

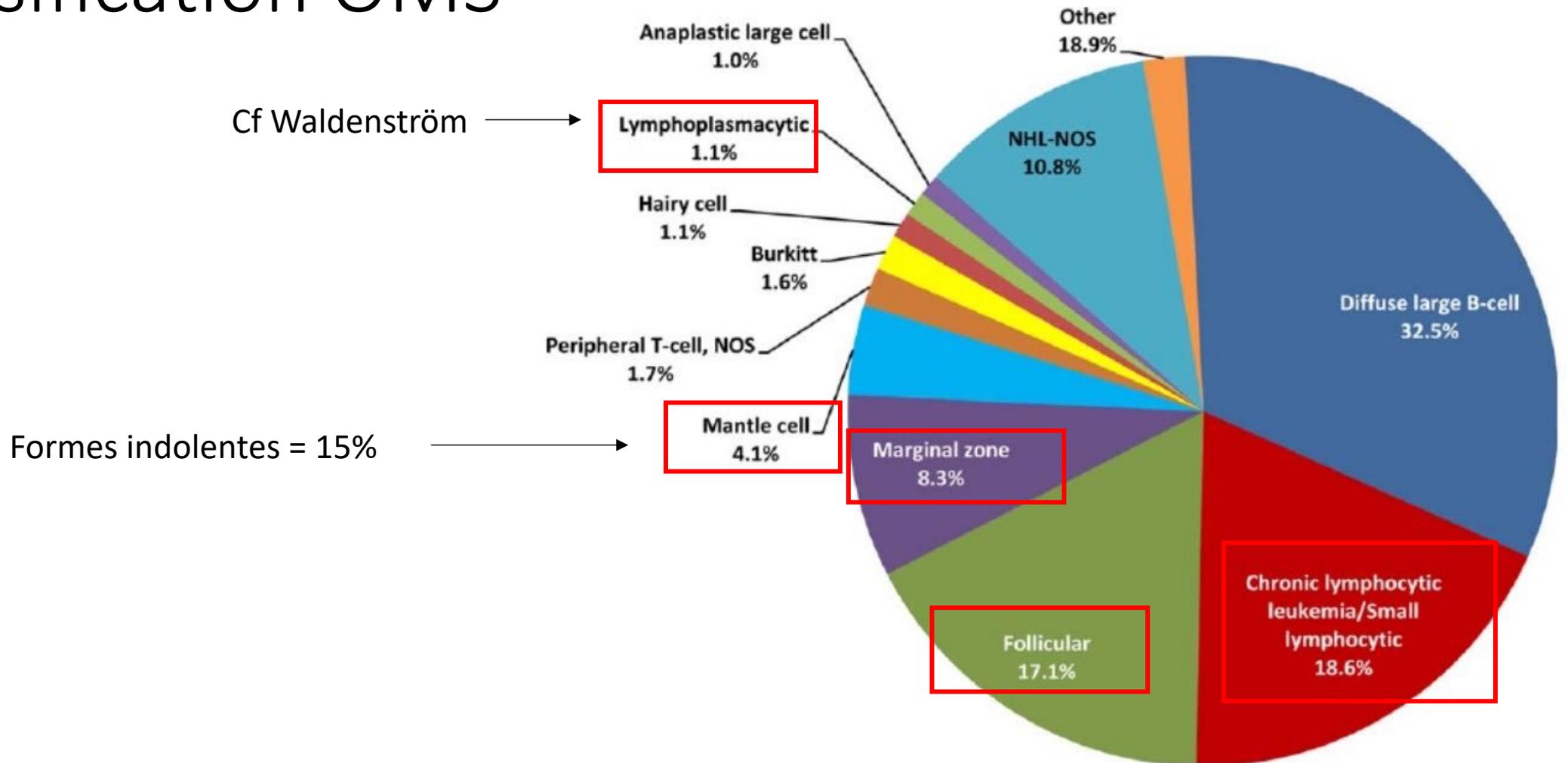
Lymphomes non Hodgkiniens indolents

Hannah MOATTI

Onco-hématologie, hôpital St Louis

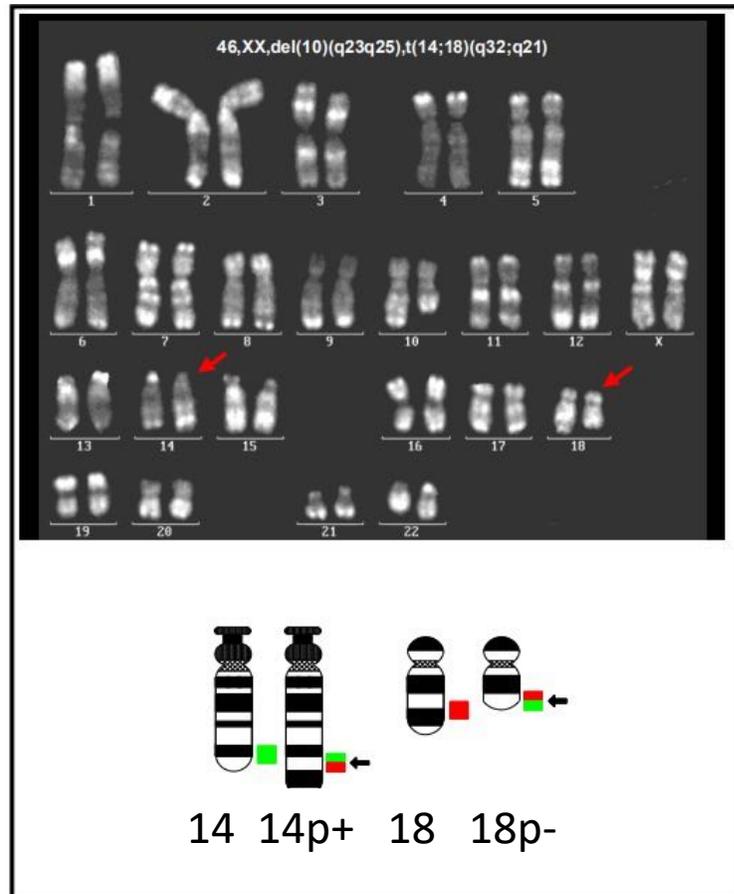
Cours DES phase socle - 26 janvier 2021

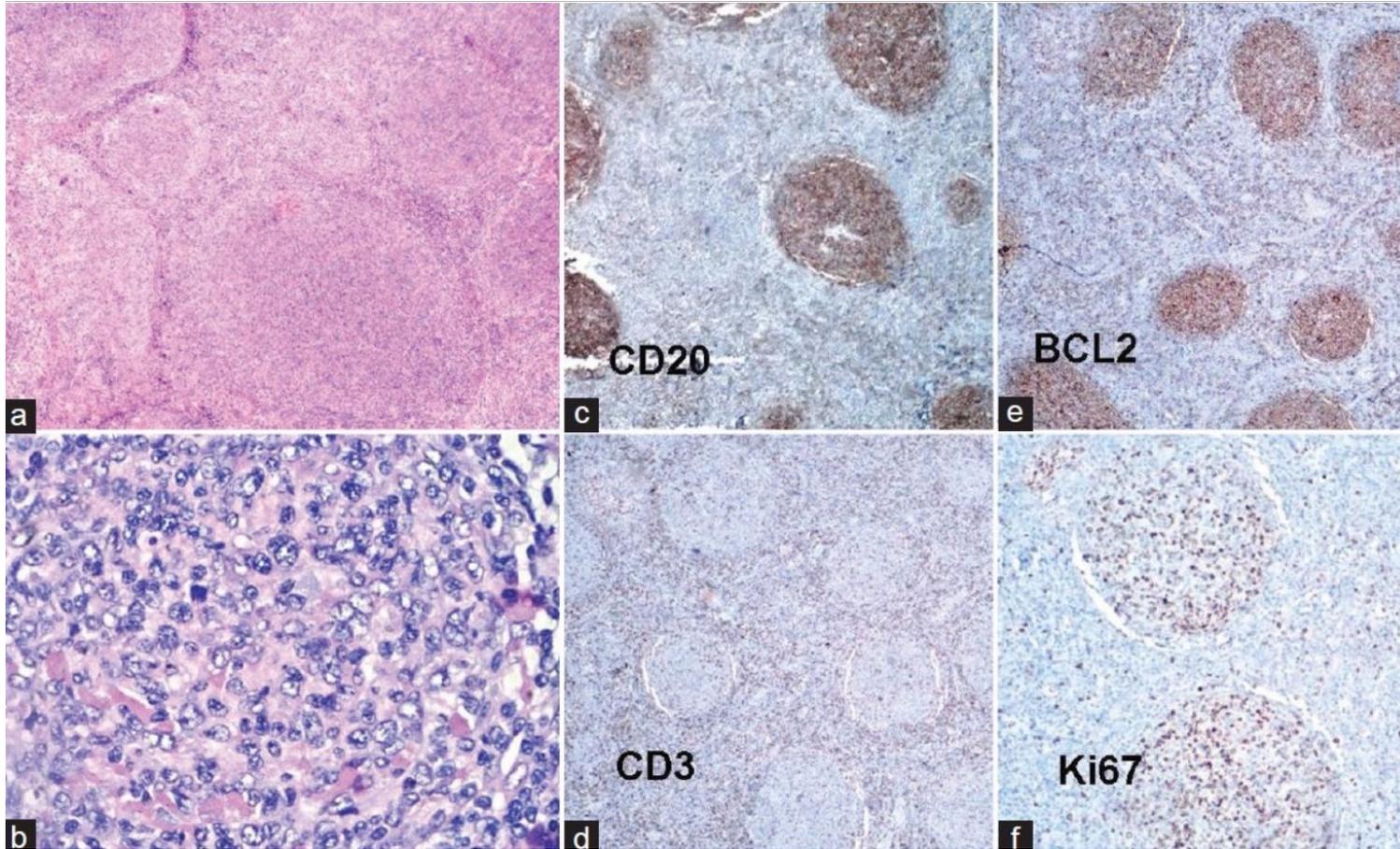
Classification OMS



Lymphome folliculaire

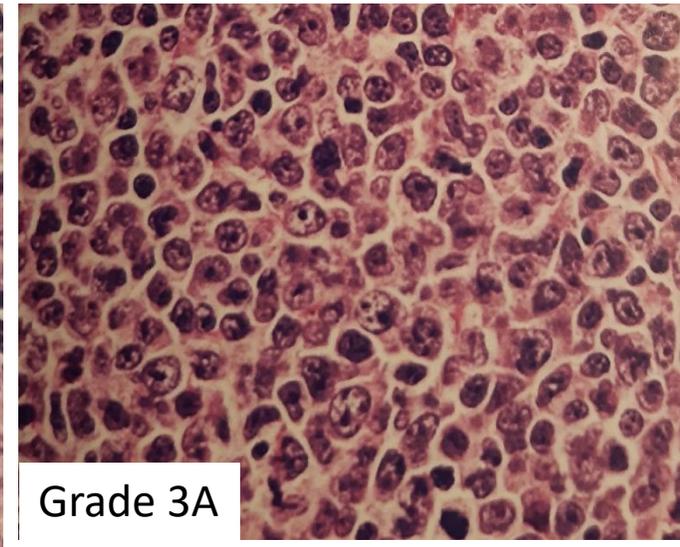
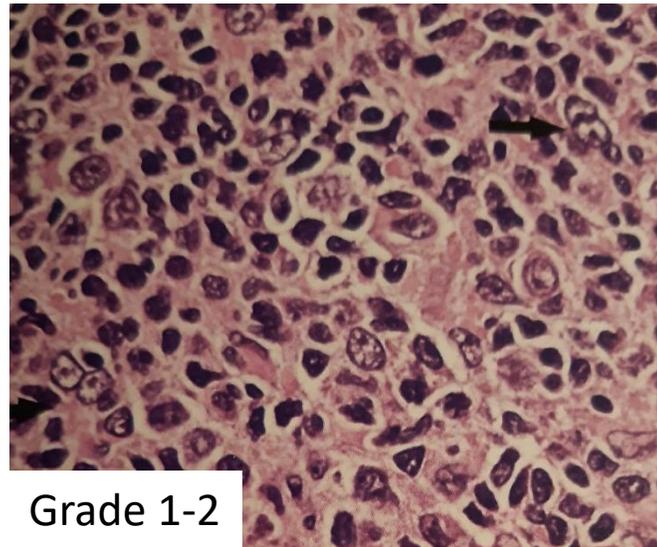
Lymphome folliculaire



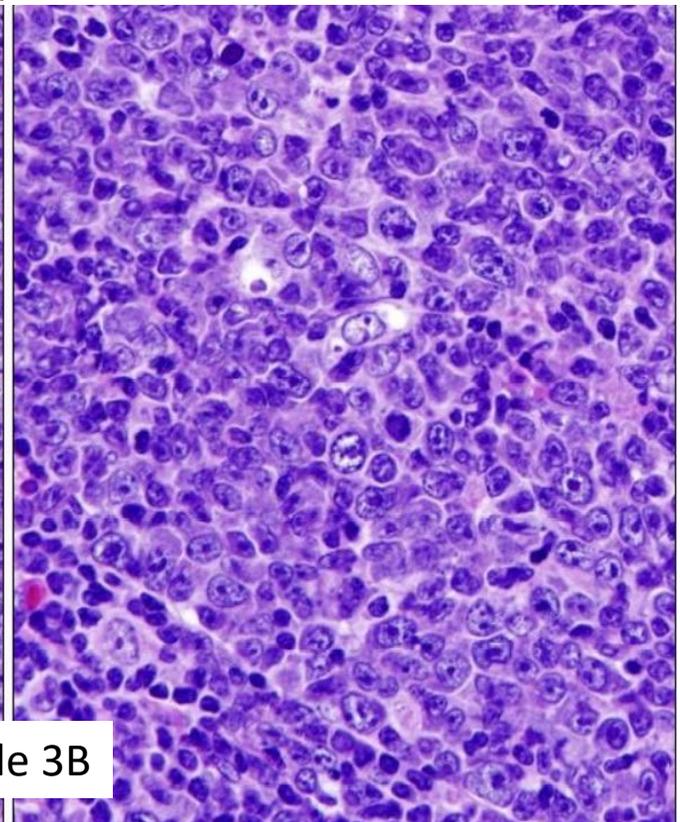
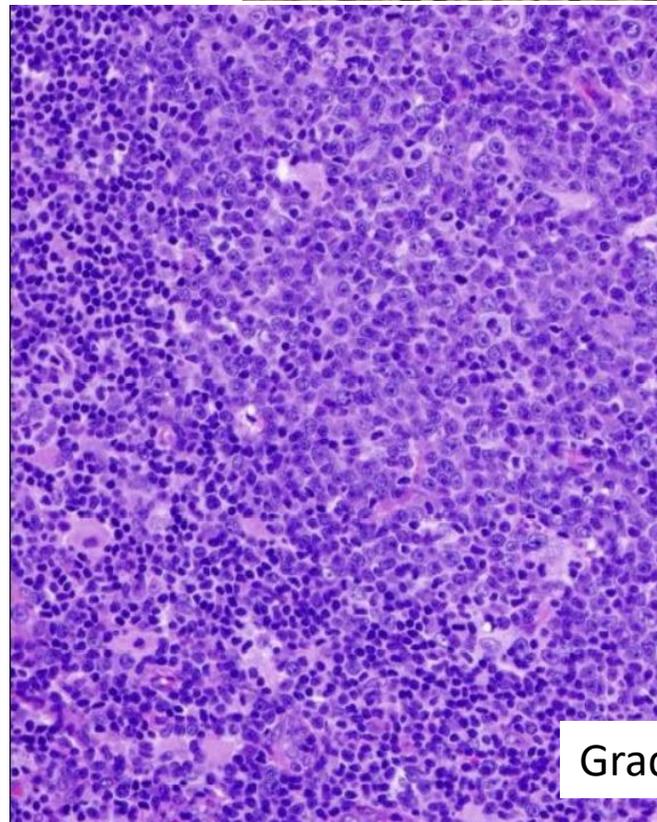


- CD5-, CD10+, BCL6+
- t(14;18) > 90%

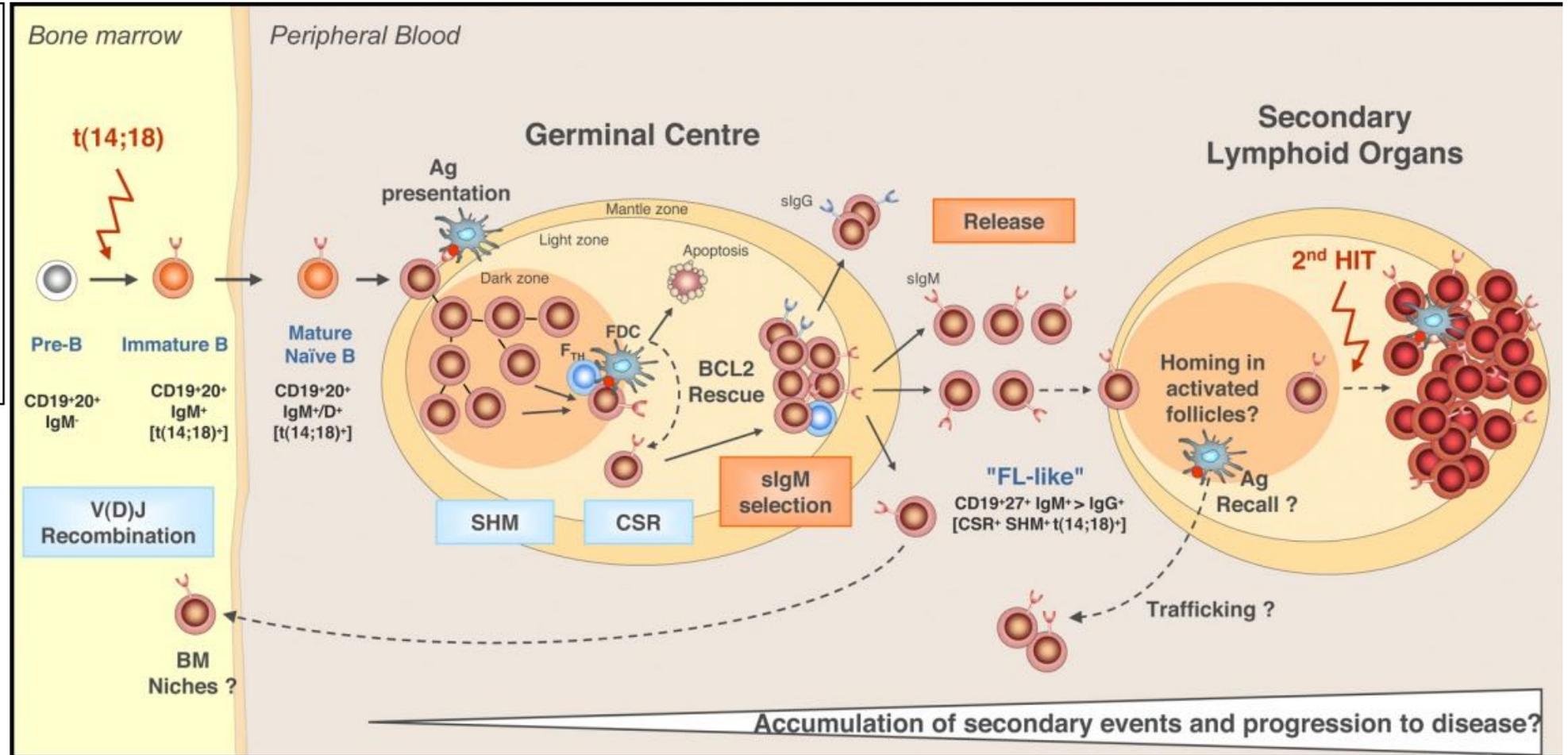
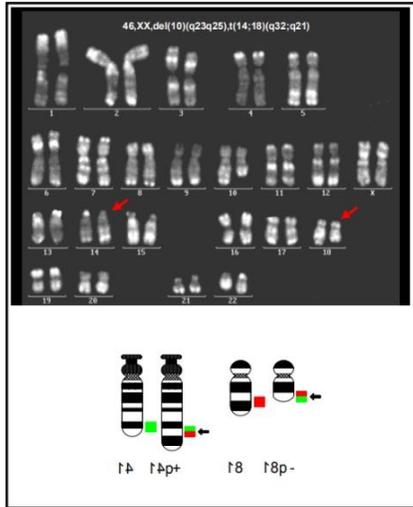
- **Grade 1-2** (à ne pas dissocier) :
< 15 centroblastes / champ
(x40)



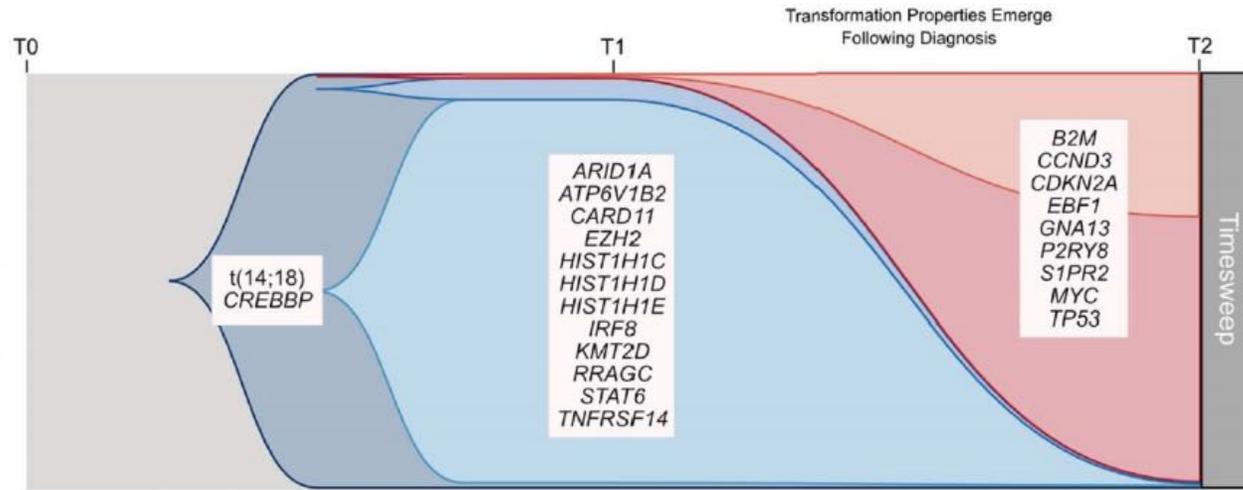
- **Grade 3A** : > 15 centroblastes
par champ, non cohésifs
- **Grade 3B** : plages cohésives de
grandes cellules = **DLBCL en
pratique**



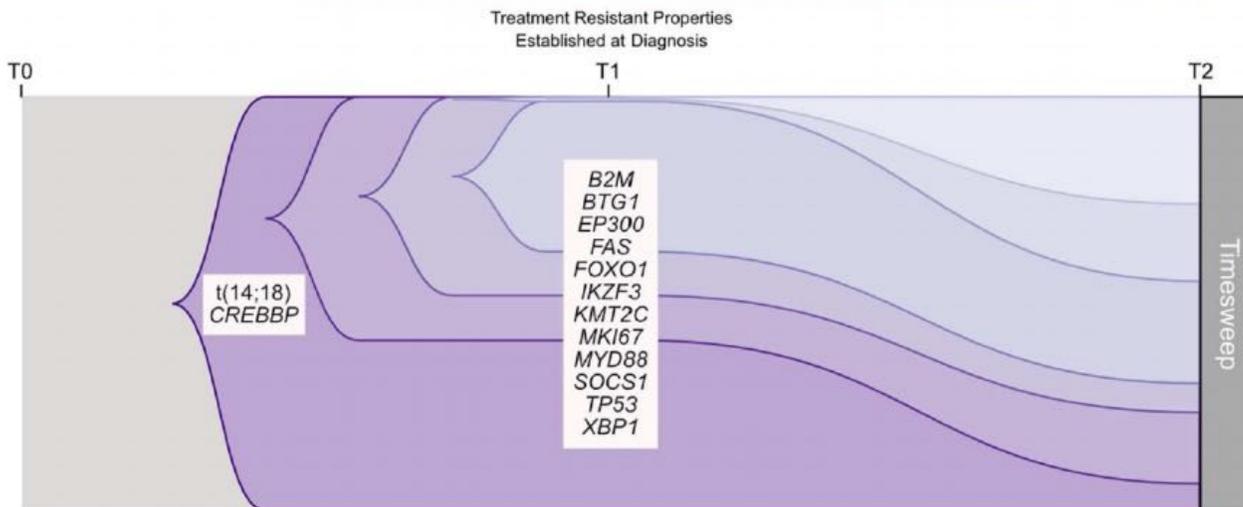
Lymphome folliculaire



Evolution clonale : progression / transformation



Transformation



Progression under treatment

Evolution / transformation

- Environ 3% par an...
- **DLBCL en général de type GC ++** dont double-hit (MYC et BCL2 ou BCL6)
- Hodgkin classique
- Lymphome/leucémie aiguë lymphoblastique

Présentation clinique

- 20% des LNH de l'adulte, 70% des indolents
- Le + souvent : adénopathie asymptomatique
- 70% envahissement médullaire associé
- Bilan au diagnostic : TDM TAP
- TEP si ttt envisagé ou signes B / LDH élevées

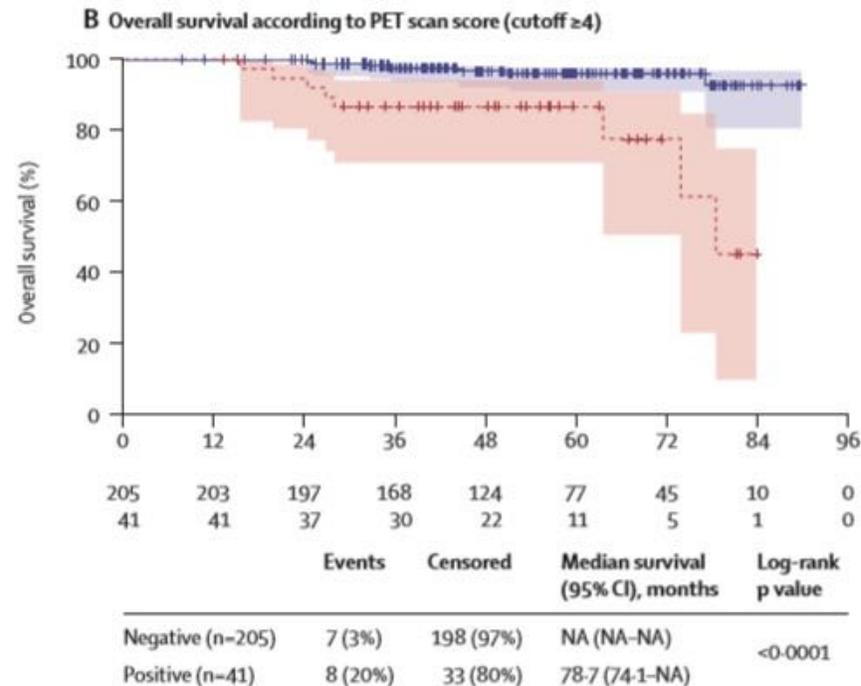
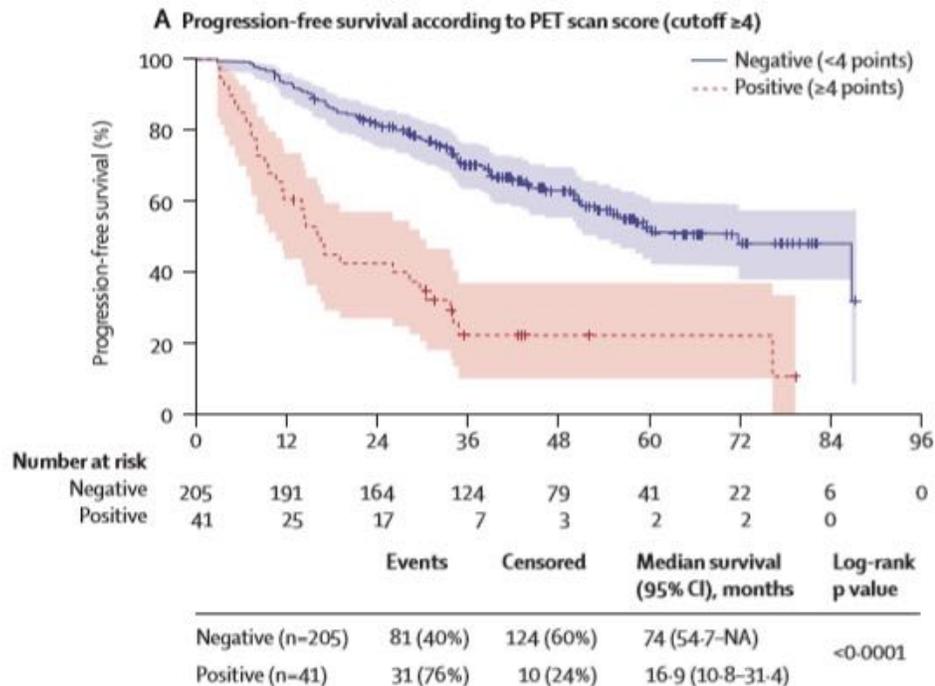
- Sous-type particulier : duodenal-type → peu d'anomalies cytogénétiques, évolution locale ++ (Schmatz et al, JCO 2011)

Place de la TEP TDM

- Au diagnostic : meilleure stadification, SUVmax prédictif de transformation ? Seuil de SUV non déterminé, autour de >14...

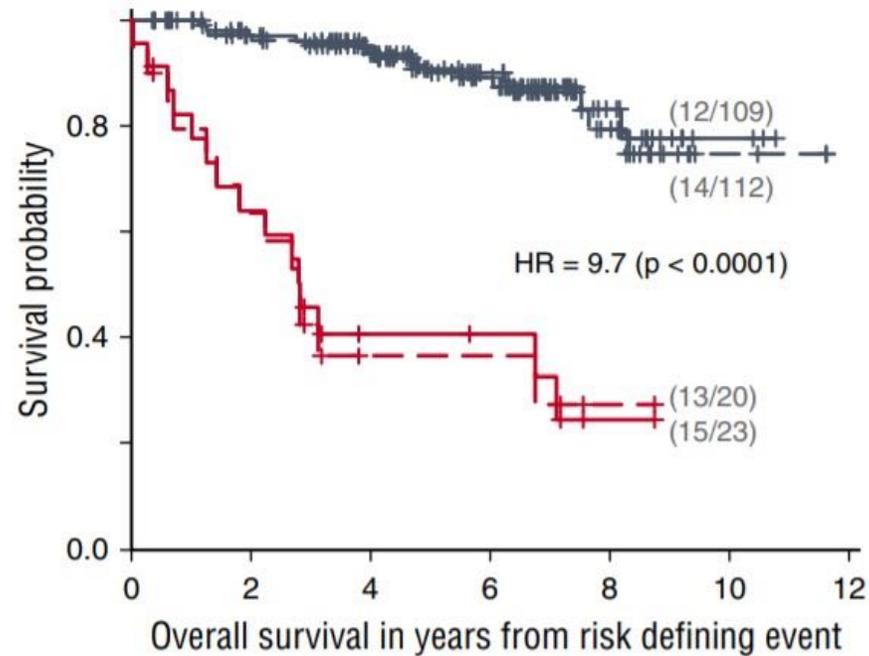
(Wondergem et al, J Nucl Med 2015 ; Bodet-Milin Haematologica 2008)

- TEP de fin de traitement : impact pronostique significatif (PFS et OS)



En parlant de pronostic... définition de la POD 24

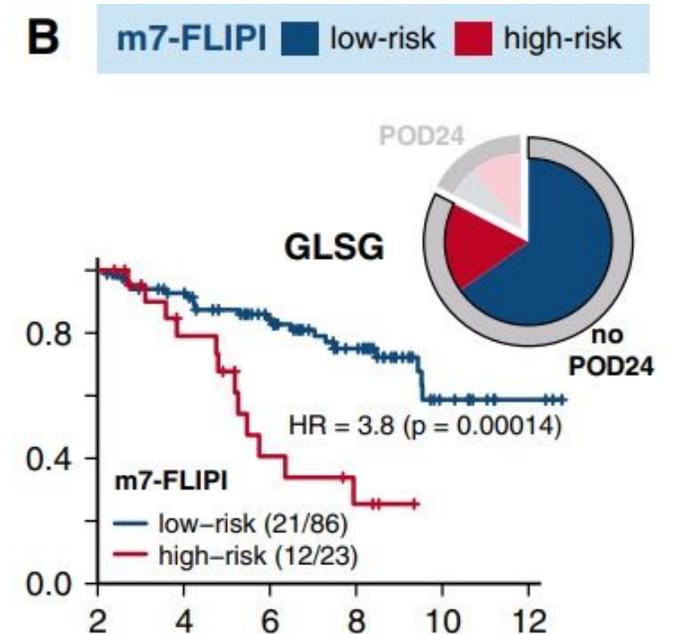
- 20% rechutent < 2 ans après 1^{ère} ligne → POD24 = diminution significative de l'OS



Mais...et en pré-thérapeutique ?

Variables	FLIPI	% de patients au diagnostic	Survie globale à 5 ans	Survie globale à 10 ans
Stade (I-II v III-IV)	Bas = 0-1	36 %	91 %	71 %
Âge (≤ 60 ans v > 60 ans)	Intermédiaire = 2	37 %	78 %	51 %
Aires ganglionnaires (≤ 4 v > 4)	Élevé = 3-4-5	27 %	52 %	35 %
LDH (\leq limite supérieure v $>$ limite supérieure)				
Hémoglobine (≥ 12 g/dL v < 12 g/dL)				

Variables	FLIPI2	% de patients au diagnostic	Survie sans progression à 3 ans	Survie sans progression à 5 ans
$\beta 2$ -microglobuline (\leq limite supérieure v $>$ limite supérieure)	Bas = 0	20 %	91 %	79 %
Âge (≤ 60 ans v > 60 ans)	Intermédiaire = 1-2	53 %	69 %	51 %
Diamètre maximal de l'adénomathie la plus volumineuse (≤ 6 cm v > 6 cm)	Élevé = 3-4-5	27 %	51 %	19 %
Envahissement médullaire (non v oui)				
Hémoglobine (≥ 12 g/dL v < 12 g/dL)				



- **m7-FLIPI** = FLIPI + ECOG > 1 + panel NGS 7 gènes (EP300, FOXO1, CARD11, MEF2B, CREBBP, ARID1A, EZH2)
- Prédiction POD-24 ? \rightarrow Sp=80%, Se=60%
- FDR indépendant au sein des non-POD24

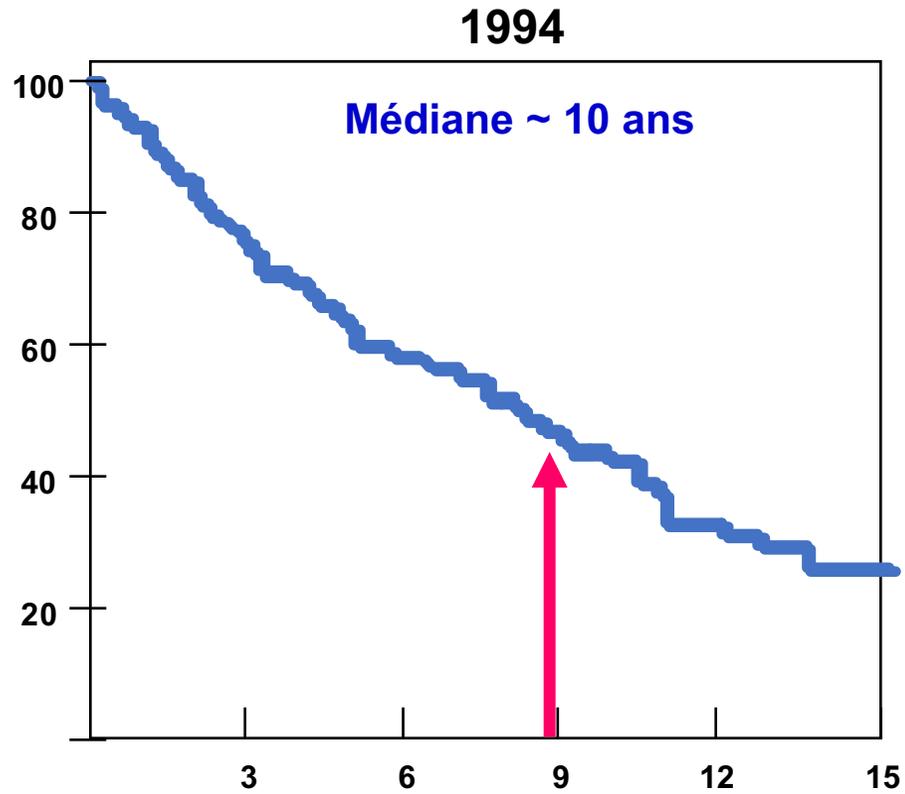
Solal-Celigny et al, Blood 2004; Federico et al, JCO 2009; Pastore et al, Lancet Oncol 2015; Jurinovic et al. Blood 2016

En pratique...

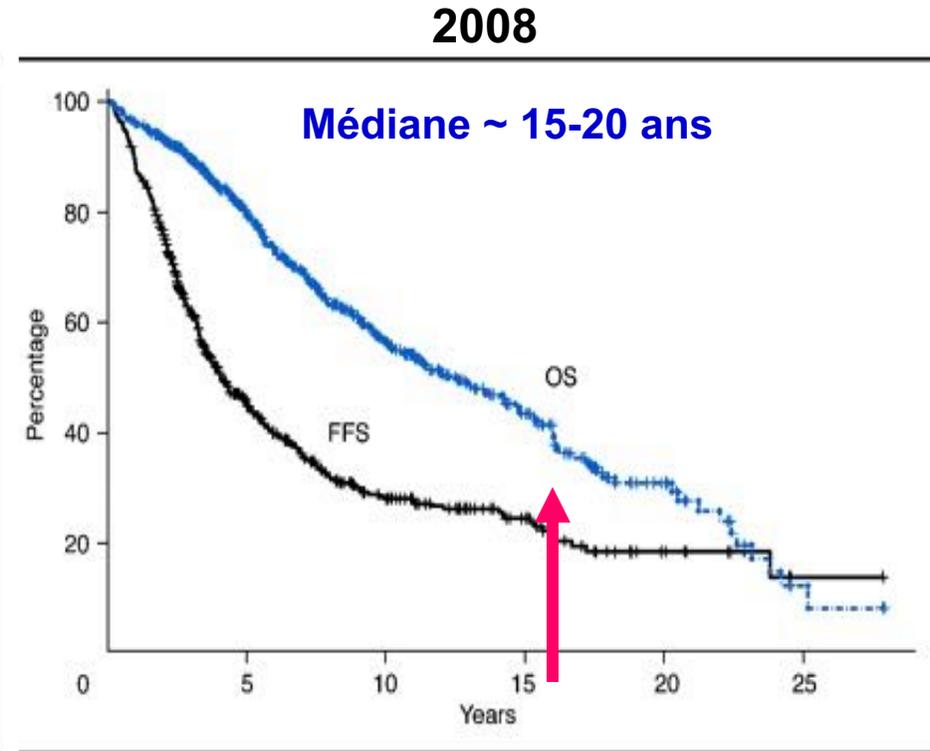
➤ Critères de forte masse tumorale

- **Tumeur profonde > 7 cm**
- **3 ggs dans 3 aires distinctes, \geq 3cm**
- **SMG symptomatique**
- **Compression d'organe**
- **Ascite ou épanchement pleural**

Amélioration de la Survie globale



Rohatiner et al, JCO, 1994,12: 1177-84



Diu Q et al, JCO, 2008, 10: 1582-1589

FL avec une faible masse tumorale disséminée – Surveillance

Ère de la chimiothérapie avant 2002

GELF-86 trial (Brice P et al 1997, J Clin Oncol) :

W&W *versus chlorambucil versus Interferon* ; 193 pts

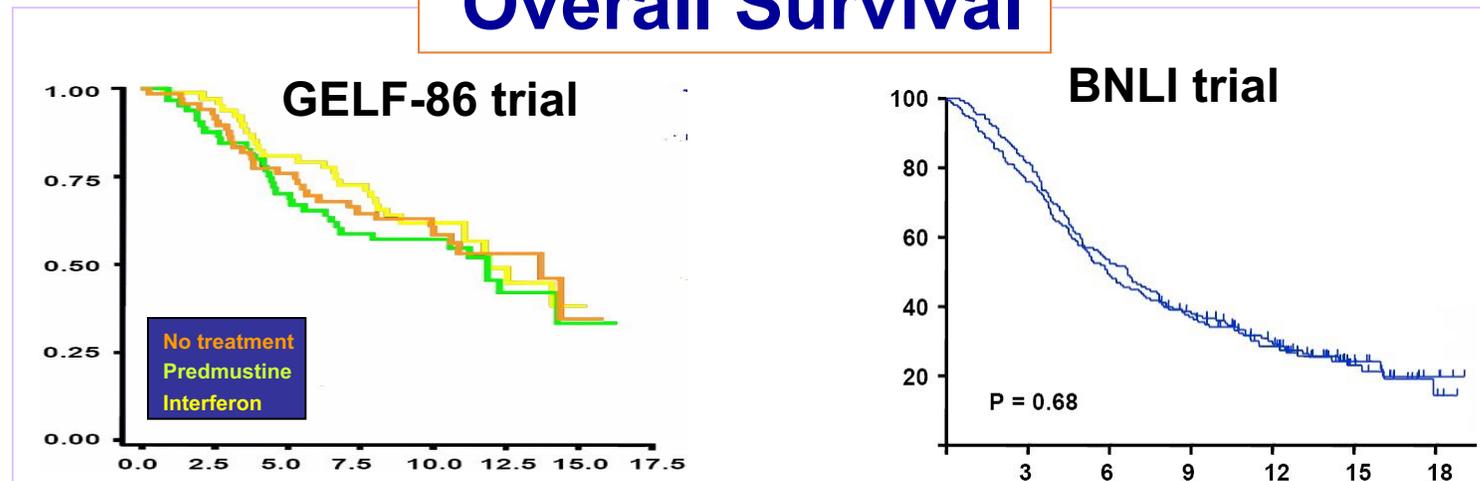
NCI trial (Young RC et al. 1998, Sem Hematol)

W&W *versus ProMace-MOPP* ; 89 pts

BNLI trial (Ardeshna K. et al. 2003, Lancet)

W&W *versus chlorambucil* ; 309 pts, median f-up of 16 years

Overall Survival



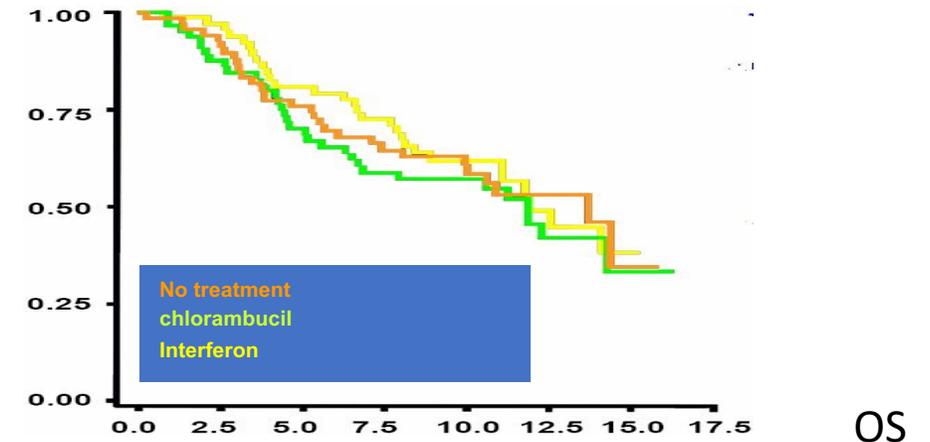
Faible masse localisée (stade I ou II non bulky) = 10-15%

- Abstention et surveillance
- RT 24Gy (67% RC, PFS 10 ans = 40 à 50%) / parfois 2 x2 Gys
- Rituximab 375mg/m² 4 injections hebdomadaires puis 4 injections / 2mois (PFS médiane 36 mois vs 16 sans entretien)

Ghielmini Blood 2004
McNamara BJH 2012
Kahl BS, JCO 2014

Faible masse disséminée

- Abstention et surveillance



- Rituximab 375mg/m² 4 injections hebdomadaires puis 4 injections / 2mois

GELF-86 trial (Brice P et al 1997, J Clin Oncol)
NCI trial (Young RC et al. 1998, Sem Hematol)
BNLI trial (Ardeschna K. et al. 2003, Lancet)

FL avec une forte masse

→ Association **R-Chimiothérapie** en première ligne

Bénéfice par rapport à chimiothérapie seule

Study name and author	Deaths		Overall survival (%)		P
	Control	Rituximab	Control	Rituximab	
M3902; Marcus <i>et al.</i> ^{1,2}	35/159	23/162	85	89	✓
GLSG; Hiddemann <i>et al.</i> ^{3,4}	27/272	13/285	90	95	✓
M39023; Herold <i>et al.</i> ⁵	24/96	12/105	75	89	✓
FL2000; Salles <i>et al.</i> ⁶	30/183	15/175	86	91	✓

1. Marcus R, *et al. Blood* 2005; **105**:1417–1423.

2. Solal-Celigny P, *et al. Blood* 2005; **106**:Abstract 350.

3. Hiddemann W, *et al. Blood* 2005; **106**:3725-3732.

4. Hiddemann W, *et al. Blood* 2004; **104**:Abstract 161.

5. Herold M, *et al. Blood* 2004; **104**:Abstract 584.

6. Salles G, *et al. Blood* 2004; **104**:Abstract 160.

Forte masse : choix 1^{ère} ligne

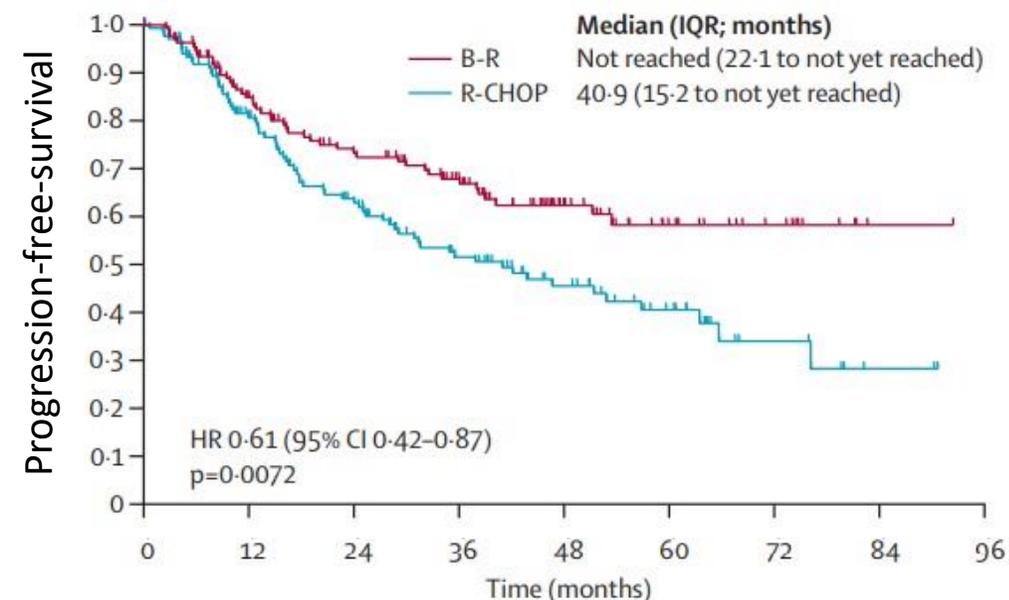
Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial

Mathias J Rummel, Norbert Niederle, Georg Maschmeyer, G Andre Banat, Ulrich von Grünhagen, Christoph Losem, Dorothea Kofahl-Krause, Gerhard Heil, Manfred Welslau, Christina Balsler, Ulrich Kaiser, Eckhart Weidmann, Heinz Dürk, Harald Ballo, Martina Stauch, Fritz Roller, Juergen Barth, Dieter Hoelzer, Axel Hinke, Wolfram Brugger, on behalf of the Study group indolent Lymphomas (StiL)

(Lancet 2013)

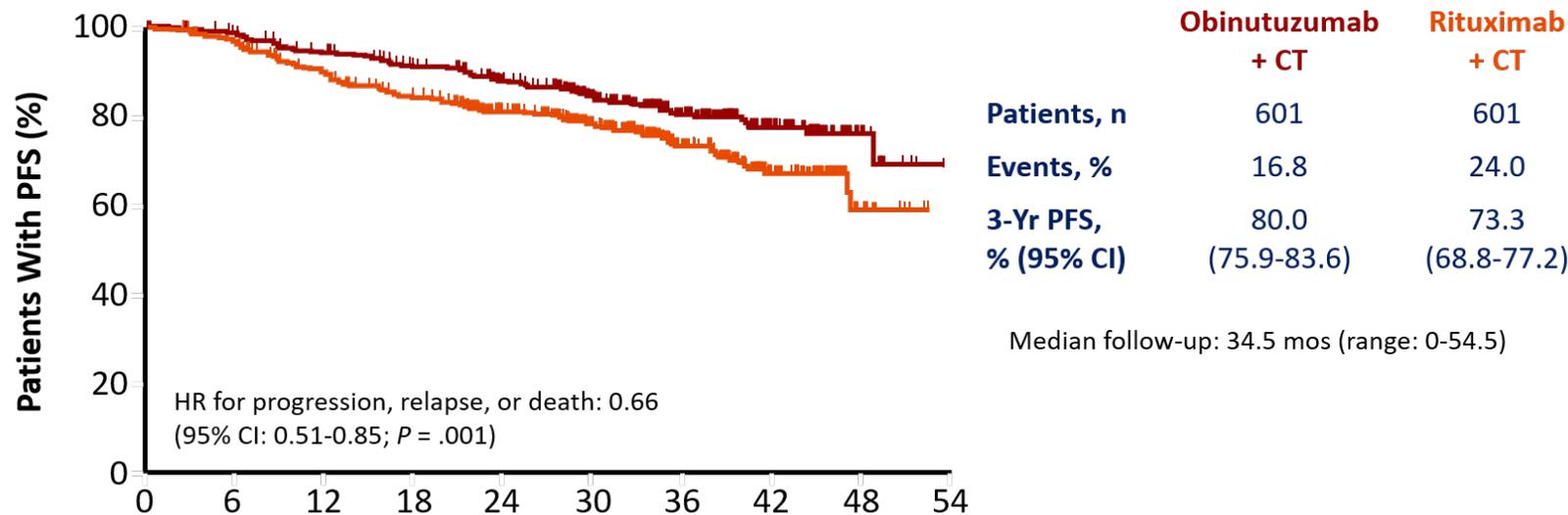
→ 280 patients randomisés RCHOP vs R-bendamustine (90mg/m² J1-J2)

ORR>90%



Autres options de 1^{ère} ligne

- Ritux + lenalidomide (R2) : essai RELEVANCE (pas d'AMM en 2020)
- Place de l'obinutuzumab : essai GALLIUM



→ Pas de différence
significative ni en PFS ni
en OS

Morshhauser, *NEJM* 2018
Trotman, *Lancet Oncol* 2014
Hiddemann W, et al. *Blood* 2005
BRIGHT study : Flinn et al, *Blood* 2016
Marcus et al. *NEJM* 2017

- En pratique : **R-CHOP** / R-Bendamustine / R-CVP

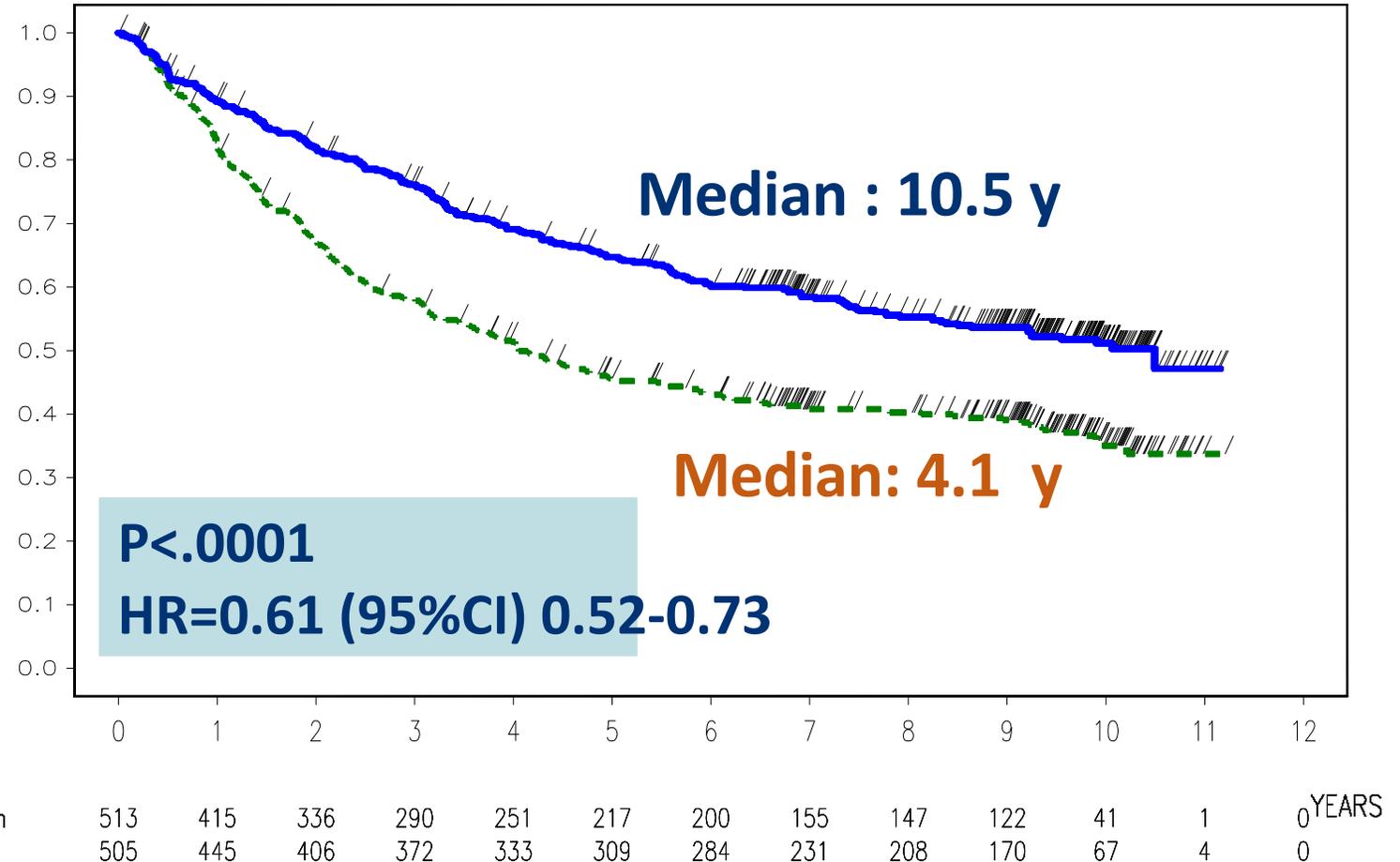
- Importance de la réévaluation : TDM TAP à 4 cures, **TEP-TDM de fin de traitement**

Maintenance

- **Rituximab en entretien après R-chimio**

→ Essai PRIMA : PFS à 10 ans →

Pas de différence en OS (autour de 80%)

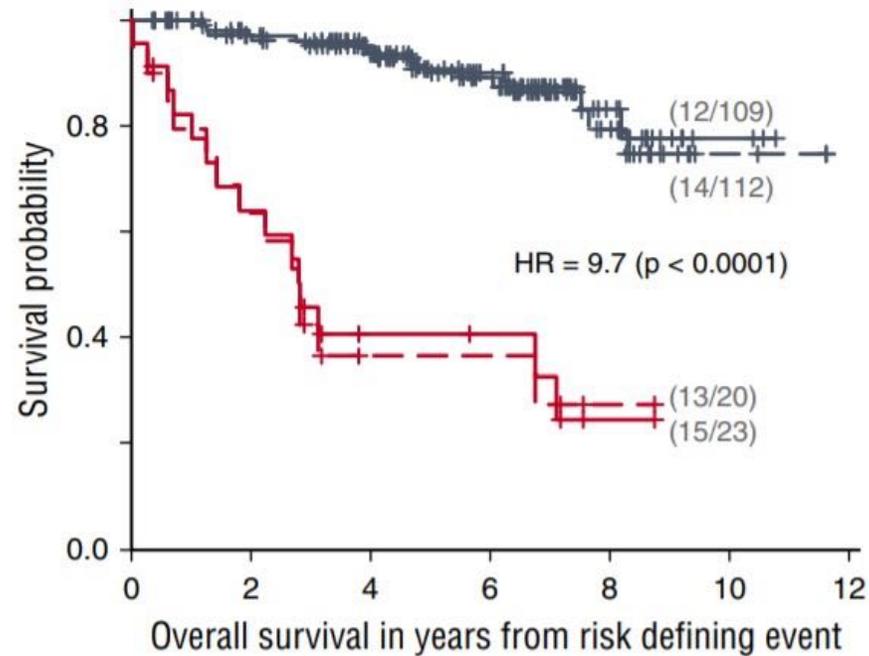


Bachy et al. JCO 2019

→ En pratique : 375mg/m² en sous-cutané tous les 2 mois pendant 2 ans

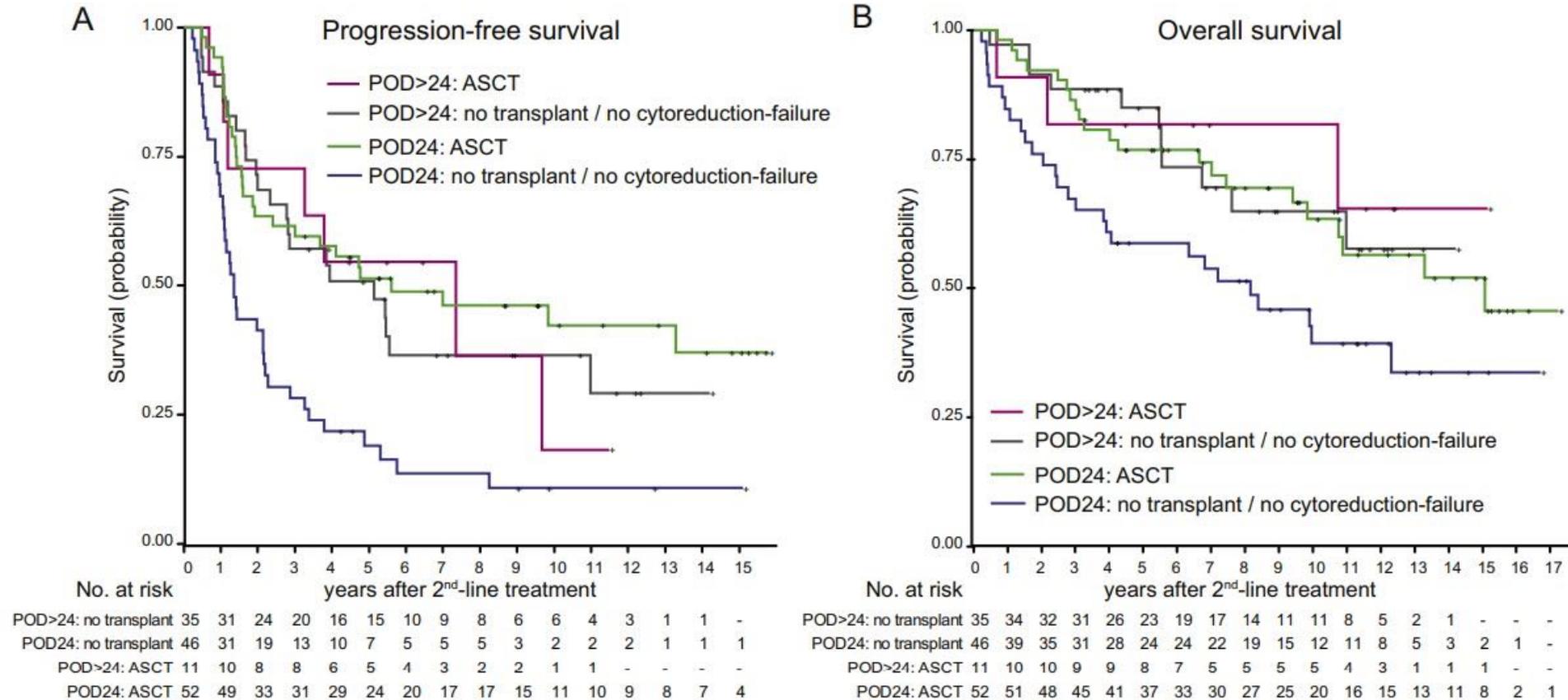
Rechute

- 20% rechutent < 2 ans après 1^{ère} ligne → POD24 = diminution significative de l'OS



R/R

- **Chimiothérapie intensive avec autogreffe de CSP notamment pour les POD24**



- **D'autres stratégies peuvent être proposées :**
 - rituximab seul
 - obinutuzumab + lenalidomide (GALEN), R2 (AUGMENT)
 - obinutuzumab + bendamustine (GADOLIN)
 - idelalisib (AMM en 2014)
 - venetoclax (CONTRALTO)

Sehn, Lancet 2016

Leonard, JCO 2019

Morshhauser, Lancet 2019

Zinzani, Blood 2020

Essais en cours

- CAR-T cells :
 - ZUMA 5 (axi-cel) : 124 LF R/R → ORR 94%, RC 80%
 - ELARA : fermé aux inclusions, résultats en attente
- Ac bispécifiques anti-CD20 et CD3 (mosunetuzumab, glofitamab, epcoritamab...)
- Epi-RCHOP : phase Ib, tazemetostat + R-CHOP en 1^{ère} ligne

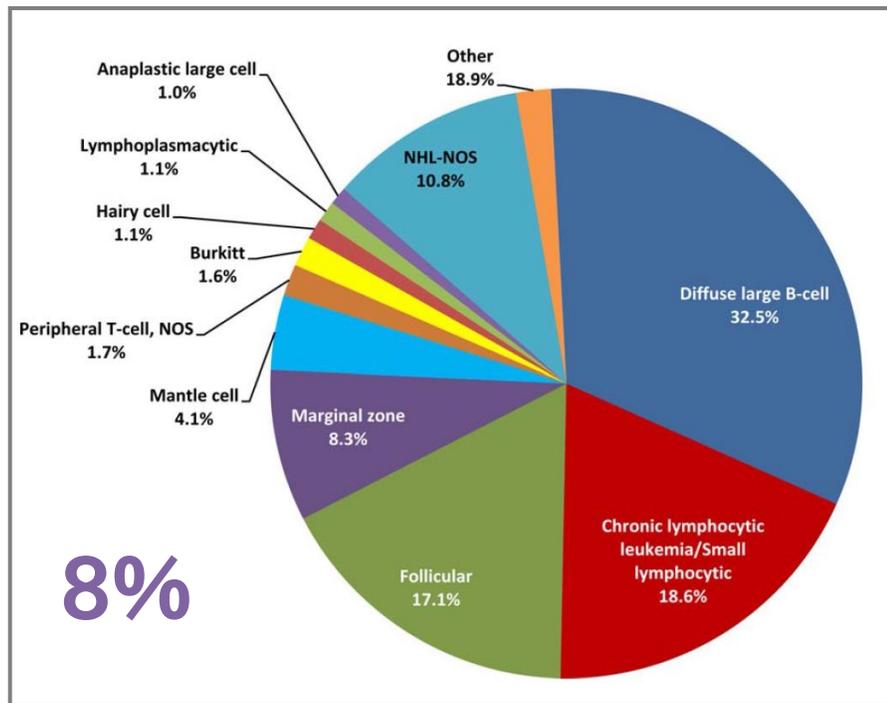
Conclusion

- Très nombreuses options thérapeutiques
- *Primum non nocere*
- Equilibre entre indication thérapeutique et toxicité acceptable à adapter à chaque patient
- Adapter traitement de 2^e ligne au délai et au type de rechute

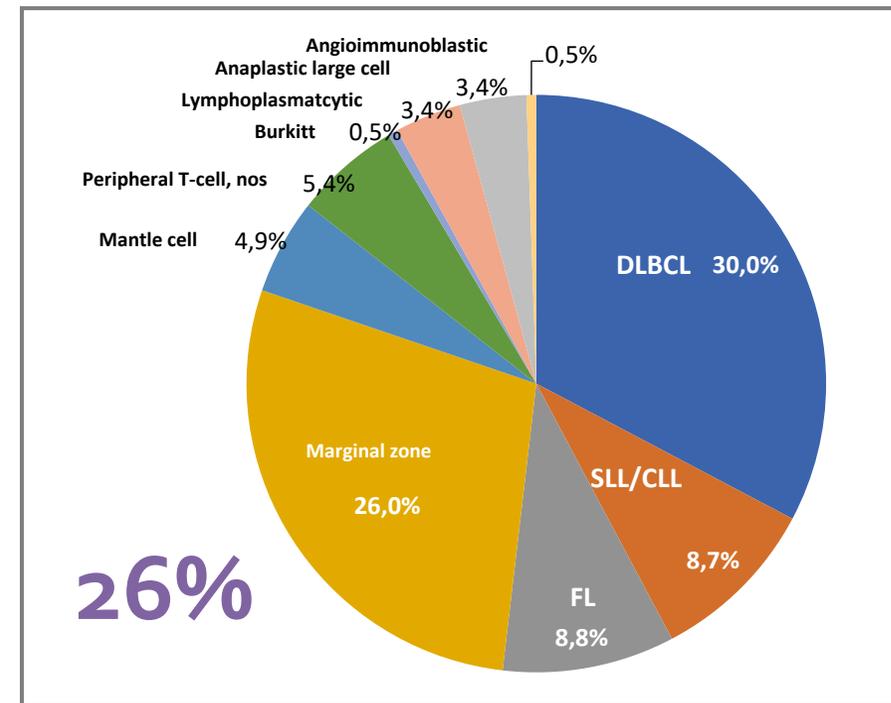
Lymphomes de la zone marginale

More frequent in elderly patients

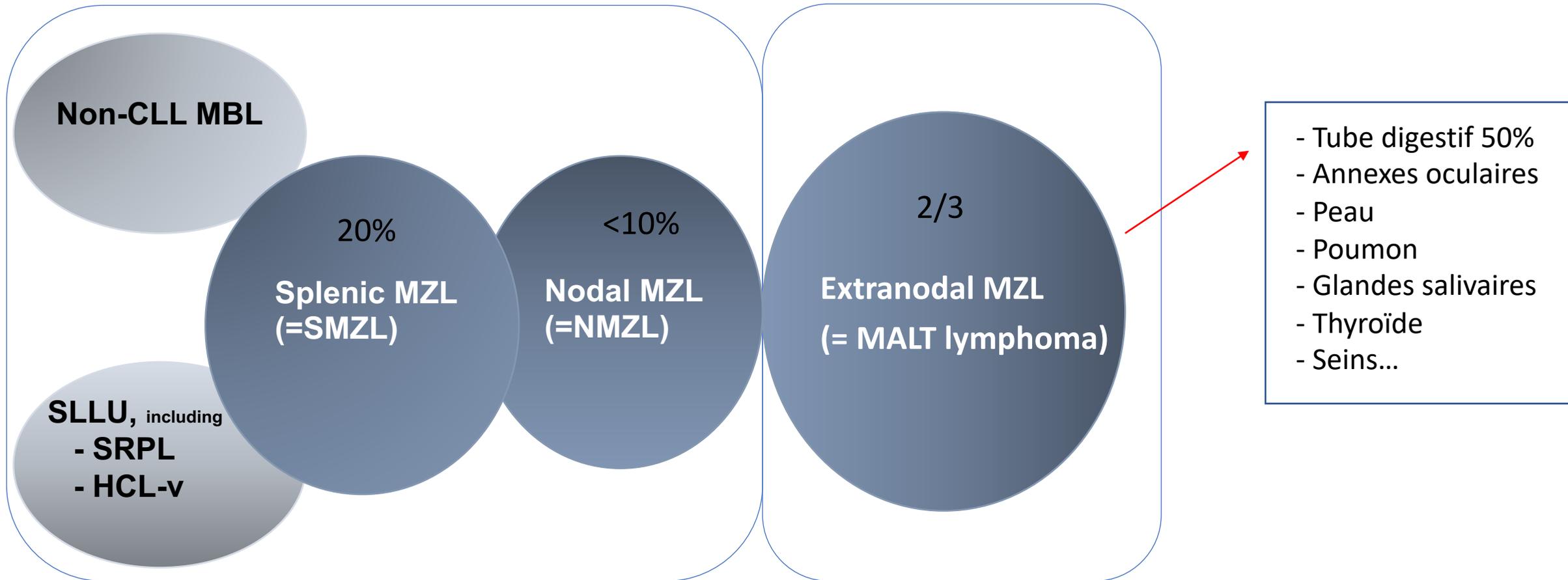
In adults



> 80 years old



Heterogeneous group of diseases



WHO 2016 Non-CLL MBL Non-chronic lymphocytic leukemia monoclonal B-cell lymphocytosis; SLLU, Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
SRPL : splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma; HCL-v : Hairy cell leukemia variant

MZL: associated with a chronic antigenic stimulation

Infections

- Bacteria and MALT :

- Stomach *Helicobacter pylori* (20%)
- Ocular adnexa *Chlamydomphila psittaci*
- Skin *Borrelia burgdorferi*
- Lung *Achromobacter xylosoxidans*
- Intestine *Campylobacter jejuni*

- HCV (jusqu'à 20% des MZL en Italie)

Auto-immune disorders

- Thyroid Hashimoto thyroiditis
- Salivary gland Sjögren syndrome

Isaacson P, Wright DH. Cancer 1983; 52(8):1410-6; Ponzoni M. et al Best Pract Res Clin Haematol 2017;30(1-2):50-55; Wooterspoon A et al Haematol. 2017;30(1-2):65-76, Michot et al. Am J Haematol 2015, Arcaini et al. Annals of Oncology 2014,

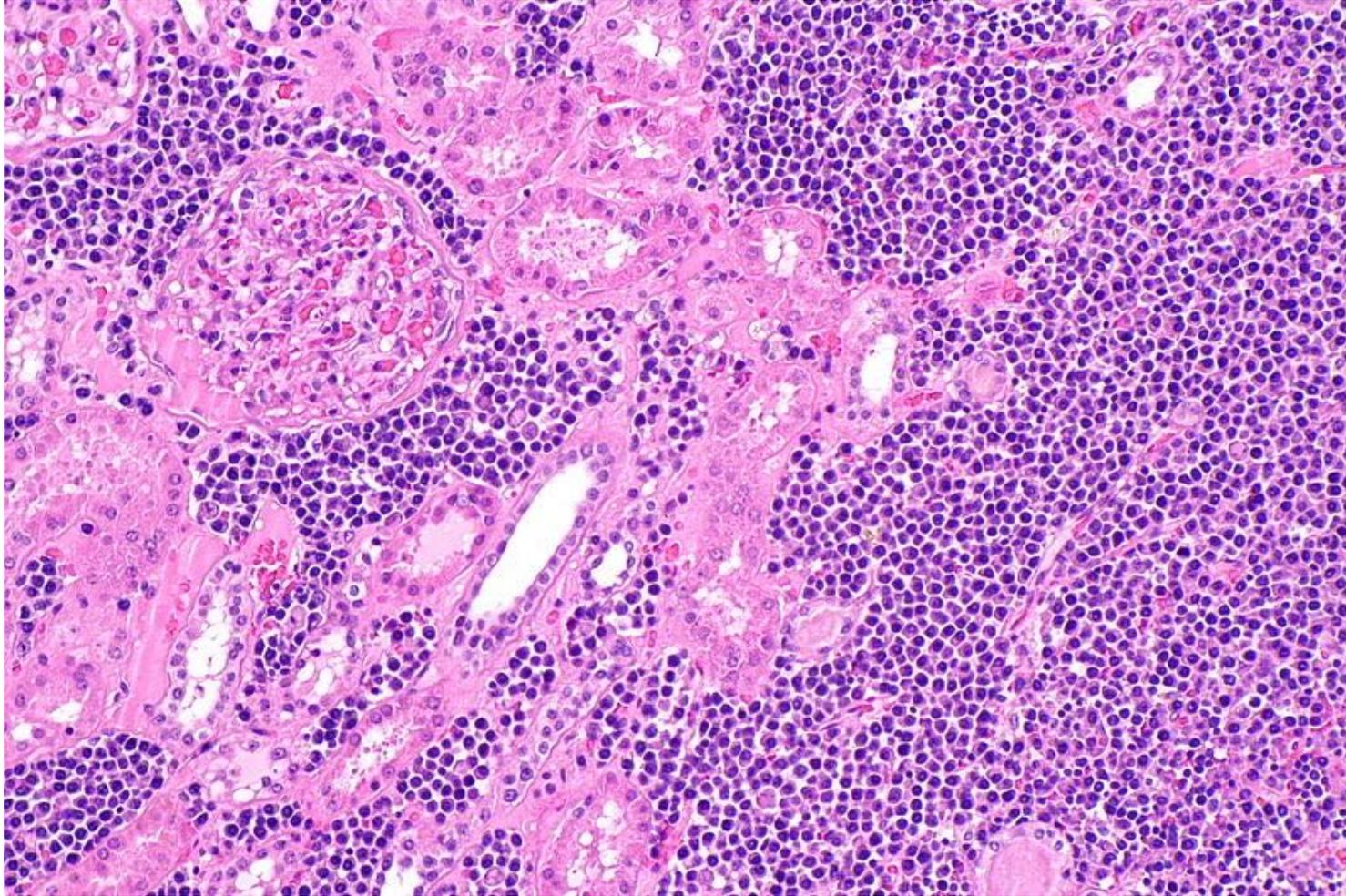
Bilan au diagnostic

- Biopsie ++
- FOGD avec recherche HP ++ si atteinte gastrique
- Forme leucémisée : immunophénotypage, caryotype
- **Recherche surexpression cycline D1 ! → éliminer lymphome du manteau**
- TDM TAP (TEP non indiquée systématiquement)
- BOM recommandée par l'ESMO mais en pratique **peu utile** (peut avoir un intérêt si indication à un ttt local et doute sur atteinte médullaire associée)
- Sérologies (VIH VHB VHC +/- recherche cryo si positive), EPP +/- immunofixation

Differential diagnosis with other small B-cell lymphomas

	Immunophenotype	Cytogenetic	Immuno genetic	Mutations
MZL	<p>CD20+ CD19+ CD79a+ CD5- CD23- CD10- BCL6- BCL2+</p> <p>IgM+, sometimes IgD+</p> <p>Matutes Score ≤ 3 (CMF) CCND1 negative (IHC)</p>	<p>7q (del) 45% +3/+3q</p> <p>MALT L. t(11;18), t(14;18), t(1;14), t(3;14)</p> <p>SMZL +3, +18, +12, del 6q</p> <p>NMZL +3, +19, -7, +12, del 6q</p> <p>No t(11;14)</p>	IGHV1-2*04	<p>NOTCH2 10-20%</p> <p>NOTCH1, BIRC3, TNFAIP3, TRAF3, IKBKB, MYD88...</p> <p>KLF2 20% SMZL</p> <p>PTRPD 15% NMZL</p>
LPL/Waldenström	CD22+f CD25+ CD103-	del6q +4 +3 +18		MYD88 90% L265P
Hairy cell leukemia	<p>CD103 CD11c CD25 (HC-2/) CD123 (=IL-3R), annexin 1</p> <p>Score RMN 3 ou 4 / 4</p>	<p>5q13 +5 del(5) del(7)(q32) del(17)(q25) t(11;20) t(2;8)</p>	IGVH4-34	BRAF 100% V600E
LLC/ SLL	<p>CD20+</p> <p>CD5+ CD23+ CD43+ CD10- FMC7- CD79b-</p> <p>Matutes Score 4 ou 5 / 5</p>	<p>13q(del) 60%</p> <p>+12 15-20%</p> <p>11q (del) 30%</p> <p>17pdel 2-30%</p>		-
MCL	<p>CD20 CD5 CCDN1+ SOX11+ except indolent MCL</p>	t(11;14)(q13;q32) 95%		-

Anapath



Source : Wikipedia

Critères d'initiation de traitement

EMZL

Symptomatique

SMZL

Symptomatique, splénomégalie

Anémie : 9,5-10 g/dL

Thrombocytopénie : 80 g/L

Désordres immuno(AHAI, ITP...)

Hyperlymphocytose NON

Maladie nodale

LDH élevées

Symptômes B

OUI

Se poser des questions

NMZL

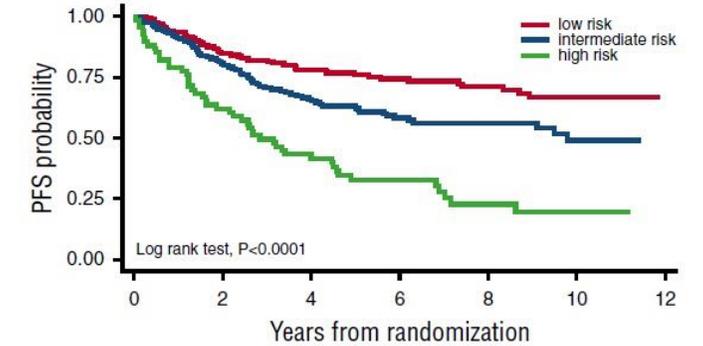
Critères de forte masse GELF (idem LF)

Score pronostiques :

- MALT-IPI : LDH >N, âge >70, stade III-IV
- HPLL pour les SMZL : Hb < 9,5g/dL, plaquettes < 80G/L, LDH >N, adénopathie extra-hilaire

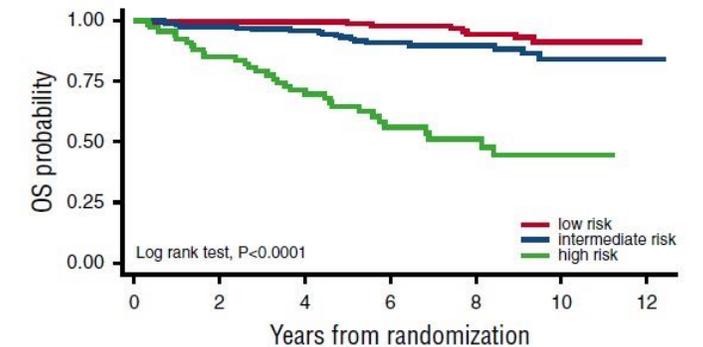
Montalban et al. BJH 2012

B



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
low risk	167	126	112	84	57	21	0	0
intermediate risk	165	122	95	62	39	17	0	0
high risk	68	40	27	15	7	1	0	0

D



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
low risk	167	159	154	113	79	33	0	0
intermediate risk	165	160	152	99	65	32	1	0
high risk	68	57	45	25	15	7	0	0

Thieblemont et al. Blood 2017

Systemic therapy

	ORR %	CR %	5y-PFS %	5y-OS %
EMZL				
Rituximab alone ¹	78	56	57	90
R-chlorambucil ¹	85	78	59	92
R-bendamustin ²	100	98	93 at 7 y	96 at 7 y
SMZL				
Rituximab ³	92	44	52	93
Rituximab w maint. ³			79	
R-bendamustin ^{*4}	91	61	90 at 3y	96 at 3y
* toxicity, not recommended in first line				
NZML				
R-bendamustin, R-CVP, R-clb, R-CHOP ⁵	>85%	-	60-90 /3 y	55-96

R-CHOP only if histological transformation

Ttt anti-infectieux : MALT HP+

- RC entre 50 et 80% après traitement d'éradication séquentiel, 17% si HP-
- Helitest à 6 semaines (avec 2 semaines d'arrêt des IPP), FOGD à 3 mois (cf score GELA ci-dessous)
- À long terme : OS à 5 ans = 92%, seulement 6% de rechutes

Score	Description	Histologic Features
CR	<i>Complete Remission</i>	Normal or empty LP and/or fibrosis with absent or scattered plasma cells and lymphoid cells in the LP; no LEL
pMRD	<i>Probable Minimal Residual Disease</i>	Empty LP and/or fibrosis with aggregates of lymphoid cells or lymphoid nodules in the LP/MM and/or SM; no LEL
rRD	<i>Responding Residual Disease</i>	Focal empty LP and/or fibrosis; dense, diffuse or nodular lymphoid infiltrate, extending around glands in the LP. Focal LEL or absent
NC	<i>No Change</i>	Dense, diffuse or nodular lymphoid infiltrate with LEL (LEL "may be absent")

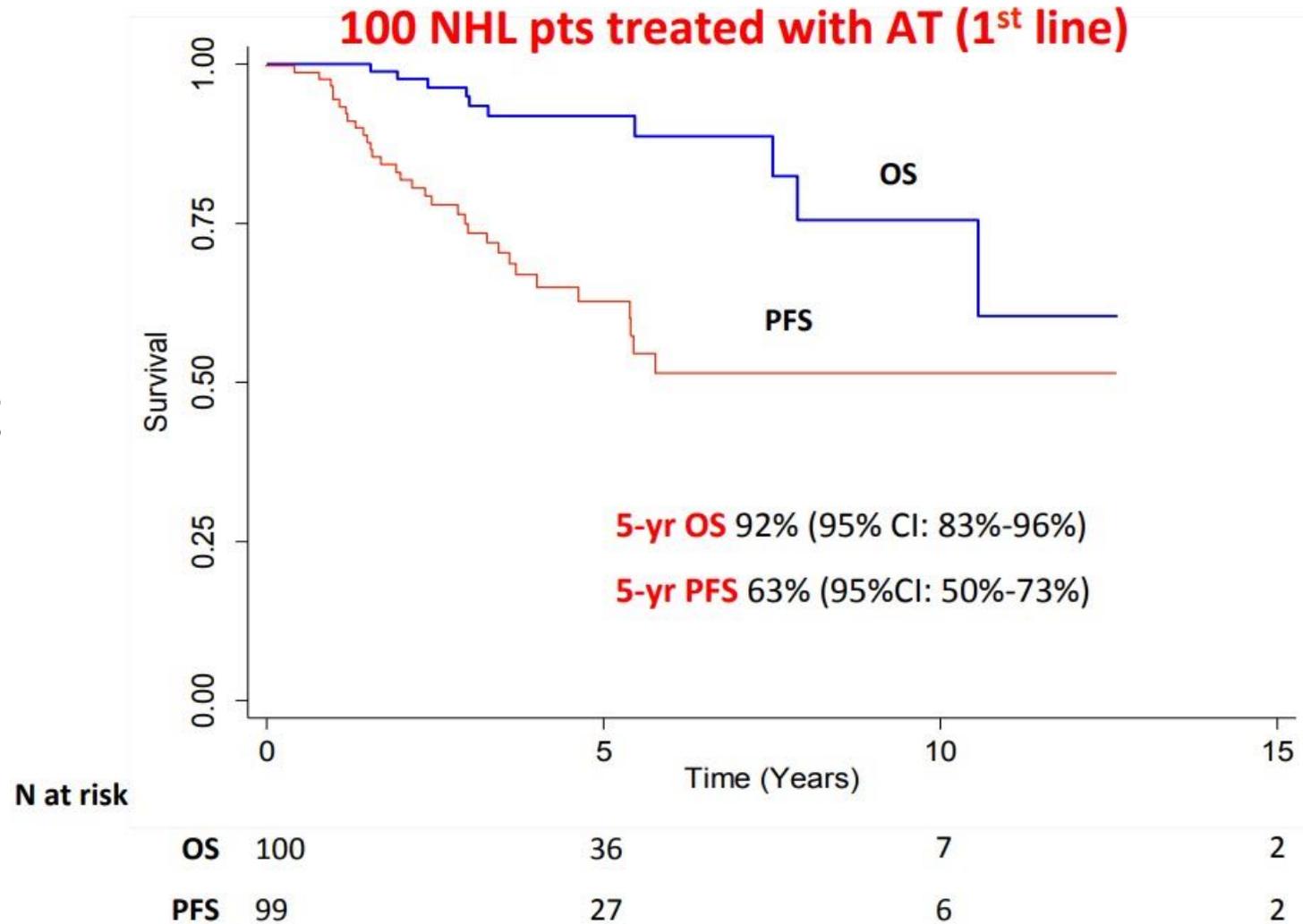
LP=lamina propria; LEL= lymphoepithelial lesions; MM=muscularis mucosa; SM=submucosa

Ruskoné-Fourmestraux et al. Gut 2001,
Hancock et al. BJH 2009, Stathis Ann Oncol
2009, ESMO guidelines 2013, Copie-Bergman
BJH 2012

Ttt anti-infectieux : anti-HCV

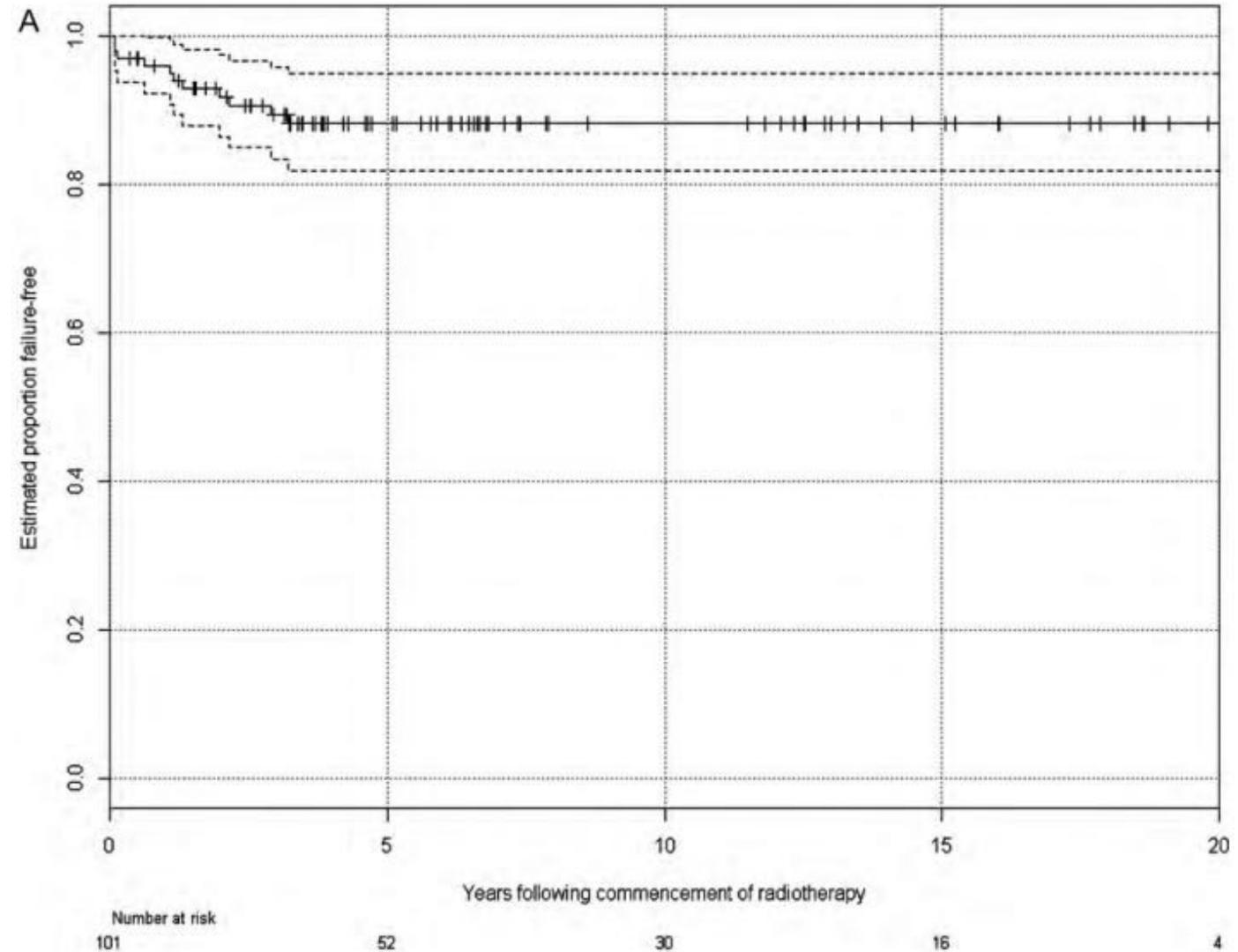
- 60 MZL traités par IFN ou peg-IFN en 1^{ère} ligne →
ORR= 82%, RC=44%
- Clairance charge virale VHC associée à la réponse

Arcaini et al, Ann Oncol 2014



MALT et radiothérapie

- Dose : 30 à 40 Gy
- PFS à 10 ans 88%



Synthèse 1ère ligne

EMZL

- Faible masse : **RT 30 Gy/** chirurgie selon localisation
- MALT gastrique HP+ (à rechercher en IHC et sérologie) : **ttt séquentiel**
- Si forte masse ou localisation multiple ou CI radiothérapie :
 - **R-chloraminophène (IESLG)**
 - **R-Bendamustine 90mg/m² J1-J2 x6** (ou x4 si RC après C3)

SMZL

- **R seul** : 375mg/m² x 6 injections hebdomadaires
- Splénectomie

NMZL

- Faible masse : **RT**
- Forte masse : **R-bendamustine 90mg/m² J1-J2 x6**

En pratique

- Rituximab seul : 375mg/m² une injection hebo x6 puis tous les 2 mois pendant 1 an.
- R-bendamustine 90mg/m² J1-J2 J1=J28, 6 cures (pour les MALT, si RC à 3 cures on peut envisager de s'arrêter à 4 cures)
- R-chlorambucil : cf schéma du protocole IESLG...

 - 1^{er} R et hyperlymphocytose > 100G/L ou forte splénomégalie
→ risque ++ de réaction

R/R

- R-lenalidomide : essai AUGMENT en 2^e ligne (Leonard et al. JCO 2019)
- Inhibiteurs de PI3K : idelalisib (P Martin, ASH 2015)
- Ibrutinib (ORR=48%, Noy et al. Blood 2017)

- Essais récents / en cours :
- MAGNOLIA : zanubrutinib → ORR=74%, CR=24%, PFS à 6 mois=80%
- MALIBU : phase II, R-ibru en 1^{ère} ligne pour LZM (SMZL et EMZL)

Conclusion

- Maladie à plusieurs facettes, importance de bien la caractériser au diagnostic
- Éliminer le diagnostic différentiel du lymphome à cellules du manteau
- 2^e ligne peu établie, protocoles ++