

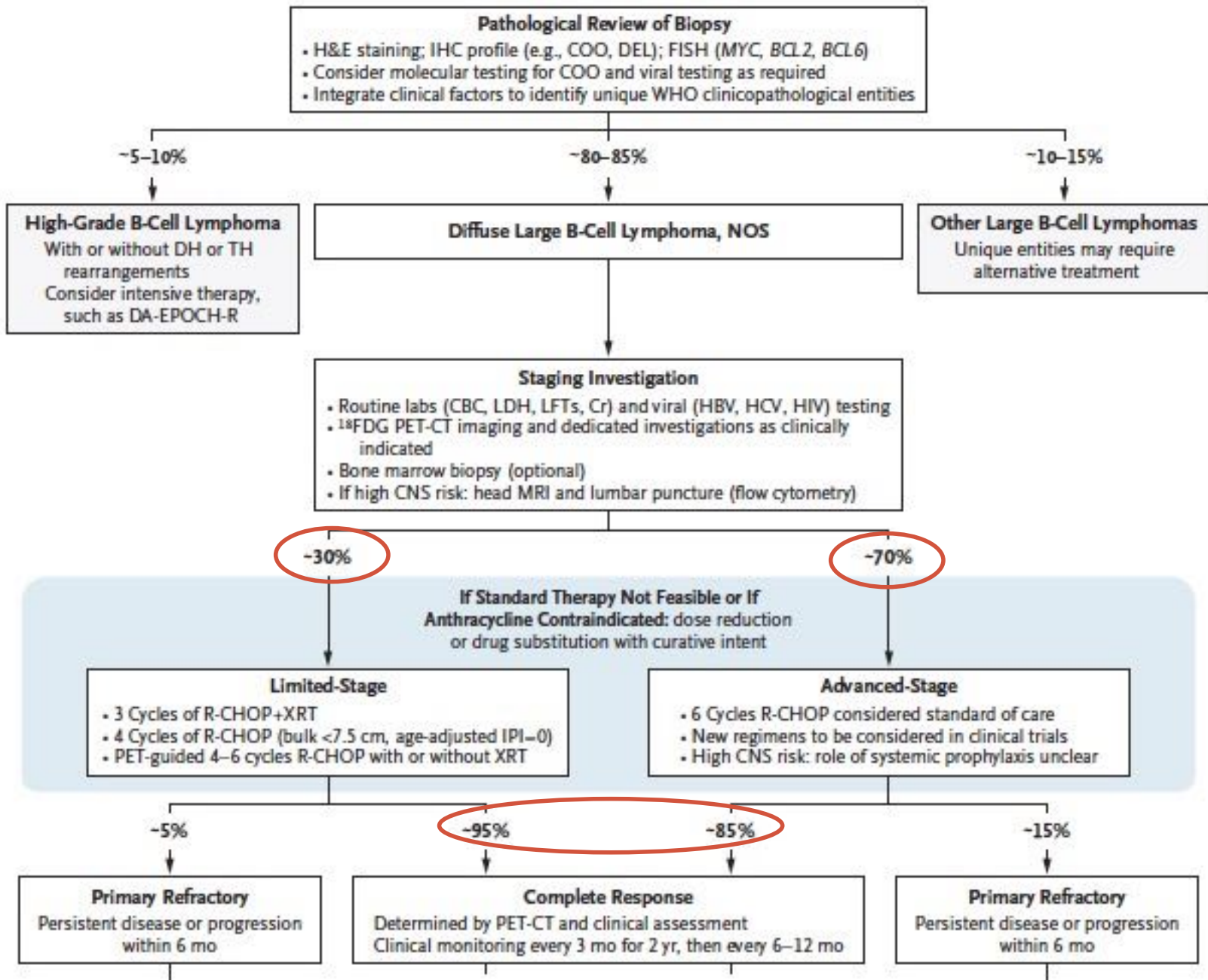
Central Nervous System IPI (CNS-IPI) et lymphomes diffus à grandes cellules B traités par R-CHOP

Facteurs de risque	Groupes de risque	Risque de rechute neuro-méningée à 2 ans ^[1]
Âge > 60 ans	Faible (0 - 1 facteur)	0,60%
PS > ou = 2	Intermédiaire (2 - 3 facteurs)	3,40%
Extranodal > 1	Élevé (> ou = 4 facteurs)	10,20%
Stade III-IV		
LDH élevées		
Atteinte rein / surrénale		

^[1] Schmitz et al JCO 2016

Suivi en consultation

- Tous les 3 mois pendant 2 ans
- Puis tous les 6 à 12 mois
- Complications tardives cardiovasculaires
 - ETT à 6 mois
- Auto-immunes, cancer, infectieux
- Pas de suivi par imagerie sauf si lymphome indolent sous jacent (folliculaire ou LZM => scanner TAP tous les 2 ans)

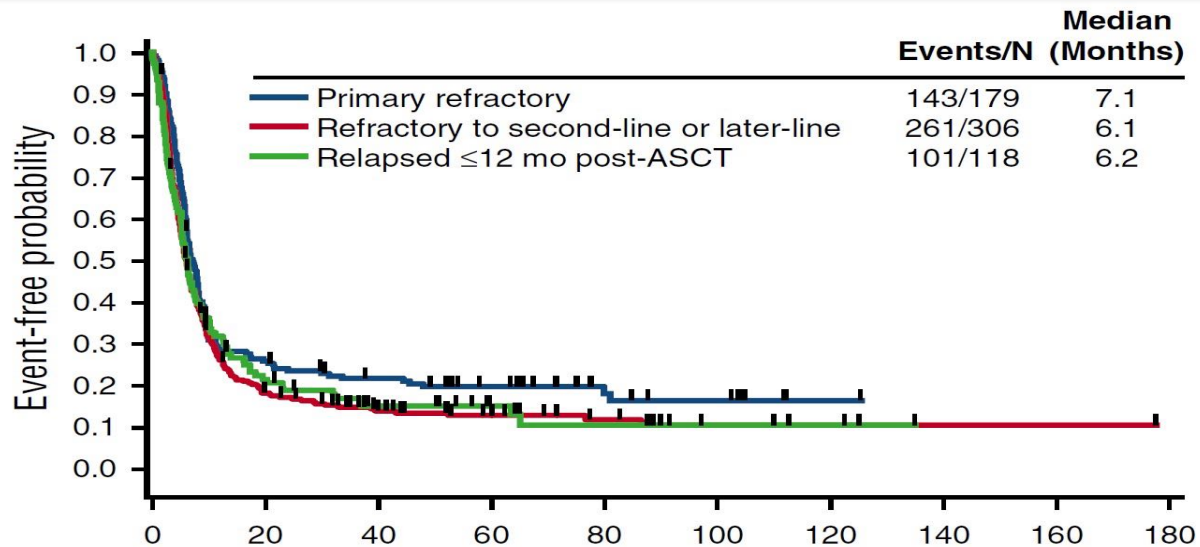


Le problème : LA RECHUTE

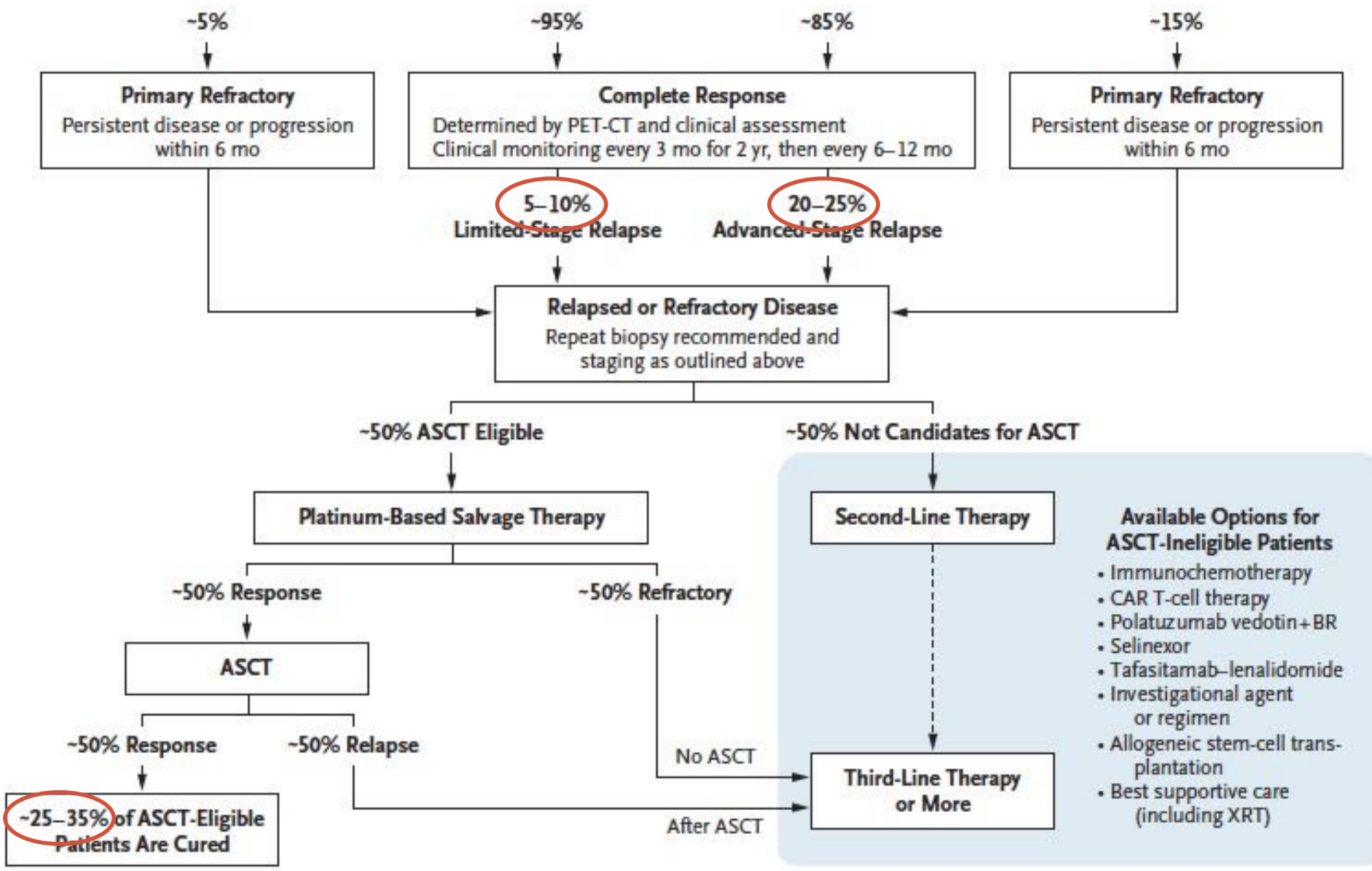


SCHOLAR-1: Meta-analysis Retrospective Non-Hodgkin Lymphoma Research

	MDACC (n=165)	IA/MC (n=82)	LY.12 (CTG) (n=219)	CORAL (LYSARC) (n=170)	Pooled* (N=636)
Patients evaluated for response, n [†]	165	82	106	170	523
Response rate (95% CI), %	20	26	26	31	26 (21, 31)
CR rate	7	7	2	15	7 (3, 15)
PR rate	13	18	25	16	18 (13, 23)



ASCT: autologous stem cell transplantation; CI: confidence interval; CR: complete response; OS: overall survival; PR: partial response



DLBCL réfractaires

Patients jeunes (<65 ans) et fit

- Autogreffe si obtention d'une rémission complète avec régime de 2^{ème} ligne
 - RDHAC (Ri + Aracytine + carboplatine + Dexamethasone)
 - RICE (Ri + Ifosfamide + Etoposide + carboplatine)
- Permet de rattraper 1/4 des patients
- **Si rechute => CAR-T cells**

Quelles options pour les patients non éligible à l'autogreffe ?

Pas de traitement standard Pas d'études comparatives

- **R-GemOx** (Ri + Gemcitabine + Oxaliplatine)
- **R-Bendamustine + Polatuzumab** (anti CD79 + monométhyl auristatine E)
- R-DHAOx/Carbo Ifosfamide-etoposide
- Et beaucoup d'autres combinaisons...

Carbo: carboplatine; R: rituximab; R-DHAOx: rituximab, dexaméthasone, cytarabine haute dose et oxaliplatine; R-GDP: rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine; R-GemOx: rituximab, gemcitabine, oxaliplatine

Nouvelles drogues/approches dans les lymphomes B ... en 3^e ligne

- Anticorps nus (anti-CD20 et autres)

- GA-101 + Revlimid

→ **Immuno-conjugués?**

- Anticorps bispécifiques (CD3/CD20 ou CD3/CD19)
- Polatuzumab + bendamustine

→ **CAR-T cells ?**

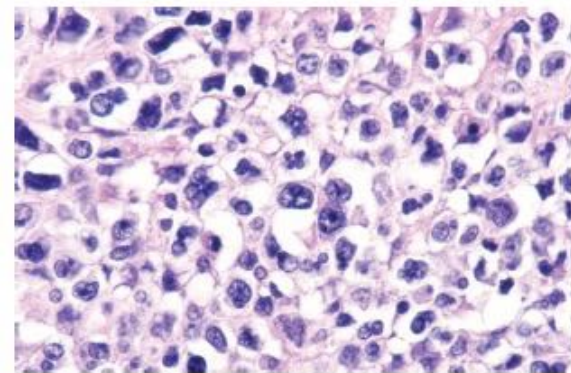
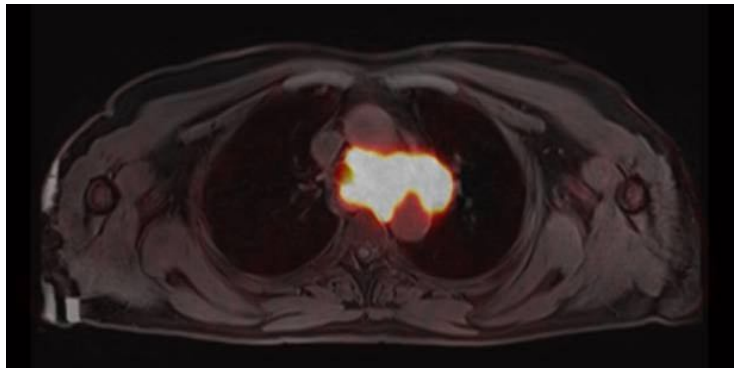
- Anti PD1/PDL1 (plutôt intéressant dans les PMBL)
- Apoptose, epigenetique (inh EZH2, selinexor etc ...)

PMBL
(LYMPHOMES B PRIMITIFS
DU MEDIASTIN)

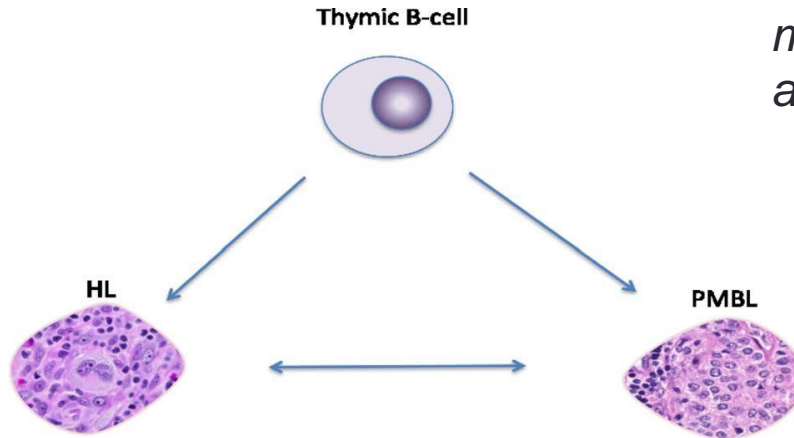
Salles, NEJM, 2021

Lymphome primitif du médiastin (PMBL)

- Femme jeune (2:1 ; 30-40ans), 10% des DLBCL
- Masse bulky médiastinale,
- rare envahissement médullaire
- Parfois extra-nodal (rein-foie)
- Marqueurs B, d'activation (CD30+ parfois CD15), MUM, CD23, MAL
- Pas de réarrangement de MYC, BCL2, BCL6

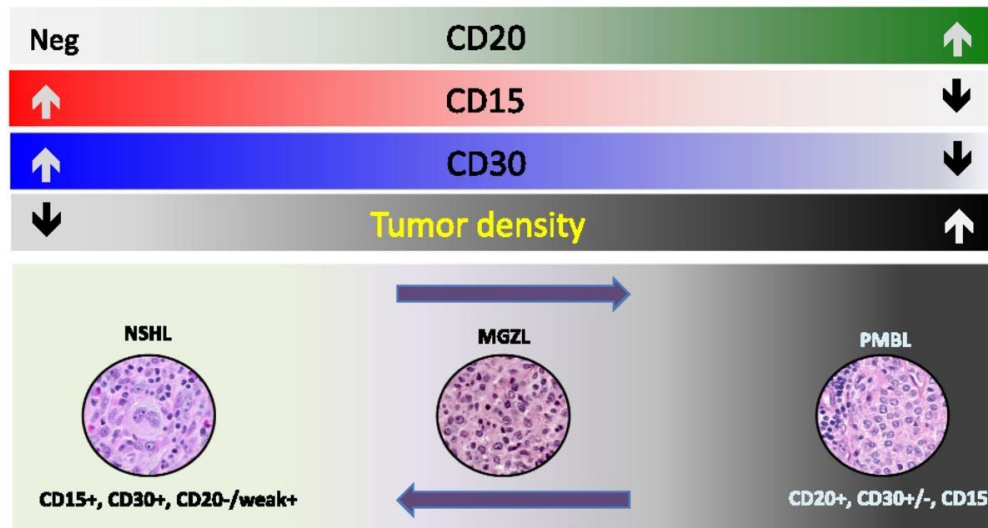


Grandes cellules au cytoplasme clair +++

A

maturation T, présentation auto antigènes, sélection négative

Cellules au cytoplasme clair, fibrose

B

30% de gènes communs avec le lymphome de Hodgkin : 9p (voie JAK-STAT et PDL1), voie NFKb

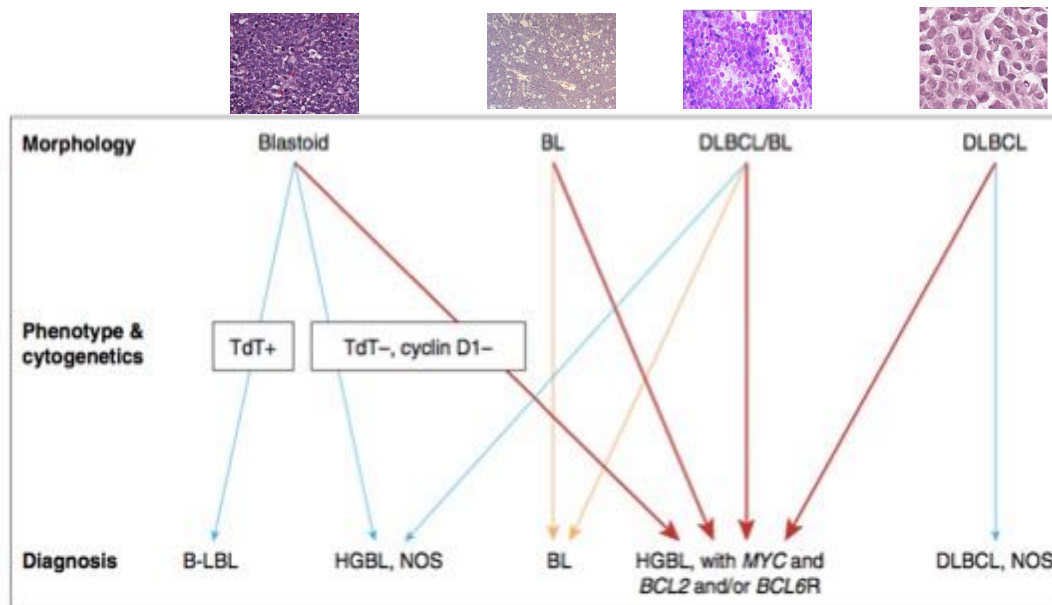
- Moins d'intérêt de l'IPI
- Traitement :
 - Intérêt du Rituximab
 - Pas d'intérêt de la radiothérapie de clôture (leukemia lymphoma 2019)
- Perspectives :
 - Masse médiastinale persistante : contrôle du TEPscan, intérêt de l'IRM ?
 - Inh JAK, anti CD30
 - anti PD1 (essai KEYNOTE)

HGBL (LYMPHOMES B DE HAUT GRADE)

Salles, NEJM, 2021

High Grade B Cell Lymphoma (HGBL) DH/TH ou NOS

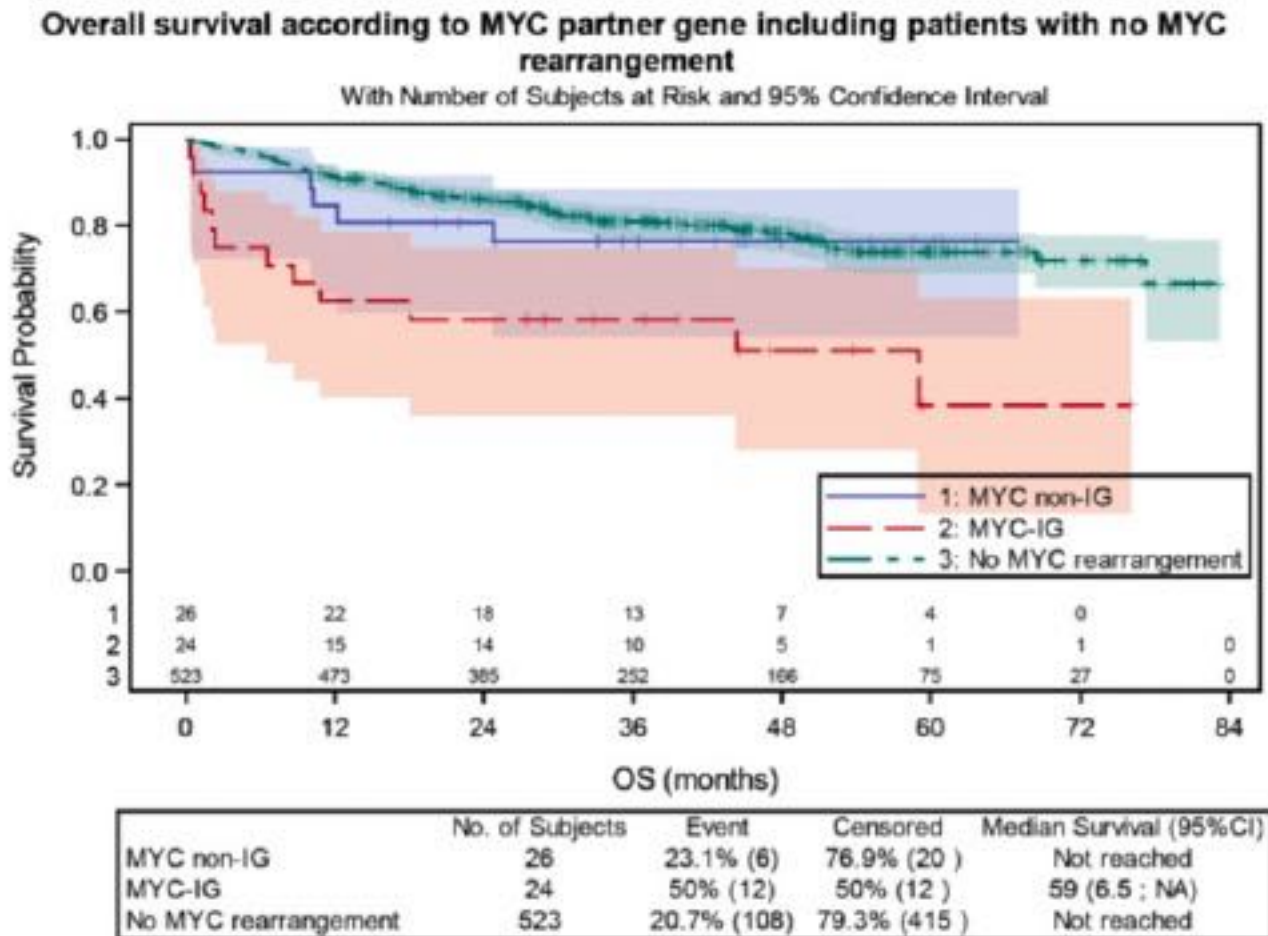
- Nouvelle classification OMS 2016 ¹ : entité de pronostic péjoratif ²
 - HGBL-NOS, de morphologie BCLu (=Burkitt like)
 - **HGBL-DH/TH** de morphologie DLBCL ou BCLu, 8% des DLBCL ^{3,4}
 - *MYC/BCL2* ; *MYC/BCL6* ; *MYC/BCL2/BCL6*
 - Groupe hétérogène



=> Indication théorique à réaliser une étude en FISH pour tout nouveau diagnostic de DLBCL ?

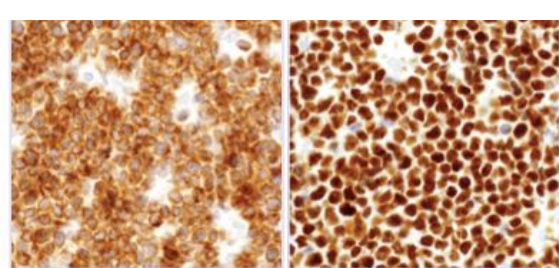
Gène partenaire :

pronostic défavorable si le partenaire de MYC est le gène des Ig



Ne pas confondre : DLBCL-NOS double expresseur

- **DLBCL double expresseur** = expression concomitante des protéines MYC et BCL2 à la surface des cellules lymphomateuses, 15 à 35% des DLBCL^{1,2}
 - Impact pronostique négligeable des surexpressions isolées de chacune des protéines
 - Impact pronostique défavorable de la surexpression concomitante de MYC et BCL2,³ plus fréquent dans les nonGC
 - Seuil de positivité variable selon les études
- Un pourcentage élevé de cellules positives pour MYC permet de prédire la présence d'un réarrangement de *MYC*²



BCL2

MYC

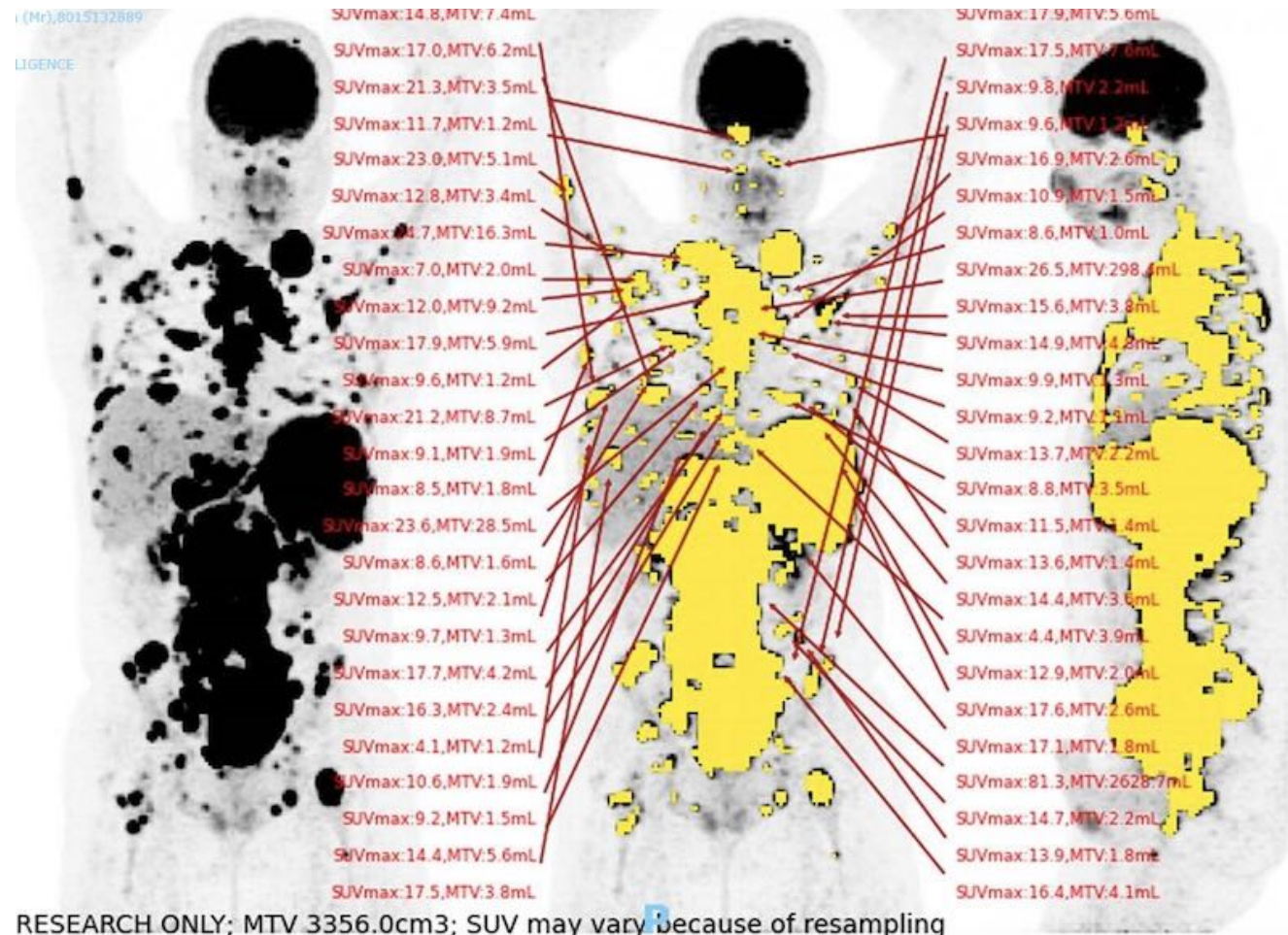
1) Johnson, JCO 2012 ; 2) Green, Am J Surg Pathol, 2012 ; 3) Perry, BJH, 2014

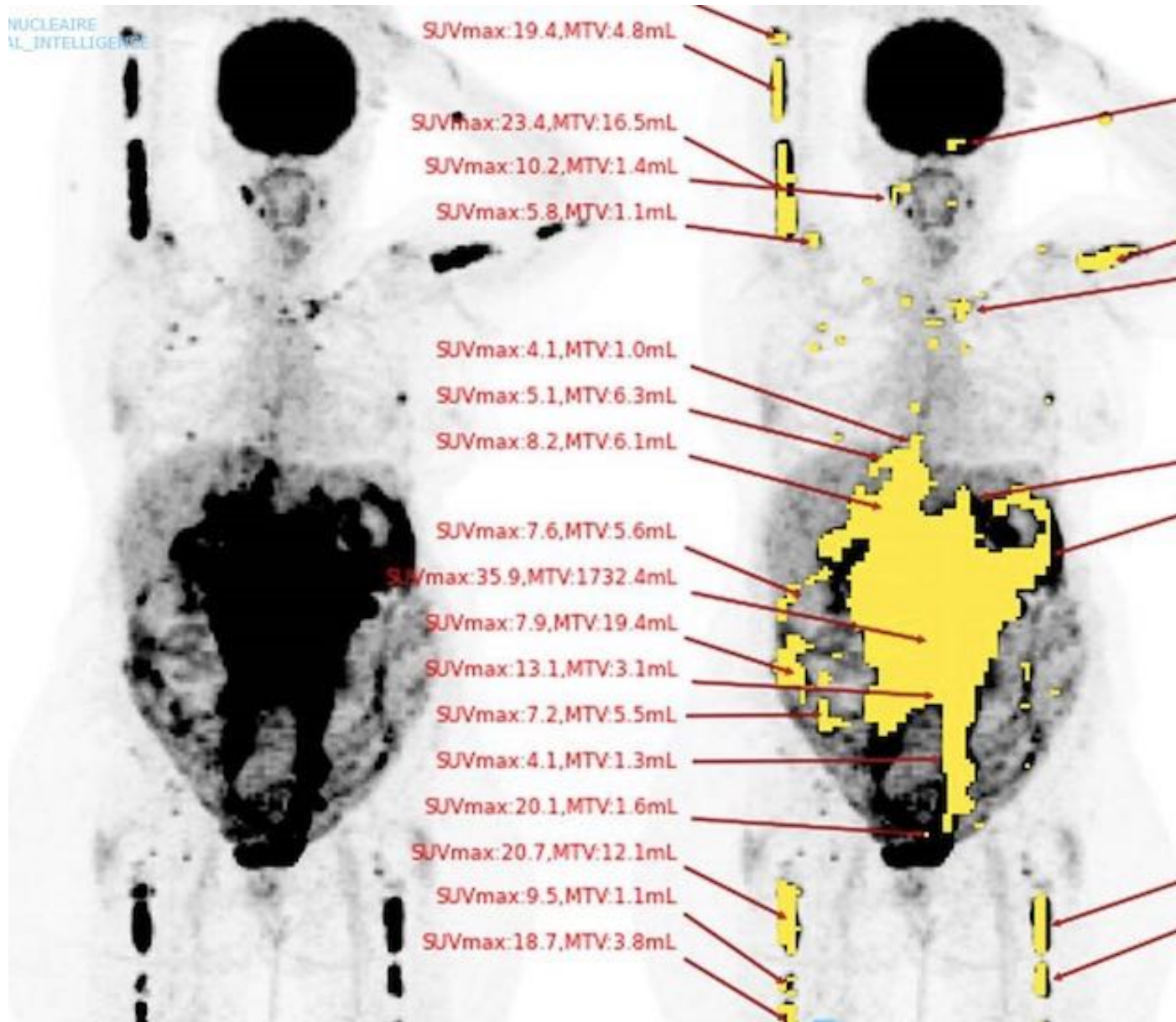
Epidémiologie

- Environ 12% des DLBCL ont MYC-R seul ; 4 à 8% DH/TH
- Environ 8 à 10% des lymphomes B agressifs sont des HGBL dont 30% sont DH/TH (données de RT3).
- Présentation agressive (4, 5)
 - stade IV (65%), envahissement médullaire (42%), SNC (7-10%)
- 2y OS 49% (1) ; 5y OS 49% (2)
- 5yOS après RCHOP 20% (1)
- Pas de diff entre les HGBL MYC/BCL2 ou MYC/BCL6 (1, 3, 4, 5)

Présentation clinique

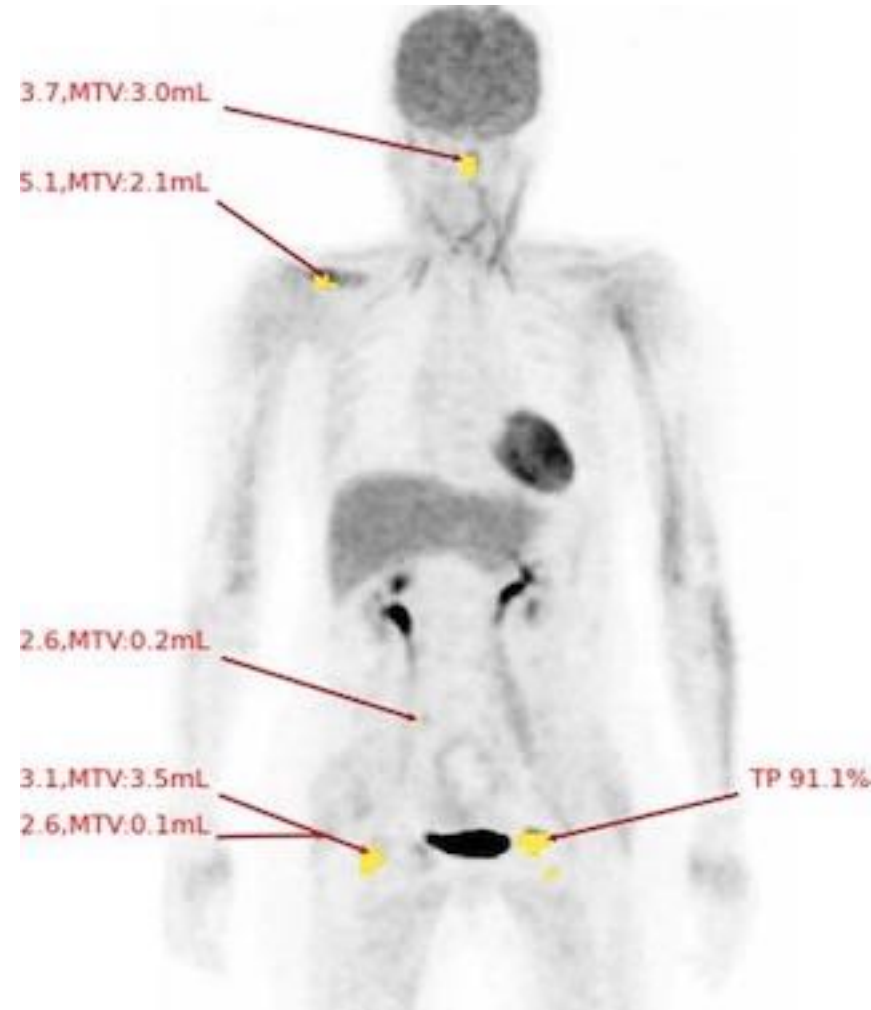
- Forte masse tumorale d'évolution rapide
- LDH très augmentées
- « Burkitt-like »





Stades localisés

- Les stades localisés (I,II) semblent avoir un bon pronostic lorsque traités par RCHOP
- De même que pour les faibles IPI (O-1)
- Il ne semble pas nécessaire de réaliser un traitement intensif pour les stades limités : 2y-OS 82%



Intérêt d'un traitement plus intensif ?

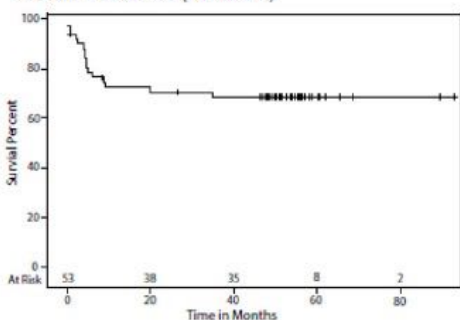
Consolider avec autogreffe => plutôt non

- Littérature complexe :
 - Les HGBL sont souvent mélangés à la population des DLBCL NOS
 - Analyse de sous groupes ; pas toujours faite
- Peu d'informations sur les HGBL-NOS

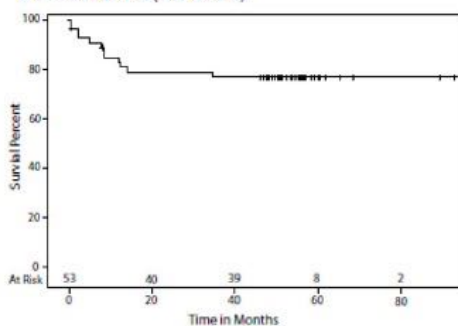
DA-REPOCH ?

Population : MYC-R

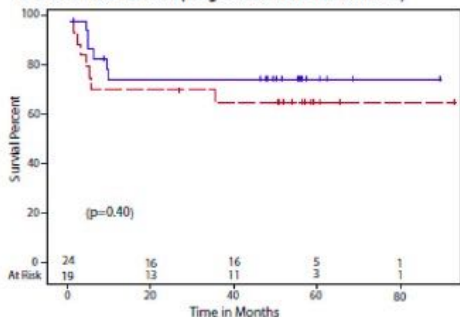
A. Event-Free Survival (All Patients)



B. Overall Survival (All Patients)



C. Event-Free Survival (Single vs Double-Hit Patients)



D. Overall Survival (Single vs Double-Hit Patients)

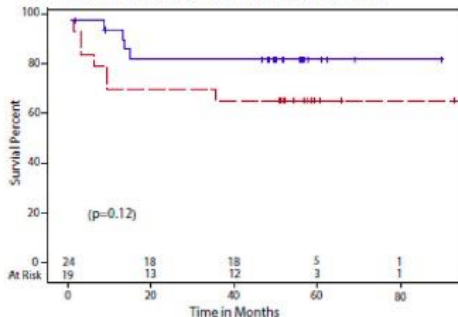


Table 2:

DA-EPOCH-R Toxicity

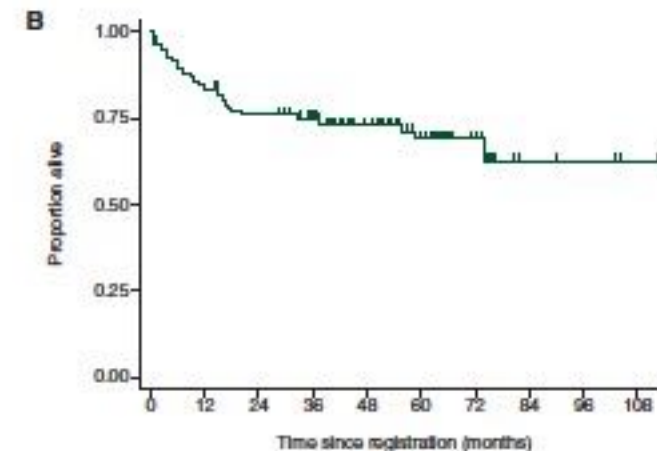
Toxicity	Total Nos.	Grade 2 Nos. (%)	Grade 3 Nos. (%)	Grade 4 Nos. (%)	Grade 5 Nos. (%)
Nos. of Patients	53				
Nos. of Cycles	301				
Haematological Toxicity (% cycles)					
Neutropenia	189	-	29 (10%)	160 (53%)	0
Thrombocytopenia	99	-	59 (20%)	40 (13%)	0
Infection (% cycles)					
Fever and Neutropenia	56	0	54 (18%)	2 (1%)	0
Other		24 (8%)	15 (5%)	1 (0.3%)	0
Gastrointestinal (% cycles)					
Mucositis	44	26 (9%)	18 (6%)	0	0
Constipation	30	30 (10%)	0	0	0
Neurological (% patients)					
Sensory	15	11 (21%)	4 (8%)	0	0
Motor	7	3 (6%)	4 (8%)	0	0
Treatment-related death (% patients)					
Sepsis/organ failure					3 (6%)

Potentiel biais de sélection, car analyse en FISH demandée.

A éviter chez les plus âgés et OMS>2

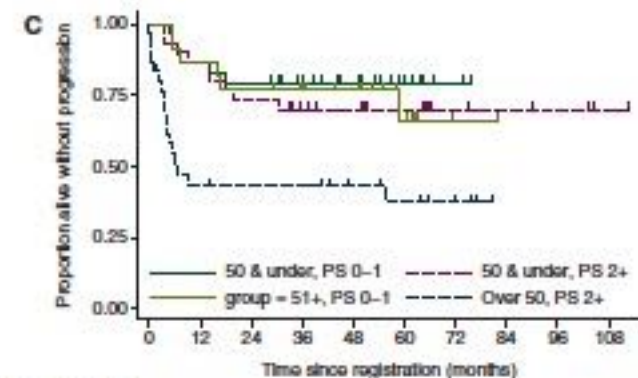
Table 3. Grade 3–5 adverse events

CTCAE system organ class/event	Worst grade	
	Grade 3–4	Grade 5
	N = 117	
	n (%)	n (%)
Blood and bone marrow	115 (98.3)	
Anaemia	32 (27.4)	
Leukopenia	14 (12.0)	
Neutropenia	112 (95.7)	
Thrombocytopenia	110 (94.0)	
Cardiac	12 (10.3)	
Cardiac NOS	10 (8.5)	
Hypotension	2 (1.7)	
Constitutional	26 (22.2)	
Fatigue	7 (6.0)	
Fever	20 (17.1)	
Dermatology and skin: rash	2 (1.7)	
Gastrointestinal	56 (47.9)	
Anorexia	12 (10.3)	
Diarrhoea	10 (8.5)	
Mucositis	37 (31.6)	
Nausea	14 (12.0)	
Perforated small bowel	2 (1.7)	
Vomiting	7 (6.0)	
Haemorrhage	9 (7.7)	2 (1.7)
CNS	5 (4.3)	1 (0.1)
Gastrointestinal	4 (3.4)	1 (0.1)
Infection	80 (68.4)	3 (2.6)
Febrile neutropenia	21 (17.9)	
Infection	72 (61.5)	3 (2.6)
Sepsis	3 (2.6)	
Laboratory/Metabolism	20 (17.1)	
Hypokalaemia	7 (6.0)	
Abnormal transaminases or bilirubin	8 (6.8)	
Neurology	16 (13.7)	
Mood alterations	2 (1.7)	
Neurological NOS	11 (9.4)	
Pain	18 (15.4)	
Gastrointestinal	3 (2.6)	
Musculoskeletal	5 (4.3)	
Headache	7 (6.0)	
Pain NOS	4 (3.4)	
Chest	3 (2.6)	
Pulmonary/Upper respiratory	11 (9.4)	
Dyspnoea	4 (3.4)	
Pleural effusion	3 (2.6)	
Syndromes	3 (2.6)	
Tumour lysis	2 (1.7)	
Vascular	3 (2.6)	
DVT/thrombosis	3 (2.6)	
Non-haematological	99 (84.6)	5 (4.3)
Any CTCAE grades 3+	112 (95.7)	5 (4.4)



Number at risk

111	91	81	70	54	32	12	4	3	1
-----	----	----	----	----	----	----	---	---	---



Number at risk

50 & under, PS 0-1	29	25	23	18	14	6	2	0	0	0
50 & under, PS 2+	30	26	22	18	16	11	5	4	3	1
Over 50, PS 0-1	22	19	17	15	12	6	1	0	0	0
Over 50, PS 2+	30	12	11	11	8	6	3	0	0	0

Faible
taux de
rechute
NM
- 0%
(CNS IPI
interm)
- 3,6%
(CNS IPI
élevé)

Pas d'intérêt en OS d'un traitement intensif

- Pas d'info sur rechute SNC (40% pas de prophylaxie SNC)
- Importance de l'envahissement médullaire et du PS>2 => score DHIPI (1), avec risque plus important d'atteinte du SNC.

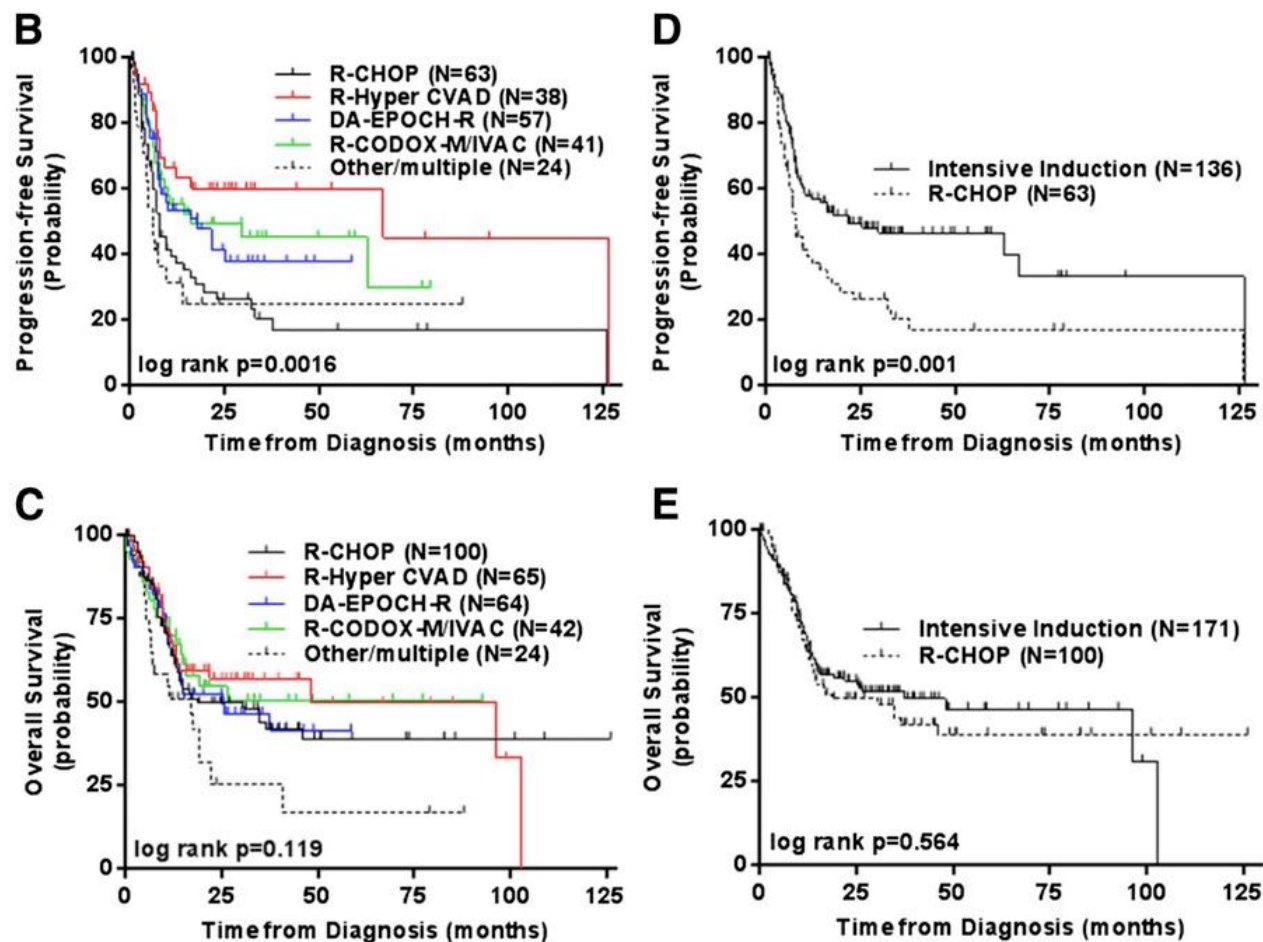
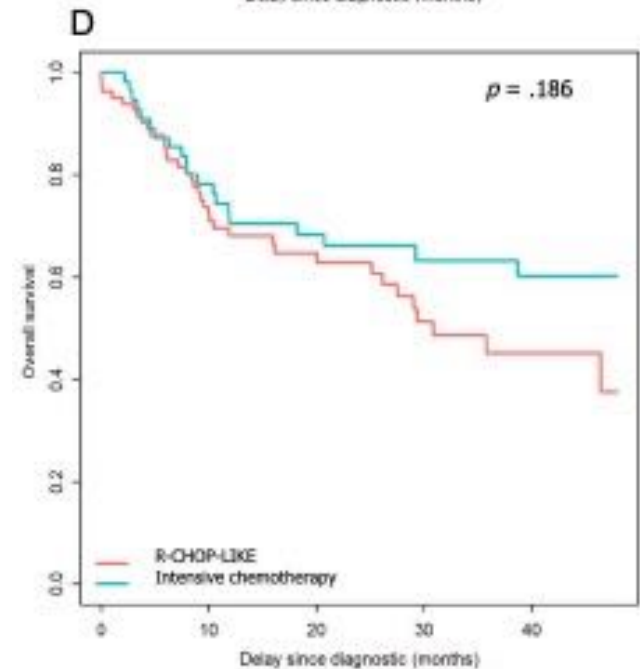
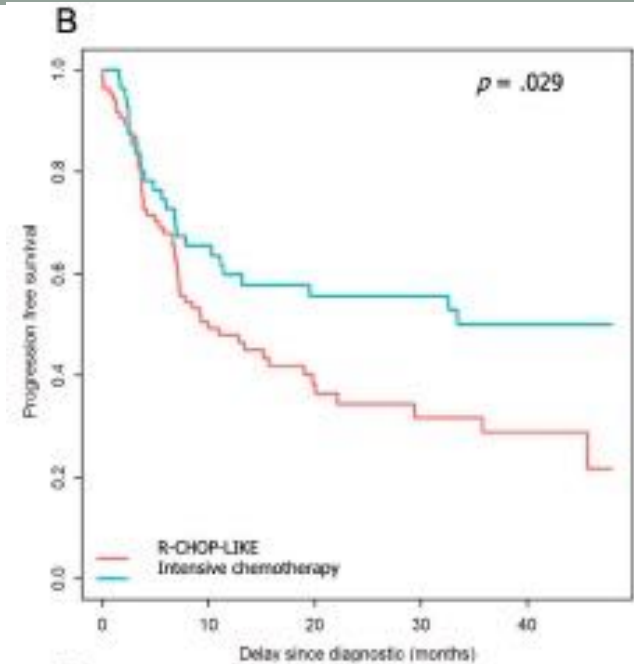


Figure 2. Comparison of long-term, progression-free, and overall survival. Kaplan-Meier curves comparing the long-term (A) progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of the entire cohort; PFS (B) and OS (C) by induction regimen; PFS (D) and OS (E) comparing R-CHOP with other intensified induction regimens (ie, DA-EPOCH, Hyper CVAD, and CODOX/M-IVAC).

Idem sur une série française plus récente

- Pas de diff significative en terme d'OS avec traitement intensif, y compris dans les stades avancés.
- Pas d'intérêt de l'autogreffe en première ligne.
- Tendance pour meilleure survie avec les régimes RACVBP et RCOPADM



Réponse à la première ligne

- Survie pas si mal quand rémission obtenue après traitement intensif
 - (Landsburg et al. 2017) : inclusion si rémission >3mois après le traitement de 1^è ligne (ou 7,5m après début du ttt) : 3yOS 90% vs 77% pour RCHOP (mais patients plus âgés pour RCHOP)
- Rechute après 1^è ligne, survie catastrophique
 - (Oki et al. 2014)
 - (Landsburg et al. 2020)
 - 1yOS 19%
 - intérêt de consolider par autogreffe ?
 - ceux ayant répondu et ayant reçu une auto greffe : 3/7 survivants
 - ceux ayant répondu et ayant reçu une allo greffe : 1/4 vivant
 - ceux ayant répondu mais n'ayant pas reçu de greffe : 5/5 décédés

LYMPHOME DE BURKITT

Généralités

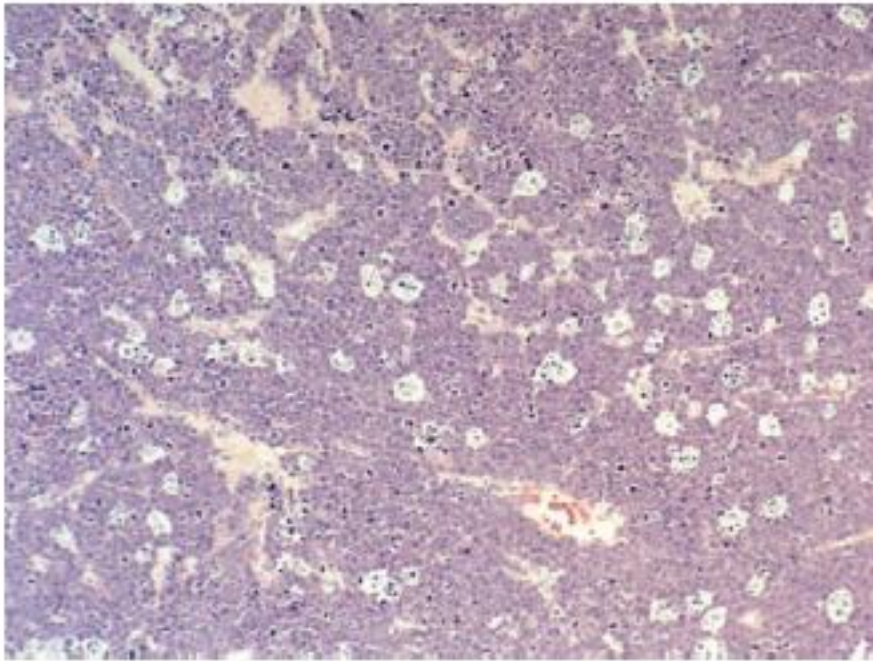
2% des LNH en Europe

3 sous-types très différents cliniquement mais mêmes histologie et caractéristiques IHC

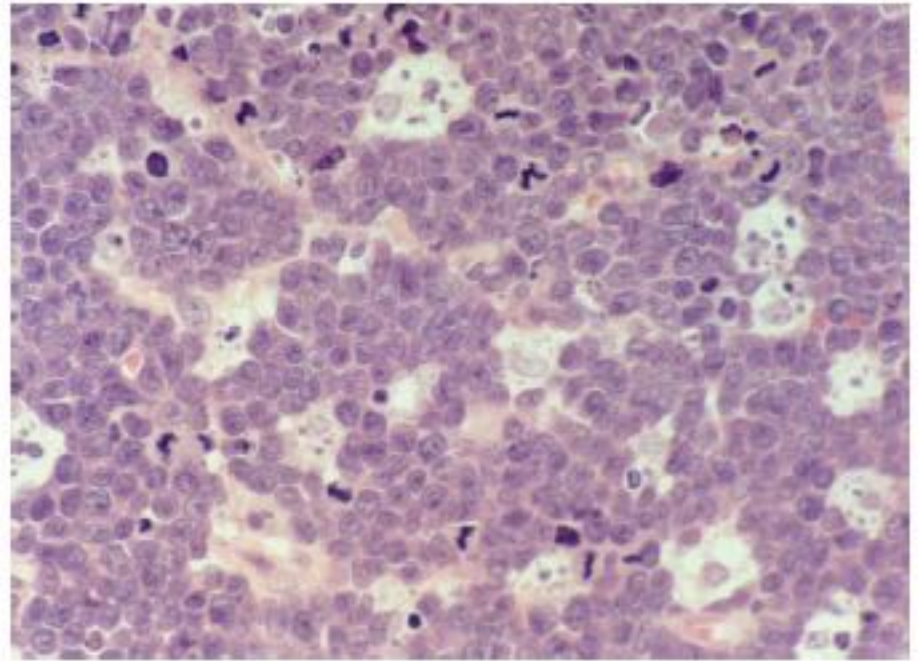
- Endémique : Afrique sub-saharienne
 - enfants +++ : 70% âge < 5 ans
 - Présentation faciale (mâchoires et orbite)
 - EBV + dans la majorité des cas (HIS +++, latence type I)
- Immunodéprimés (VIH ++):
 - EBV 40% cas
- Sporadique : Présentation intra-abdominale 90 % des cas
 - EBV < 30 % des cas



Histologie



« starry-sky »



Cellules bleues, taille moyenne, aspect monotone
Mitoses et apoptoses +++

IHC : CD20+, CD5-, **CD10+**, **BCL6+**, MUM1- (cellules B du CG)

BCL2-

cMyc + fort intense diffus 100%

Ki67 ≈100%

FISH : réarrangement classique IgH-Myc t(8;14) (q24;q32) ISOLE +++ (caryotype simple)

Présentation clinique

- Série rétrospective américaine de 641 patients entre 2009 et 2018.
 - Patients **jeunes** : Âge médian 47 ans
 - 22% de **VIH**
 - **OS altéré** dans 72% des cas
 - **LDH élevés** +++
 - 80% ont une maladie **extra ganglionnaire**
 - 37%, tube digestif ; 35% att médullaire ; 19% d'att SNC

SUVmax:13.6,MTV:15.3mL

SUVmax:18.4,MTV:0.9mL

SUVmax:13.2,MTV:26.1mL

SUVmax:10.6,MTV:2.7mL

SUVmax:8.1,MTV:0.4mL

SUVmax:11.9,MTV:5.6mL

SUVmax:9.4,MTV:1.0mL

SUVmax:10.8,MTV:7.4mL

SUVmax:11.4,MTV:24.5mL

SUVmax:3.9,MTV:0.0mL

SUVmax:7.5,MTV:0.1mL

SUVmax:9.6,MTV:3.1mL

SUVmax:10.9,MTV:2.9mL

SUVmax:12.3,MTV:14.3mL

SUVmax:13.9,MTV:1.3mL

SUVmax:11.3,MTV:6.4mL

SUVmax:5.1,MTV:0.2mL

SUVmax:3.9,MTV:0.0mL

SUVmax:7.8,MTV:0.7mL

SUVmax:4.5,MTV:0.2mL

SUVmax:10.6,MTV:9.9mL

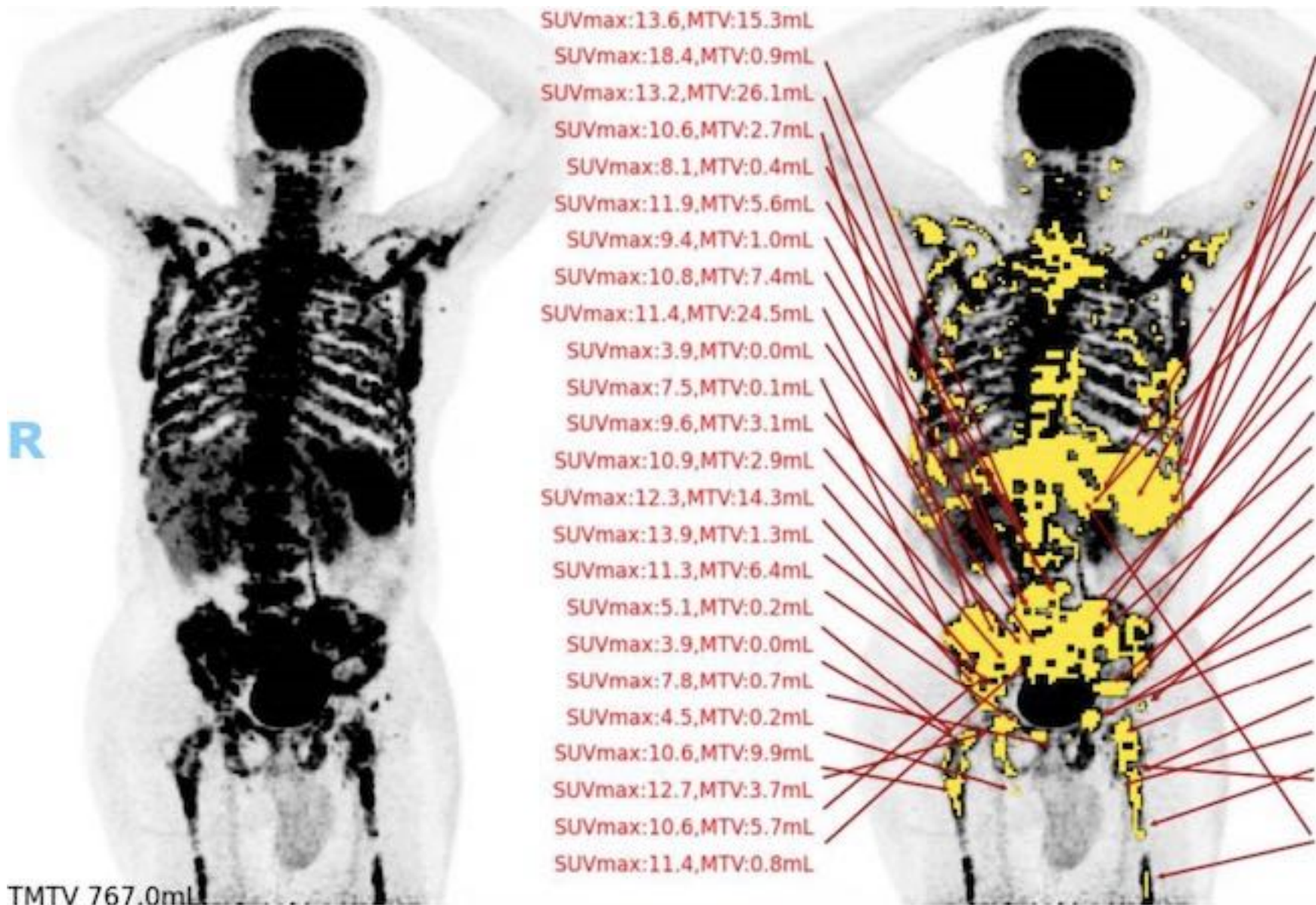
SUVmax:12.7,MTV:3.7mL

SUVmax:10.6,MTV:5.7mL

SUVmax:11.4,MTV:0.8mL

R

TMTV 767.0mL



Traitement intensif +++ (selon LMBA02)

- Dose adaptée à l'âge
- Permettant une bonne réponse
- Et un faible taux de rechute
- Mais TRM importante (jusqu'à 10%)

Le sous groupe C1 est réservé aux patients de moins de 40 ans sans atteinte du SNC.

Le sous groupe C2 est réservé aux patients de moins de 40 ans avec atteinte du SNC.

Le sous groupe C3 est réservé aux patients entre 40 et 60 ans sans atteinte du SNC.

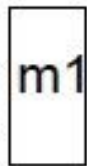
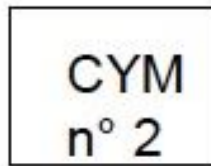
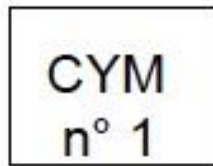
Le sous groupe C4 est réservé aux patients entre 40 et 60 ans avec atteinte du SNC.

Le sous groupe C5 est réservé aux patients de plus de 60 ans sans atteinte du SNC.

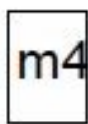
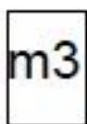
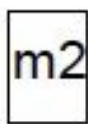
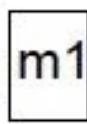
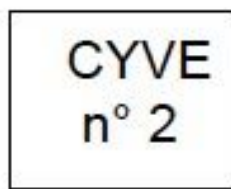
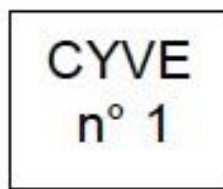
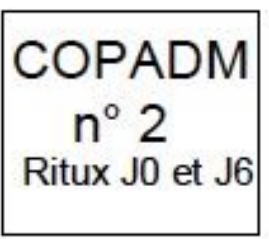
Le sous groupe C6 est réservé aux patients de plus de 60 ans avec atteinte du SNC.

group prephase induction phase consolidation phase maintenance

B



C



cranial RT if CNS +(18 Gy)

