

LYMPHOMES B PRIMITIFS DU MÉDIASTIN (LBPM):

ENTITÉ ANATOMOCLINIQUE ET ÉVOLUTIVE DISTINCTE

ETUDE MULTICENTRIQUE TUNISIENNE

À PROPOS DE 50 CAS

Dr MANSOURI
CONGRES MAGHREBIN- ALGER- Mai 2016

INTRODUCTION

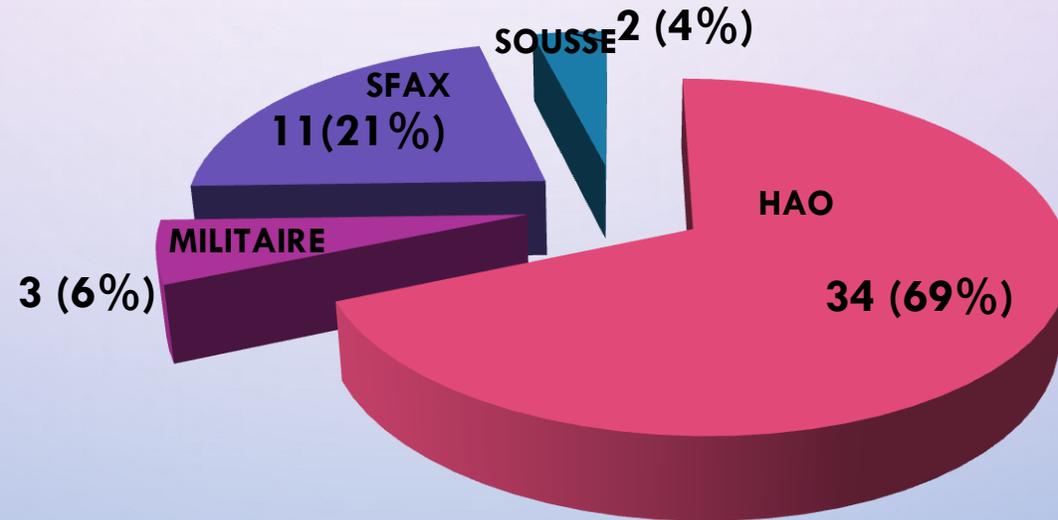
- **SOUS TYPE DES LYMPHOMES B DIFFUS À GRANDES CELLULES (DLBCL)**
- **ENTITÉ RARE (3À5% DES LYMPHOMES AGRESSIFS)**
- **DISTINCTE PAR DES PARTICULARITÉS ANATOMO-CLINIQUES ET MOLÉCULAIRES**
- **SIMILITUDE DU PEG AVEC LES LH TYPE SCLÉRO-NODULAIRE**
- **MALGRÉ LES AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES REMARQUABLES DANS L'ÈRE DU RITUXIMAB:
LES RÉSULTATS RESTENT INSATISFAISANTS**
- **FORMES RÉFRACTAIRES ET EN RECHUTE 10-30%**

OBJECTIFS

- **ETUDIER LE PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ÉVOLUTIF DES PATIENTS ATTEINTS DE LBPM**
- **DÉGAGER DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE ET DE SURVIES**
- **DISCUTER LES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES :**
 - ✓ **CHIMIOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE**
 - ✓ **PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE EN CONSOLIDATION DANS L'ÈRE DU RITUXIMAB**
 - ✓ **PLACE DE L'AUTOGREFFE EN CONSOLIDATION**
- **RÔLE DU PET SCAN DANS L'ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE**
- **EN 2^{ÈME} LIGNE, QUE FAUT-IL PROPOSER?**

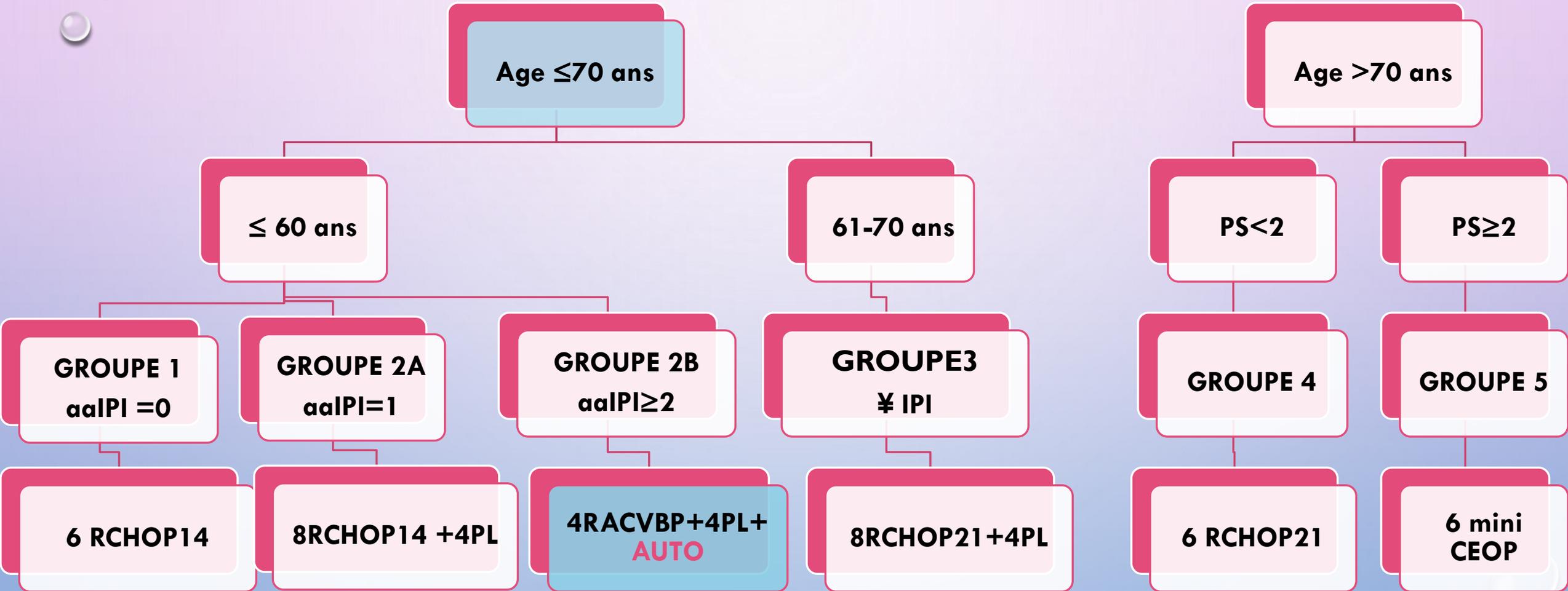
PATIENTS ET METHODES

- ETUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE
- 50 PATIENTS
- 4 SERVICES D' HÉMATOLOGIE CLINIQUE DE LA TUNISIE

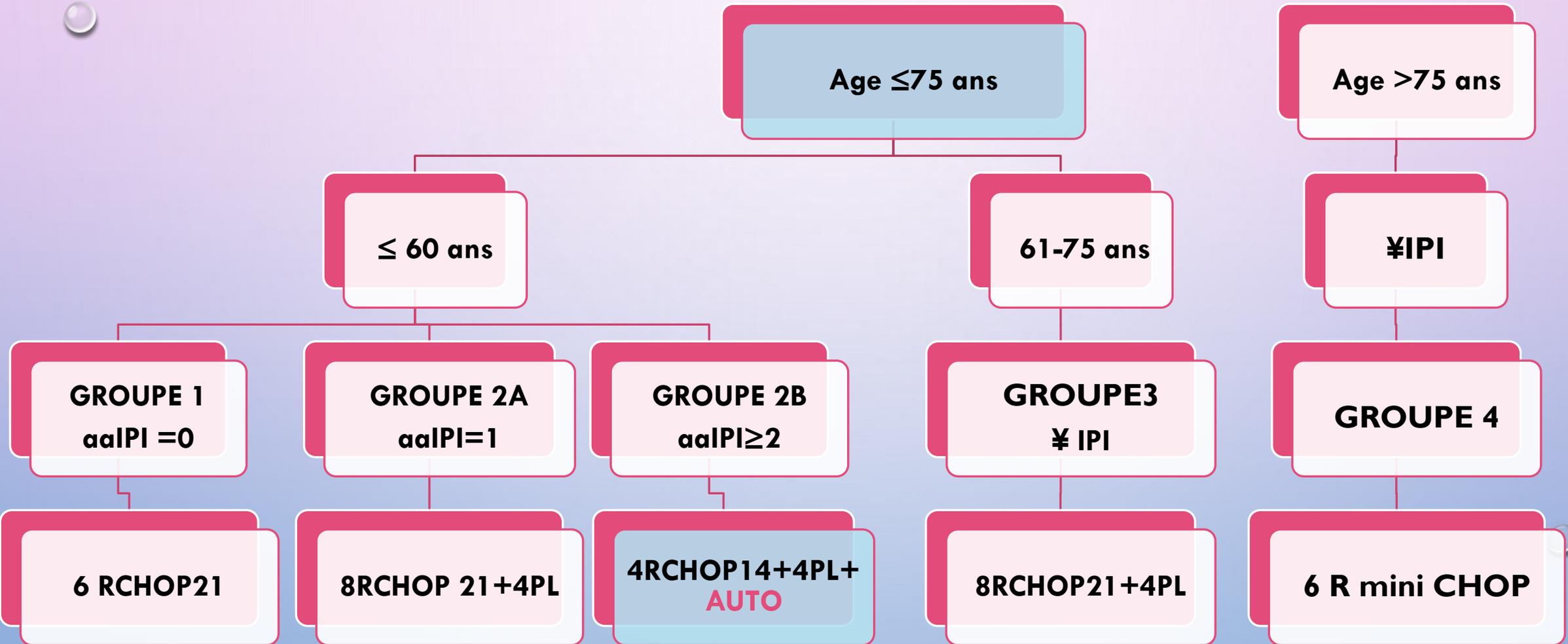


- JANVIER 2010-JUIN 2015
- TRAITÉS SELON 2 PROTOCOLES PROSPECTIFS NATIONAUX: GELT2008 ET GELT2013

PROTOCOLE GELT 08



PROTOCOLE GELT 13



L'ÉTUDE STATISTIQUE

- **ÉTUDE DES FACTEURS PRÉDICTIFS D'ÉCHEC SELON LE TEST DE KHI 2 EN UNIVARIÉ ET RÉGRESSION LOGISTIQUE POUR L'ANALYSE MULTIVARIÉE**
- **ÉTUDE DES SURVIES SELON LA MÉTHODE DE KAPLAN MEYER: SG, SSE ET SSR AVEC LES DIFFÉRENTS FACTEURS PRONOSTIQUES SELON LE TEST DE LOG RANK.**

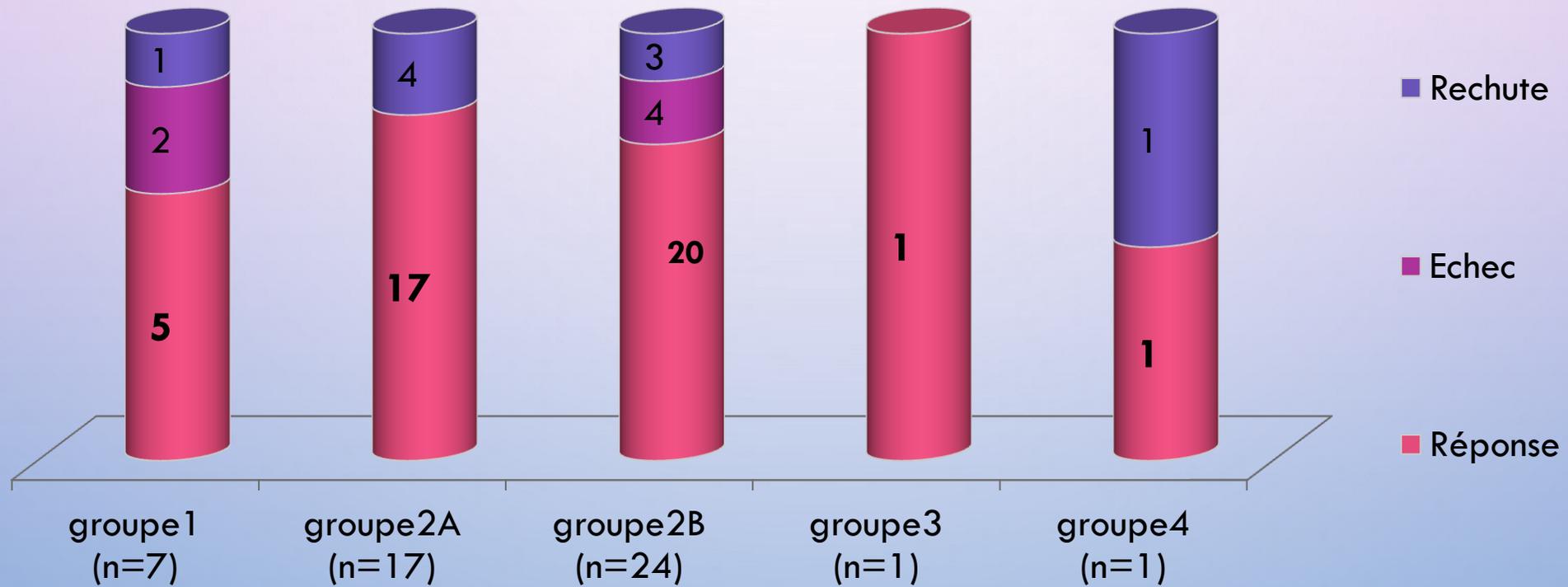
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Age médian	30 ans [15-80 ans]
Sex ratio	0.51 (17H, 33F)
Bulky médiastinal (n=50)	44 (88%)
Masse médiastinale (n=50)	11 cm [7-18cm]
Syndrome cave supérieur (n=50)	37 (74%)
ECOG\geq2 (n=50)	10 (20%)
\geq2 atteintes Extranodales	7 (14%)
Epanchements (pleural et péricardique) (n=50)	19 (38%)
LDH (n=50)	467U/L [120-4080] ↗ 42 (84%)
Stade étendu (n=50)	19 (38%)
aa IPI\geq2 (n=50)	25 (50%)
Protocole thérapeutique	21 GELT08/ 29 GELT13

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS SELON LES 2 PROTOCOLES

	GELT08 (n=21)	GELT13 (n=29)
Age Médian	34 ans [15-80]	30 ans [20-48]
sexe	0.75 (9H/12F)	0.61(11H/18F)
Symptômes B	47.4%	57.1%
PS \geq 2	21.1%	21.4%
Stade étendu	31.6%	43%
LDH>NLE	47.4%	72%
aalPI \geq 2	31.6%	64.3%
\geq 2 atteintes extranodales	9.1%	16%
Épanchement pleuropéricardique	45.5%	52%%
Bulky médiastinal	89.5%	89.3%
autogreffe	(n=10) 40%	(n=20) 80%

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES



88% de réponse

12% d'échec

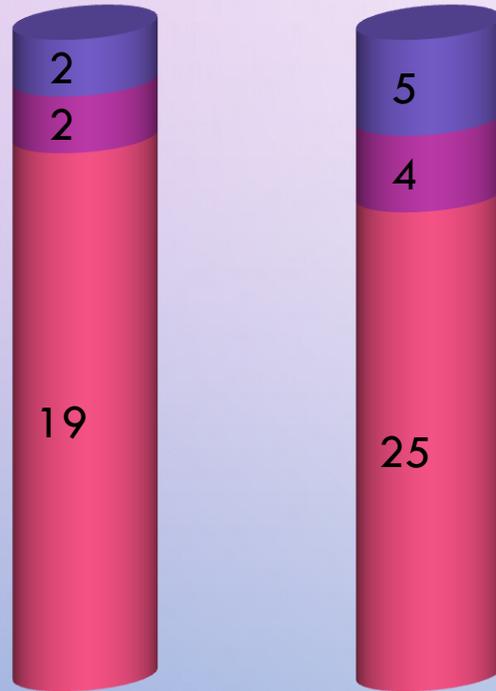
74% de masse résiduelle

SELON LES 2 PROTOCOLES

•9.5% d'échec dans le groupe GELT 08 VS 13.5% dans le groupe GELT13

•10.5% de rechute vs 20%

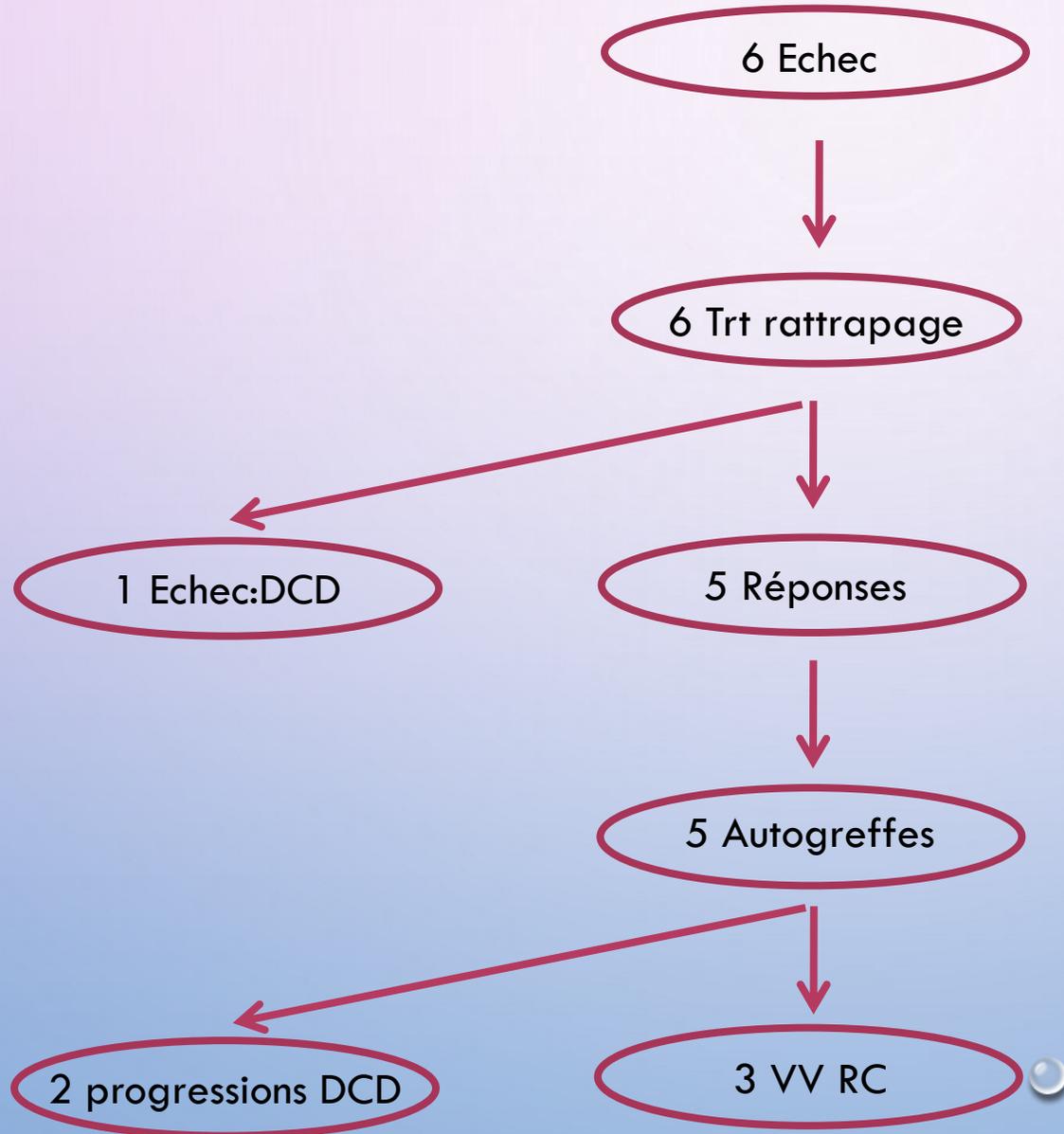
■ RECHUTE/PROGRESSION
■ ECHEC
■ REPONSES



GELT 08
(n=21)

GELT 13
(n=29)

ÉVOLUTION DES FORMES RÉFRACTAIRES



ETUDE DES FACTEURS PRÉDICTIFS D'ÉCHEC

➤ Différents facteurs étudiés:

- L'âge
- Le sexe
- L'atteinte par contiguïté
- L'épanchement pleural et/ou péricardique
- Bulky
- L'IPI ≥ 2
- PS ≥ 2
- LDH > NLE
- Le type de la chimiothérapie (RCHOP vs RACVBP)
- La réalisation de l'autogreffe

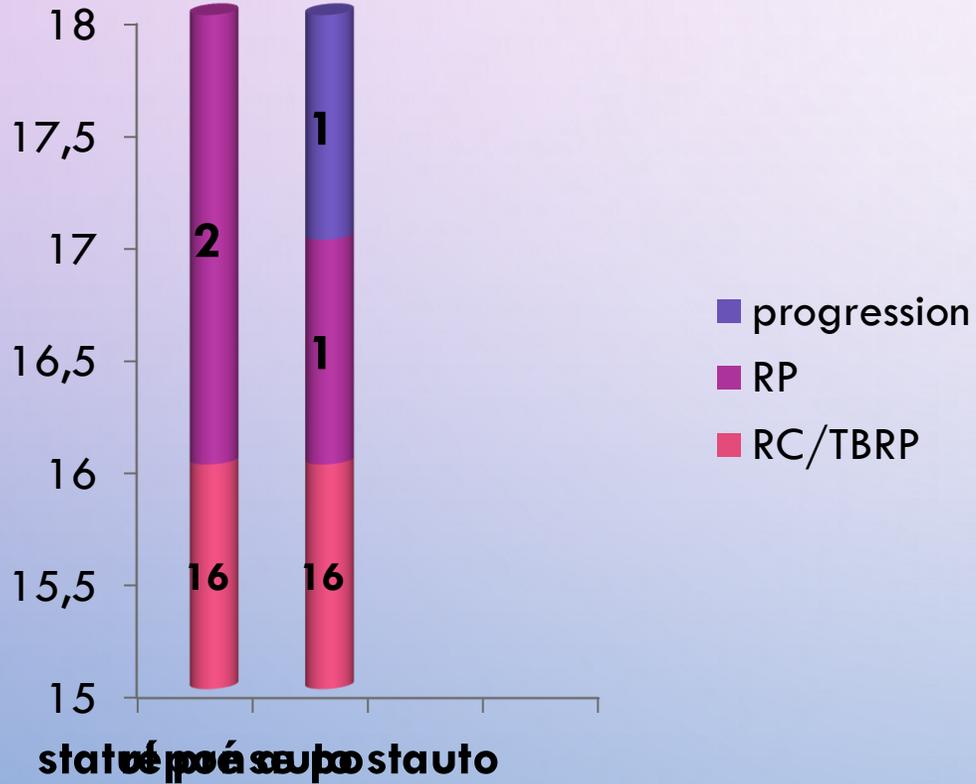
➔ aucun facteur retrouvé à cause du faible effectif (6 Echecs).

ÉVOLUTION DES FORMES EN RECHUTE

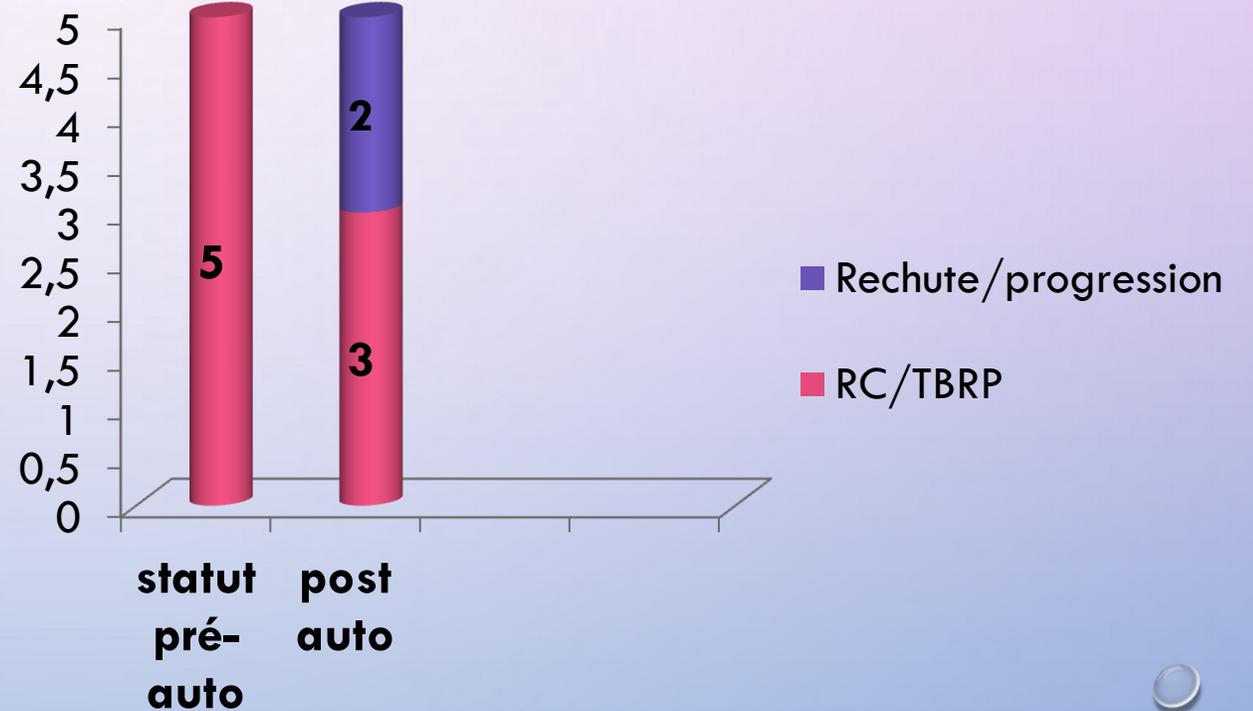
- **7 RECHUTES (14%) : 3 SONT POST AUTOGREFFES**
- **DÉLAI MÉDIAN DE RECHUTE : 6 MOIS [4-8MOIS]**
- **4 RDHAP → 2 ECHEC → 2 DC MALADIE**
2 SONT EN COURS DU TRAITEMENT
- **2 RICE → 1 ECHEC → 1 DC MALADIE**
1 EN COURS DU TRAITEMENT
- **1 RMTX-CHOP → ECHEC → DC MALADIE**

Quelque soit le traitement de rattrapage → ECHEC

AUTOGREFFE



Autogreffe en consolidation

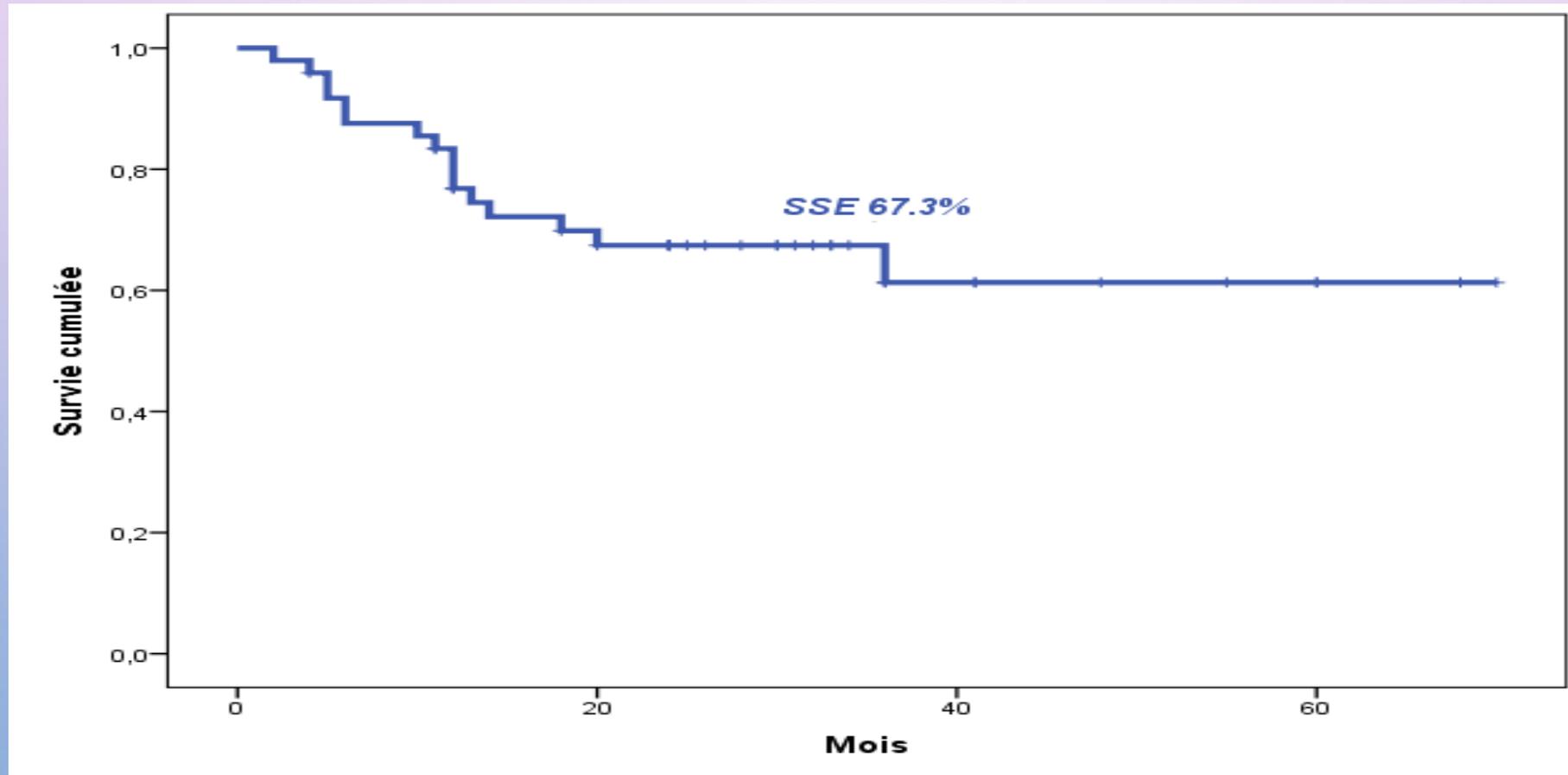


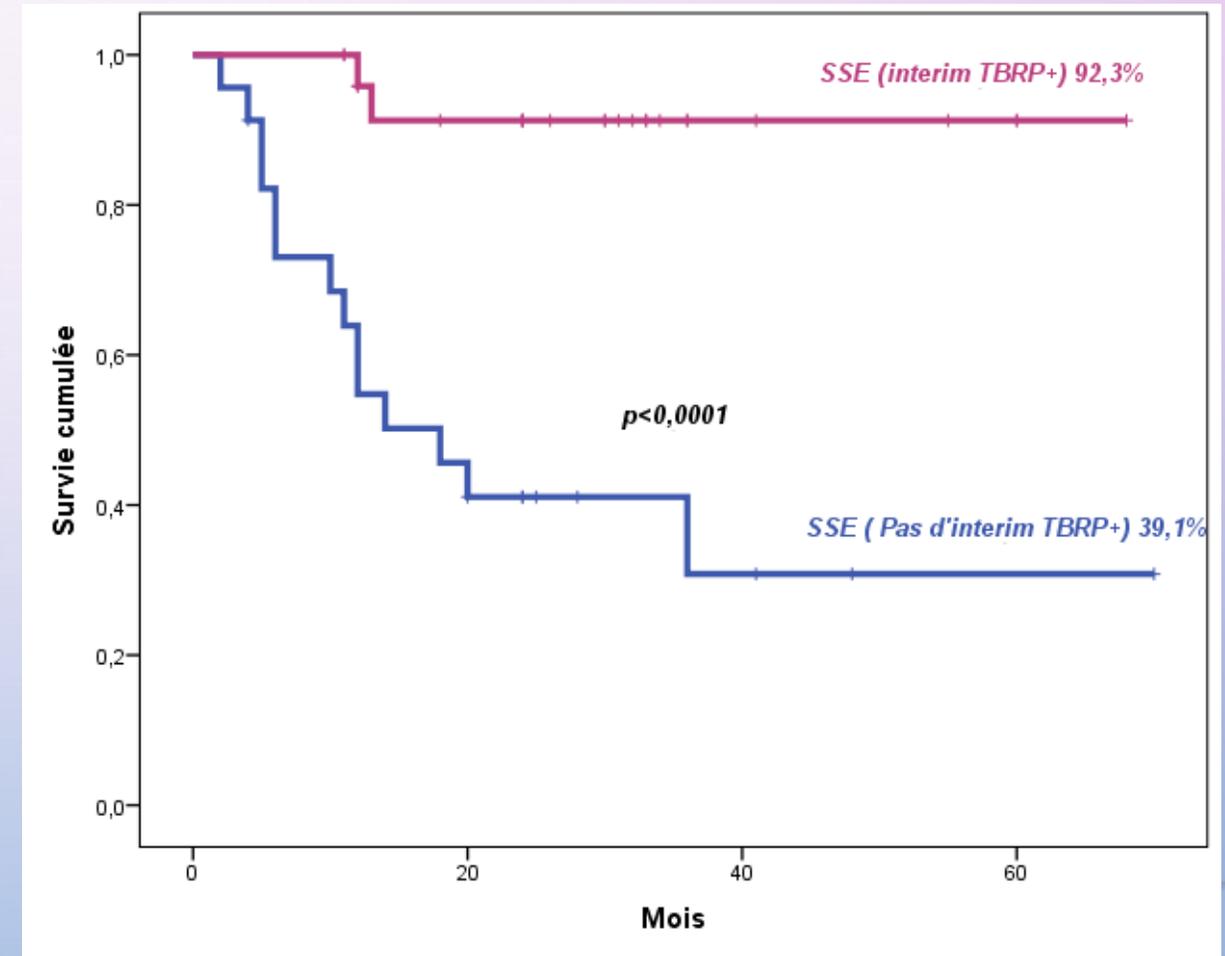
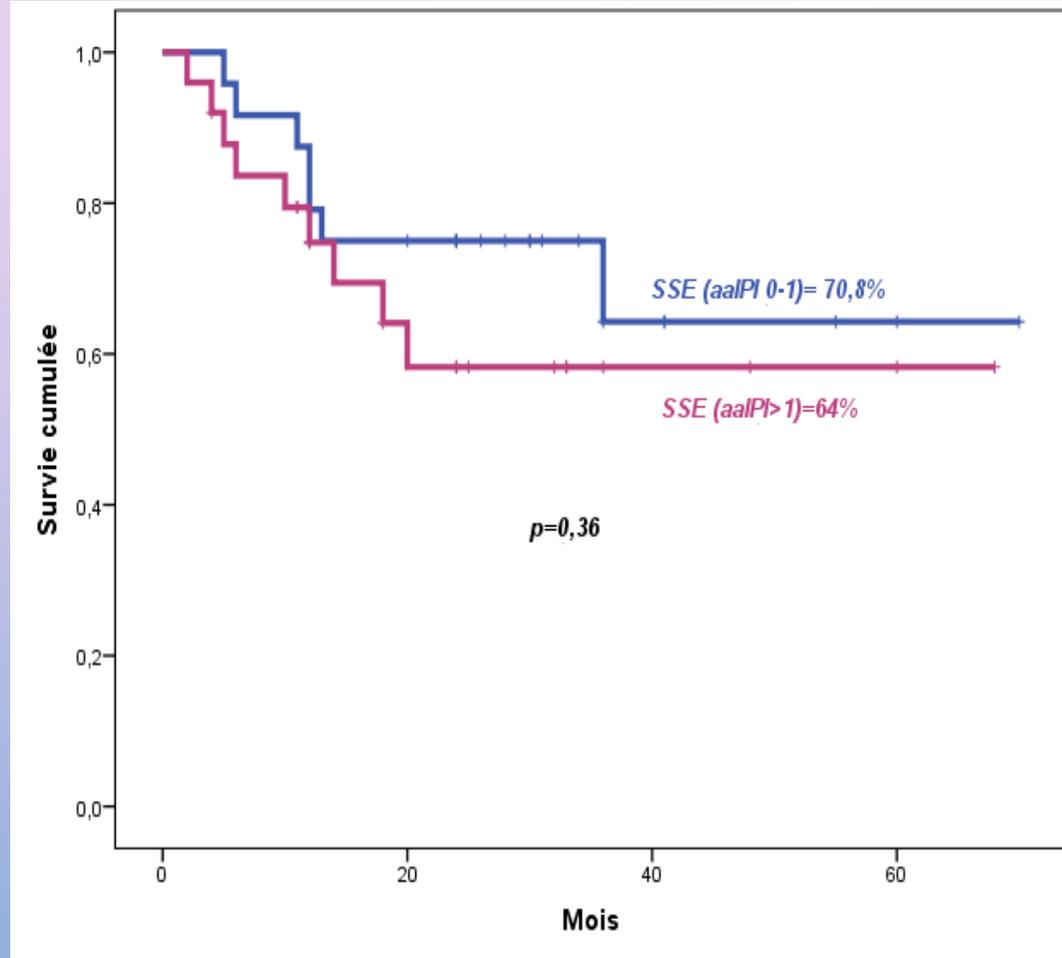
Autogreffe en 2^{ème} ligne

ETUDE DES SURVIES

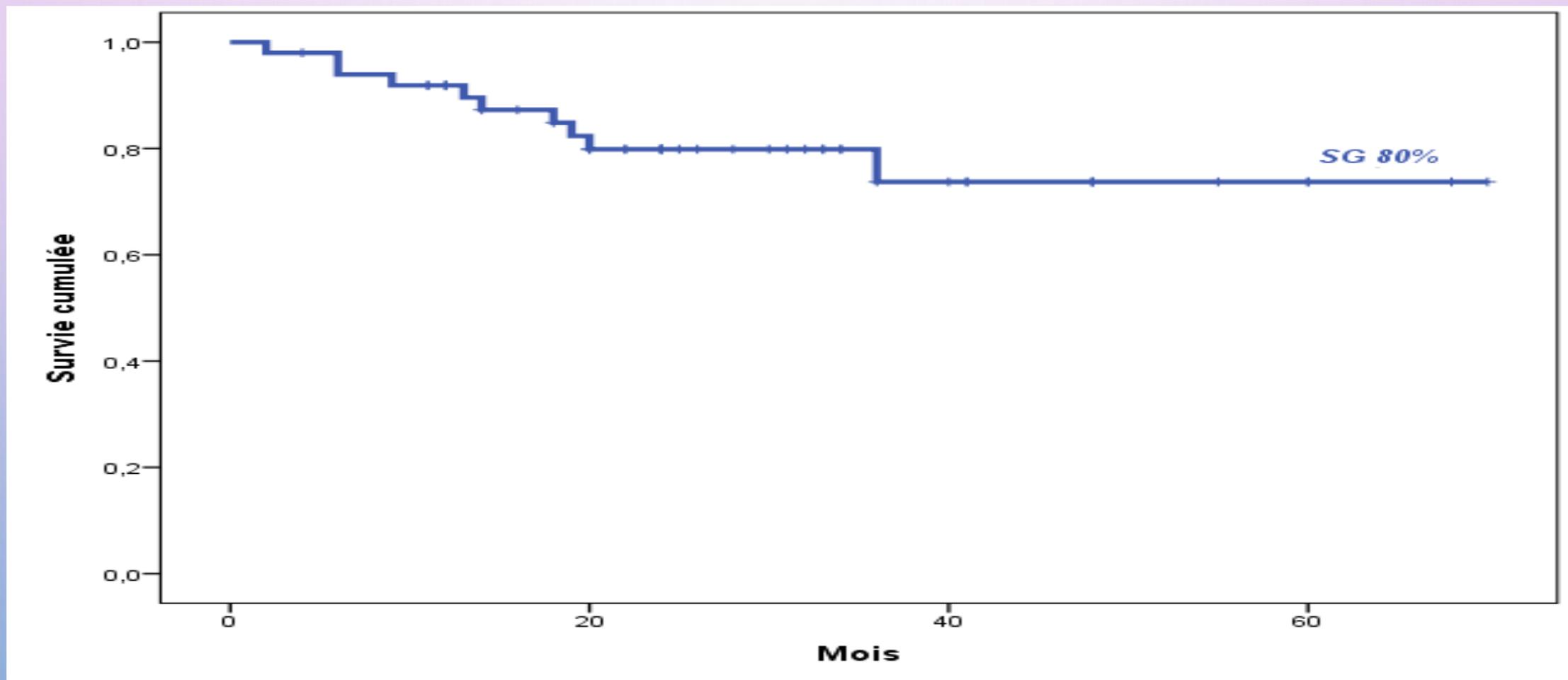
SSE

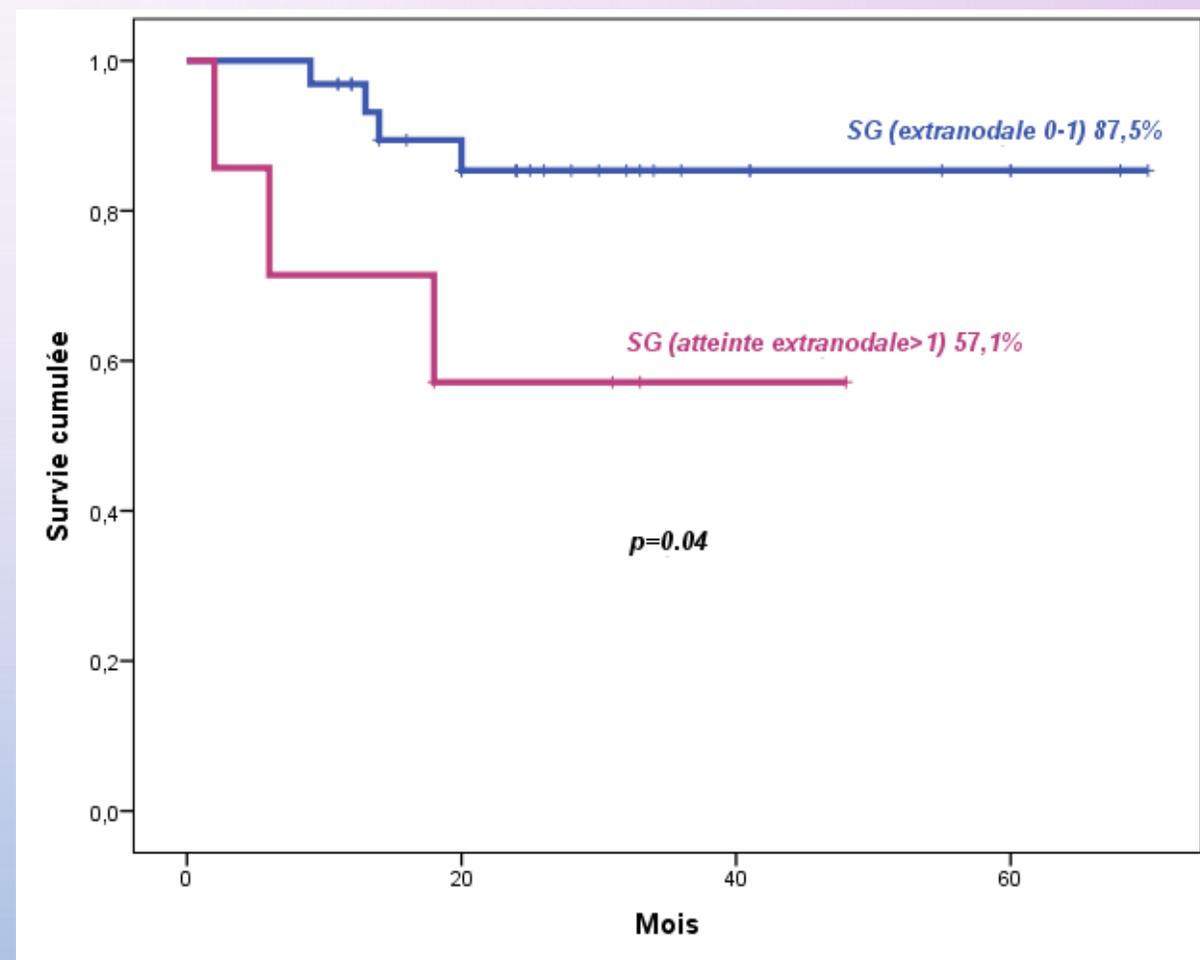
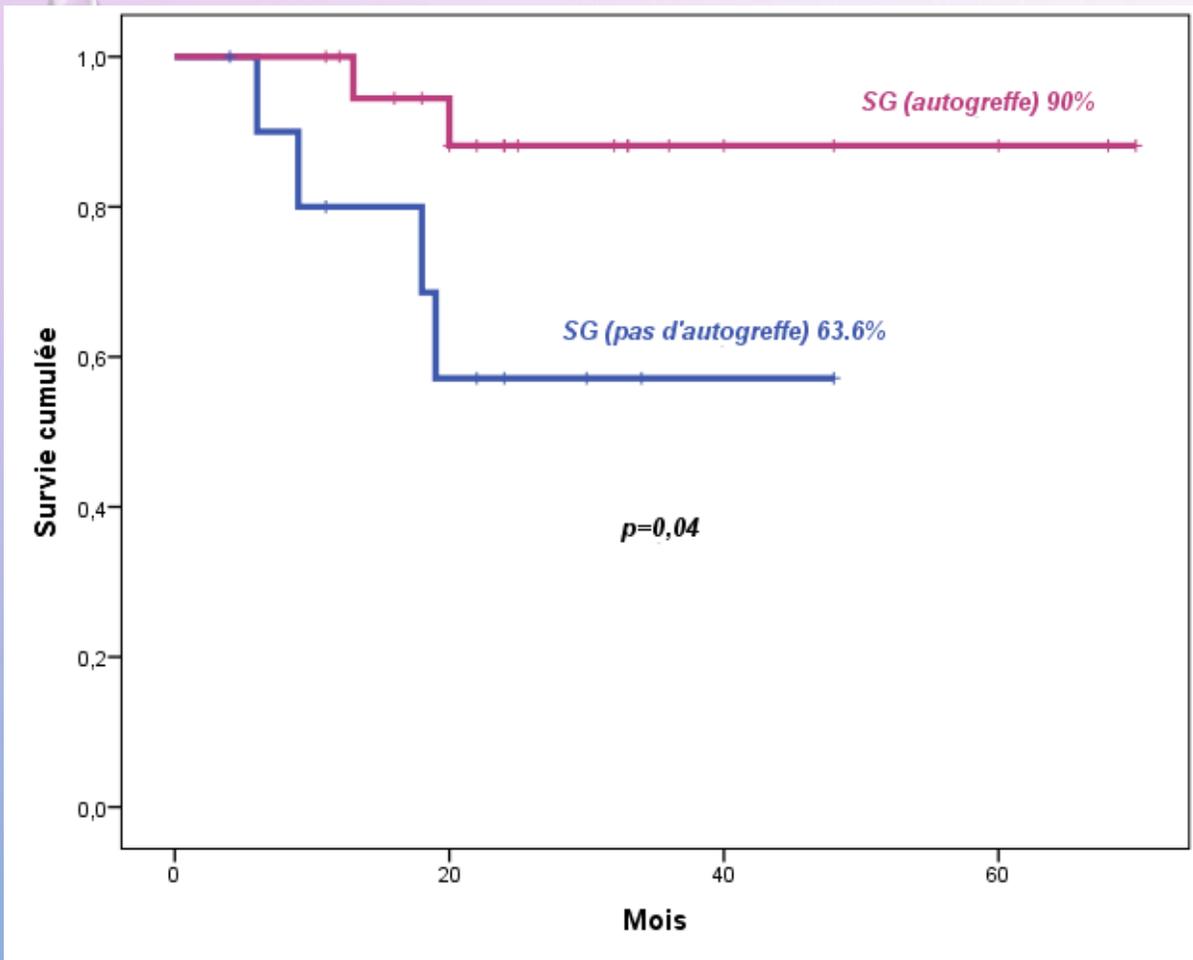
✓ Le recul médian est de 34 mois [10-75].



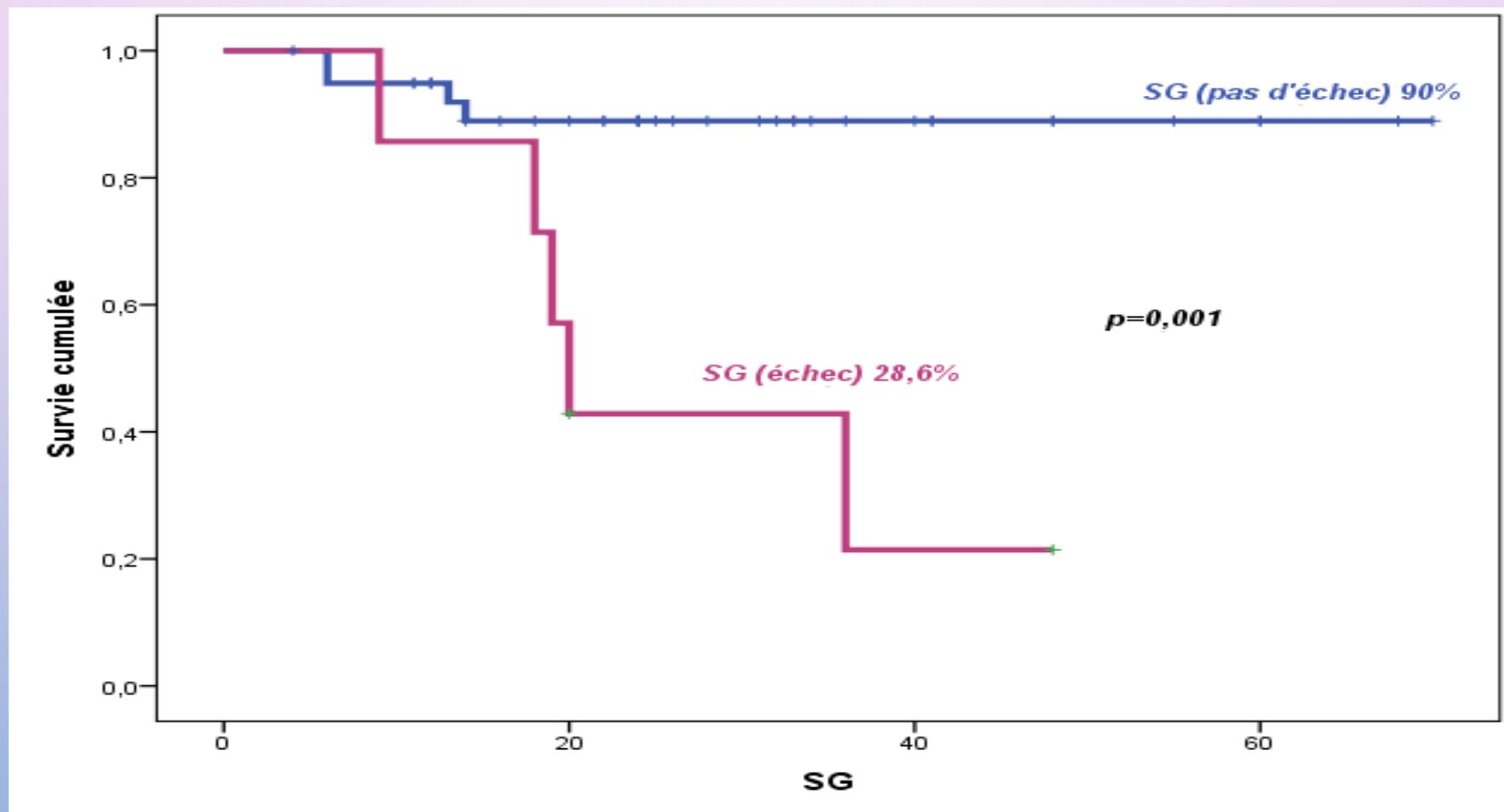


LA SG

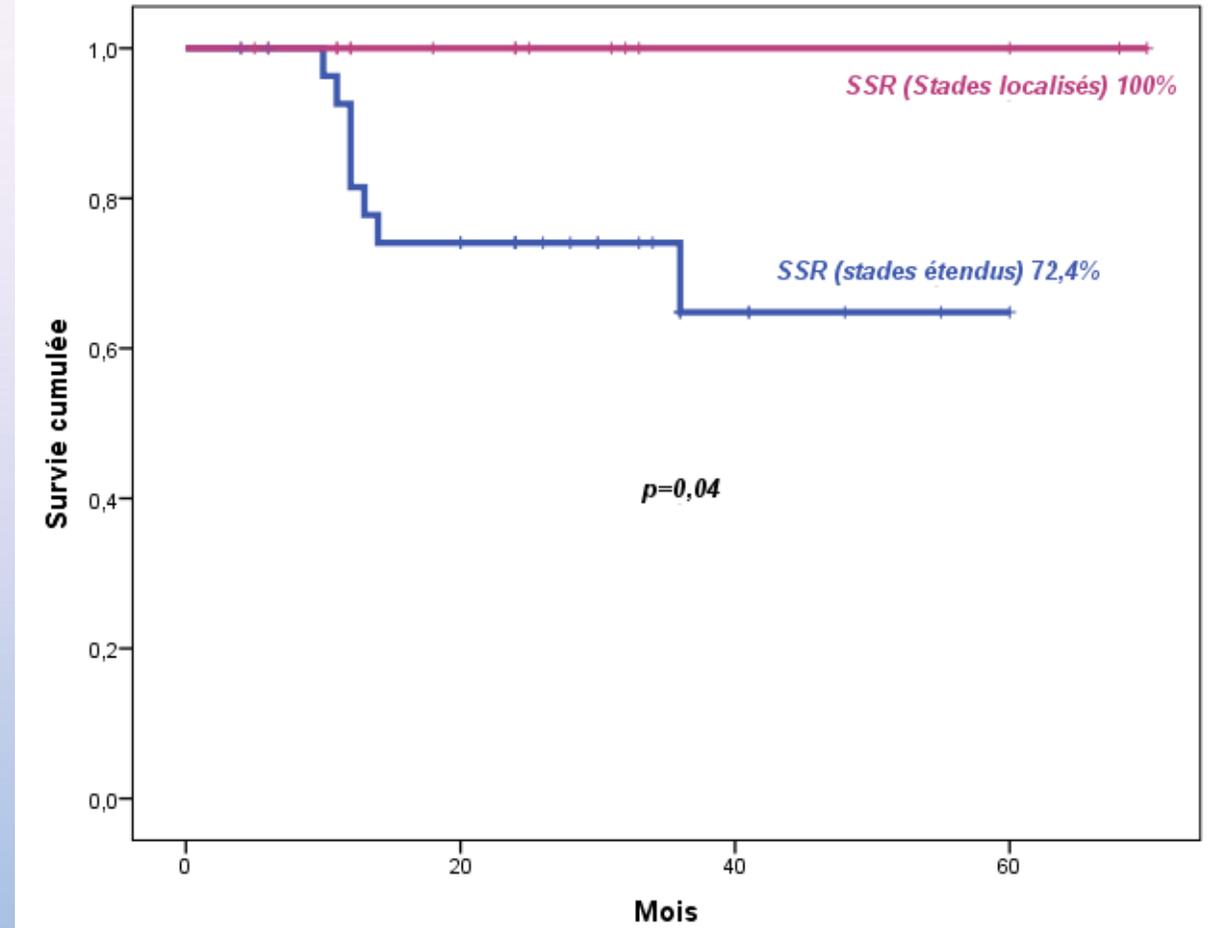
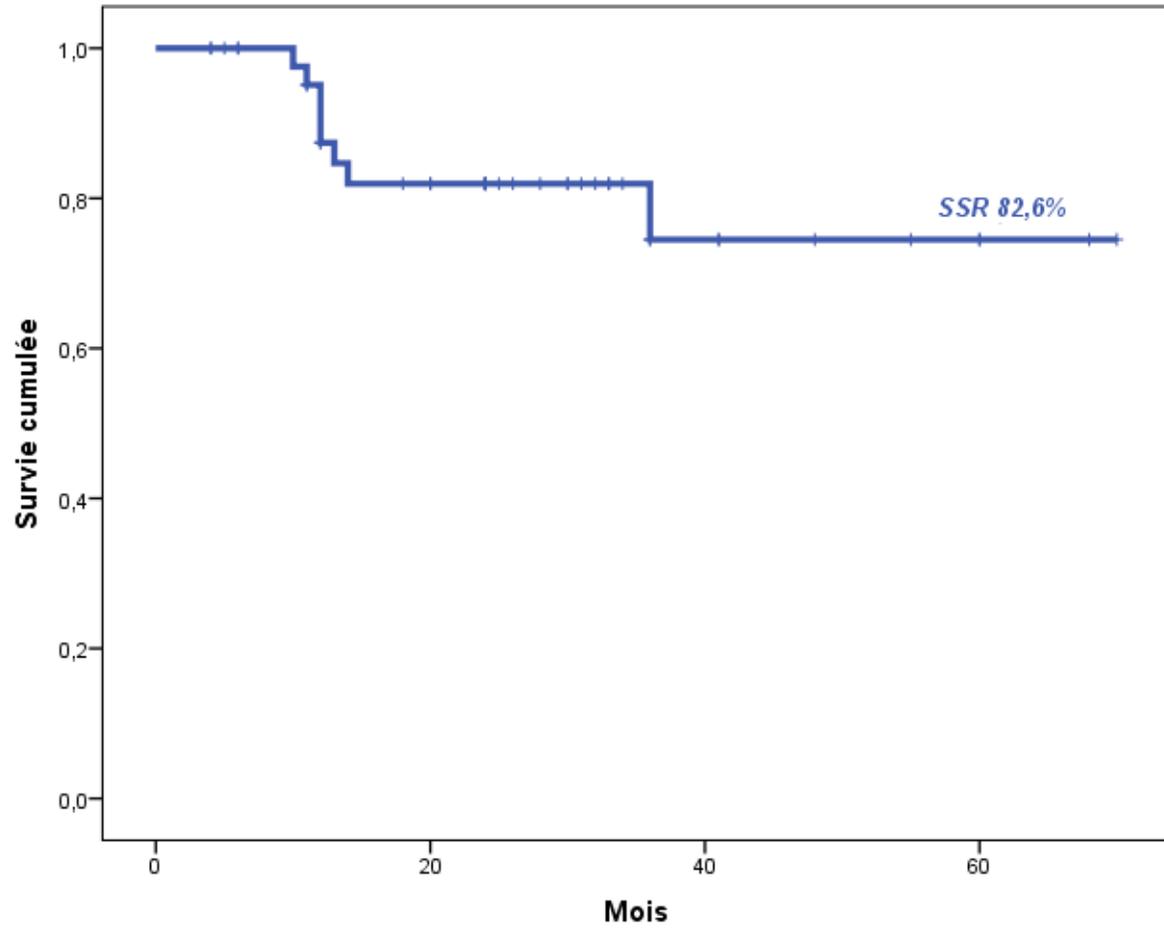




RR: 8.7



LA SSR



COMMENTAIRES

- ✓ **TRAITEMENT CURABLE POUR LA MAJORITÉ DES PATIENTS (88% DANS NOTRE SÉRIE)**
- ✓ **FAIBLE EFFECTIF N'A PAS PERMIS DE DÉGAGER DES FACTEURS PRÉDICTIFS D'ÉCHEC**
- ✓ **FAIBLE RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE APRÈS LA RECHUTE → ÉCHEC DE TRT DE RATTRAPAGE**
- ✓ **SG À 3 ANS: 80%**
- ✓ **SSE À 3 ANS: 67.3%**
- ✓ **SSR À 3 ANS: 82.6%**

• LE TRAITEMENT DE 1^{ÈRE} LIGNE DES LBPM N'EST PAS OPTIMISÉ
AVANT L'ÈRE DU RITUXIMAB

• CHOP OU CHOP-LIKE

• RADIOTHÉRAPIE EN CONSOLIDATION

✓ RODRIGUEZ ET AL. HEMATOL ONCOL 1994.

• 21% D'ÉCHEC AVEC SSP ET SG RESPECTIVES DE 68% ET 79%.

✓ SOUMERAI ET AL. 21LEUKEMIA AND LYMPHOMA 2014.

• RECHUTE PRÉCOCE.

• ÉCHEC AU TRAITEMENT DE RATTRAPAGE

✓ HAIOUN ET AL. AM J CLIN ONCOL 1989

→ RÉGIMES DE 3ÈME GÉNÉRATION: MACOPB/VACOP

- ZINZANI ET AL. BLOOD 1999; P3289
- TODESCHINI ET AL. BR J CANCER 2004.

✓ AMÉLIORATION DES TAUX DE RÉPONSE, ET DE SURVIE

✓ CETTE CHIMIOTHÉRAPIE EST ASSOCIÉE À LA RADIOTHÉRAPIE

RADIODHÉRAPIE EN CONSOLIDATION

✓ AMÉLIORATION DE LA RÉPONSE DE RP EN RC:

- ZINZANI ET AL. HAEMATOLOGICA 2002
- MAZZAROTTO ET AL. CONVERSION DE 42% DE RP EN 95% PAR LA RT. INT J RADIAT ONCOL BIO PHYS 2007.

✓ CET EFFET RESTE CONTROVERSÉ:

- SAVAGE ET AL. LA SG ET LA SSP SIMILAIRES AVEC OU SANS RT. ANN ONCOL 2006
- DUNLEAVY ET AL.: PAS BESOIN DE RECOURS À LA RT AVEC LE DA-R-EPOCH. BLOOD 2006.

• EFFETS SECONDAIRES: CANCERS SECONDAIRES, TOXICITÉ PULMONAIRE ET CORONARIENNE

AVEC L'AVÈNEMENT DU RITUXIMAB

- **INTRODUCTION DE LA DOSE DENSITÉ**
- **AMÉLIORATION DES TAUX DE GUÉRISON DE 50% À 80%**
- **AMÉLIORATION DE LA SG ET LA SSP**

LE CHALLENGE

- **COMMENT MAINTENIR CETTE EFFICACITÉ : QUELLE EST LA MEILLEURE CHIMIOTHÉRAPIE?**
- **RÉDUIRE LA TOXICITÉ : PEUT-ON LIMITER LE RECOURS À LA RADIOTHÉRAPIE?**

CHIMIOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE

Table 1. Selected published studies of chemotherapy/immunotherapy regimens with and without radiation treatment in PMBL

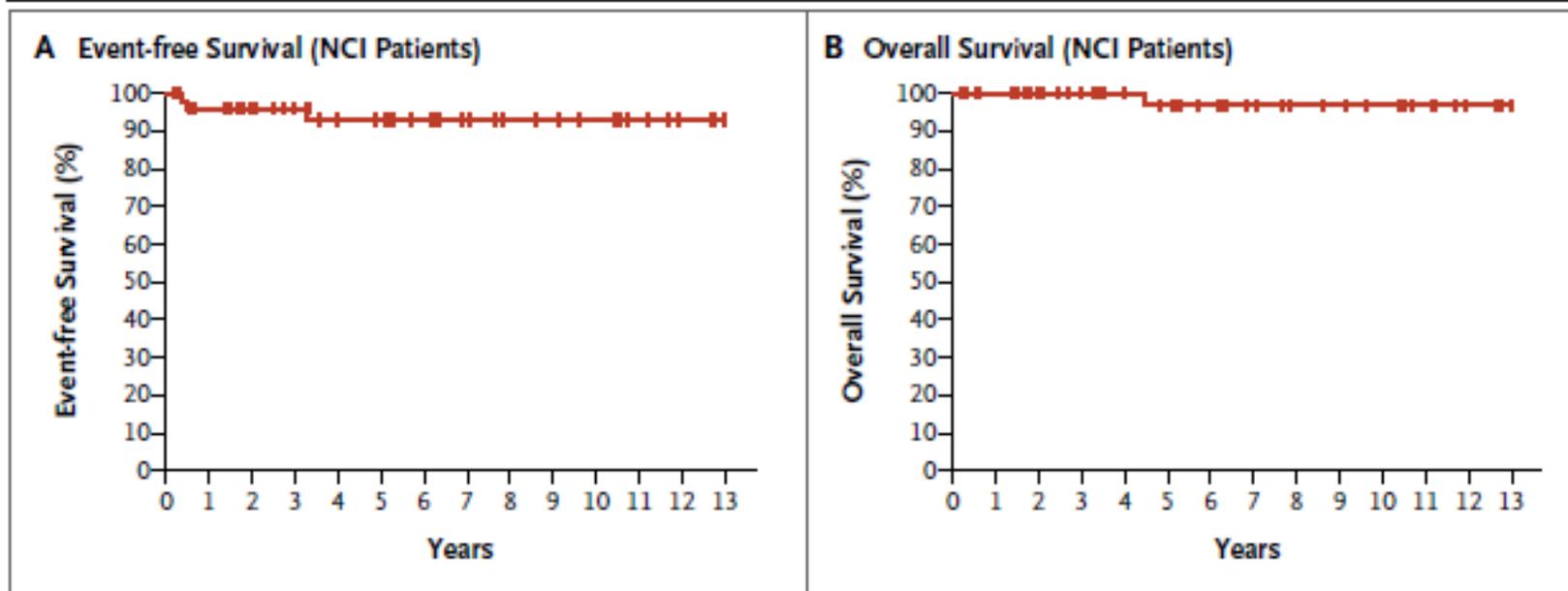
Authors	Treatment		Study type	Patient characteristic	Outcome
	Chemotherapy	RT ^{+/–}			
Zinzani et al ²⁹	MACOP-B	Yes	Prospective study, n = 50	All IPI groups	At 39 months, 93% who achieved complete response were relapse-free; at 8 years, OS was 82%
Todeschini et al ³⁰	MACOP-B, VACOP-B or CHOP	Yes	Retrospective study, n = 138	All IPI groups	At 66 months, EFS was 39% for CHOP and 76% for MACOP-B/VACOP-B
Zinzani et al ²⁵	MACOP-B, VACOP-B, ProMACE-CytaBOM, CHOP, or HDS/ABMT	Yes	Retrospective study, n = 426	All IPI groups	At 10 years, PFS was 35% for CHOP/CHOP-like, 67% for MACOP-B/VACOP-B, and 78% for HDS/ABMT
Hamlin et al ²³	CHOP/CHOP like, NHL-15, ASCT	No	Retrospective study, n = 141	All IPI groups	At 11 years, EFS was 34% for CHOP/CHOP-like, 60% for NHL-15, and 60% for ASCT
Savage et al ²⁴	CHOP/R-CHOP/MACOP-B/VACOP-B	Variable	Retrospective study, n = 153	All IPI groups	At 5 years, overall PFS was 69%; only MACOP-B/VACOP-B vs CHOP-like regimens were significantly different
Rieger et al ³³	CHOP/R-CHOP	Variable: RT intended in 87%	Retrospective analysis, n = 87	Confined to AA-IPI of 0-1	At 3 years, EFS was 78% for R-CHOP and 52% for CHOP
Soumerai et al ³⁷	R-CHOP	Yes: 77% of responding patients	Retrospective study, n = 63	All IPI groups	At 5 years, PFS was 68%
Dunleavy et al ³⁴	DA-EPOCH-R	No	Prospective study, n = 51	All IPI groups	At 5 years, EFS was 93%
Woessmann et al ⁴¹	DA-EPOCH-R	No	Ongoing case series, n = 15	All IPI groups, age younger than 18 years	At 19 months, EFS was 92%
Martelli et al ³⁶	R-MACOP-B, R-VACOP-B, R-CHOP	Yes	Prospective study, n = 125	All IPI	Estimated 5-year PFS is 86%

AA, age-adjusted; ASCT, autologous stem cell transplantation; HDS/ABMT, high-dose sequential chemotherapy and autologous bone marrow transplantation; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma

Kieron Dunleavy, M.D., Stefania Pittaluga, M.D., Ph.D., Lauren S. Maeda, M.D.,
Ranjana Advani, M.D., Clara C. Chen, M.D., Julie Hessler, R.N.,
Seth M. Steinberg, Ph.D., Cliona Grant, M.D., George Wright, Ph.D.,
Gaurav Varma, M.S.P.H., Louis M. Staudt, M.D., Ph.D., Elaine S. Jaffe, M.D.,
and Wyndham H. Wilson, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 368;15 NEJM.ORG APRIL 11, 2013



SSE à 3 ans: 93%

SG à 3ans: 97%

Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients treated with sequential RCHOP-RICE regimen without radiotherapy

**Neta Goldschmidt¹ · Geffen Kleinstern² · Marina Orevi³ · Ora Paltiel^{1,2} ·
Dina Ben-Yehuda¹ · Alex Gural¹ · Diana Libster¹ · David Lavie¹ · Moshe E Gatt¹**

- **47 PATIENTS : 24 R-CHOP/RICE**

23 AUTRES PROTOCOLES

- **À 5 ANS, LA SSP:87% DANS LE GROUPE RCHOP/RICE VS 93% DANS LA SÉRIE GLOBALE**

LA SG:100% DANS LE GROUPE RCHOP/RICE VS 98%.

RECOURS À LA RT DANS 12% DES CAS VS 78% DANS L'AUTRE GROUPE (P<0.01)

SÉJOUR HOSPITALIER MOYEN/PERSONNE: 11 JOURS +/-3 PAR PERSONNE (VS 37 +/-2 DA-EPOCH-R

ADMINISTRATION PLUS SIMPLE

→ PETITE SÉRIE

AUTOGREFFE EN CONSOLIDATION

- **L'ÂGE DES PATIENTS: CONSIDÉRER L'AUTOGREFFE POUR CONSOLIDER LA RÉPONSE**

**Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL):
frontline treatment with autologous stem cell
transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience[†]**

José Rodríguez^{1*}, Eulogio Conde², Antonio Gutiérrez¹, Juan Carlos García³, Juan José Lahuerta⁴,
María Rosario Varela⁵, Catalina Pérez⁶, Carmen Albo⁷ and María Dolores Caballero⁸

✓ **35 patients parmi 71 ont eu de l'autogreffe de CSP après une chimiothérapie**

✓ **La SG et la SSP à 4 ans: 84% et 81% respectivement.**

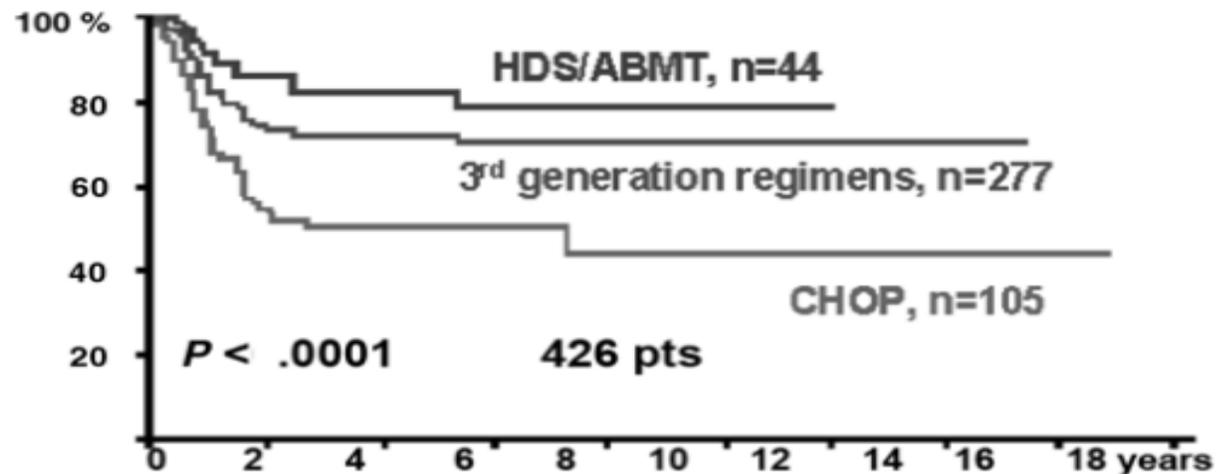


Figure 2. Overall survival by chemotherapy subtype in the IELSG study of 426 patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL).

Reprinted with permission from Zinani et al. Haematologica. 2002;87:1258-1264.

• CES RÉSULTATS ONT ÉTÉ CONFIRMÉS PAR - SHEN ET AL. SUR UNE SÉRIE DE 12 PATIENTS

- IELSG (N=44 PATIENTS), SG À 10ANS:77%

• MAIS RÉSERVÉ AUX PATIENTS DE HAUT RISQUE DE RECHUTE.

INTÉRÊT DU PET SCANNER

- A LA FIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE, PERSISTANCE D'UNE MASSE RÉSIDUELLE EST FRÉQUENTE:
 - ✓ Importance de la masse tumorale initiale
 - ✓ La composante fibrotique

[¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study

Maurizio Martelli, Luca Ceriani, Emanuele Zucca, Pier Luigi Zinzani, Andrés J.M. Ferrer, Umberto Vitolo, Caterina Stelitano, Ercole Brusamolino, Maria Giuseppina Cabras, Luigi Rigacci, Monica Balsarotti, Flavia Salvi, Silvia Montoto, Armando Lopez-Guillermo, Erica Finocchzi, Stefano A. Pileri, Andrew Davies, Franco Cavalli, Luca Giovanella, and Peter W.M. Johnson

Cancer Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma

Sarah J. Nagle¹, Elise A. Chong¹, Seble Chekol², Nirav N. Shah³, Sunita D. Nasta¹, Eli Glatstein², John P. Mastaras², Drew A. Torigian⁴, Stephen J. Schuster¹ & Jakub Svoboda¹

¹Lymphoma Program, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

²Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

³Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

⁴Department of Radiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

- LE RÔLE DU PET SCAN À LA FIN DE TRAITEMENT EST IMPORTANT
 - ✓ EXCELLENTE VALEUR PRÉDICTIVE NÉGATIVE
 - ✓ FAUX POSITIFS +++

EN 2^{ÈME} LIGNE?

- **LE TAUX DE RECHUTE EST FAIBLE (12 PREMIERS MOIS)**

- ✓ SAVAGE ET AL. ANN ONCOL2006.

- **LE TRAITEMENT DE RATTRAPAGE :DLBCL**

- ✓ **CHIMIOTHÉRAPIE SUIVIE D'UNE AUTOGREFFE**

- ✓ **RÉSULTATS SONT CONTORVERSÉS :**

- **PARMI 138 PATIENTS, 32.1% DCD PAR MALADIE APRÈS RECHUTE(TODESCHINI ET AL. BR J CANCER2004).**

- **SG À 5ANS DE 72% CHEZ 30 PATIENTS DANS UNE ÉTUDE MD ANDERSON (POPAT ET AL.JCO 1998).**

CONCLUSION

✓ **RCHOP semble insuffisant**

✓ **Toxicité de l'irradiation**

➔ **DA-R-EPOCH comme traitement de 1^{ère} ligne**

➔ **PET SCAN à la fin du traitement: intéressant s'il est négatif**

MERCI

- **DR KACEM KARIMA**
- **DR GHEDIRA HELA**
- **DR GHORBEL MANEL**
- **DR KALLEL FATEN**
- **DR ACHOUR BECHIR**

- **PR ZOUARI BECHIR**