

Lymphomes à cellules du manteau

**Expérience monocentrique
Hôpital Aziza Othmana
Dr MANSOURI**

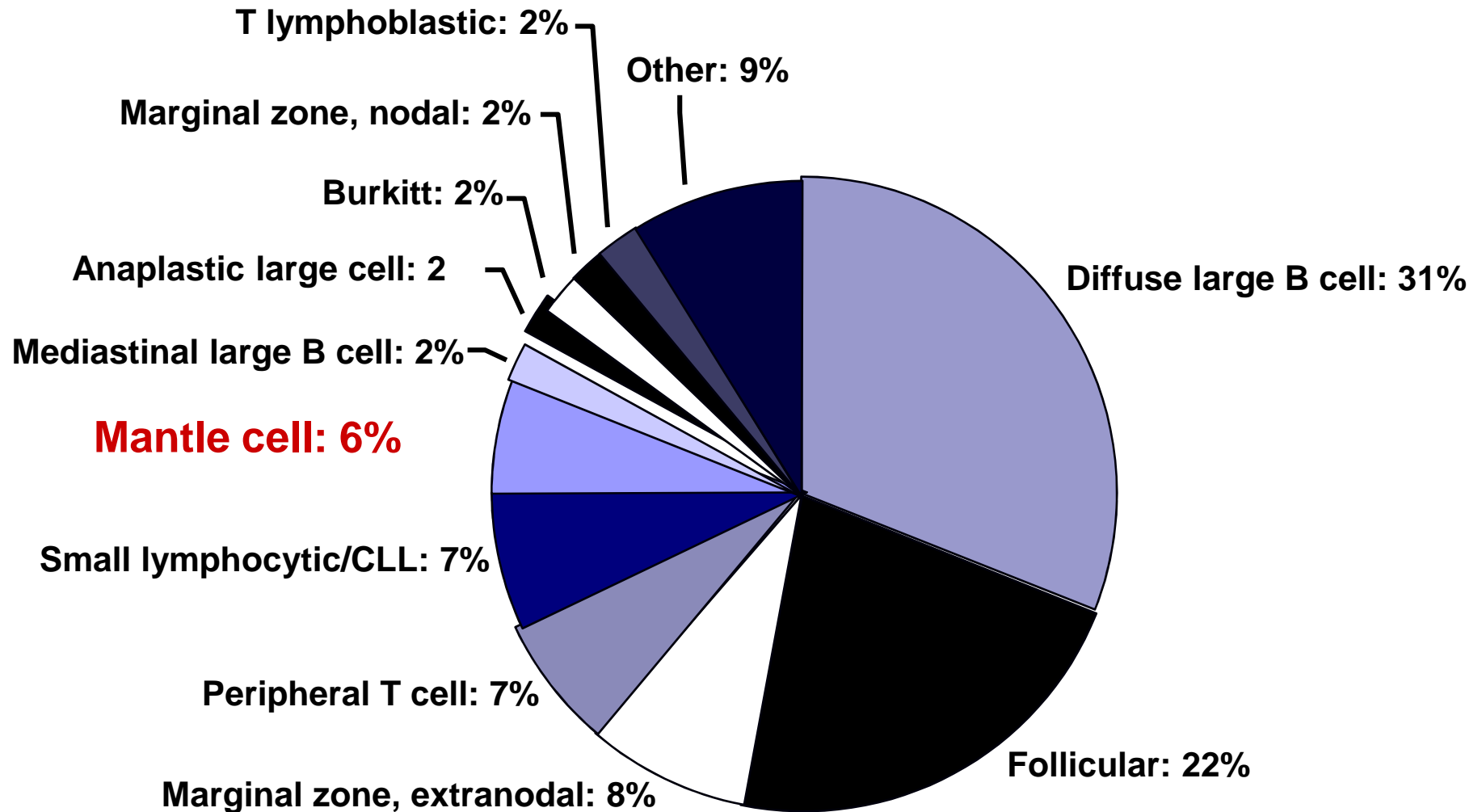
04 Mars 2017



Introduction

- **Lymphome d'évolution agressive**
- **Expression de la cycline D1**
- **Diagnostic 65 ans**
- **Atteinte diffuse**
- **Pas de consensus thérapeutique**
- **Survie médiane à 3 ans malgré l'intensification**

LCM



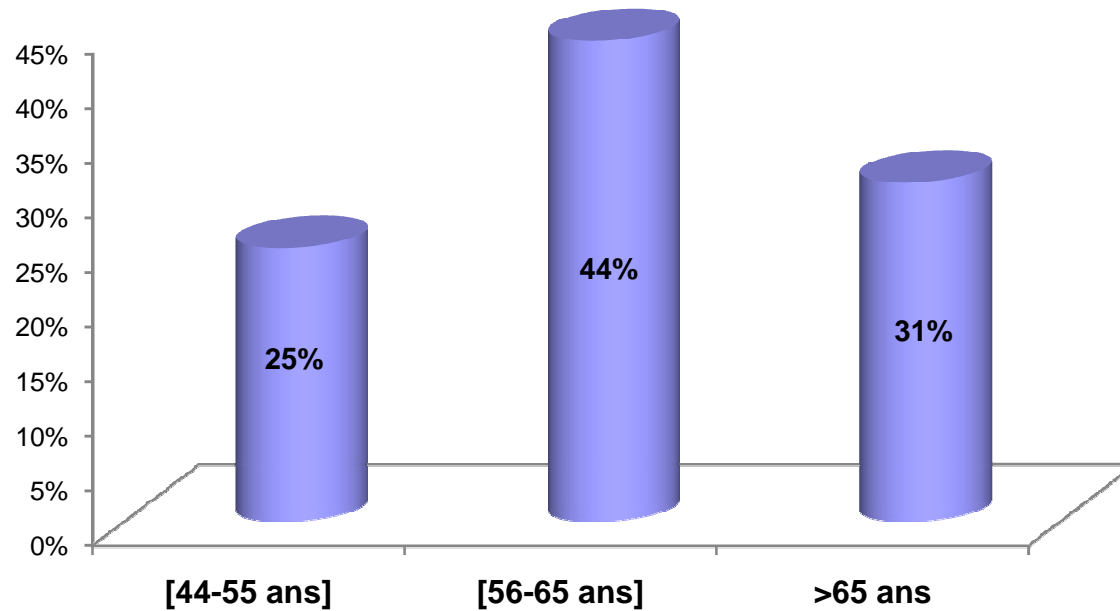


OBJECTIFS

- **Etude Rétrospective monocentrique:**
- **Caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques des patients.**
- **Résultats thérapeutiques selon les facteurs pronostiques**
- **Analyse de la survie globale (SG), la survie sans évènement (SSE) et sans rechute (SSR) en fonction des facteurs pronostiques**

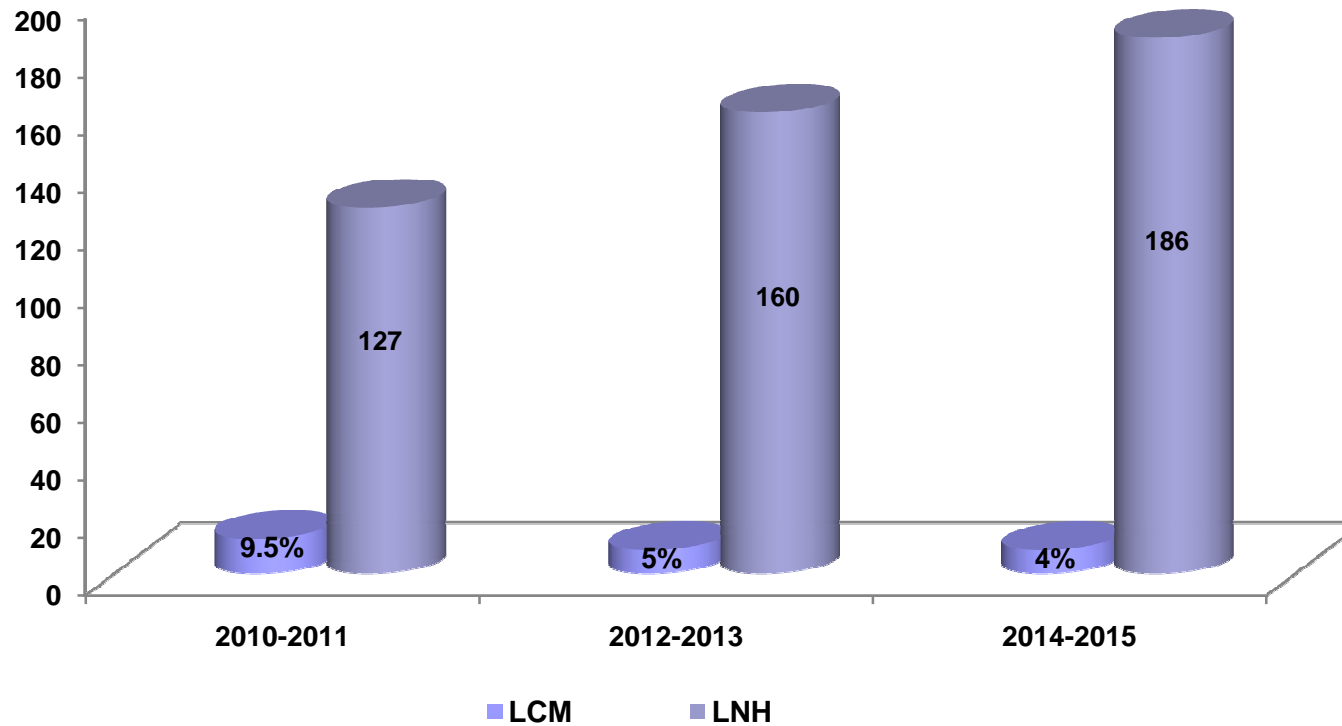
PATIENTS

- 36 patients : 2006-2015
- Age médian: 61 ans [44-84 ans]
- Sex ratio: 3.5 (28H/8F)

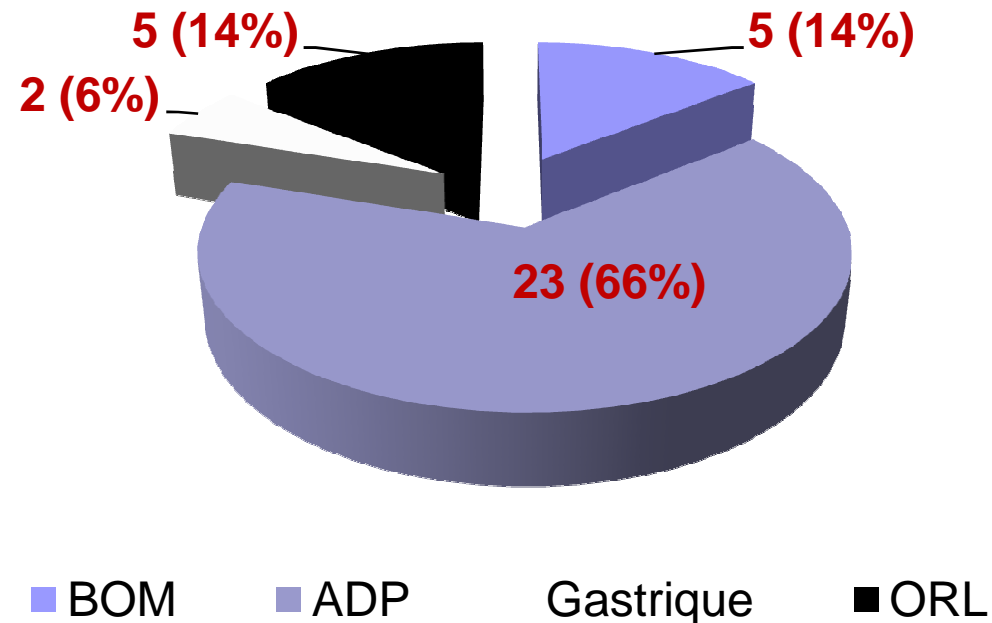


Epidémiologie

Incidence annuelle des LCM



✓ **Diagnostic fait:**

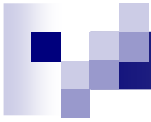


✓ **Ki 67 (fait sur 11 prélèvements) $\geq 30\%$ dans 8 cas (72%)**

✓ **La cycline D1 positive chez 34 patients (94%)**

Caractéristiques clinico-biologiques

	N	Percentage
Symptômes B		
absents	21	58.3%
présents	15	41.7%
PS		
<2	27	75%
≥2	9	25%
Stade		
localisé	8	22%
avancé	28	78%
LDH		
>Nle	18	50%
<Nle	18	50%
Atteinte médullaire		
oui	27	75%
non	9	25%



✓ **Lymphocytose $>4000/\text{mm}^3$: 21 pts (58.5%)**

✓ **AHAI: 2 pts (5.6%)**

✓ **Gammopathie monoclonale: 4 pts (11%)**



Index pronostiques

	N	Pourcentage
IPI		
0-1	14	39%
2-3	22	61%
MIPI simplifié		
Faible risque	13	36%
Risque Intermédiaire	7	20%
Risque élevé	16	44%



Méthodes

Etude statistique:

1- Facteurs prédictifs de la réponse:

(test de Chi2 , $p < 0.05$)

2 – La SSR, la SSE et la SG:

(méthode Kaplan-Meier et test de Log-Rank

- Analyse univariée

-Analyse Multivariée

Stratégie thérapeutique

✓ Patients ≤ 60 ans: ARAC +/-R suivie d'autogreffe

Entretien à partir de 2012

N=16 patients	ARAC (n=12)	CHOP (n=4)
Rituximab	12	3 (1HVB active)
Réponse	9 (81%)	2 (50%)
Echec	2 (9%)	2 (50%)
NE	1DCD	

➤ Autogreffe: 7 patients/11 soit 63% → 2 pts ont amélioré la réponse en post auto

4 : 2 échec de recueil

1 AEG → entretien par Rituximab

1 IR toxique (cl<30ml/mn) dûe à la cisplatine

➤ Entretien: 1 seul patient



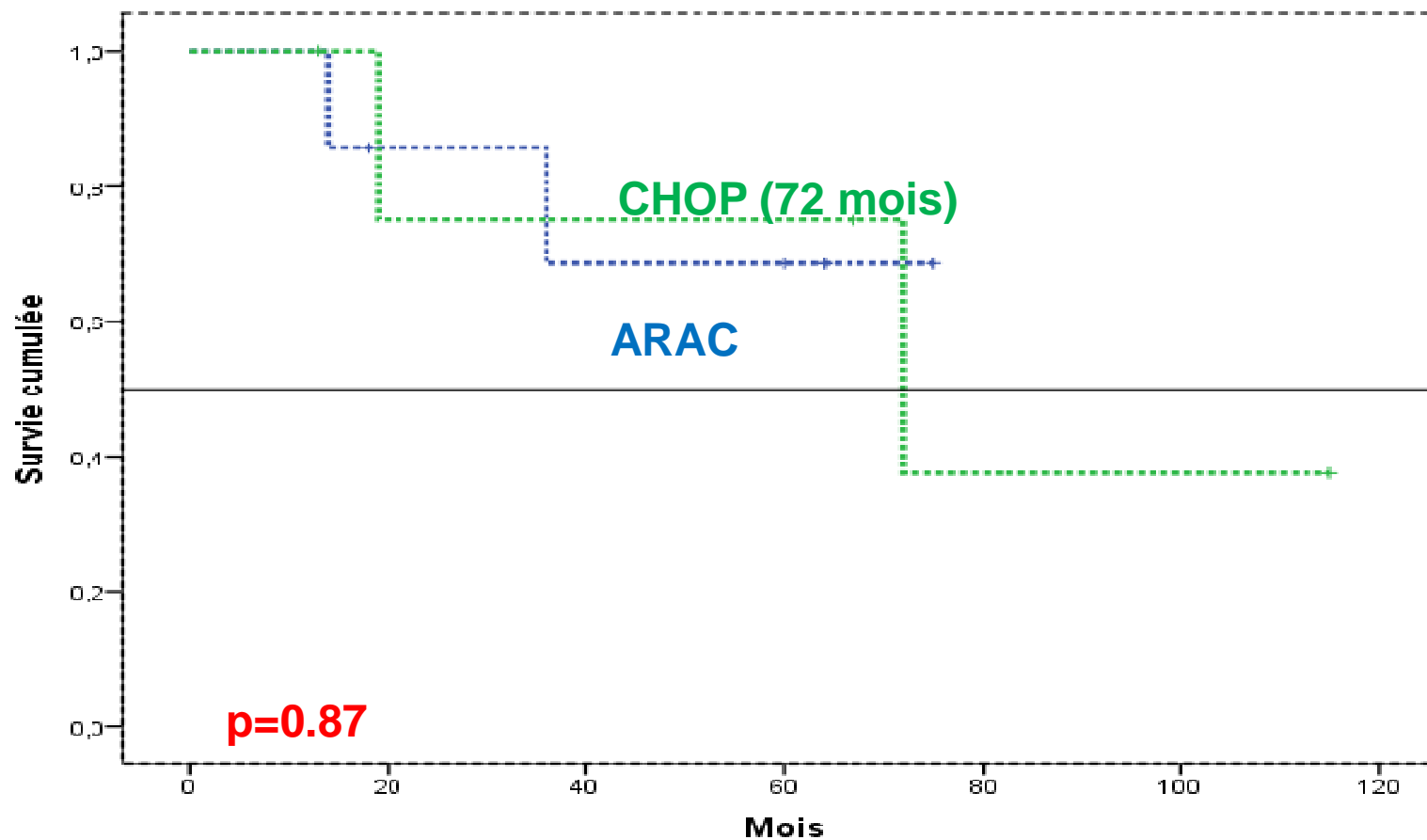
➤ 4 patients réfractaires: 2 velcade-CHP

2 RDHAOx

Echec → DC maladie

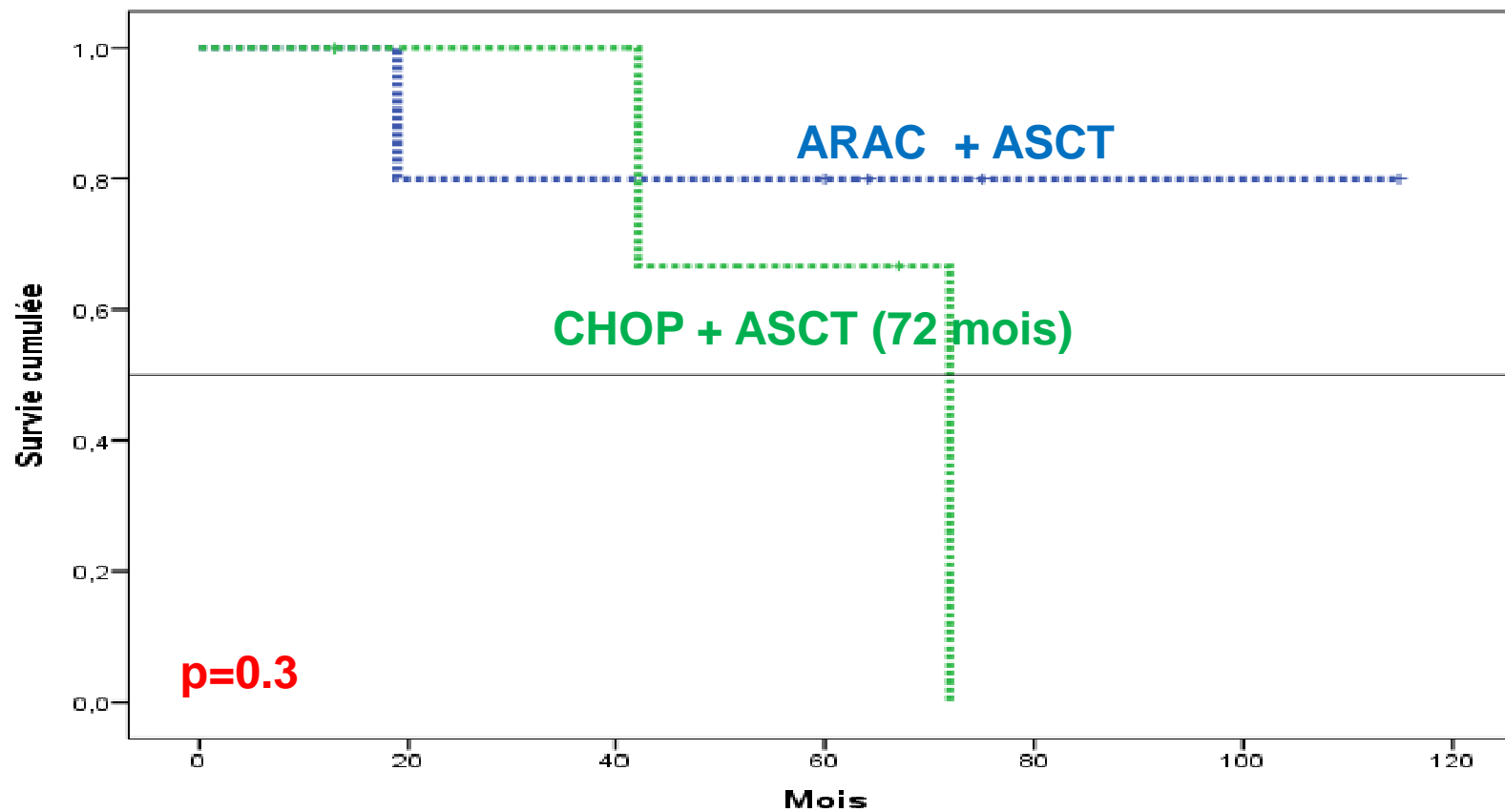
✓ Patients ≤ 60 ans: ARAC +/-R vs CHOP

SG



✓ Patients ≤ 60 ans: ARAC +/-R vs CHOP

SG



✓ Patients >60 ans: CHOP/ mini CHOP/ mini CEOP +/- Rituximab

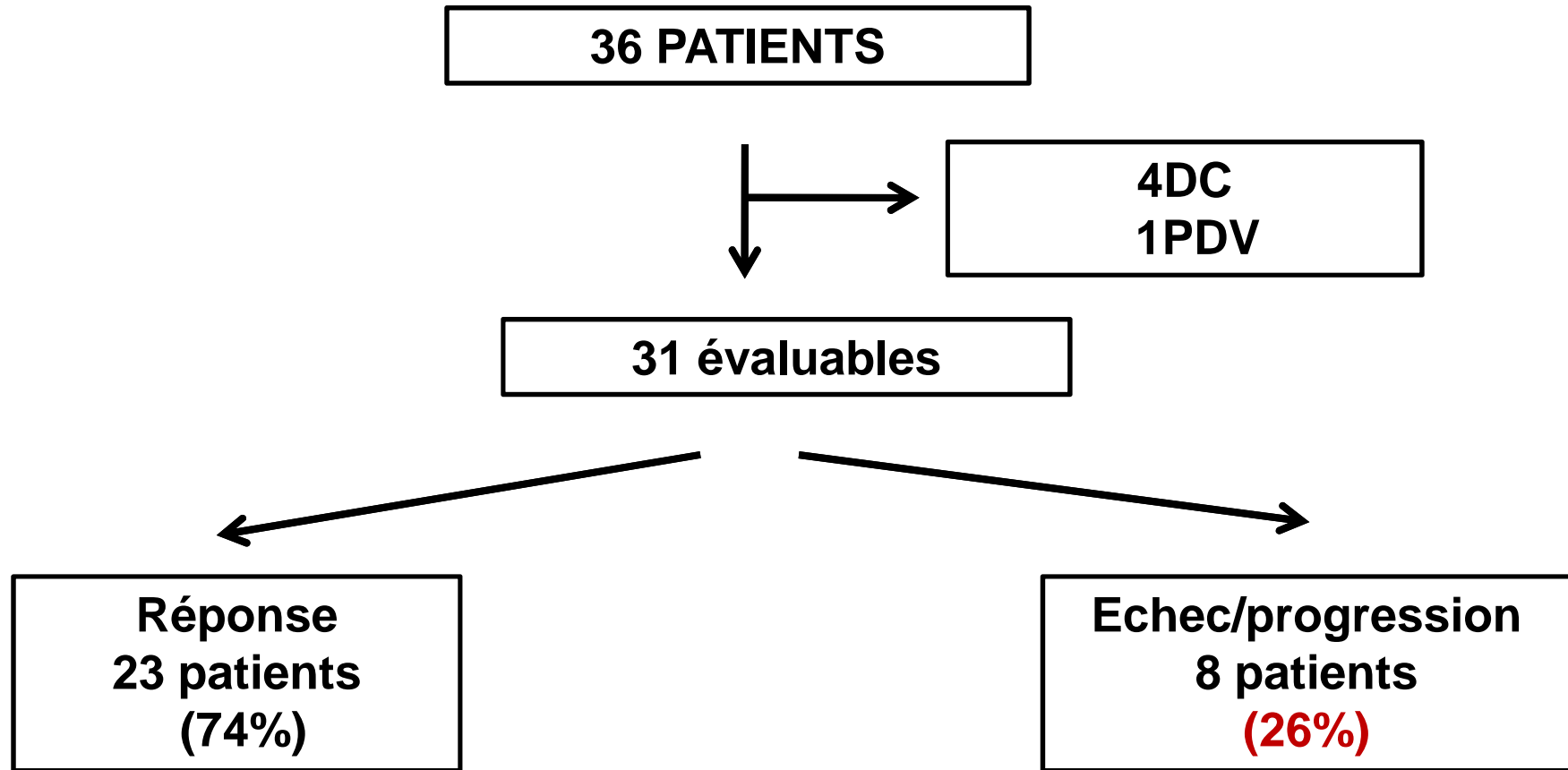
N=20 patients	Mini CHOP/mini CEOP (n=7)	CHOP (n=13)
Rituximab	1 (14%)	9 (70%)
Réponse	4 (66%)	8 (80%)
Echec	2 (34%)	2 (20%)
NE	1DCD	3 (2DCD-1PDV)

✓ 12 répondeurs: 1 autogreffe puis entretien (âge 62 ans, PS=0, pas de comorbidités)

1 entretien

✓ 4 patients en échec: 1 DC, 3 trt de rattrapage

Réponse au traitement

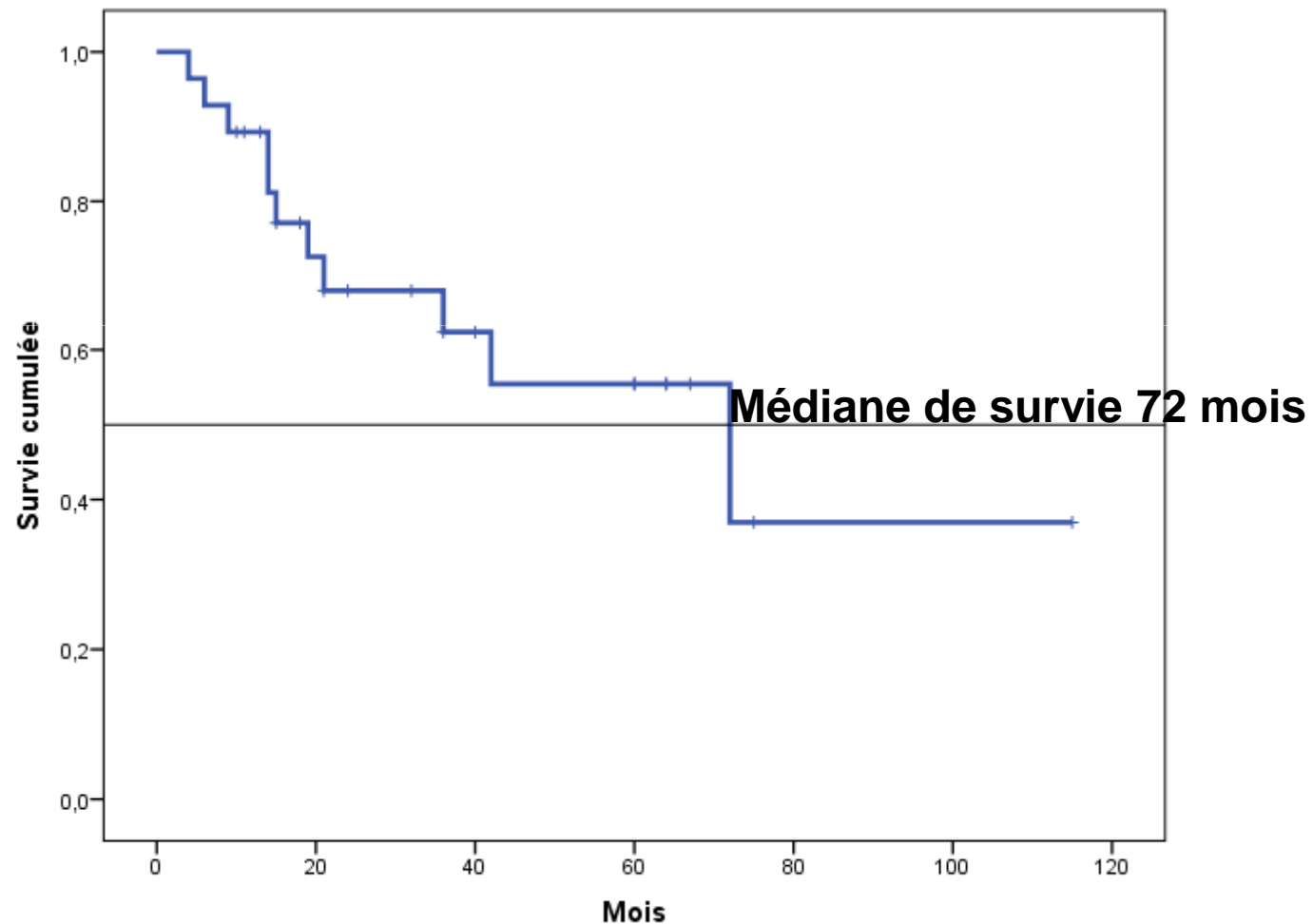


Les facteurs pronostiques de la réponse

	Analyse univariée p	Analyse multivariée p
Age >61 ans	0.33	
Sexe masculin	0.07	
Stade étendu	0.95	
Atteinte médullaire	0.12	0.14
LDH élevé	0.062	
PS ≥2	<0.001	
MIPI simplifié (F vs I vs H)	0.003	0.008 (ORR 5.8)
IPI ≥2	0.47	
Rituximab	0.71	
Autogreffe	0.05	
ARAC	0.93	

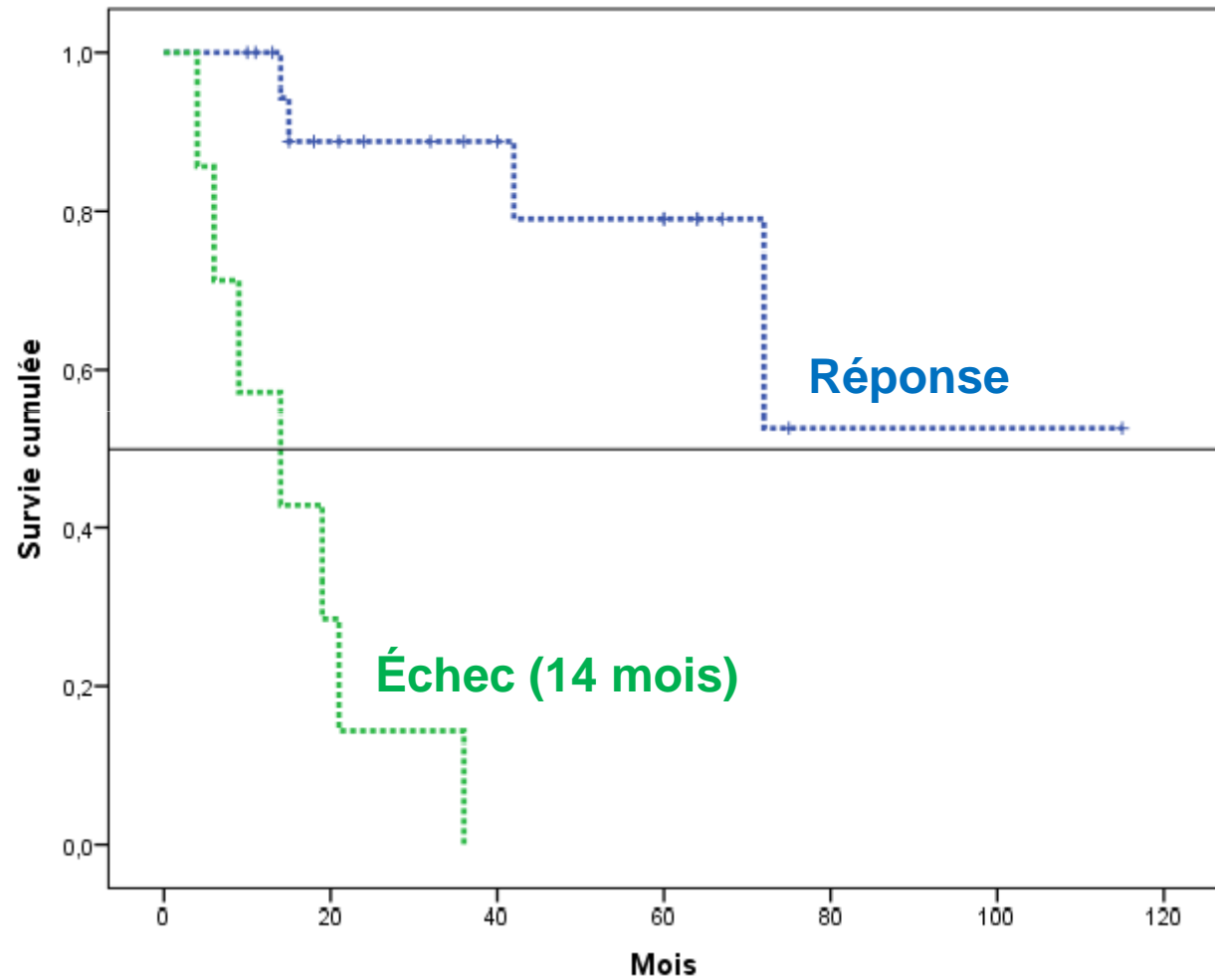
Survie globale (SG)

Recul médian de 48 mois [13-124 mois]

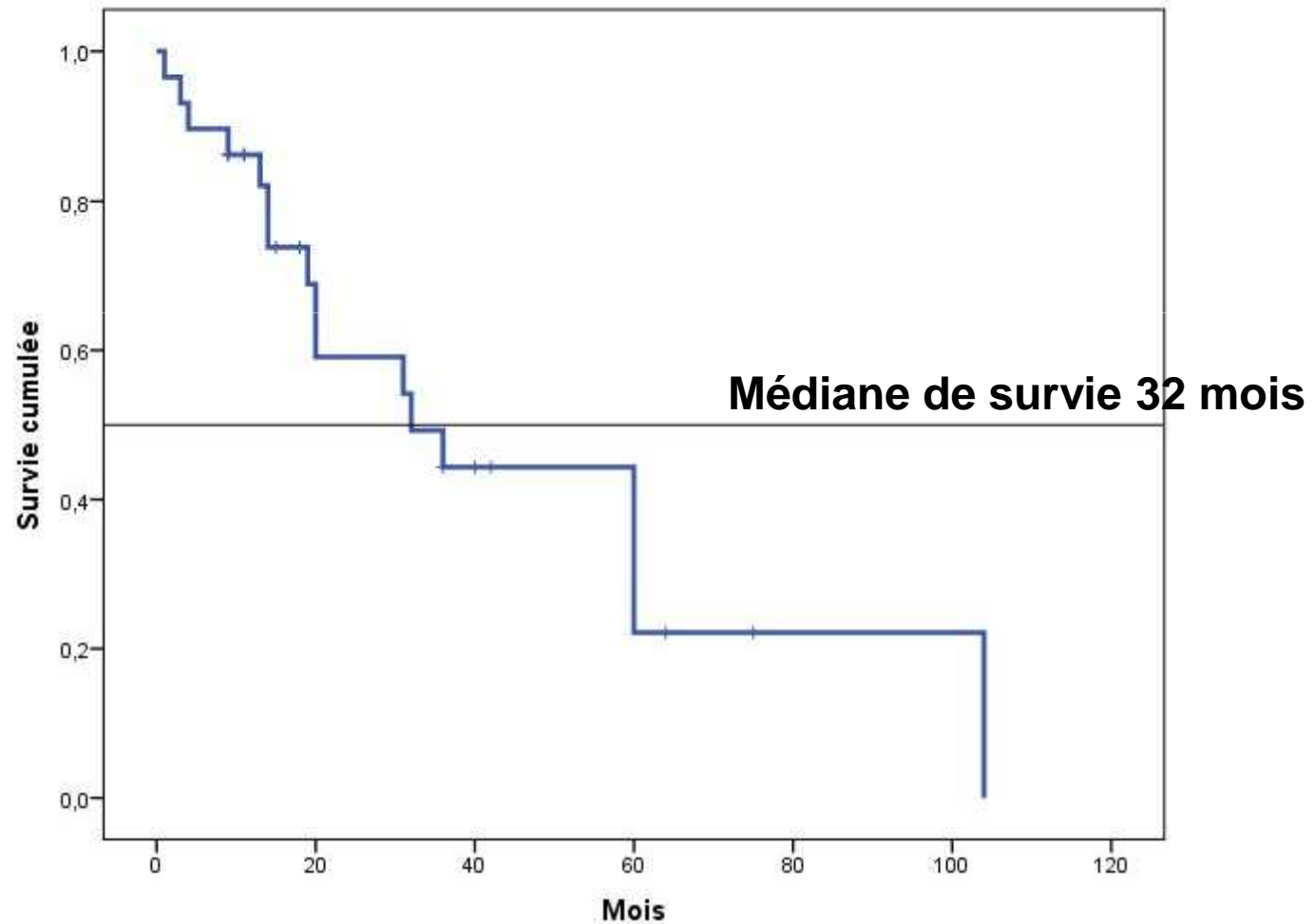


SG selon les facteurs pronostiques

p=0.001

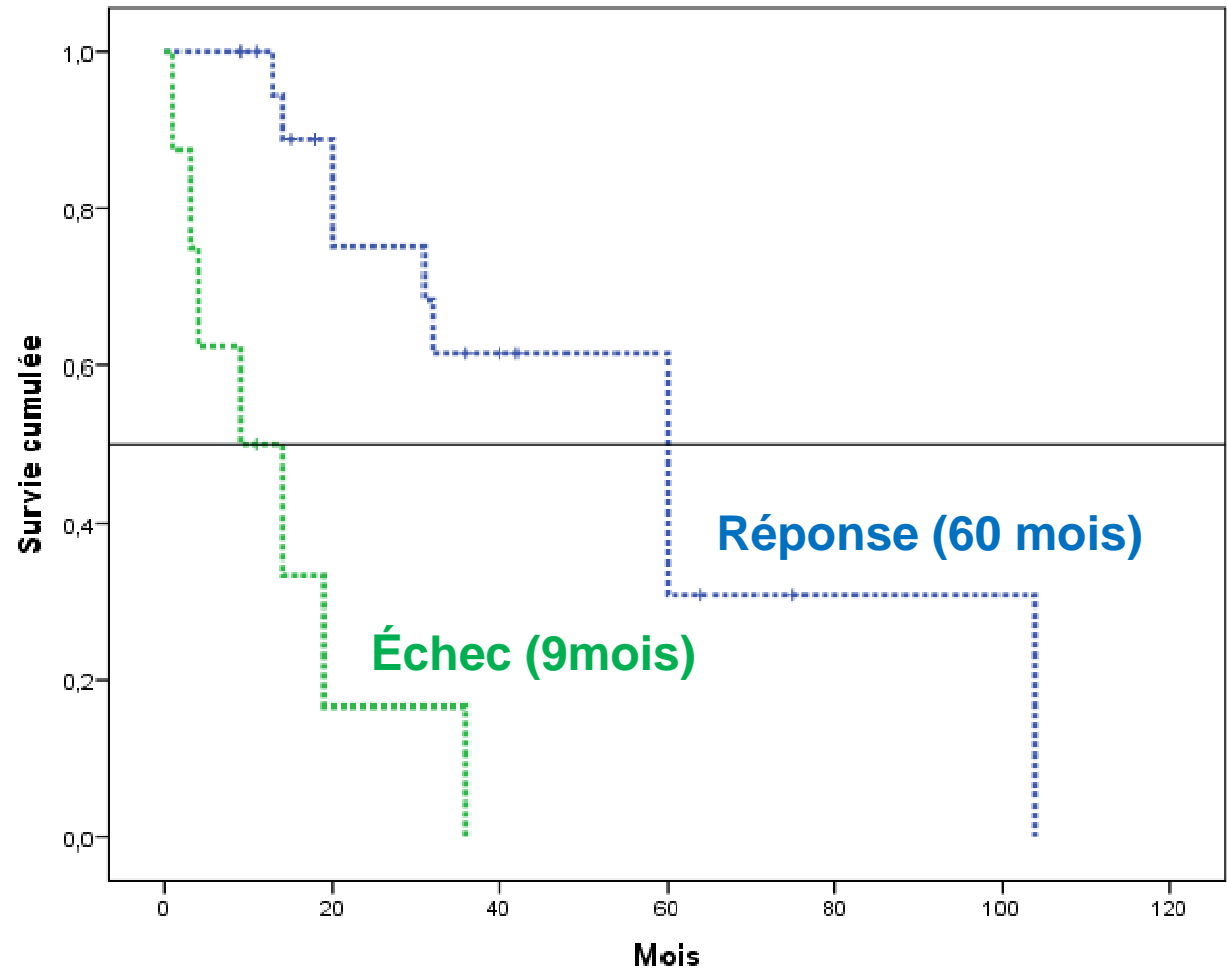


Survie sans évènement (SSE)

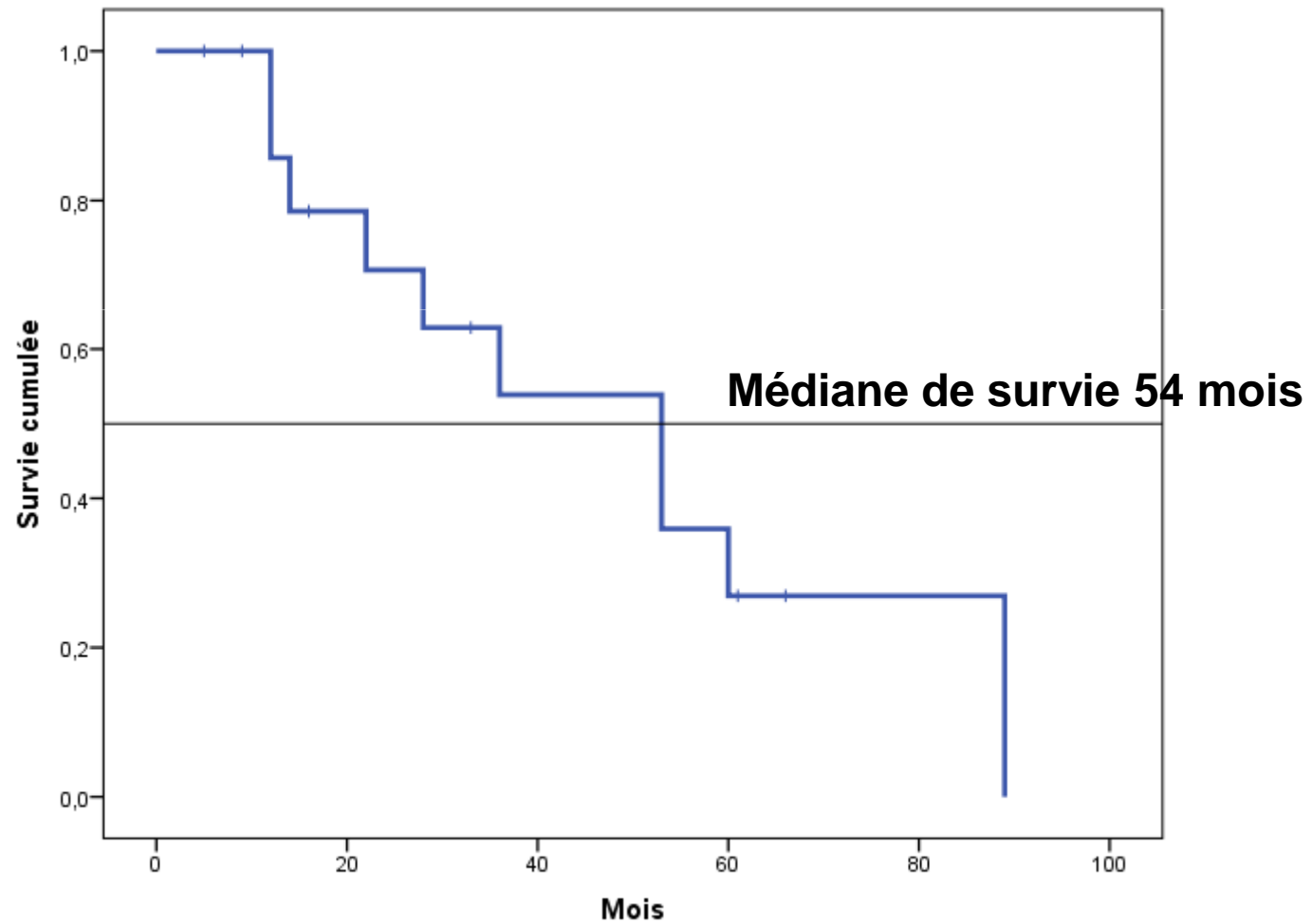


La SSE en fonction des facteurs pronostiques

p<0.0001

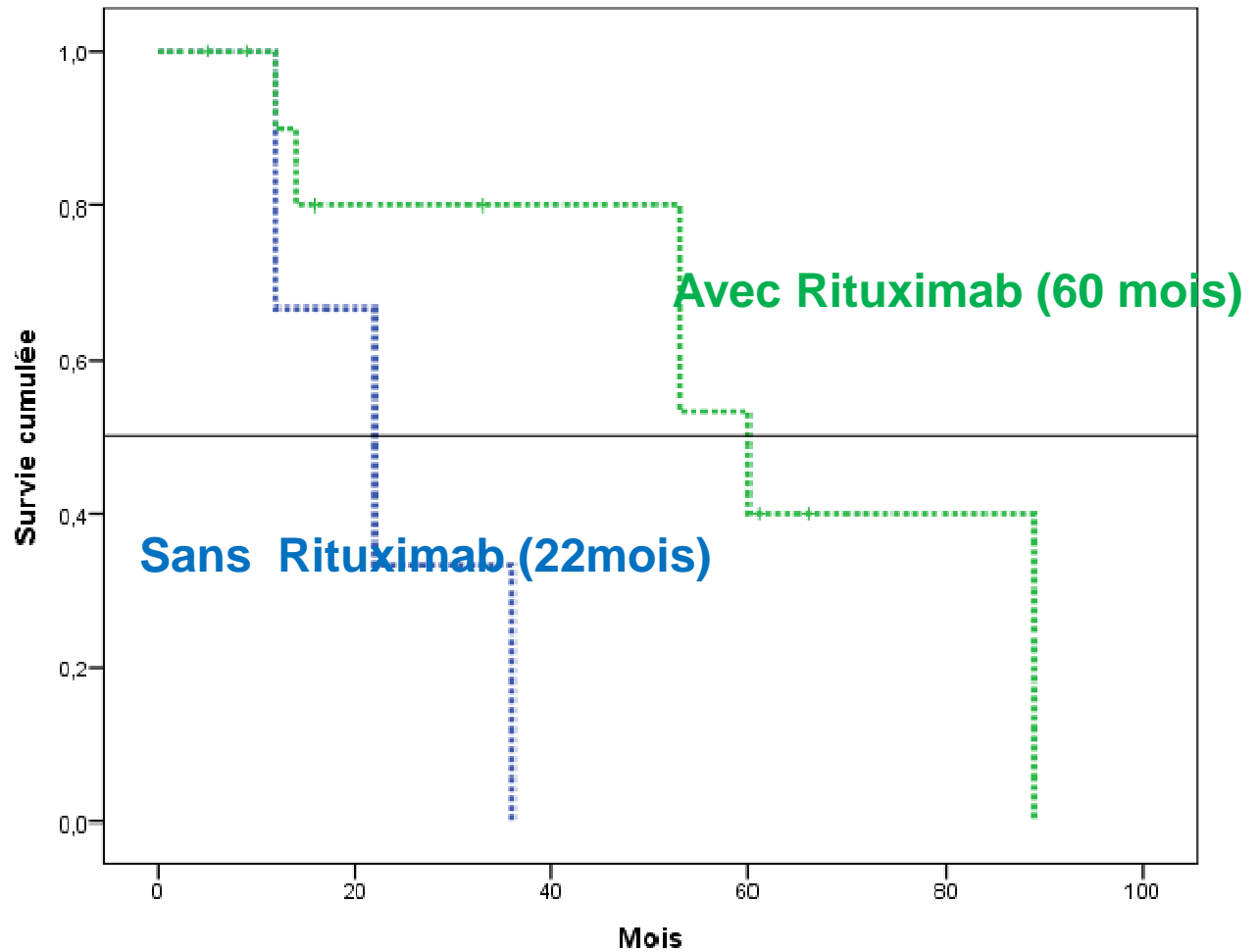


Survie sans rechute (SSR)



La SSR en fonction des facteurs pronostiques

p=0.023





RECHUTES

- 10 rechutes (41%)
- 2 Post ASCT
- Délai médian: 32 mois [12-89 mois]
- 5 trt de rattrapage: R Benda/ RDHAOx/RCHOP

5 répondeurs: 2 ASCT

2 échec de recueil

1 âgé de 63 ans



DISCUSSION

- **75% des patients sont de risque élevé à intermédiaire**

(MIPI)

- **75% stade étendu (atteinte médullaire)**
- **Traitement de 1^{ère} ligne reste mal codifié**



- **Traitement à base de Cytarabine suivi d'autogreffe: meilleure médiane de survie**
- **Réponse au trt+++ : meilleur facteur pronostique**
- **Traitement d'entretien: seulement 3 patients**
- **Traitement de rattrapage: Benda?**



DISCUSSION

PRONOSTIC

CME Information: Mantle Cell Lymphoma: 2015 Update on
Diagnosis, Risk-Stratification and Clinical Management

CME Editor: Ayalew Tefferi M.D. and Author: JulieVose M.D., M.B.A. American Journal of Hematology.

- ✓ **Expression de la SOX11**
- ✓ **MIPI et MIPI simplifié**
- ✓ **Index de prolifération Ki 67**

A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma

Eva Hoster, Martin Dreyling, Wolfram Klapper, Christian Gisselbrecht, Achiel van Hoof, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Michael Pfreundschuh, Marcel Reiser, Bernd Metzner, Hermann Einsele, Norma Peter, Wolfram Jung, Bernhard Wörmann, Wolf-Dieter Ludwig, Ulrich Dührsen, Hartmut Eimermacher, Hannes Wandt, Joerg Hasford, Wolfgang Hiddemann and Michael Unterhalt

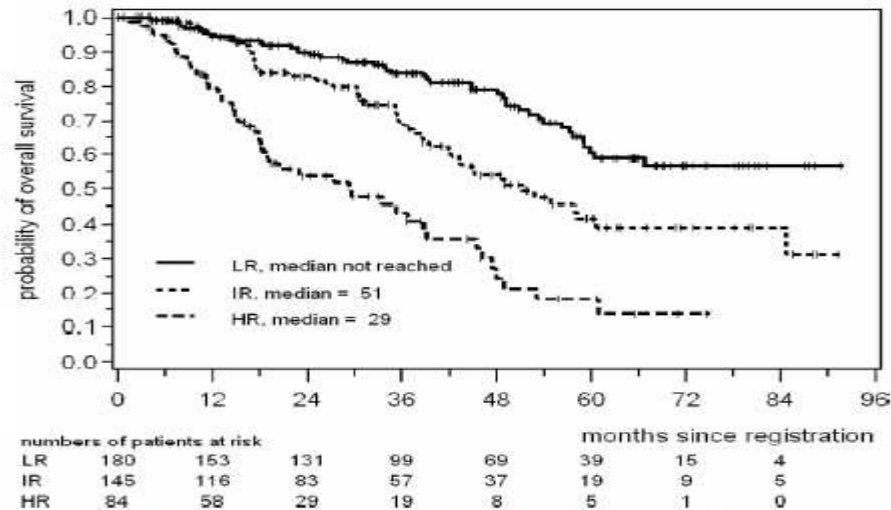


Figure 3. Overall survival according to the new prognostic index (MIPI). LR indicates low risk, prognostic score less than 5.7; IR, intermediate risk, score 5.7 or more but less than 6.2; and HR, high risk, score 6.2 or more. The prognostic score is calculated as $[0.03535 \times \text{age (years)}] + 0.6978$ (if ECOG > 1) + $[1.367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN})] + [0.9393 \times \log_{10}(\text{WBC count})]$.

MIPI simplifié

Le score MIPI a donc été constitué à partir de ces 4 variables

Points	Age	ECOG	LDH	Nb de leucocytes
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,7 10 ⁹ /L
1	50-59		0,67-0,99	6,70-9,99
2	60-69	2-4	1,00-1,49	1,00-14,99
3	≥ 70		≥ 1,50	≥ 15,00

Bas risque: 0 à 3 points; risque intermédiaire: 4 et 5 points; haut risque: 6 à 11 points.

Expression de la SOX11

Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma

*Lina Nygren,^{1,2} *Stefanie Baumgartner Wennerholm,³ Monika Klimkowska,¹ Birger Christensson,¹ Eva Kimby,³ and Birgitta Sander¹

✓ Expression dans les formes indolentes

✓ Rôle controversé



DISCUSSION

TRAITEMENT

- **Maladie non curable**
- **Pas de consensus thérapeutique**

Traitement de 1^{ère} ligne

Rôle de la cytarabine (Ara-C)

Table 3. Large prospective studies of cytarabine intensification for first-line MCL

Regimen	Reference (year)	N	ORR, %	CRR, %	Toxicity grade III-IV
Hyper-CVAD/MTX-Ara-C	Khouri et al ⁵⁰ (1998)	45 (20 untreated)	93	38	Thrombocytopenia 85%, infections 10%
Hyper-CVAD/MTX-Ara-C	Romaguera et al ⁵⁸ (2000)	25 (age > 65 y)	92	68	Toxic death 8%, infections 5%
R-Hyper-CVAD/R-MTX-Ara-C	Romaguera et al ⁵² (2005)	97	97	87	Toxic death 5%, MDS 3%
R-Hyper-CVAD/R-MTX-Ara-C	Epner et al ⁵³ (2007)	49	88	58	Toxic death 2%, hematotoxicity 87%
R-Hyper-CVAD/R-MTX-Ara-C	Merli et al ⁵⁴ (2008)	32	53	50	Toxic death 6%, severe infections 15%
R-DHAP	de Guibert et al ⁵⁷ (2006)	25	96	92	Thrombocytopenia 33%
CHOP × 3 + DHAP × 3	Lefrère et al ⁵¹ (2004)	28	92	84	—
R-CHOP × 3 + R-DHAP × 3	Delarue et al ⁵⁵ (2008)	60	95	61	—
R-CHOP × 3 + HD-Ara-C × 1	van't Veer et al ⁵⁶ (2008)	87	72	29	Infections 30%



- **Etude prospective GELA**

- **Meilleur taux de RC RDHAP (57%) vs RCHOP (12%)**

Delarue et al. Blood 2011

- **Essai randomisé**

- **Améliore TTF (p=0.038)**
- **Améliore la SG (p=0.045)**

Nermine et al. Blood, ASH 2012

- **ARAC seule: insuffisante dans les formes à haut risque**

Laurell et al. Leuk Lymphoma 2014

Rôle de l'autogreffe

Table 4. Main prospective studies of PBSCT consolidation in first-line MCL

Regimen	Reference (year)	N	3-year EFS, %	3-year OS, %	Main toxicity
Hyper-CVAD/HD-MTX-Ara-C	Khouri et al ⁵⁰ (1998)	25	72	92	—
	Khouri et al ⁵⁹ (2003)	31	43% at 5 years	77% at 5 years	—
3 × APO + rituximab + sequential high-dose	Gianni et al ⁶² (2003)	28	80	90	18% CMV reactivation
CHOP + HD-CVB + rituximab	Mangel et al ⁶³ (2004)	20	89	88	Interstitial pneumonitis
6xCHOP + HDdexamethasone	Dreyling et al ⁶⁰ (2005)	62	54	83	5% toxic deaths
CTAP/VMAC + HD-BuCy	Evens et al ⁶⁴ (2007)	25	50	60	
CHOP+HD-Ara-C +HD-R-Cy-TBI	Dreger et al ⁶⁵ (2007)	34	80	100	79% severe mucositis
R-maxi-CHOP + R-HD-Ara-C+ R-BEAM	Geisler et al ⁶¹ (2008)	160	70	85	5% toxic deaths

CMV indicates cytomegalovirus.

Place de la Bendamustine en 1^{ère} ligne

■ Essai randomisé BRIGHT, phase 3

- R Benda vs RCHOP/RCVP
- 447 pts
- 6 cycles



2014 123: 2944-2952
doi:10.1182/blood-2013-11-531327 originally published
online March 3, 2014

Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in
first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study

	R-Benda (n=224)	RCHOP/RCVP (n=223)	p
ORR	97%	91%	0.0102
CR	31%	25%	0.0225



Place du traitement de maintenance

Rituximab en maintenance

➤ Effet sur la SG, la SSP

➤ Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma *Annals of Oncology* 26, 2015

➤ Clinical, Metabolic and Molecular Responses After 4 Courses of R-DHAP and After Autologous Stem Cell Transplantation for Untreated Mantle Cell Lymphoma Patients Included in the LyMa Trial, a Lysa Study *Blood* 2012

Lenalidomide en maintenance

➤ Effet sur la SSP

➤ Essai randomisé phase III MCL 0208

Traitement de 2ème ligne

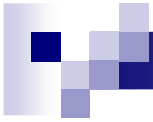
Table 6. Published clinical studies investigating molecular targeted approaches in relapsed mantle cell lymphoma

Author	Study features	Evaluable patients	Therapeutic regimen	ORR% (CR %)	Median PFS (months)	Median OS (months)
Proteasome inhibitors						
Goy et al.	Phase II	141	Bortezomib	33 (8)	6.7 (TTP)	23.5
Lamm et al.	Phase II	16	Bortezomib, rituximab, dexamethasone	81 (44)	12.1	38.6
Kouroukis et al.	Phase II	25	Bortezomib, gemcitabine	60 (11)	11.4	N/A
mTOR inhibitors						
Witzig et al.	Phase II	34	Temsirolimus	38 (3)	6.5 (TTP)	12
Ansell et al.	Phase II	27	Temsirolimus	41 (4)	6 (TTP)	14
Hess et al.	Phase III, randomised	54	Temsirolimus 175 mg/75 mg	22 (2)	4.8	12.8
		54	Temsirolimus 175 mg/25 mg	6 (0)	3.4	10
		53	Investigator's choice	2 (2)	1.9	9.7
Ansell et al.	Phase II	69	Temsirolimus, rituximab	59 (19)	9.7	29.5
Renner et al.	Phase II	35	Everolimus	20 (6)	5.5	N/A
Immunomodulatory drugs						
Zinzani et al.	Phase II	57	Lenalidomide	35 (12)	8.8	NR
Goy et al.	Phase II	134	Lenalidomide	28 (8)	4	19
Wang et al.	Phase II	44	Lenalidomide, rituximab	57 (36)	11.1	24.3
Zaja et al.	Phase II	33	Lenalidomide, dexamethasone	52 (24)	12	20
Harel et al.	Retrospective	58	Thalidomide ± bortezomib ± rituximab	50 (21)	NR (1-year TTF 29%)	NR (62% 1-year OS)



CONCLUSION

- Moyens thérapeutiques
 - chimiothérapie 1^{ère} ligne
 - Indication de l'autogreffe: Facteurs pronostiques?
 - Place de la Bendamustine
- Entretien ?
 - Indication
- Maladie non curable: 2^{ème} ligne?



MERCI