

# Lymphomes NK/T de type nasal

Arnaud Jaccard

Service d'Hématologie Clinique

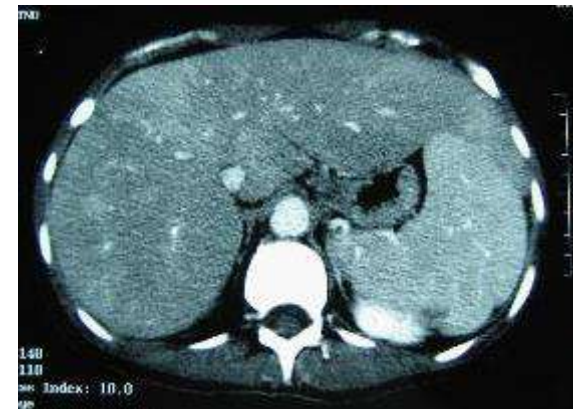
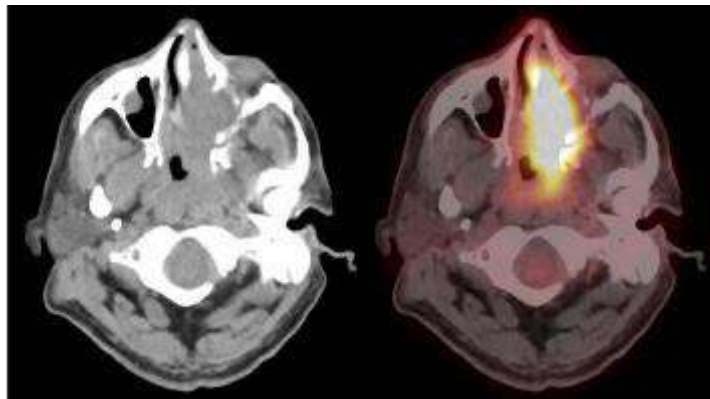
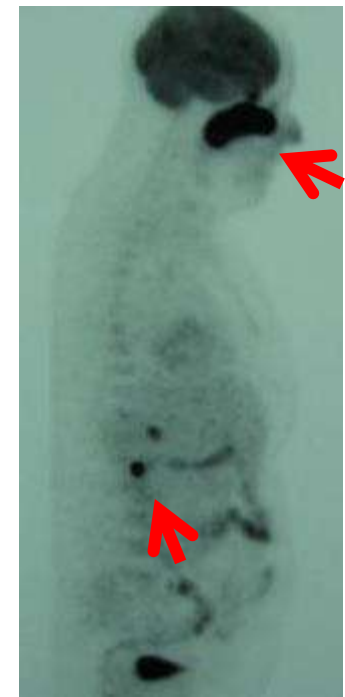
CHU Limoges

18 décembre 2020



# LNH NK/T de type nasal

- Lymphome rare et agressif
- Epidémiologie:
  - ▶ Asie 3 à 9% des LNH
  - ▶ Europe : **0,4% des LNH** (30 à 50 cas par an en France)
- Localisé/disséminé:
  - ▶ Atteinte fréquente des fosses nasales et des voies aéro-digestives supérieures
  - ▶ Atteintes extra-ORL chez 20 à 40% des patients avec ou sans atteinte ORL (forme extra-nasal)



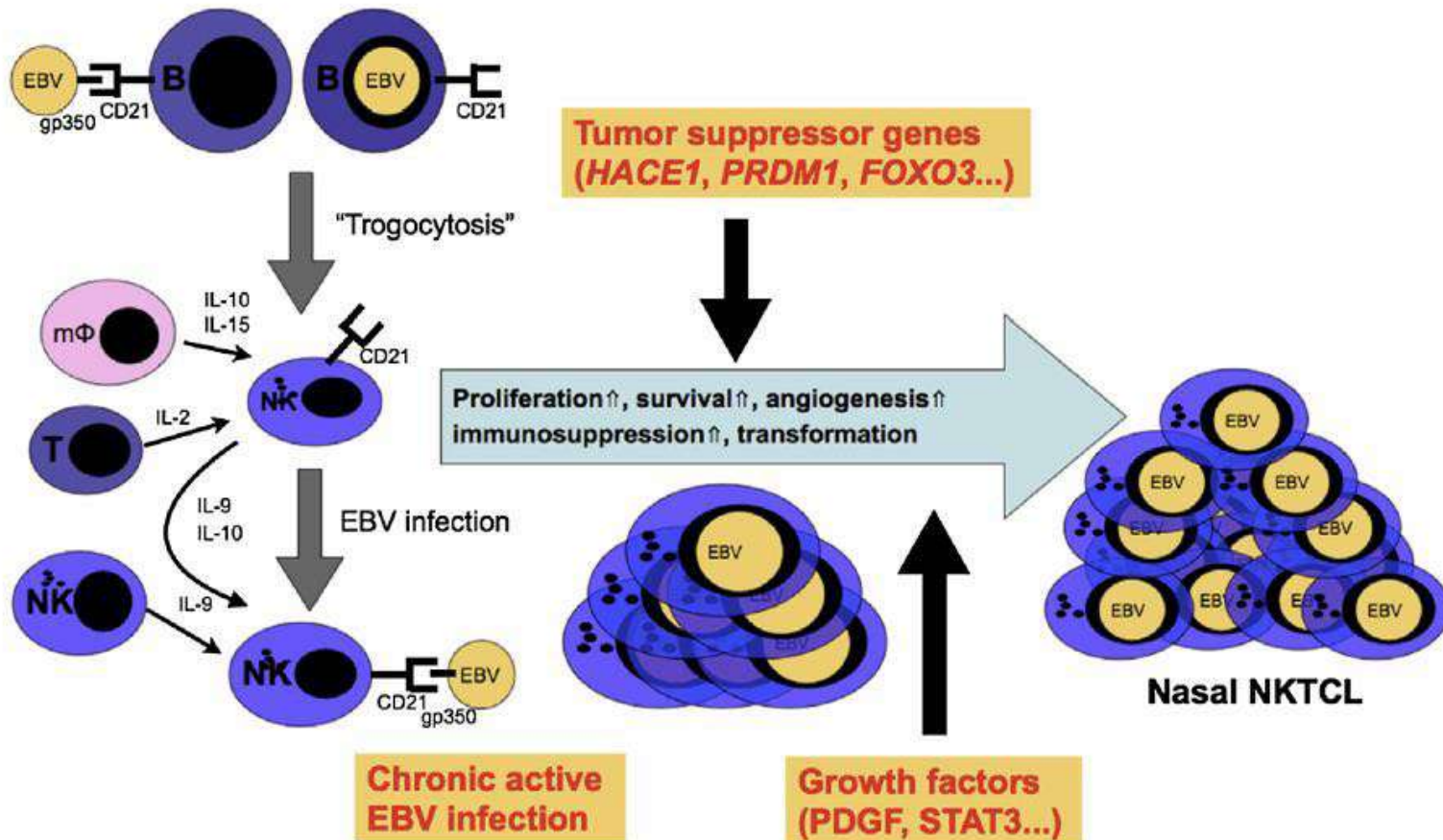
# Facteurs de risque ?

- Pas d'explication bien claire pour l'épidémio
  - Groupes HLA particuliers ? Mauvaise présentation des épitopes EBV
    - HLA B46 et K naso-pharynx ?
    - HLA-A0201 significativement moins fréquent chez les patients porteurs d'un LNH NK
    - Certains polymorphismes de HLA-DPB1 (Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1240-7)
- Cas familiaux: en France 3 paires parents enfants
  - Déficit immunitaire: pas d'argument
  - Mutations homozygotes du gène FAM160A1 chez 2 frères porteurs d'un LNH NK (Chan et al. Blood Cancer Journal ( 2018) 8:111)
- Souches EBV + oncogènes ?
  - Latence de type II, LMP 1 + 50% des patients
  - Délétion 30-bp gène LMP1 chez la majorité des patients asiatiques et européen (KIM JE et al Pathol Int. 2003 ;53:735–43, Halabi MA et al, Int J Cancer 2016 15;139(4):793-802)

# LNH NK/T: toujours lié à l'EBV

Best Practice & Research Clinical Haematology 26 (2013) 57–74

Upper aerodigestive tract, e.g. tonsil, nasopharynx



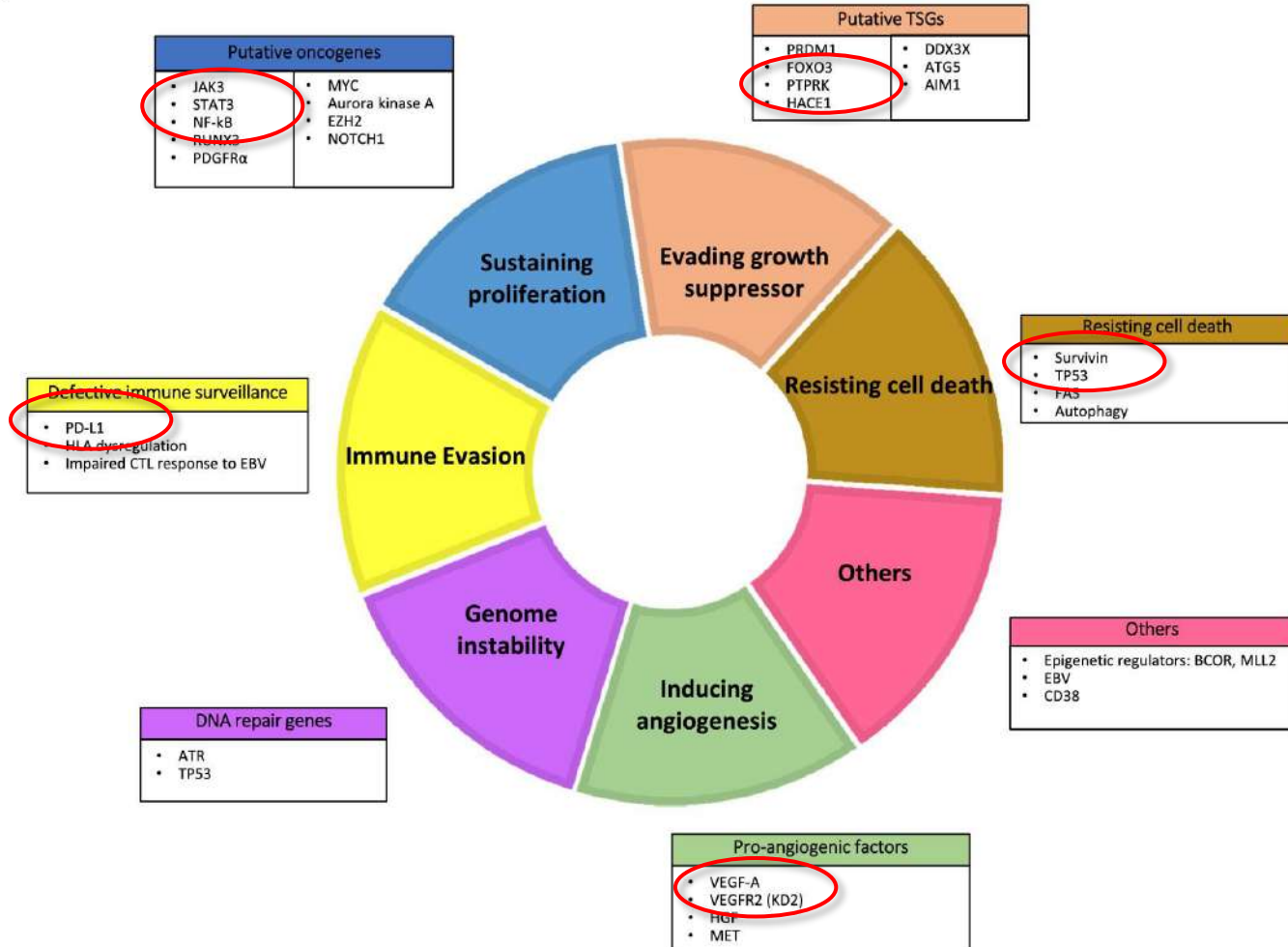
REVIEW

Open Access

# Molecular pathogenic pathways in extranodal NK/T cell lymphoma



Sanjay de Mel<sup>1</sup>, Susan Swee-Shan Hue<sup>2,3</sup>, Anand D. Jevasekharan<sup>1,4</sup>, Wee-Joo Chnd<sup>1,4\*</sup> and Siok-Bian Na<sup>2,4,5\*</sup>

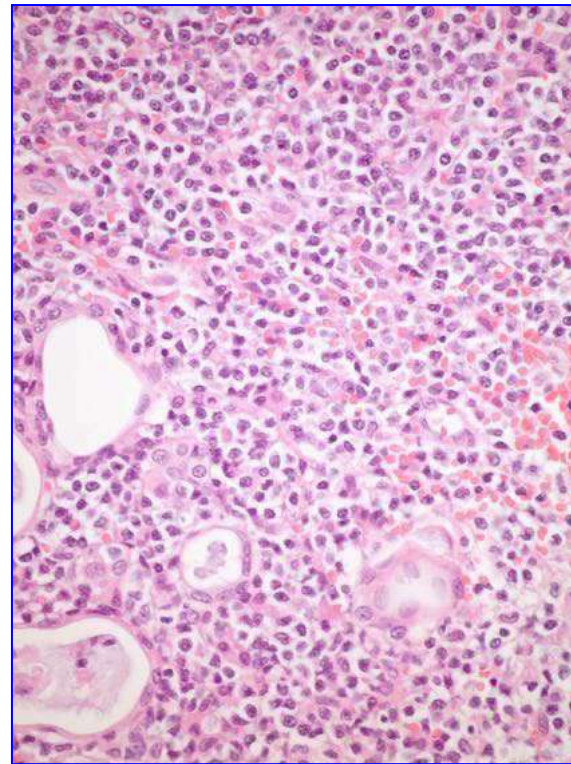
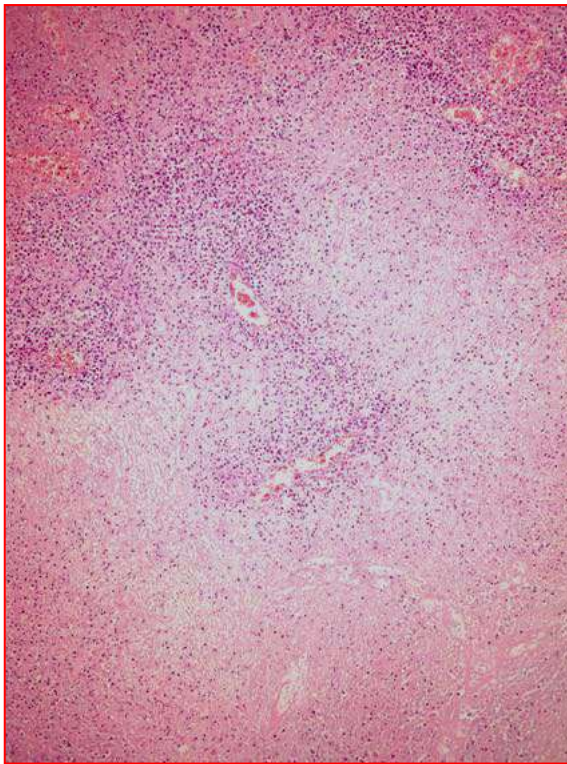


**Fig. 1** Schematic overview of deregulated genes in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type grouped by known mechanisms or functions (inspired by the hallmarks of cancer by Hanahan and Weinberg)

# Diagnostic :

- Prélèvements ORL exigus (pas de ganglion) et prolifération angiocentrique (prélèvements souvent nécrotiques)

→ interprétation précise anatomo-pathologique difficile.



Philippe Gaulard

- ▶ Biopsies larges et répétées si nég avec prélèvements congelés



# Diagnostic :

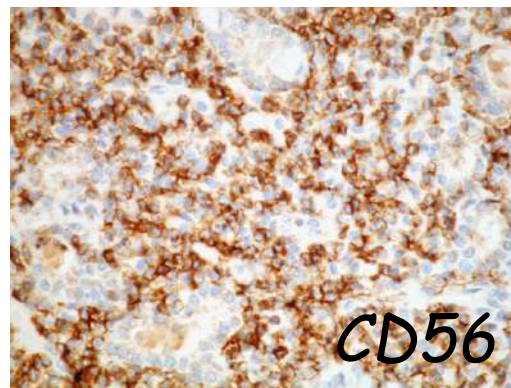
## ■ Diagnostic posé devant:

- ▶ Une biopsie montrant un aspect de lymphome avec cellules de taille intermédiaire
- ▶ Le plus souvent phénotype NK, T cytotoxique possible (CD8+)
- ▶ Expression de CD3 $\epsilon$  sans CD3 de surface
- ▶ Profil cytotoxique activé avec expression d'au moins un marqueur perforine, granzyme B ou TIA-1
- ▶ Expression de CD56 (non constante)

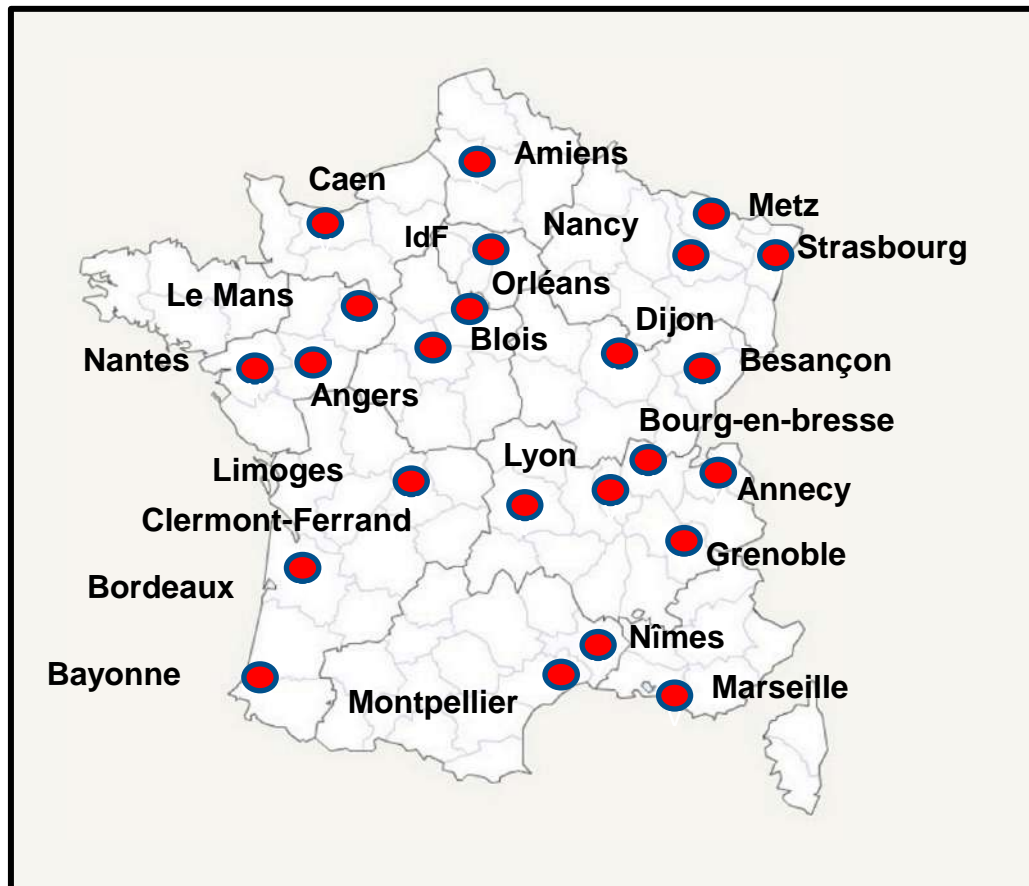
## ▶ EBV indispensable

■ LMP inconstant

■ **EBER 100%**



**Cohorte France-Belgique-Suisse: 246 patients**  
**Clinique : Sammara Chaubard, Limoges**  
**Bio: Lucille Couronné, Necker**

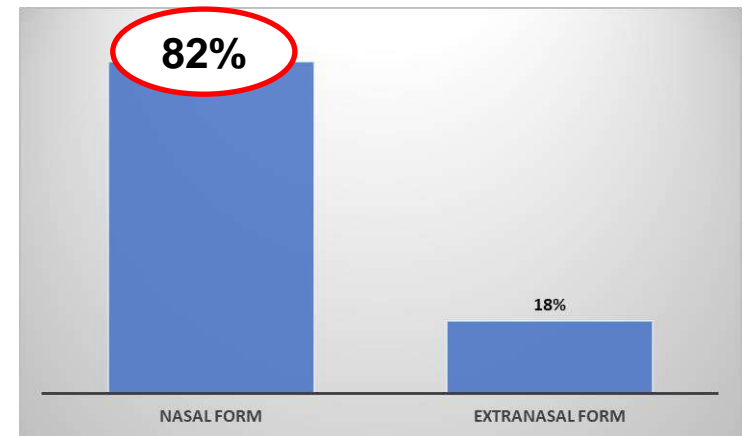
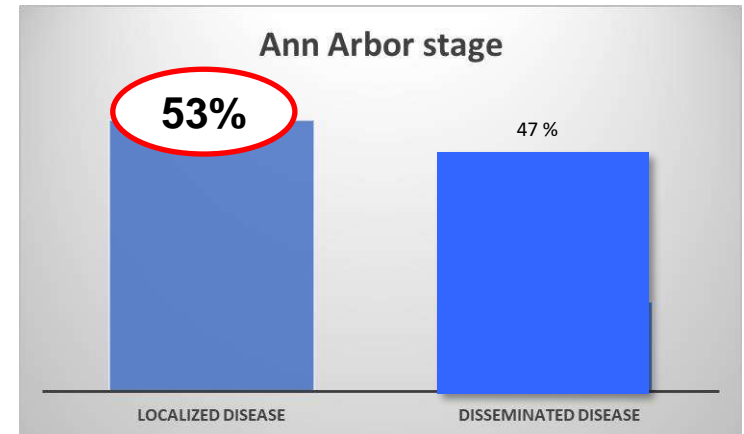


Belgique: Bruxelles, Liège  
Suisse: Lausanne  
Papeete



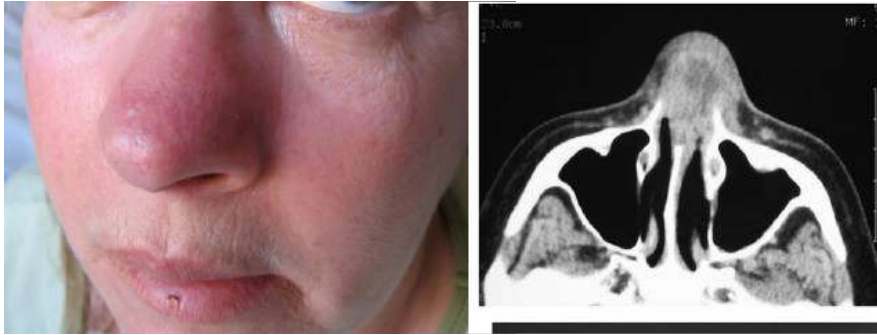
# Caractéristiques 246 patients

Patients Demographic and Clinical Characteristics (N=246)		
Characteristics	Patients	
	No.	%
Age, years		
≤ 60	171	70
> 60	75	30
Range	15-85 yrs	
	51 yrs	
<b>Age</b>	<b>51ans</b>	
Female	88	35
Ratio M/F	2.08	
<b>Ratio H/M</b>	<b>2.08</b>	
Arab	31	49
<b>Caucasian</b>	<b>73%</b>	
I	94	38
II	37	15
III	5	2
IV	110	45
<b>B symptoms</b>	<b>N=221</b>	
<b>B symptoms</b>	<b>61%</b>	
0-1	185	80
<b>ECOG PS 0-1</b>	<b>80%</b>	
Nasal form	201	82
Extranasal form	45	18

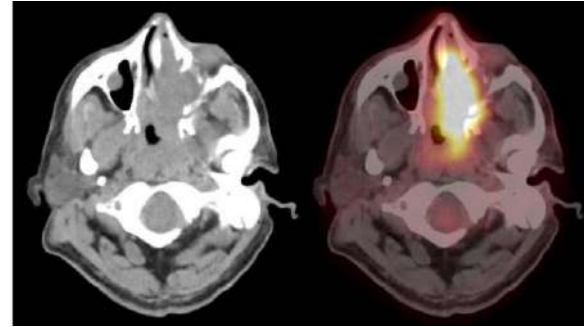


# Différentes atteintes ORL

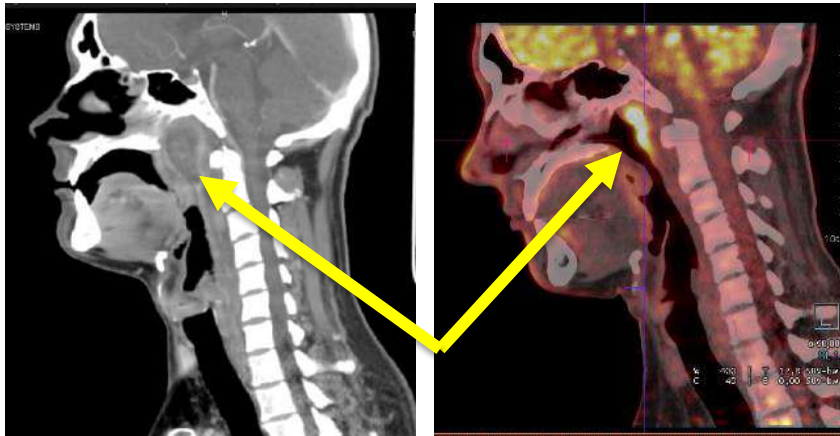
## ■ Cavité nasale



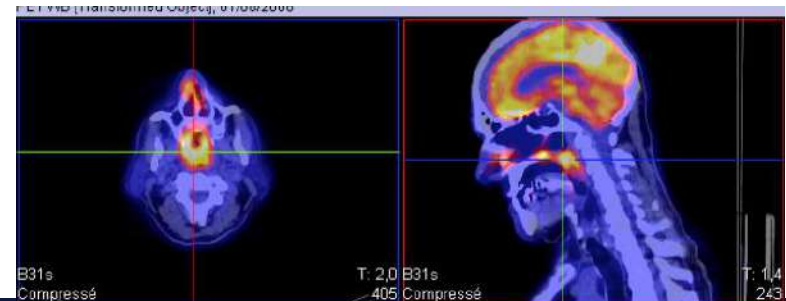
## ■ Sinus paranasaux



## ■ Cavum



## ■ Nécroses fréquentes



# Atteintes cutanées



# Bilan d'extension important pour:

- Indication et définir les zones d'irradiation

MacDonald et al. *Radiation Oncology* 2011, 6:182  
<http://www.ro-journal.com/content/6/1/182>

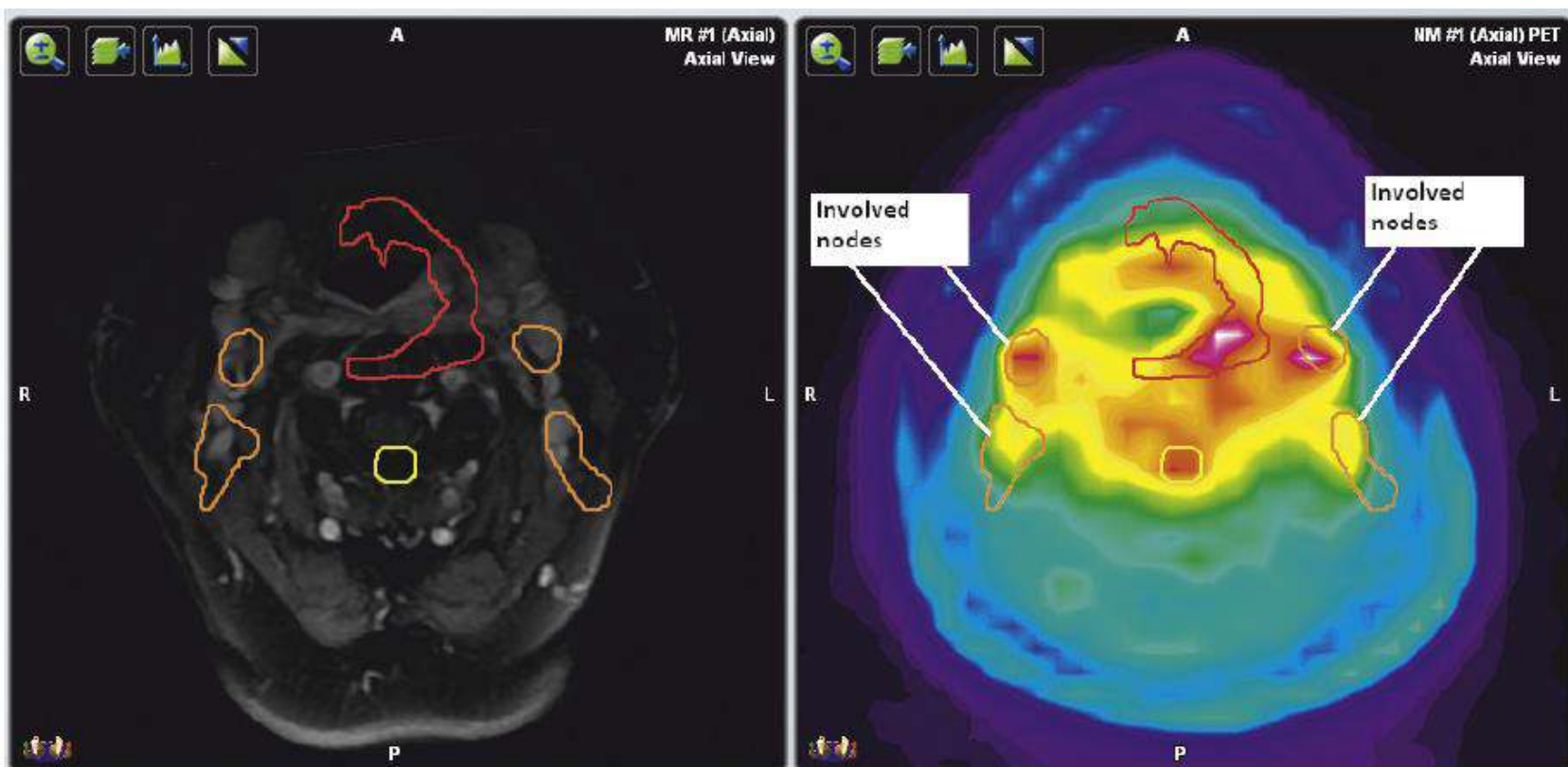


## CASE REPORT

Open Access

PET/CT aids the staging of and radiotherapy planning for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: A case series

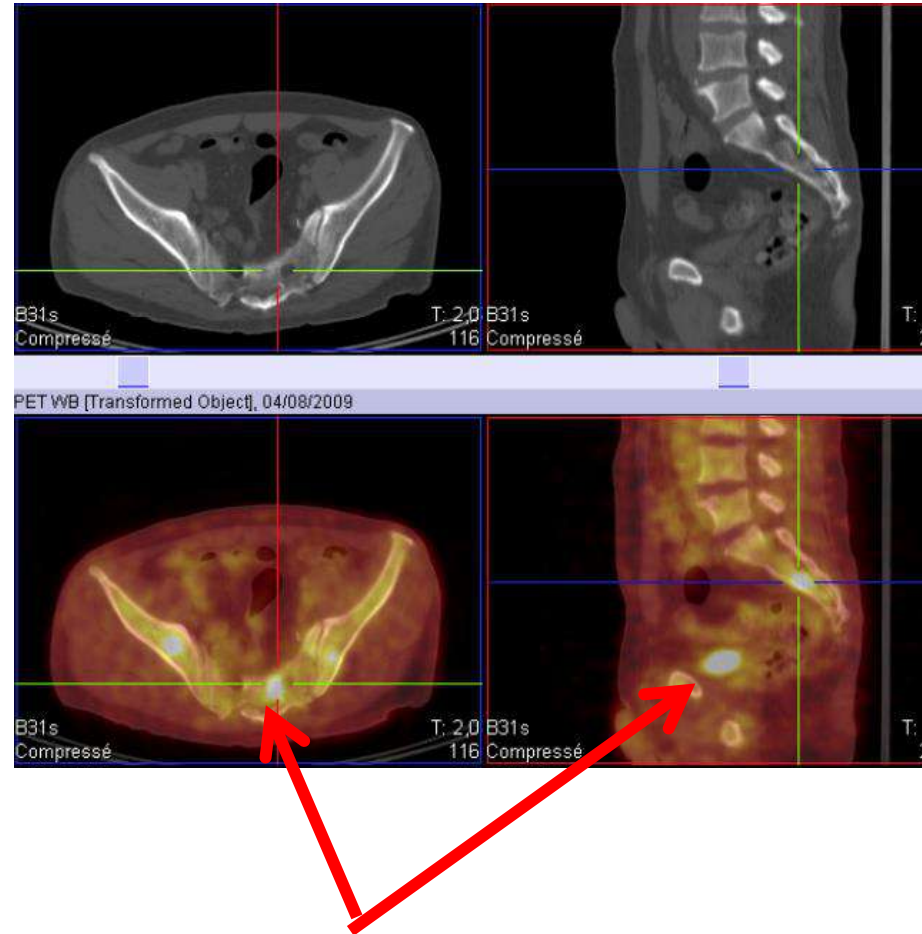
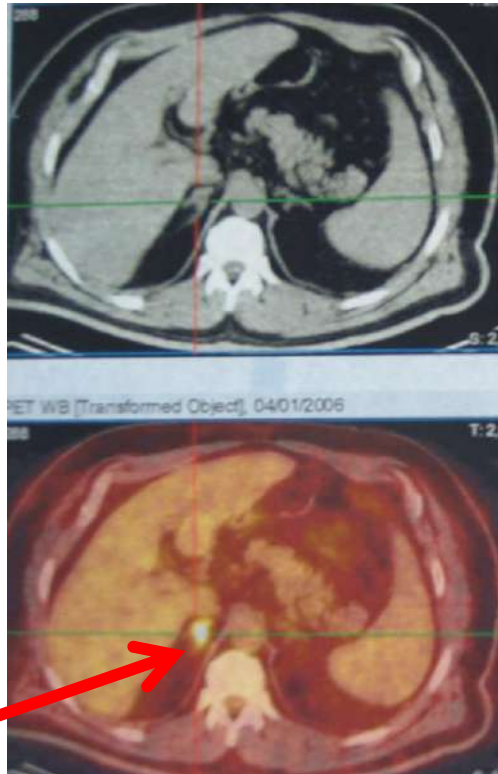
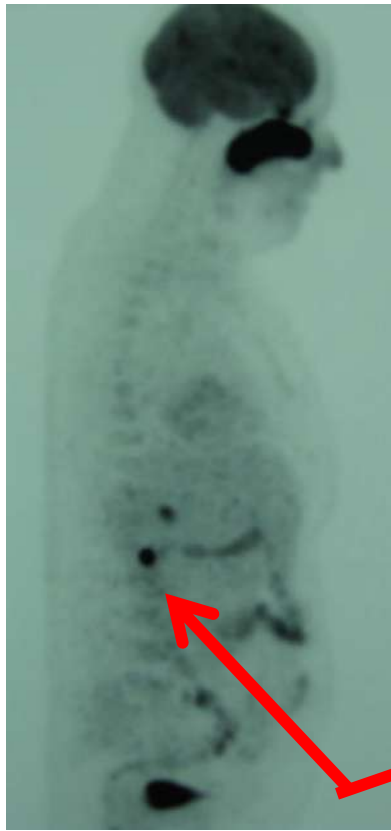
Shannon L. MacDonald<sup>1</sup>, Liam Mulroy<sup>2</sup>, Derek R. Wilke<sup>2\*</sup> and Steven Burrell<sup>3</sup>



**Figure 2** CT, MRI, and PET axial views. Involvement of the bilateral subcentimeter regional lymph nodes was appreciated on PET, but not on CT or MRI.

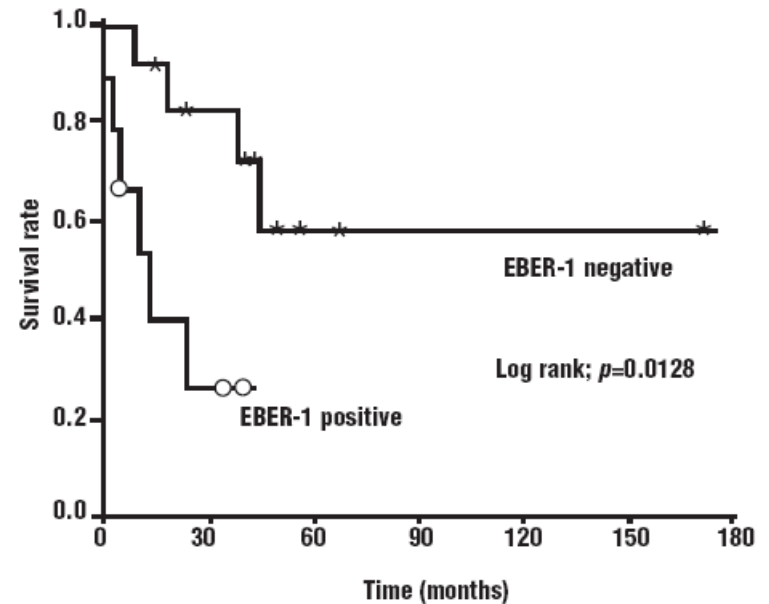
# Pet-Scan important pour:

- Détecter les atteintes extra-ORL



# EBV sur la BM

- 23 pts avec une maladie localisée
- BM négative en immunohistochimie
- EBER + in 10

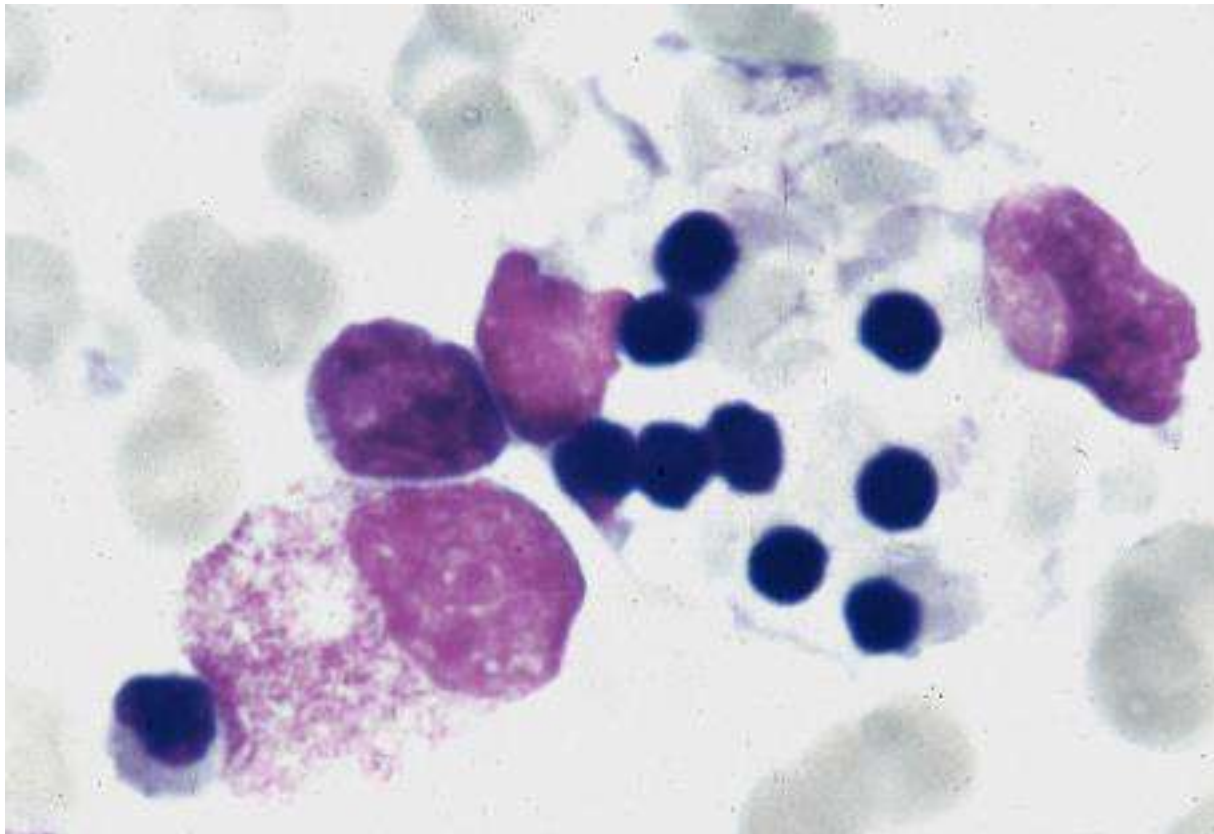


**Figure 5.** Overall survival of stage I and II patients, showing a significant difference in favor of EBER-1-negative patients.

Haematologica 2005; 90:1063-1069

# Biologie

- Marqueurs de syndrome d'activation macrophagique
  - Ferritine, fibrinogène, triglycérides



# Biologie

- Virémie EBV plasmatique: valeur pronostique et surtout pour évaluer la réponse au traitement

## Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients

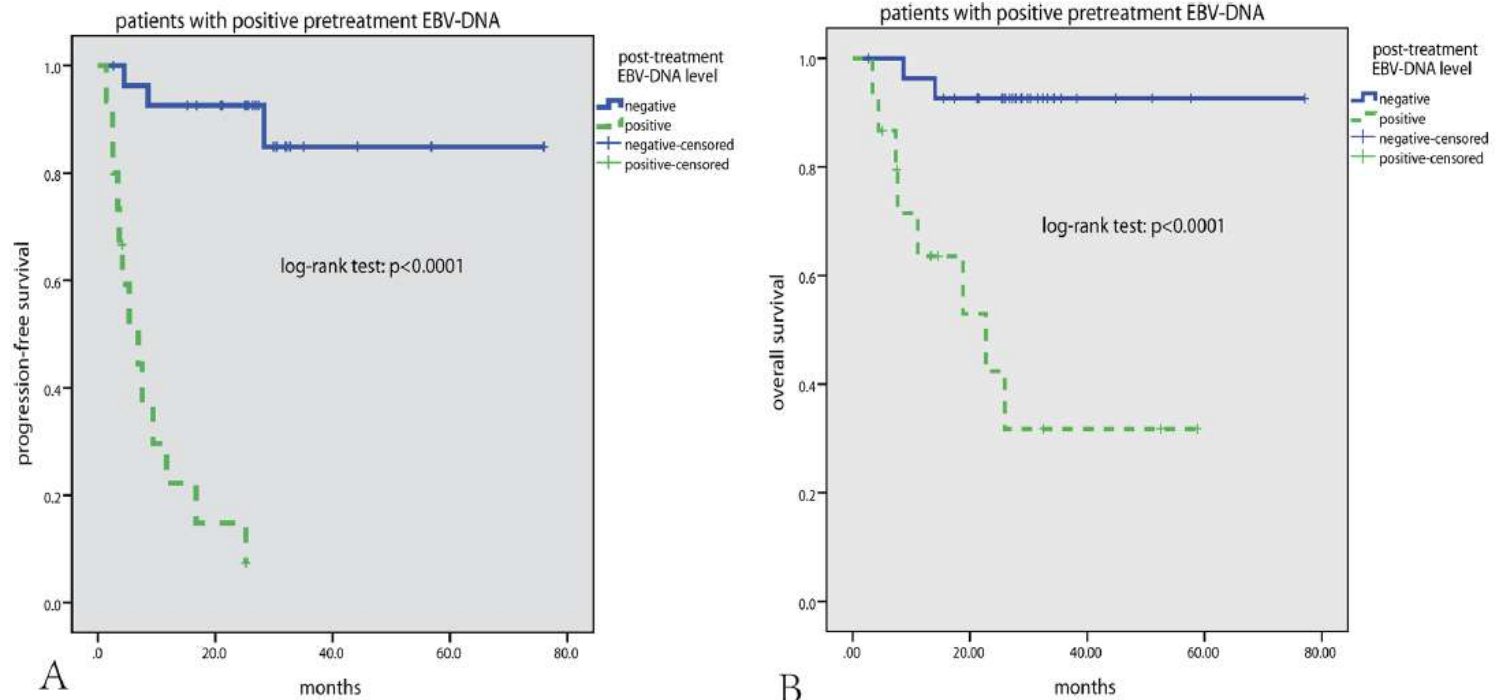
Wing-Yan Au, Annie Pang, Carolyn Choy, Chor-Sang Chim, and Yok-Lam Kwong

BLOOD, 1 JULY 2004 • VOLUME 104, NUMBER 1



## Post-treatment plasma EBV-DNA positivity predicts early relapse and poor prognosis for patients with extranodal NK/T cell lymphoma in the era of asparaginase

Liang Wang<sup>1,2,\*</sup>, Hua Wang<sup>1,2,\*</sup>, Jing-hua Wang<sup>1,2,\*</sup>, Zhong-jun Xia<sup>1,2</sup>, Yue Lu<sup>1,2</sup>, Hui-qiang Huang<sup>1,3</sup>, Wen-qi Jiang<sup>1,3</sup>, Yu-jing Zhang<sup>1,4</sup>



**Figure 3: Subgroup survival analysis according to pretreatment EBV-DNA level.** In patients with positive pretreatment EBV-DNA level, negative post-treatment EBV-DNA level correlated with significantly superior PFS and OS A, B.

## A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis

Seok Jin Kim, Dok Hyun Yoon, Arnaud Jaccard, Wee Joo Chng, Soon Thye Lim, Huangming Hong, Yong Park, Kian Meng Chang, Yoshinobu Maeda, Fumihiro Ishida, Dong-Yeop Shin, Jin Seok Kim, Seong Hyun Jeong, Deok-Hwan Yang, Jae-Cheol Jo, Gyeong-Won Lee, Chul Won Choi, Won-Sik Lee, Tsai-Yun Chen, Kiyeyun Kim, Sin-Ho Jung, Tohru Murayama, Yasuhiro Oki, Ranjana Advani, Francesco d'Amore, Norbert Schmitz, Cheolwon Suh, Ritsuro Suzuki, Yok Lam Kwong, Tong-Yu Lin, Won Seog Kim

### PINK et PINK-E

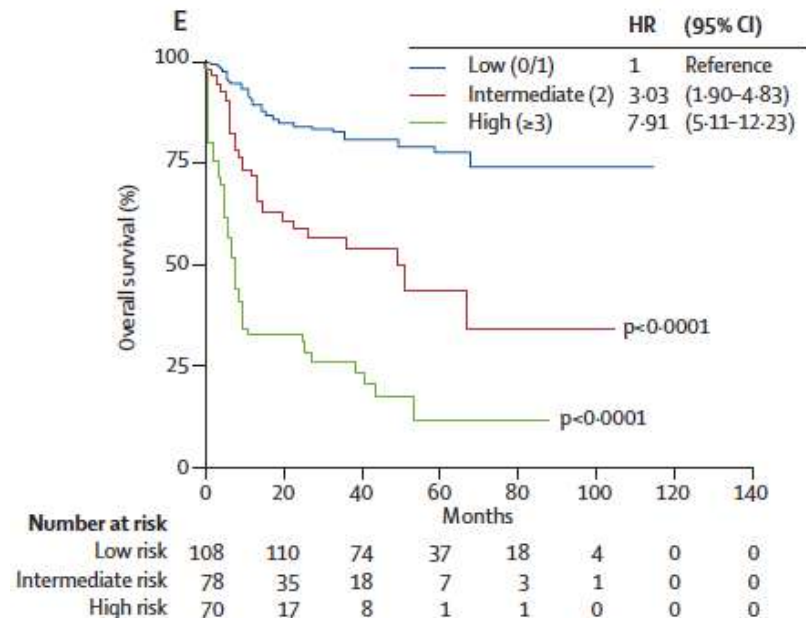
Stade III/IV

Age > 60

Ganglions distants

Type extra-nasal

+/-Virémie EBV+



## A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis

Seok Jin Kim, Dok Hyun Yoon, Arnaud Jaccard, Wee Joo Chng, Soon Thye Lim, Huangming Hong, Yong Park, Kian Meng Chang, Yoshinobu Maeda, Fumihiko Ishida, Dong-Yeop Shin, Jin Seok Kim, Seong Hyun Jeong, Deok-Hwan Yang, Jae-Cheol Jo, Gyeong-Won Lee, Chul Won Choi, Won-Sik Lee, Tsai-Yun Chen, Kiyoun Kim, Sin-Ho Jung, Tohru Murayama, Yasuhiro Oki, Ranjana Advani, Francesco d'Amore, Norbert Schmitz, Cheolwon Suh, Ritsuro Suzuki, Yok Lam Kwong, Tong-Yu Lin, Won Seog Kim

### **PINK et PINK-E**

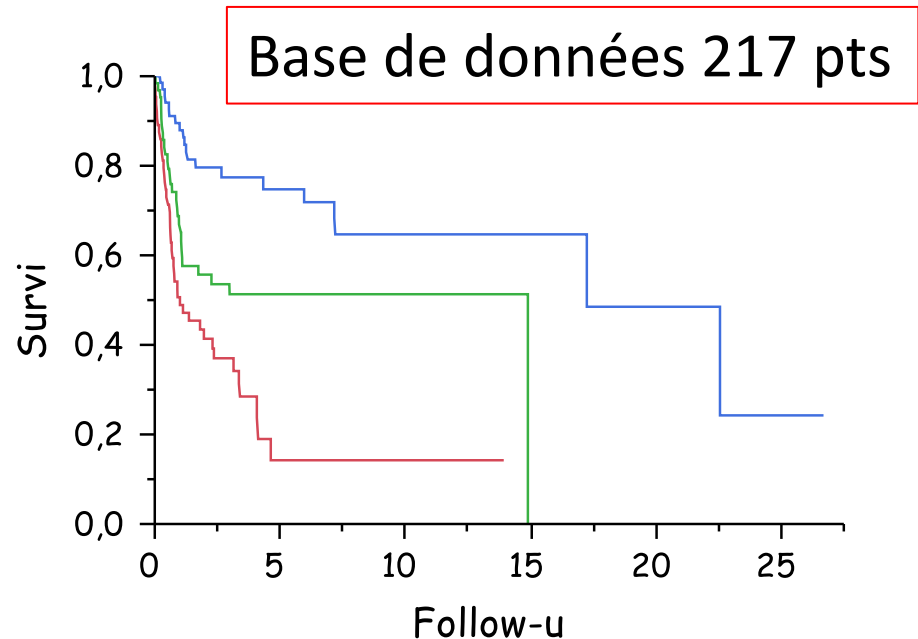
Stade III/IV

Age > 60

Ganglions distants

Type extra-nasal

+/-Virémie EBV+



# Prediction and prevention of central nervous system relapse in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma

Hyera Kim,<sup>1,2,\*</sup> Hyeheun Jeong,<sup>3,\*</sup> Motoko Yamaguchi,<sup>4</sup> Insuk Sohn,<sup>5</sup> Sang Eun Yoon,<sup>1</sup> Seonggyu Byeon,<sup>1</sup> Joon Young Hur,<sup>1,6</sup> Youngil Koh,<sup>7</sup> Sung-Soo Yoon,<sup>7</sup> Eo Jin Kim,<sup>7</sup> Masahiko Oguchi,<sup>8</sup> Kana Miyazaki,<sup>4</sup> Senzo Taguchi,<sup>8</sup> Dok Hyun Yoon,<sup>3</sup> Junhun Cho,<sup>9</sup> Young Hyeon Ko,<sup>9</sup> Seok Jin Kim,<sup>1</sup> Ritsuro Suzuki,<sup>10</sup> and Won Seog Kim<sup>1</sup>

Blood. 2020 Nov 26;136(22):2548-2556.

**KEY POINTS**

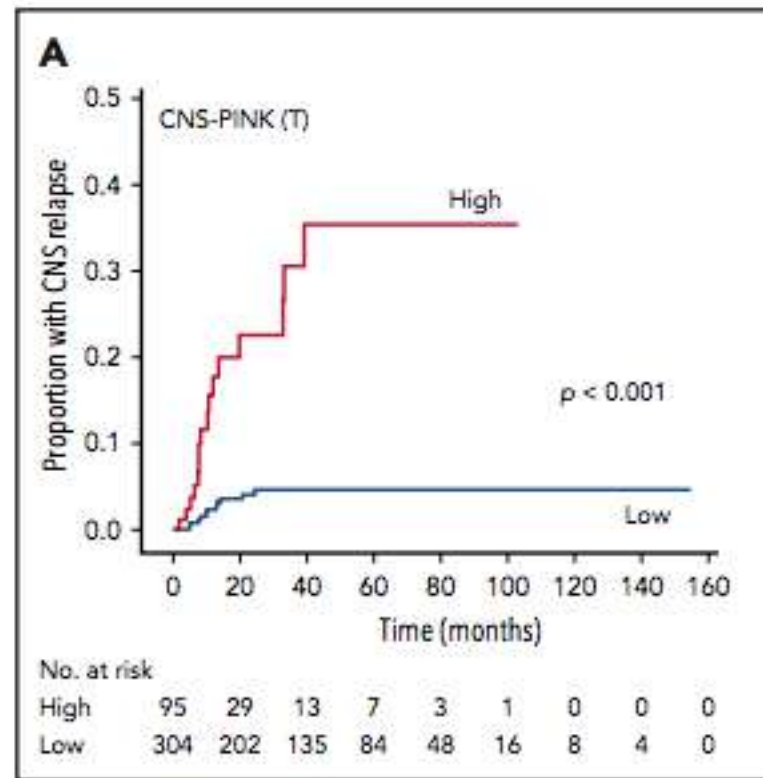
- A new CNS-PINK model was developed and demonstrated strong ability to predict a CNS relapse in patients with ENKTL.
- The ability of S-ID-MTX to prevent CNS events in high-risk CNS-PINK patients should be verified by further studies.

**Table 3. CNS-PINK scoring criteria**

Factors	CNS-PINK scoring criteria	
	0	1
Extranodal involvement	0-1	≥2
PINK	Low	Intermediate/high
Sum	Low risk High risk	0-1 2

Applying this, those with 0 or 1 factors (76.2% of all patients) were considered low risk and have a 2-year CNS risk of 4.1% and those with 2 factors (23.8%) were high risk with a 2-year CNS risk of 22.8%.

The overall risk of CNS relapse was 7% across both cohorts, and the survival post-CNS relapse was only 3 months. The median time to CNS relapse was 10.1 months, highlighting that occult disease was likely present at diagnosis.



# Traitement

- Radiothérapie
  
- Chimiothérapie
  - Aparaginase/ Gemcitabine
  
- Traitements intensifs
  - autogreffe
  - Allogreffe
  
- Nouveaux traitements

# Radiothérapie

- 80 à 100 % de réponse dans les formes localisées
- Champs étendus
  - Tumeur
  - Sinus paranasaux
  - Palais et nasopharynx
- Guidée par le PET et l'IRM

25 à 40% de rechute

en général la première année, rare après 2 ans

30 % extra-ORL

# Importance d'une irradiation précoce pour les formes localisées, même avec des chimiothérapies efficaces

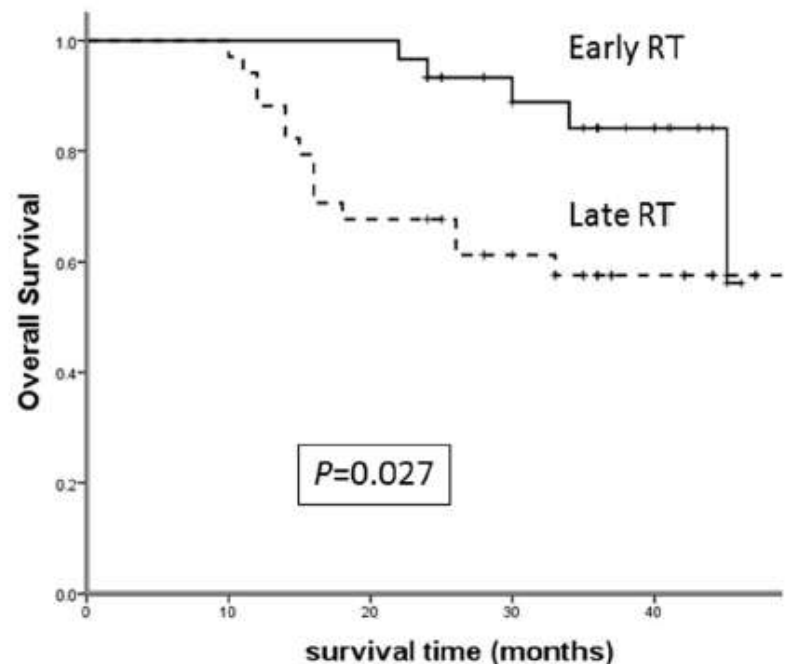
Ann Hematol (2015) 94:583–591  
DOI 10.1007/s00277-014-2244-4

ORIGINAL ARTICLE

## Early radiotherapy has an essential role for improving survival in patients with stage I-II nasal-type of NK/T cell lymphoma treated with L-asparaginase-containing chemotherapy—a single institution experience

Jian Zang · Chen Li · Shan-Quan Luo · Jian-Hua Wang ·  
Man Xu · Li-Na Zhao · Wei-Wei Li · Hua Yang ·  
Feng Xiao · Ying J. Hitchcock · Mei Shi

64 patients  
Différents protocoles  
avec asparaginase



# Doses d'irradiation ?

Clinical Investigation

Volume 93 • Number 3 • 2015

## Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy for Localized Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type

Dongryul Oh, MD,\* Yong Chan Ahn, MD, PhD,\* Seok Jin Kim, MD, PhD,†  
Won Seog Kim, MD, PhD,† and Young Hyeon Ko, MD, PhD‡

---

---

International Journal of  
Radiation Oncology  
biology • physics

---

---

Until recently, an RT dose of 50 Gy was recommended for localized ENKTL despite the lack of high-level evidence. Our clinical experience of achieving excellent locoregional control rate of 90% and a favorable toxicity profile suggests that CCRT with 40 Gy, which was assisted by modern imaging studies and RT technique, followed by consolidation chemotherapy, could be very effective in treating localized ENKTL.



## Rationnel pour le traitement des lymphomes NK/T

- Radiothérapie précoce si maladie localisée (20% de patients réfractaires à l'asparaginase):  
50 grays or 40 grays + cisplatyl

# Rationnel pour le traitement des lymphomes NK/T

- Radiothérapie précoce si maladie localisée (20% de patients réfractaires à l'asparaginase):  
50 grays or 40 grays + cisplatyl
- Protocoles avec asparaginase et gemcitabine

**blood**

Dec 2010

2011 117: 1834-1839  
Prepublished online December 1, 2010;  
doi:10.1182/blood-2010-09-307454

**Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study**

Arnaud Jaccard, Nathalie Gachard, Benoit Marin, Sylvie Rogez, Marie Audrain, Felipe Suarez, Hervé Tilly, Franck Morschhauser, Catherine Thieblemont, Loïc Ysebaert, Alain Devidas, Barbara Petit, Laurence de Leval, Philippe Gaulard, Jean Feuillard, Dominique Bordessoule, Olivier Hermine and for the GELA and GOELAMS intergroup

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Nov 2011

**Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study**

Masako Yamaguchi, Yok-Lam Kwong, Won Seog Kim, Yoshimasa Morita, Chizuko Hashimoto, Chosrovan Saito, Keyi Izumi, Fumihiko Ishida, Yasuhiro Inoue, Eisaburo Sasaki, Junji Suzumura, Takao Kodama, Hiroshi Kikawa, Rie Hya, Shigeo Nakamura, Kazuo Oshima, and Ritsuro Suzuki

**Gemcitabine alone and/or containing chemotherapy is efficient in refractory or relapsed NK/T-cell lymphoma**

Oct 2012

Hee Kyung Ahn • Seok Jin Kim • Deok Won Hwang •  
Young Hyeok Ko • Tiffany Tang • Soon Thye Lim •  
Won Seog Kim

Invest New Drugs  
DOI 10.1007/s10637-012-9889-4

SHORT REPORT

# Survie avant et après introduction asparaginase

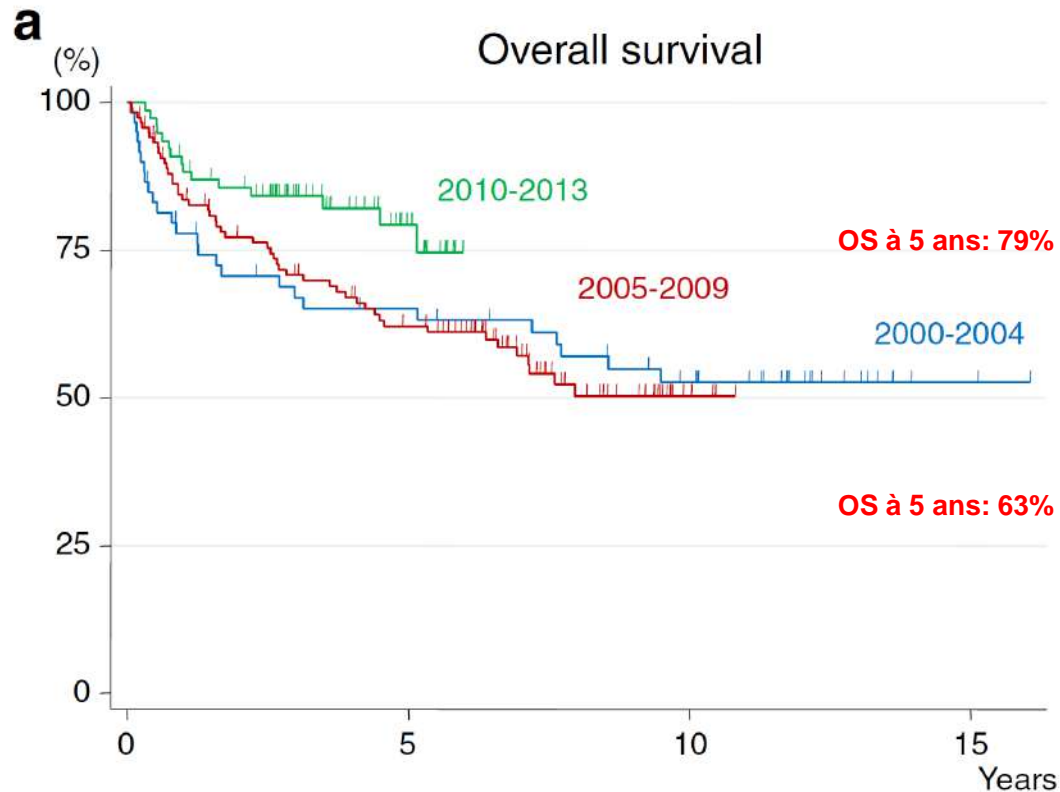
**AVANT  
2010**

Radiothérapie seule

Polychimiothérapie  
(anthracycline)

**APRES 2010**

Asparaginase  
+/- Radiothérapie



# First-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: a retrospective analysis from the CLCG

Shu-Nan Qi et al, National Cancer Center, Peking

### Key Points

- Non-ANT-based regimen chemotherapy was associated with a survival improvement in the entire cohort and risk subgroups.

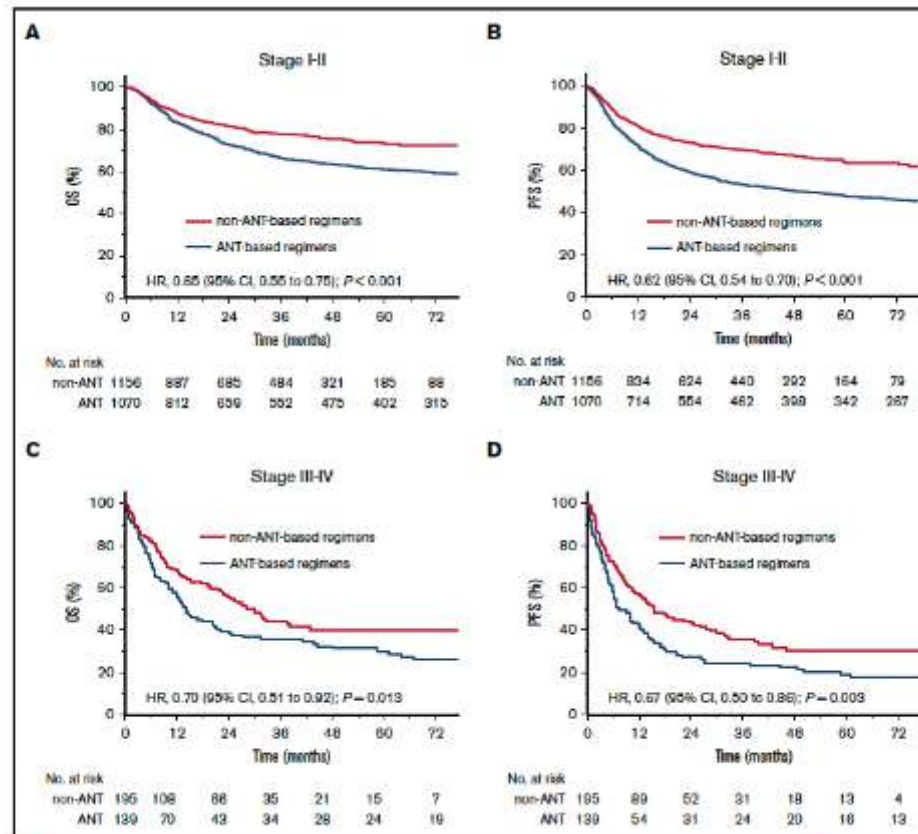


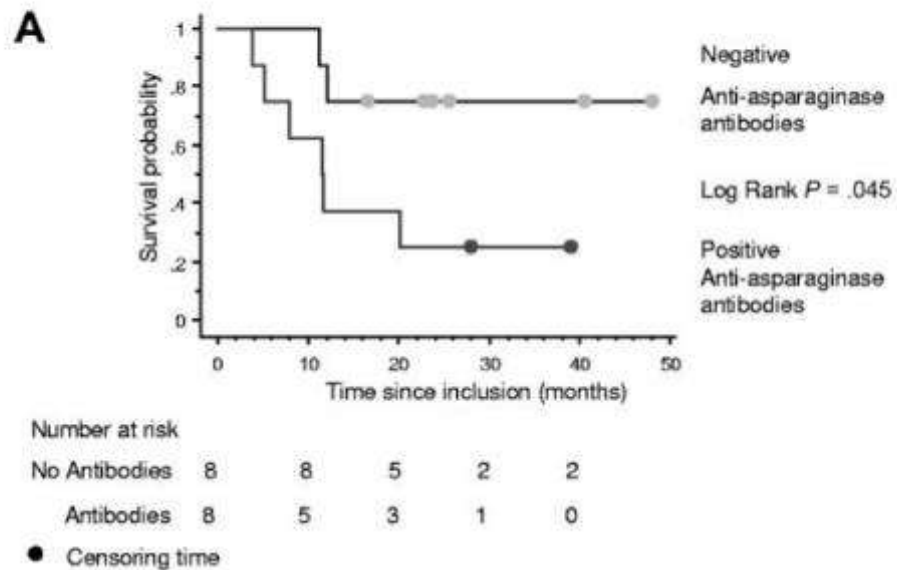
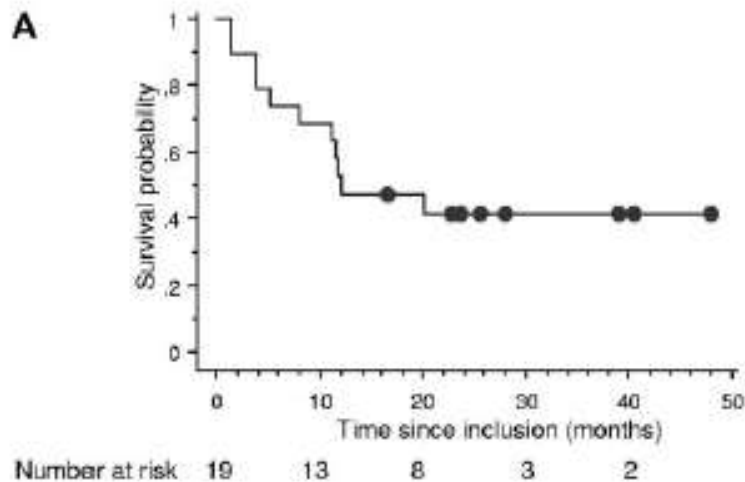
Figure 2. OS and PFS stratified by chemotherapy regimens in early-stage and advanced-stage diseases. OS (A) and PFS (B) of non-ANT-based regimens vs ANT-based regimens in early-stage patients before PSM, OS (C) and PFS (D) of non-ANT-based regimens vs ANT-based regimens in advanced-stage patients before PSM.

## Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study

Arnaud Jaccard, Nathalie Gachard, Benoit Marin, Sylvie Rogez, Marie Audrain, Felipe Suarez, Hervé Tilly, Franck Morschhauser, Catherine Thieblemont, Loïc Ysebaert, Alain Devidas, Barbara Petit, Laurence de Leval, Philippe Gaulard, Jean Feuillard, Dominique Bordessoule, Olivier Hermine and for the GELA and GOELAMS intergroup

### Anti-aspas antibodies

#### Overall survival



# Stratégies pour éviter l'inactivation de l'asparaginase

- Utiliser la forme pégylée de l'aspa
  - ▶ Moins d'immunisation (1/15% vs 25/75%) comparé à la forme native dans les LAL

Stock W et al. Leuk Lymphoma. 2011;52(12):2237-2253.

Douer D et al. Leukemia. 2012;26(11):2303-2309

- Détection des immunisation par l'activité asparaginase
  - ▶ 48 heures après l'injection des formes natives
  - ▶ Jusqu'à 14 jours après l'injection d'asparaginase pégylée

- Switch pour l'Erwinia-aspa en cas d'immunisation

(si disponible, depuis 2017, pénurie importante due à des problèmes de fabrication)

## Traitement actuel en France (depuis la pénurie d'Erwiniase)

### ■ Maladie localisée: MGAD

- ▶ Gemcitabine + Metho + Dex + **peg-asparaginase**
- ▶ Irradiation
- ▶ Gemcitabine + Metho+ Dex + **asparaginase ?**

Type d'asparaginase en fonction de l'activité  
asparaginase 14 jours après la dernière injection de  
peg-asparaginase

Si bonne: **peg-asparaginase**

Sinon: **Erwinia asparaginase**

# Asparaginase activity

**Service de biochimie hormonologie**  
Hôpital Robert Debré - 48 bd Sérurier - 75935 Paris Cedex 19

Responsable du dosage :  
Dr Jean-François Benoist  
Tél : 01 40 03 40 42 ; Mail : [jean-francois.benoist@aphp.fr](mailto:jean-francois.benoist@aphp.fr)

## FICHE DE LIAISON DOSAGE DE L'ACTIVITE ASPARAGINASE RESIDUELLE

### Identification du patient

Nom : ..... Prénom : .....  
Date de naissance : ..... Sexe :  Masculin  Féminin

### Type d'Asparaginase

Kidrolase  Erwinase  PEG-Asparaginase

Posologie (en UI/m<sup>2</sup>) : .....

### Prélèvement

#### Conditions du prélèvement

Dosage de l'activité à la vallée (activité résiduelle)  
Prélever juste avant l'administration de  
l'asparaginase suivante (habituellement 48h après  
Kidrolase ou Erwinase ou 14 jours après PEG-  
Asparaginase)  
Prélèvement sanguin de 1 à 5 mL sur tube hépariné  
(héparinate de lithium, si possible avec gel séparateur).  
Envoyer le sang à température ambiante dans les  
24h (détails au verso).

#### Horaires d'administration / prélèvement

#### Dernière administration d'asparaginase

Date : ...../...../20.....  
Heure de début d'administration : .....

#### Prélèvement :

Date par rapport au cycle (ex : J18) .....  
Date : ...../...../20.....  
Heure : .....

### Renseignements cliniques

Service : ..... Hôpital : ..... Ville : .....  
Médecin prescripteur : ..... e-mail : .....  
Tel : ..... Fax : .....  
Autre contact e-mail (médecin, ARC, IDE, ...) : .....

#### Contexte clinique :

Pathologie : ..... Protocole : .....  
Groupe de risque (ex : VHR, VLR, A1, B1, T1...) : .....

#### Phase du traitement :

Induction  Réinduction/ Intensification n°1  
 Consolidation  Réinduction/ Intensification n°2  
 VANDA  Autres - Préciser : .....

### Commentaires

Service de biochimie hormonologie :

Tél : réception +33 (0)1 40 03 20 00, poste : 33 65 ou secrétariat +33 (0)1 40 03 33 63 ; Fax : +33 (0)1 40 03 47 90

## RECOMMANDATIONS DE PRELEVEMENT

### Principe du dosage

- Le dosage de l'activité Asparaginase résiduelle (activité à la vallée) se fait juste avant l'administration suivante de l'asparaginase. Ce timing de prélèvement dépend de l'Asparaginase utilisée. Il se fait généralement 48h après l'injection d'Asparaginase native d'E. coli ou d'Erwinase et 14 jours après l'injection de l'Asparaginase E. coli **ÉVALUÉ**.
- Impératif** : noter la date et l'heure de début de la dernière asparaginase pour valider le résultat rendu.

### Préparation du prélèvement

Prélèvement sanguin de 1 à 5 mL sur tube hépariné (tube à ionogramme - héparinate de lithium avec ou sans gel séparateur). En cas de contrainte, le volume de prélèvement peut être réduit à 0,5 mL.

#### Du lundi au jeudi :

Envoyer le prélèvement à température ambiante dans les 24 heures via DHL avec la fiche de liaison.

#### Du vendredi au dimanche :

✓ Stocker le prélèvement au frigo ou à défaut à température ambiante.

✓ Envoyer le prélèvement dès le lundi à température ambiante dans les 24h via DHL avec la fiche de liaison.

NB : La conservation du prélèvement à température ambiante est de 4 jours maximum. Si un délai supérieur ne peut être évité il faut, juste après le prélèvement, centrifuger le tube à 4°C (ou par défaut à température ambiante), à une vitesse de 1500 g (3 à 4000 t/min) pendant 8 mn puis :

- Si le tube hépariné est avec gel séparateur, placer le tube au réfrigérateur jusqu'à l'envoi.
- Si le tube hépariné est sans gel séparateur : pipetter le plasma, le mettre dans un tube à hémolyse, boucher et placer au réfrigérateur jusqu'à l'envoi.

### Envoi par DHL

✓ Contacter le service client DHL pour demander l'enlèvement. Tel. : 0825 1000 80

- Il s'agit d'un serveur automatique. Sélectionner : « autre demande » puis « conseiller en ligne » et demander l'enlèvement.
- Vous pouvez demander à DHL de vous apporter des flyers (enveloppe plastifiée et bordereau vierge) si vous n'en avez pas à disposition. Attention, certaines agences n'en ont pas forcément en stock.

✓ Indiquer sur le bordereau DHL EXPRESS Export et France le numéro : 958079022 (facturation EUSA Pharma)

⇒ Si besoin, DHL hotline informatique pour accompagner les démarches au : 0820 345 543.

#### Destinataire :

Dr Jean-François Benoist  
Service de Biochimie Hormonologie  
Hôpital Robert Debré  
48 boulevard Sérurier  
75019 PARIS

#### Email : [jean-francois.benoist@aphp.fr](mailto:jean-francois.benoist@aphp.fr)

Ligne directe : +33 (0)1 40 03 40 42

Réception - Tel : +33 (0)1 40 03 20 00, poste : 33 65

Secrétariat - Tél : +33 (0)1 40 03 33 63

Fax : +33 (0)1 40 03 47 90

### Rendu des résultats

- Les résultats sont envoyés par courrier systématiquement



## Forte proportion de patients avec des anticorps anti-asparaginase en utilisant l'asparaginase native

- 17 patients testés , activité basse au moins 1 fois chez 10 patients
- 9 patients en première ligne
  - ▶ Activité basse à la fin du premier cycle chez 5 (55%)
- Concordant avec l'étude publiée dans Blood: Anticorps anti-aspa présent chez 50% des patients en rechute ou réfractaire
  - ▶ 18/20 patients en première ligne traités par AspaMetDex

## Traitement actuel en France (depuis la pénurie d'Erwiniase)

### ■ Maladies disséminées: MOGAD

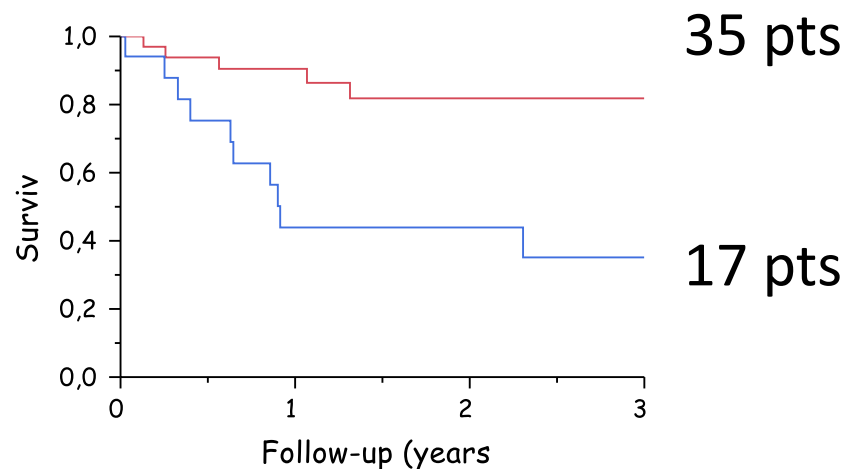
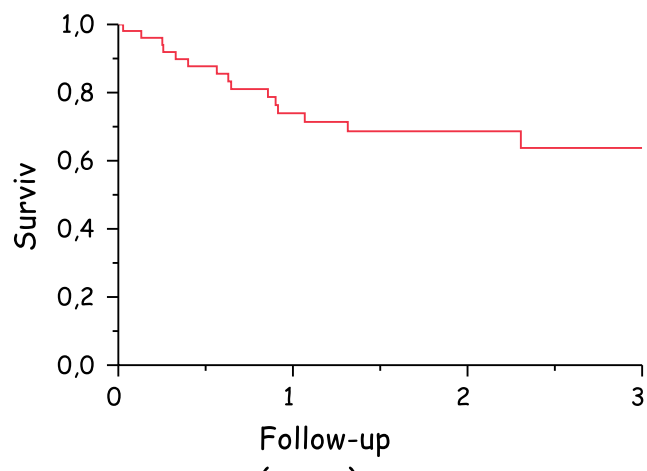
- ▶ Gemcitabine + oxaliplatine + Metho + Dex + **peg-aspa** puis
- ▶ Gemcitabine + oxaliplatine + Metho + Dex + **aspa ?**

Type d'asparaginase en fonction de l'activité asparaginase 14 jours après la dernière injection de pegaspargase

- ▶ 3 to 4 cycles puis ASCT si possible
- ▶ Allogreffe ?? Probablement pour les patients en réponse partielle ou avec une atteinte médullaire

# Survie des patients traités en première ligne avec MGAD or MOGAD dans 21 centres (la plupart avec la forme native d'aspa)

- 52 patients, follow-up pour les patients vivants: 16 mois (0-62)



## Pink score

High-risk	9
Intermediate-risk	21
Low-risk	21

Survie à 2 ans : 68%

I/II : 81 %

III/IV : 44 %

Nombreuses études chinoises publiées associant peg-asparaginase et divers protocoles:

- DGPP (1)
- PDGP (2)
- PL-CHOP (3)
- P-GMOX (4)
- Etc ...

## Résultats impressionnants pour les Stades III/IV

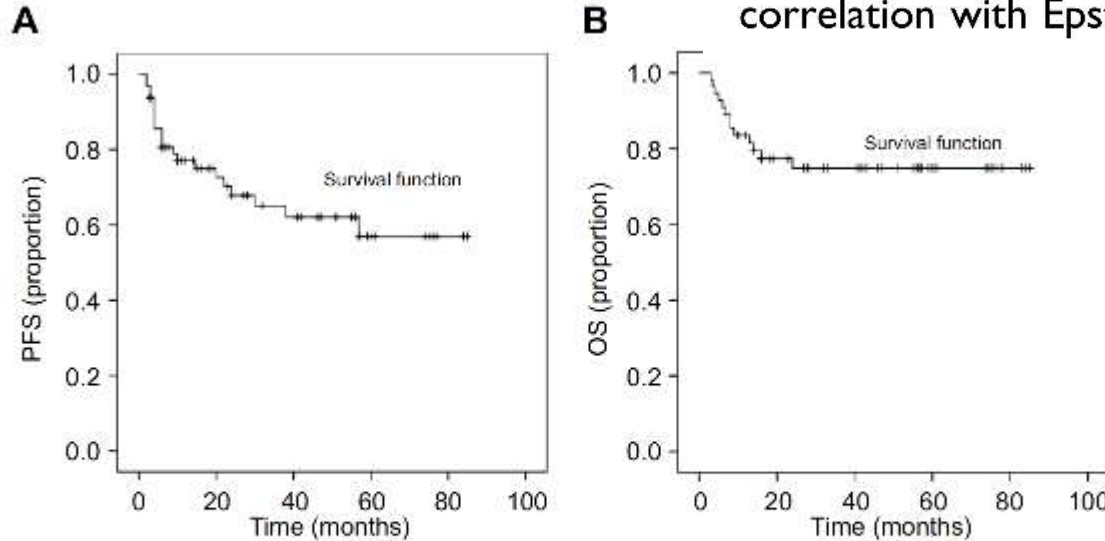
Cancer Management and Research 2019:11

Dovepress  
scientific and medical research

Open Access Full Text Article

CLINICAL TRIAL REPORT

Clinical efficacy of cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase (DDGP) in the initial treatment of advanced stage (stage III–IV) extranodal NK/T-cell lymphoma, and its correlation with Epstein-Barr virus



**Figure 1** PFS of 64 patients and OS of 55 patients after DDGP regime chemotherapy. (A) The 1-, 2- and 3-year PFS was 77.00%, 67.80% and 62.00%, respectively. (B) The 1-, 2- and 3-year OS was 81.50% 74.9% and 74.90%, respectively.

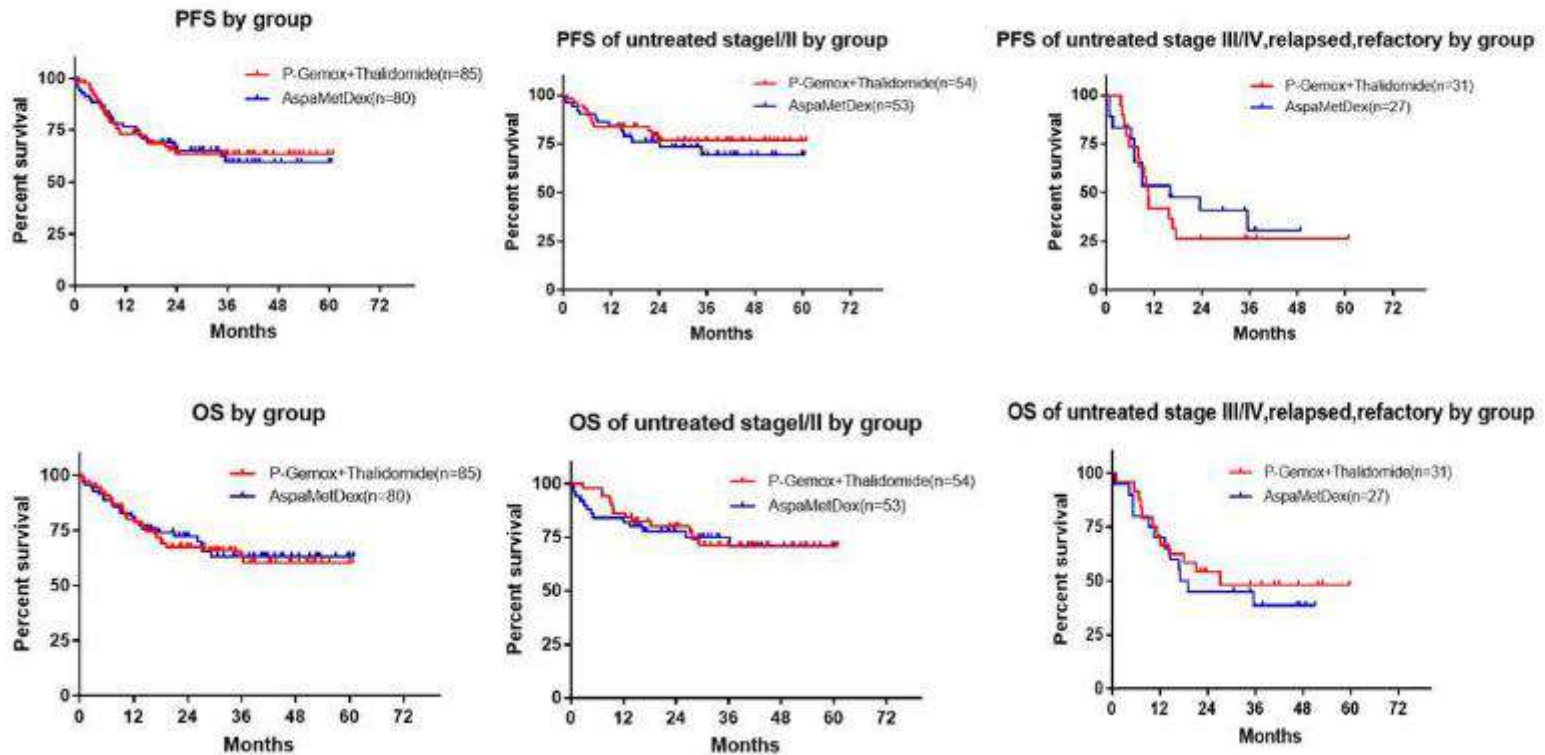
**Abbreviations:** DDGP, cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

OS on 55 pts without the 9 patients with early progression and early death

- 1) Cancer Manag Res. 2019 Apr 24;11:3555-3564,
- 2) Cancer Manag Res. 2018 Oct 29;10:5061-5069,
- 3) BMC Cancer. 2018 Sep 21;18(1):910
- 4) Eur J Haematol. 2018 Mar;100(3):247-256..

## Clinical Outcome of an Multicentre, Randomized, Phase II Clinical Trial for Patients with Extranodal NK/T Cell Lymphoma Treated By P-Gemox or AspaMetDex

Figure 1. OS and PFS in ENKTCL after treatment with P-Gemox+Thalidomide or AspaMetDex



**Group A:** 85 pts Pegaspargase 2000U/m<sup>2</sup>; im d1, Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>; ivdrip, d1, d8. Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>; ivdrip, d1, thalidomide 100mg/d po, for one year.)

**Group B:** 80 pts Pegaspargase 2000U/m<sup>2</sup>; im, d1, Methotrexate 3000mg/m<sup>2</sup>; civ 6-hour, d1, Dexamethasone 40mg/d ivdrip, d1-4.).

107 patients stade I/II, 58 patients stade III/IV en première ligne

Et encore plus impressionnants pour les stades localisés

The Oncologist® 2020;25:1–7

Hematologic Malignancies

## Pegaspargase Combined with Concurrent Radiotherapy for Early-Stage Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: A Two-Center Phase II study

HUA WANG<sup>Ⓢ,†</sup>, LIANG WANG,<sup>Ⓒ,†</sup> CHUN LI,<sup>Ⓐ,†</sup> ZHIJUN WUXIAO,<sup>Ⓓ,†</sup> GUANJUN CHEN,<sup>Ⓐ</sup> WEI LUO,<sup>Ⓑ</sup> YUE LU<sup>Ⓐ</sup>

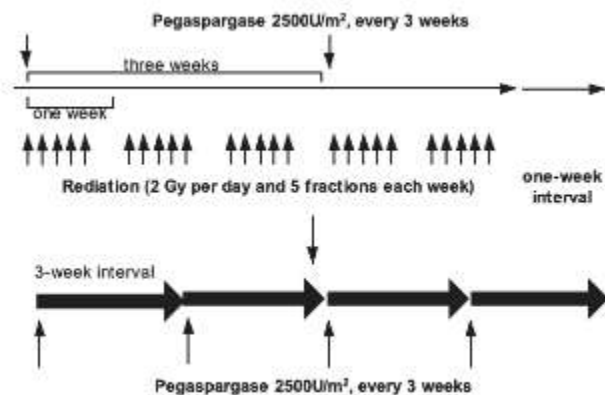


Figure 1. Concurrent chemoradiotherapy.

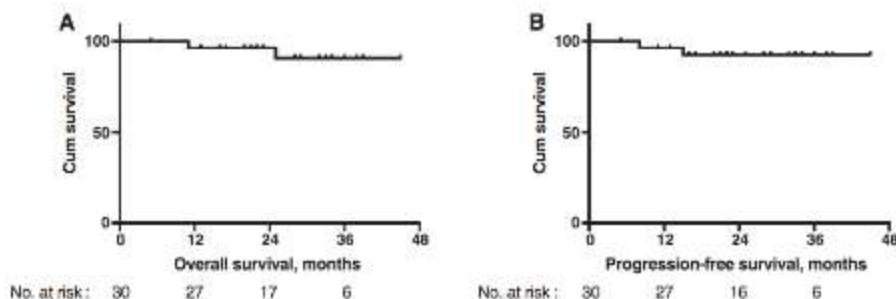


Figure 2. Survival curves. (A): Two-year OS rate was 90.9%. (B): Two-year PFS rate was 92.8%.

Table 2. Adverse events observed from treatment and event grade

Adverse event	No. of events by grade			
	1	2	3	4
<b>Hematologic</b>				
Leukopenia	9	7	4	0
Anemia	13	9	1	0
Thrombocytopenia	2	0	0	0
<b>Nonhematologic</b>				
Mucositis related to radiation	13	8	0	0
Nausea	4	2	0	0
Vomiting	1	0	0	0
Anorexia	9	3	0	0
Hyperbilirubinaemia	8	3	0	0
Increased transaminases	15	3	0	0
Hypoalbuminemia	12	11	2	0
Decreased fibrinogen	3	7	7	0
Hyperglycemia	0	0	0	0
Thrombosis	0	0	0	0

## Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management

Najeebah A Bade<sup>1,2,\*</sup>, Crystal Lu<sup>2,\*</sup> , Ciera L Patzke<sup>3,4</sup>,  
Maria R Baer<sup>1,2</sup>, Vu H Duong<sup>1,2</sup>, Jennie Y Law<sup>1,2</sup>, Seung T Lee<sup>1,2</sup>,  
Edward A Sausville<sup>1,2</sup>, Ann B Zimrin<sup>1,2</sup>, Alison P Duffy<sup>2,5</sup>,  
Justin Lawson<sup>2</sup> and Ashkan Emadi<sup>1,2</sup>

JOURNAL OF  
**ONCOLOGY  
PHARMACY  
PRACTICE**

*J Oncol Pharm Practice*

2020 Jan;26(1):74-92.

At the University of Maryland Marlene and Stewart Greenebaum Comprehensive Cancer Center, a standard of practice guideline was created to prevent and manage asparaginase-related adverse events. By sharing our long-term experience with asparaginase products and clinical management of asparaginase-induced toxicities, This article aims to improve patient safety and optimize treatment outcomes.



Traitements intensifs ?

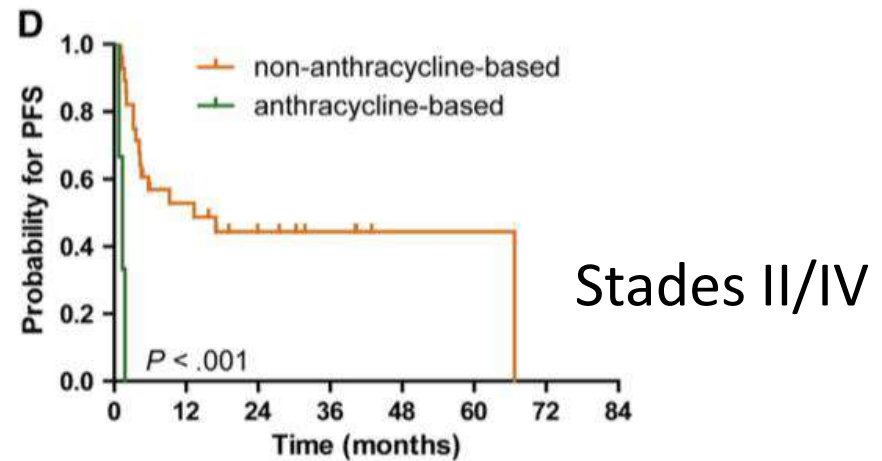
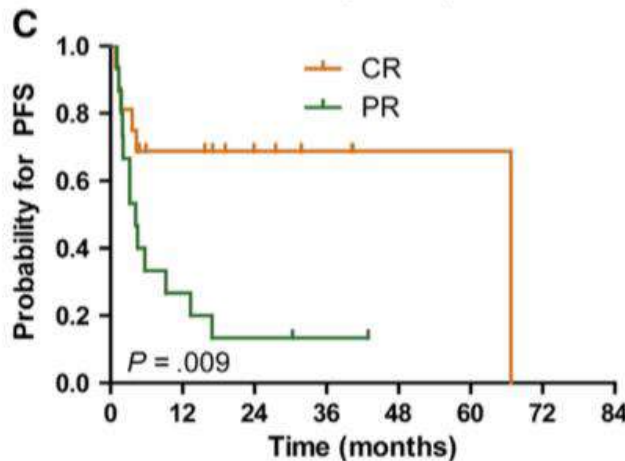
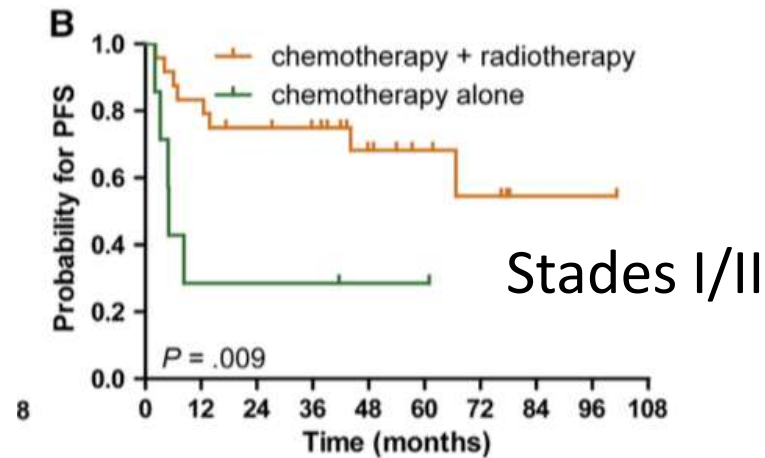
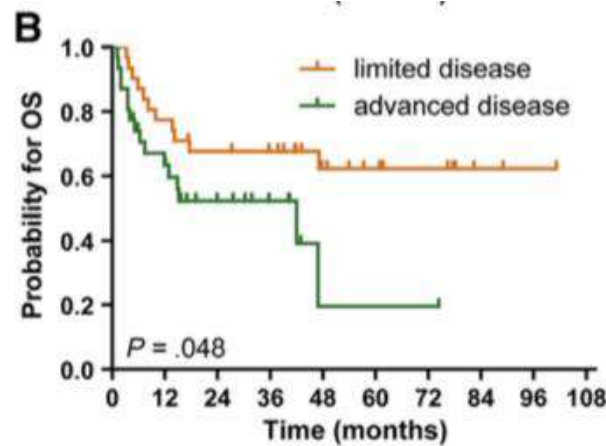


# Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Up-Front Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma



Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 1597–1604

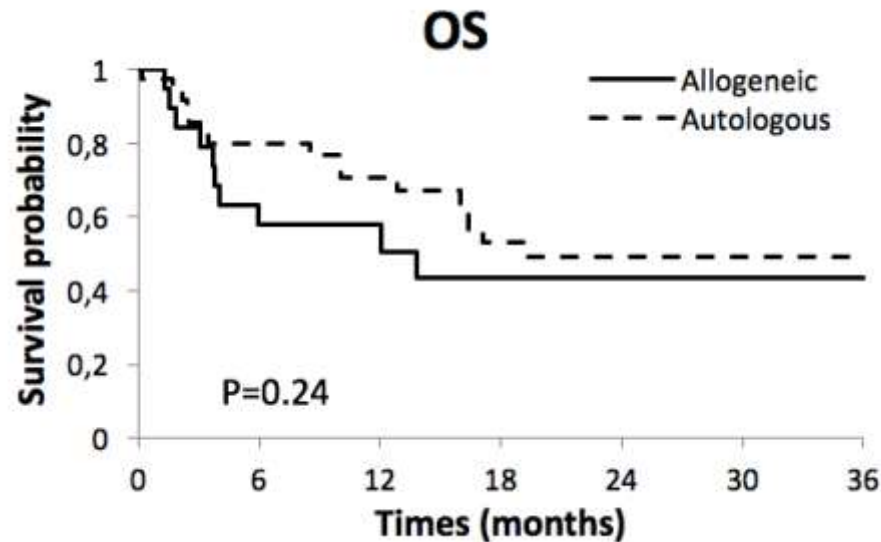
Ho-Young Yhim<sup>1,2</sup>, Jin Seok Kim<sup>3</sup>, Yeung-Chul Mun<sup>4</sup>, Joon Ho Moon<sup>5</sup>, Yee Soo Chae<sup>5</sup>, Yong Park<sup>6</sup>, Jae-Cheol Jo<sup>7</sup>, Seok Jin Kim<sup>8</sup>, Dok Hyun Yoon<sup>9</sup>, June-Won Cheong<sup>3</sup>, Jae-Yong Kwak<sup>1,2</sup>, Je-Jung Lee<sup>10</sup>, Won Seog Kim<sup>8</sup>, Cheolwon Suh<sup>9</sup>, Deok-Hwan Yang<sup>10,\*</sup>, and the Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study



62 pts  
 autogrefe  
 ½ stade IV

# Auto vs allo transplantation

- Etude rétrospective de la SFGMTC (Laure Philippe)
- 57 patients, âge médian: 42 ans, 33 (58%) avec une maladie disséminée
  - ▶ Pas de différence pour l'âge, le stade Ann Arbor, l'atteinte médullaire, l'IPI et le PINK risk groups
  - ▶ Allo : 19 patients, 5 (26%) en première ligne
  - ▶ Auto : 38 patients, 18 (47%) en première ligne





# Traitement des patients en rechute ou réfractaires

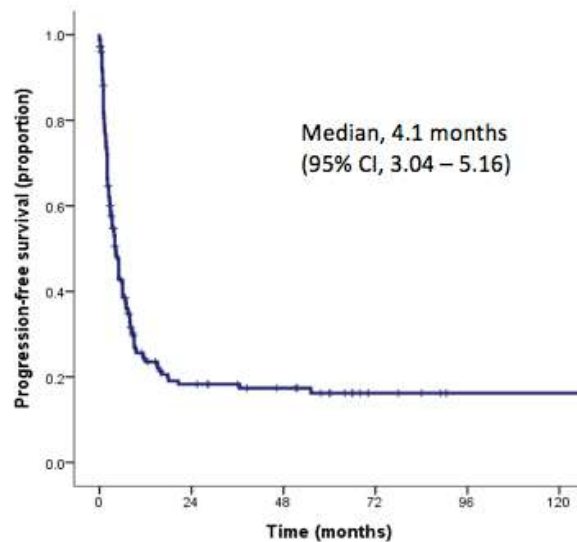
# Survie pour patients en rechute ou réfractaires

Beyond first-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome and current perspectives on salvage therapy for patients after first relapse and progression of disease

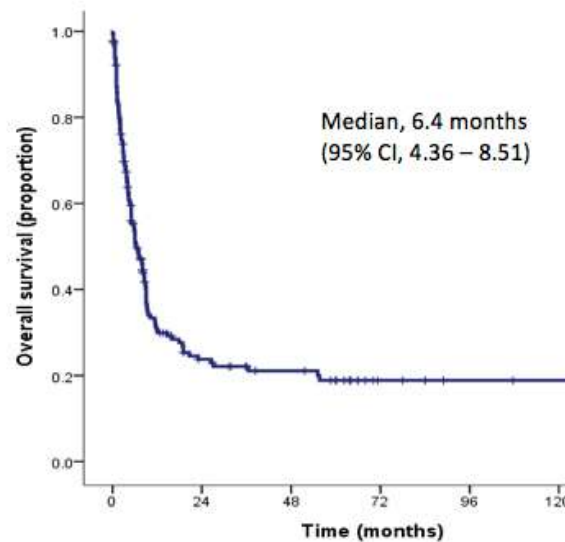
- Etude rétrospective ; Won Seog Kim
- 179 patients
- Chine, France, Singapour, Corée du sud, traités de 1997-2015
- Traitement sans anthracyclines (Asparaginase et/ou Gemcitabine)

[Annals of Oncology 28: 2199–2205, 2017](#)

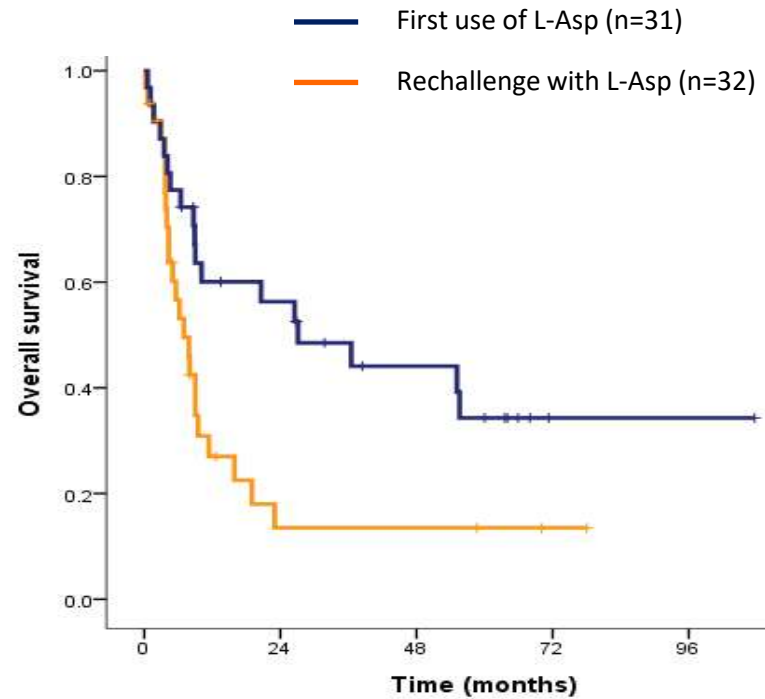
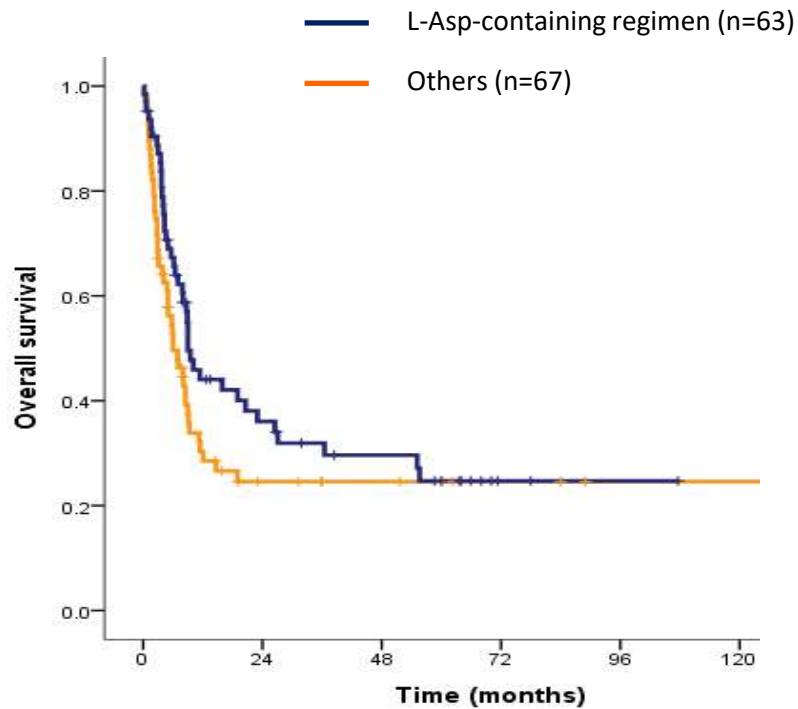
A. Second progression-free survival



B. Overall survival



# Survie pour patients en rechute ou réfractaires



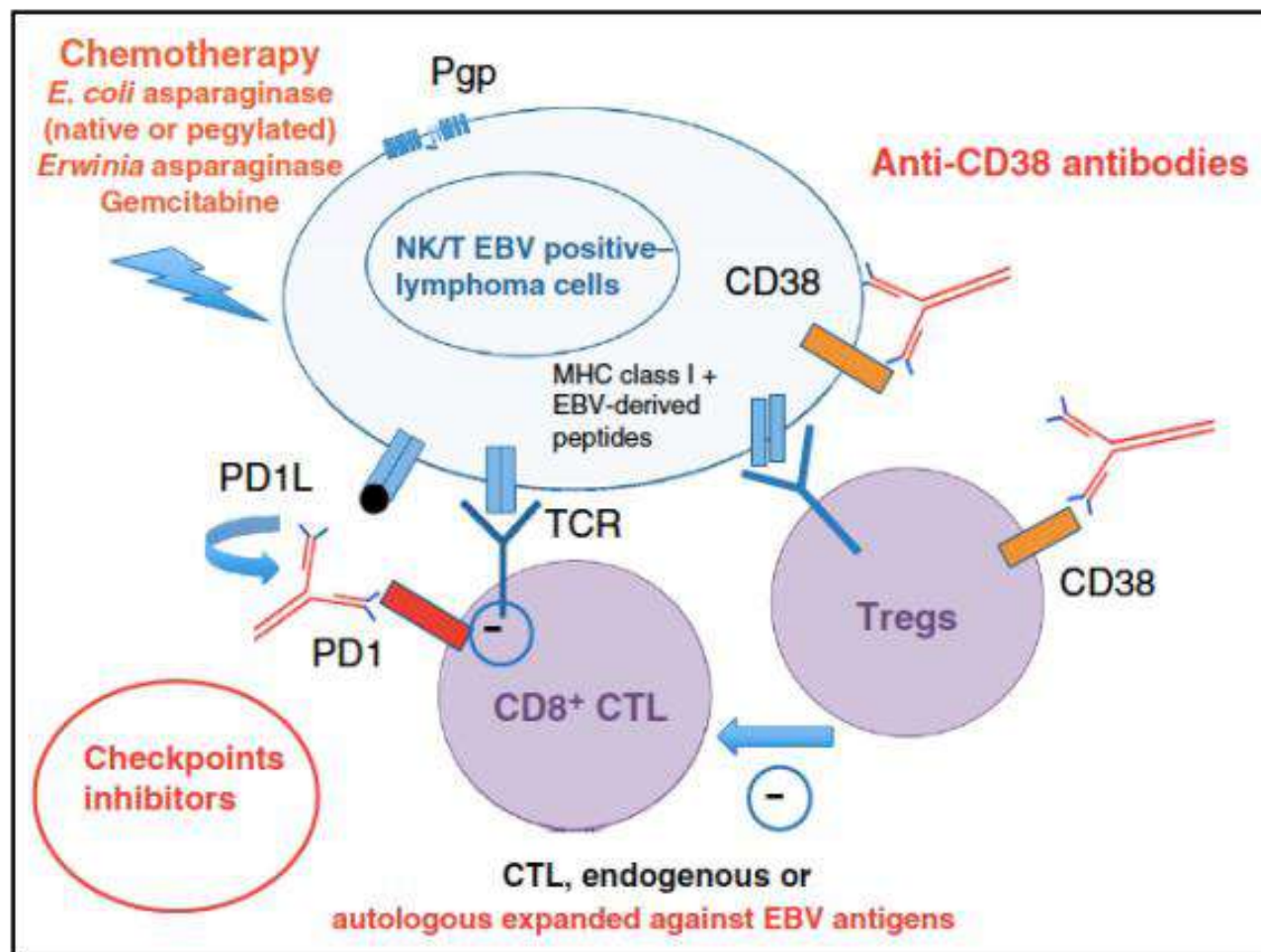
# Traitements patients en rechute / réfractaires

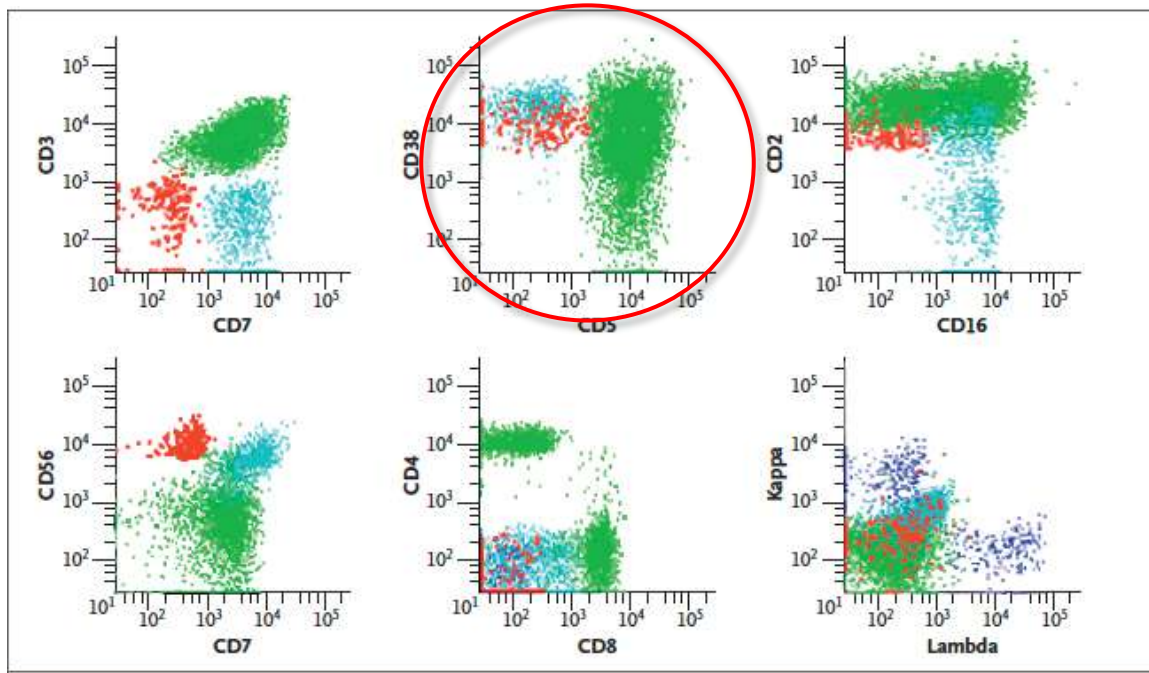
- Si protocole avec aspa efficace initialement et une seule aspa (Kidrolase) utilisée, protocole avec autre molécule (Erwiniase) ou même aspa si rechute tardive et pas de notion d'anticorps.
- Protocole avec Gemcitabine si non utilisée initialement
- Sinon autres traitements ....

# A major turning point in NK/T-cell lymphoma?

BLOOD, 27 APRIL 2017 • VOLUME 129, NUMBER 17

Arnaud Jaccard<sup>1</sup> and Olivier Hermine<sup>2</sup> <sup>1</sup>CENTRE HOSPITALIER UNVERSITAIRE LIMOGES; <sup>2</sup>ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS

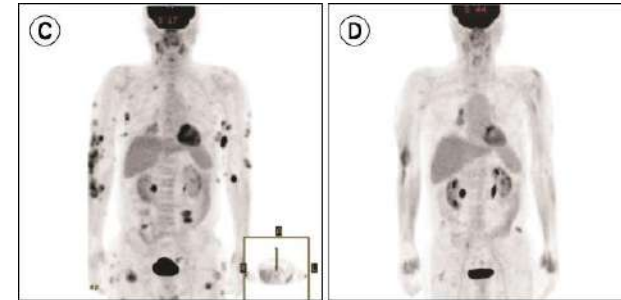






## Letters to the Editor

# Complete remission in CD30-positive refractory extranodal NK/T-cell lymphoma with brentuximab vedotin




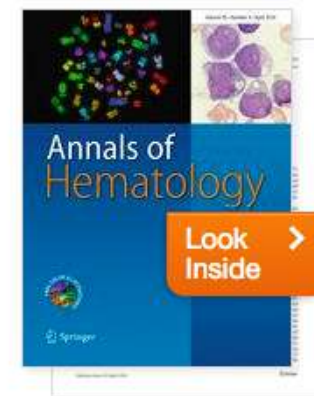
Réponse pas très longue (3 mois)  
30 to 70% des lymphomes NK/T CD30 +

Letter To The Editor  
Annals of Hematology  
pp 1-3

First online: 02 March 2016

## Complete remission of refractory disseminated NK/T cell lymphoma with brentuximab vedotin and bendamustine

Li-Mei Poon, Yok-Lam Kwong 





***Cell Medica***

## **CITADEL**

**Cellular Immunotherapy Treatment Antigen-Directed for EBV Lymphoma**

## **CLINICAL STUDY PROTOCOL**

**A PHASE 2 OPEN LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY OF AUTOLOGOUS EBV-SPECIFIC T-CELLS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AGGRESSIVE EXTRANODAL NK/T CELL LYMPHOMA (ENKTCL)**

# ANTI-PD1

## LYMPHOID NEOPLASIA

### PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase

Yok-Lam Kwong,<sup>1</sup> Thomas S. Y. Chan,<sup>1</sup> Daryl Tan,<sup>2,3</sup> Seok Jin Kim,<sup>4</sup> Li-Mei Poon,<sup>5</sup> Benjamin Mow,<sup>6</sup> Pek-Lan Khong,<sup>7</sup> Florence Loong,<sup>8</sup> Rex Au-Yeung,<sup>8</sup> Javed Iqbal,<sup>9</sup> Colin Phipps,<sup>2,3</sup> and Eric Tse<sup>1</sup>

BLOOD, 27 APRIL 2017 • VOLUME 129, NUMBER 17

Table 1. Seven patients with relapsed / refractory NK/T-cell lymphoma treated with pembrolizumab

Case	Sex /Age	On presentation			At relapse / refractory disease			
		Primary sites	Marrow	Stage	Sites	Marrow	Stage	HPS
1	M / 68	Skin of lower limbs, nasal cavities	Negative	IV	Calf skin	Negative	I	Nil
2	M / 49	Nasal cavities, lymph nodes, liver, spleen, bone	Negative	IV	Liver, spleen	Positive	IV	Yes
3	M / 38	Nasopharynx	Negative	I <sub>E</sub>	Nasopharynx, hard palate	Positive	IV	Yes
4	M / 50	Liver	Positive	IV	Liver	Positive	IV	Yes
5	M / 31	Nasal cavity, nasopharynx, masseter muscle, bone	Negative	IV	Nasal cavity, liver	Negative	IV	Yes
6	M / 35	Nasal cavity	Negative	I <sub>E</sub>	Lung, esophagus	Negative	IV	Nil
7	M / 51	Liver, spleen	Positive	IV	Liver	Positive	IV	Yes

Follow-up 6 mois (2-20)

5 pts en RC

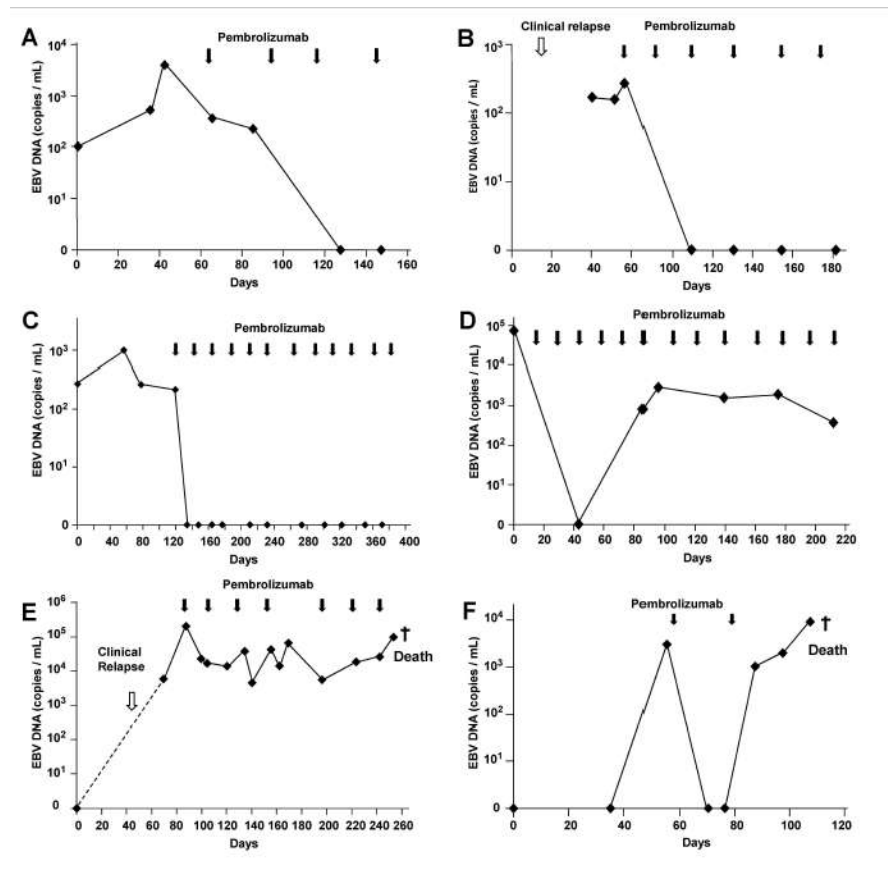
2 pts PR décédés (sepsis et hémorragie)

## LYMPHOID NEOPLASIA

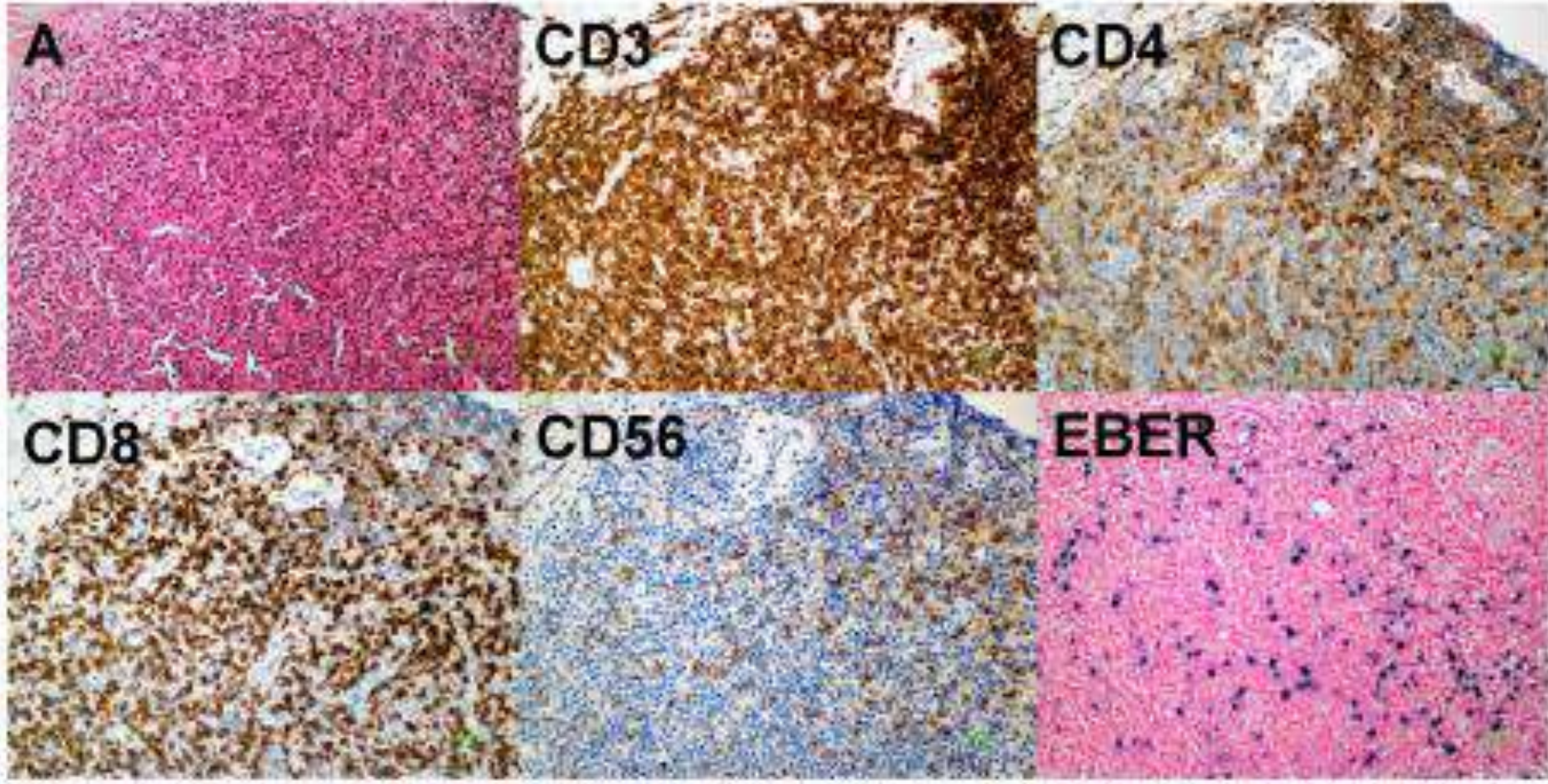
### PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase

Yok-Lam Kwong,<sup>1</sup> Thomas S. Y. Chan,<sup>1</sup> Daryl Tan,<sup>2,3</sup> Seok Jin Kim,<sup>4</sup> Li-Mei Poon,<sup>5</sup> Benjamin Mow,<sup>6</sup> Pek-Lan Khong,<sup>7</sup> Florence Loong,<sup>8</sup> Rex Au-Yeung,<sup>8</sup> Javed Iqbal,<sup>9</sup> Colin Phipps,<sup>2,3</sup> and Eric Tse<sup>1</sup>

BLOOD, 27 APRIL 2017 • VOLUME 129, NUMBER 17



# Infiltration tumorale par lympho T CD4 et CD8



RAPID COMMUNICATION

Open Access




## Activity of pembrolizumab in relapsed/ refractory NK/T-cell lymphoma

Xin Li<sup>1</sup>, Yasong Cheng<sup>1</sup>, Mingzhi Zhang<sup>1\*</sup>, Jiaqin Yan<sup>1</sup>, Ling Li<sup>1</sup>, Xiaorui Fu<sup>1</sup>, Xudong Zhang<sup>1</sup>, Yu Chang<sup>1</sup>, Zhenchang Sun<sup>1</sup>, Hui Yu<sup>1</sup>, Lei Zhang<sup>1</sup>, Xinhua Wang<sup>1</sup>, Jingjing Wu<sup>1</sup>, Zhaoming Li<sup>1</sup>, Feifei Nan<sup>1</sup>, Li Tian<sup>1</sup>, Wencai Li<sup>2</sup> and Ken H. Young<sup>3</sup>

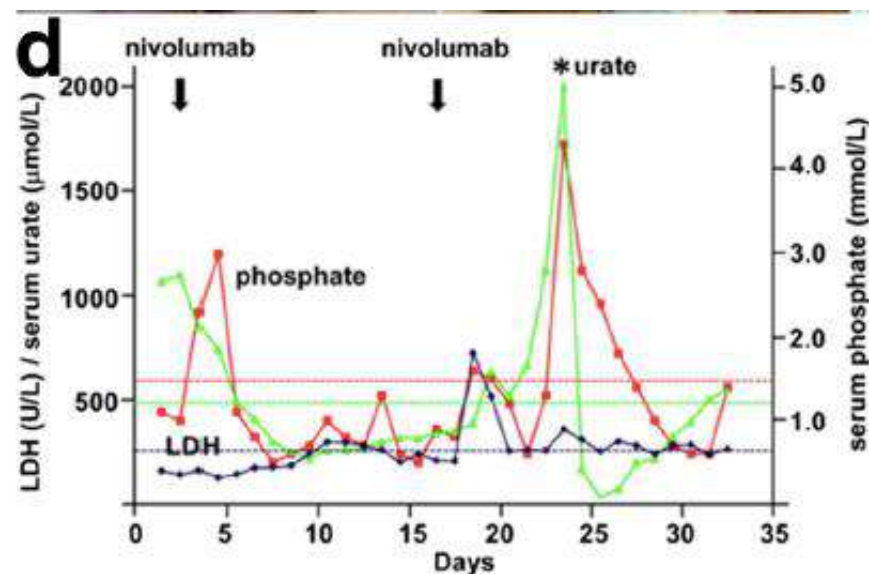
- 7 patients, au moins 2 lignes de TT antérieurs
- Pembrolizumab: 100 mg/3 semaines
- Après une médiane de 4 cycles (2-18) réponses chez 4/7
  - 2 RC
  - 2 RP
- Taux de réponse global: **57%**
- Pas vraiment relié à l'expression de PDL1



## PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety

Thomas S. Y. Chan<sup>1</sup> · Jamilla Li<sup>1</sup> · Florence Loong<sup>2</sup> · Pek-Lan Khong<sup>3</sup> · Eric Tse<sup>1</sup> · Yok-Lam Kwong<sup>1</sup> 

- 3 patients, tous traités par un protocole avec aspa et en rechute
- Nivolumab: 40 mg/2 semaines

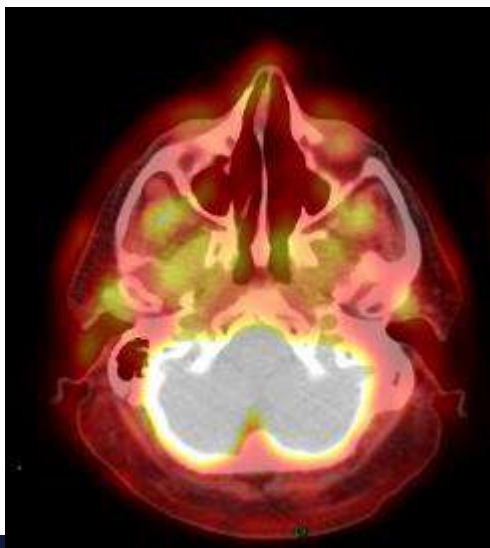
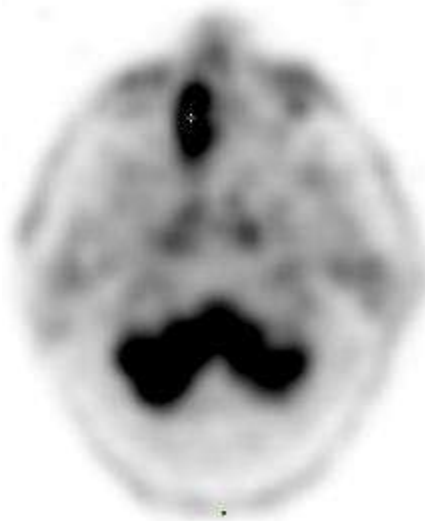
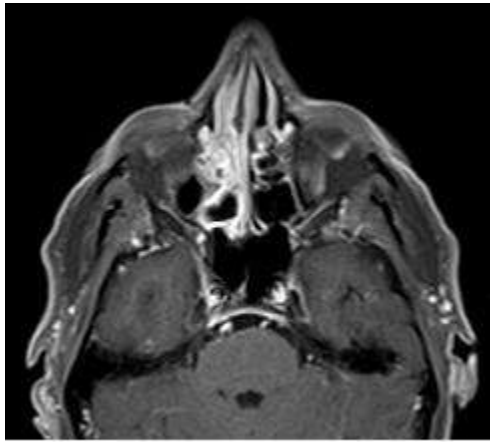


**Table 1** Three patients with relapsed NK/T cell lymphomas treated with low-dose nivolumab (40 mg/dose)

Case	Sex/age	Stage	Previous Rx	Time	ECOG	Sites involved at relapse	Total dose	AE	Response	Outcome
1	M/59	IV	SIMPLE (4)	1 m	3	Cerebellum, dorsal midbrain, skin, marrow	80 mg	Nil	Clinical: PR; radiological: SD	Died of infection
2	M/43	II	SMILE (6)	42 m	0	Jejunum, mesenteric lymph nodes	360 mg	Nil	Radiological: CR	Continuous CR
3	F/80	IV	SIMPLE (6)	3 m	4	Skin, lymph nodes, liver, spleen, marrow	80 mg	TLS, CRS	Pathological: CR	Died of infection

# Anti-PD1 en France : 21 patients traités

- Protocole AcSé: 14 patients , 8 évalués: 2 RC et 3 RP



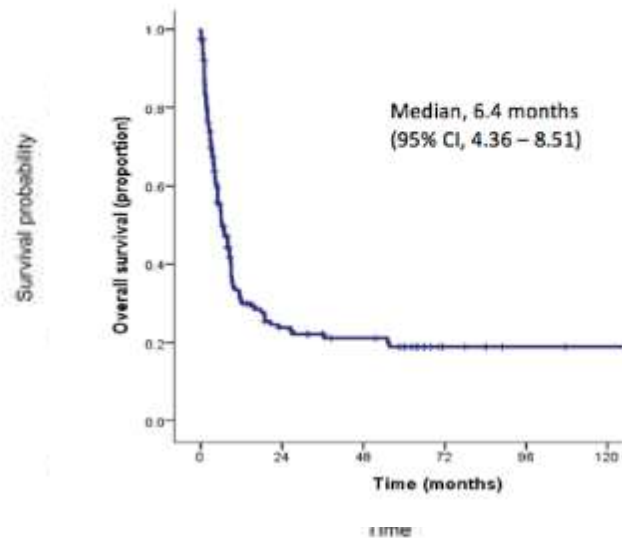


# PD-1 blockade in a French series of 13 relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma patients

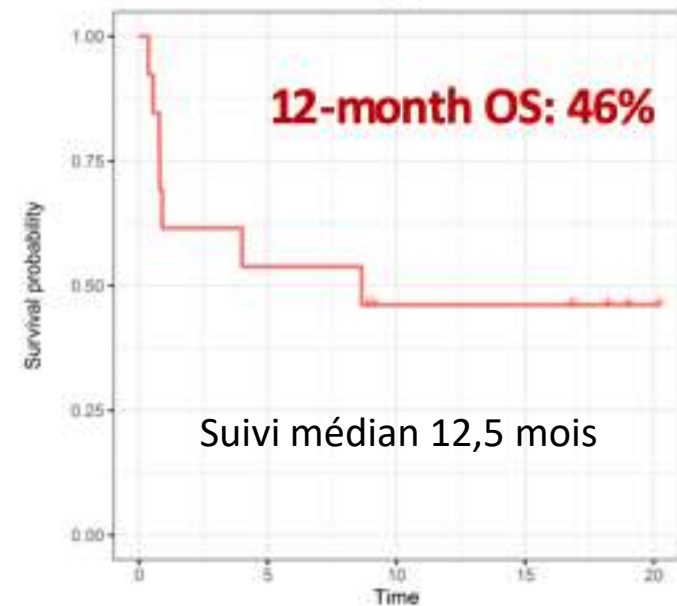
L. Couronné<sup>1</sup>, S. Chaubard<sup>2</sup>, J. Bruneau<sup>3</sup>, C. Laurent<sup>4</sup>, J. Rossignol<sup>5</sup>, F. Suarez<sup>5</sup>, A. Moignet Autrel<sup>6</sup>, A. Clavert<sup>7</sup>, R. Duléry<sup>8</sup>, M. Alexis<sup>9</sup>; F. Lemonnier<sup>10</sup>, R. Noël<sup>11</sup>, S. Tardy<sup>12</sup>, P. Gaulard<sup>13</sup>, V. Fataccioli<sup>13</sup>, K. Kataoka<sup>14</sup>, H. Ghesquières<sup>15</sup>, G. Salles<sup>15</sup>, E. Bachy<sup>15</sup>, O. Hermine<sup>5</sup> and A. Jaccard<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> U1163, Imagine Institute, Paris, France, <sup>2</sup> Hematology Department, CHU Limoges, Limoges, France, <sup>3</sup> Pathology Department, Necker Hospital, AP-HP, Paris, France, <sup>4</sup> Bioinformatics department, CALYM-DSARC, Paris, France, <sup>5</sup> Hematology Department, Necker Hospital, AP-HP, Paris, France, <sup>6</sup> Hematology Department, CHU Rennes, Rennes, France, <sup>7</sup> Hematology Department, CHU Angers, Angers, France, <sup>8</sup> Hematology Department, Saint Antoine Hospital, AP-HP, Paris, France, <sup>9</sup> Hematology Department, CHR Orléans, Orléans, France, <sup>10</sup> Hematology Department, Henri-Mondor Hospital, AP-HP, Créteil, France, <sup>11</sup> Hematology Department, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France, <sup>12</sup> Hematology Department, Centre Hospitalier Anancy Genevois, Metz, France, <sup>13</sup> U955, Pathology Department, Henri-Mondor Hospital, AP-HP, Créteil, France, <sup>14</sup> Department of pathology and tumor biology, Kyoto University, Kyoto, Japan, <sup>15</sup> Hematology Department, CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite, France.

## B. Overall survival



## OS



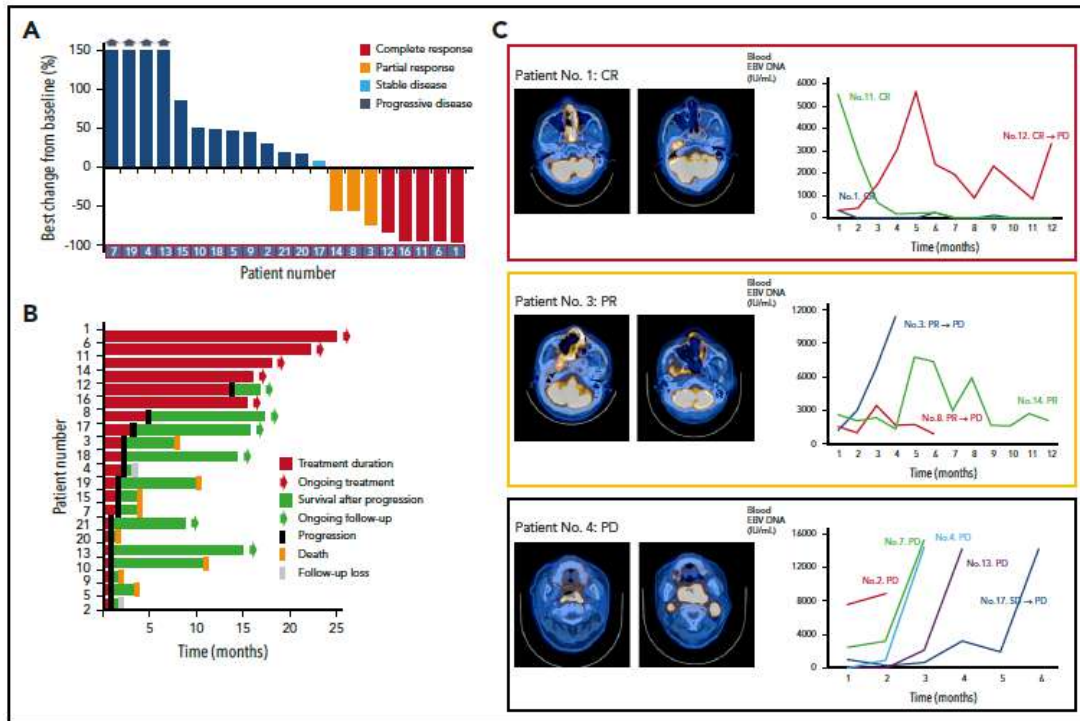
Annals of Oncology 28: 2199–2205, 2017

# Avelumab for the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma: an open-label phase 2 study

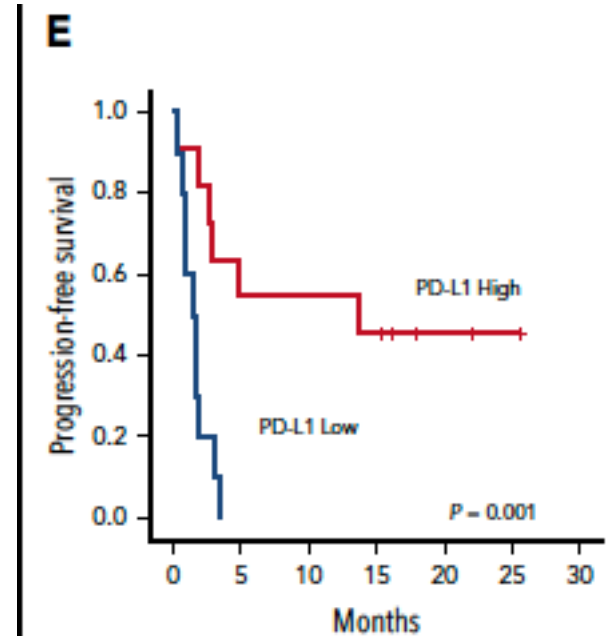
Seok Jin Kim,<sup>1,2</sup> Jing Quan Lim,<sup>3,4</sup> Yurike Laurensia,<sup>3</sup> Junhun Cho,<sup>5</sup> Sang Eun Yoon,<sup>1</sup> Ji Young Lee,<sup>2</sup> Kyung Ju Ryu,<sup>6</sup> Young Hyeoh Ko,<sup>5</sup> Youngil Koh,<sup>7</sup> Duck Cho,<sup>8</sup> Soon Thye Lim,<sup>9,10</sup> Marie Beck Enemark,<sup>11</sup> Francesco D'Amore,<sup>11</sup> Mette Bjerre,<sup>12</sup> Choon Kiat Ong,<sup>3,4,13</sup> and Won Seog Kim<sup>1,2</sup>

- Avelumab showed single-agent activity in a subset of patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma.
- The assessment of PD-L1 expression and immune subtyping could help to identify responders to avelumab.

The CR rate was 24% (5 of 21), and the overall response rate was 38% (8 of 21).



**Figure 1. Treatment outcome of avelumab in relapsed or refractory ENKTL.** (A) Waterfall plot of 21 patients. (B) Swimmer plot according to treatment duration and survival. (C) Representative images of patients showing complete and partial response and progression and the serial changes of EBV DNA titer in whole blood.

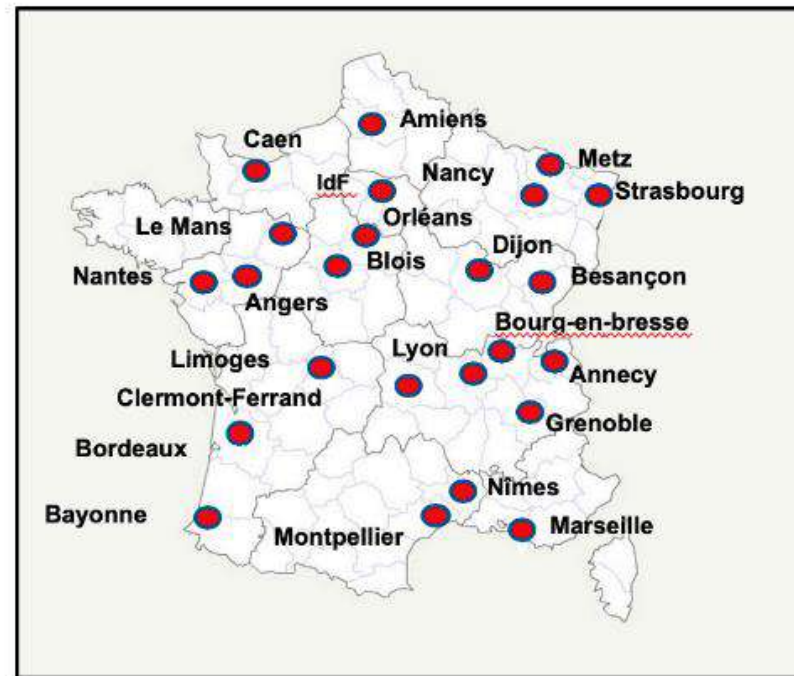


# Quels protocoles futurs

- Place du methotrexate ? Probablement importante si CNS-PINK élevé.
- Peg-aspa pour tous les patients avec irradiation concomitante ?
- Plus de cycles pour les patients avec une maladie localisée
  - Peg-aspa irradiation et ensuite 4 cycles de Gemcitabine + peg-aspa
- Plus d'aspa et de gemcitabine pour les patients avec une maladie disséminée
  - gemcitabine + peg-aspa à J14 de chaque cycle
- ASCT avec une TBI (ou Busulfan ?) dans le conditionnement
- Anti-PD1 en première ligne ?
- Anti-PD1 + daratumumab en première ligne?
- HDAC + gancyclovir en rechute ?

# Remerciements

- Sammara Chaubard à Limoges
- Olivier Hermine et Lucille Couronné à Necker
- LYSA et groupe Tenomic
- Tous les centres participants



Belgique: Bruxelles, Liège  
Suisse: Lausanne  
Papeete