

LYMPHOME DU MANTEAU

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

R. BEN LAKHAL , S.CHATTI, K.M'RAD

INTRODUCTION

- **Lymphome du manteau :**
 - **Lymphome B à petites cellules**
 - **Rare : 5 à 8 % des LMNH**
 - **Age médian : 65 ans**
 - **Diagnostic histo-immunohistochimique**
 - **Stades étendus**
 - **Évolution agressive**
 - **Traitement souvent décevant**

CAS CLINIQUE

Patient ZA

Age : 46 ans

Avril 2007 : prise en charge d'un LMNH du manteau

Examen clinique :

- PS < 2**
- Poly ADP diffuses de 0.5 à 2 cm**
- SPM à 15 cm**

CAS CLINIQUE

Bilan biologique

NFS : GB : 10.500/mm³

Hb : 13,7g/dl

Plq : 216.000/mm³

Immunophénotypage des LC :

Population lymphoïde B CD19(+), CD5 (-)

VS : 19

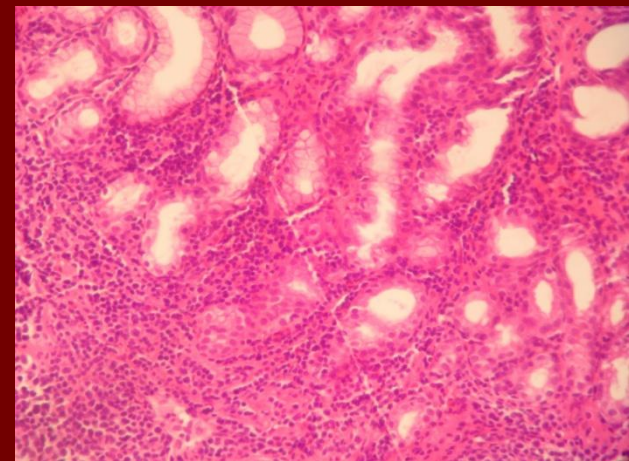
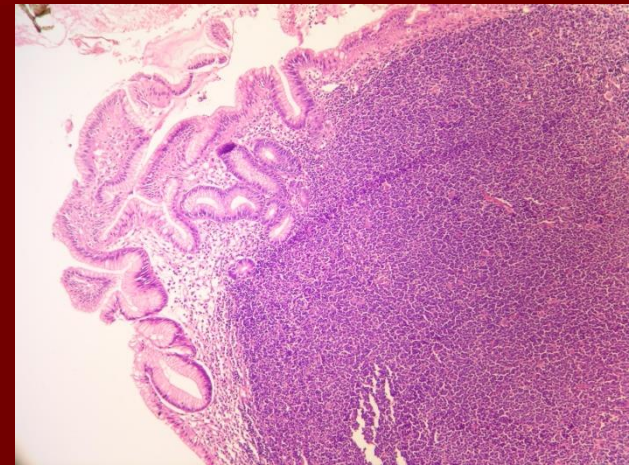
LDH : 150 U/l

CAS CLINIQUE

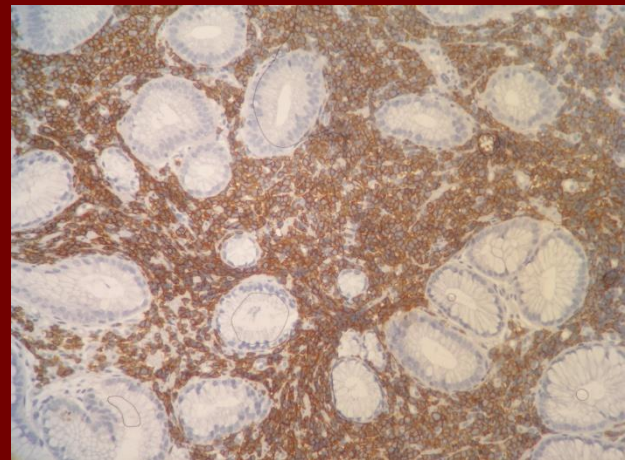
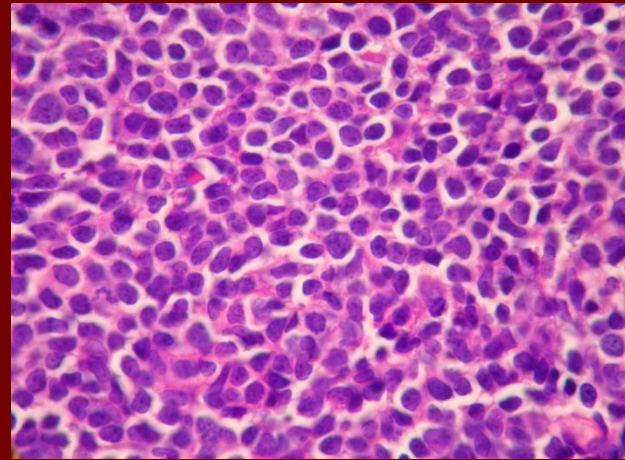
La biopsie ganglionnaire

Biopsie gastrique

- ❖ Muqueuse antrale ulcérée, largement infiltrée par une prolifération lymphomateuse, vaguement nodulaire
- ❖ Pas de lésions lymphoépithéliales

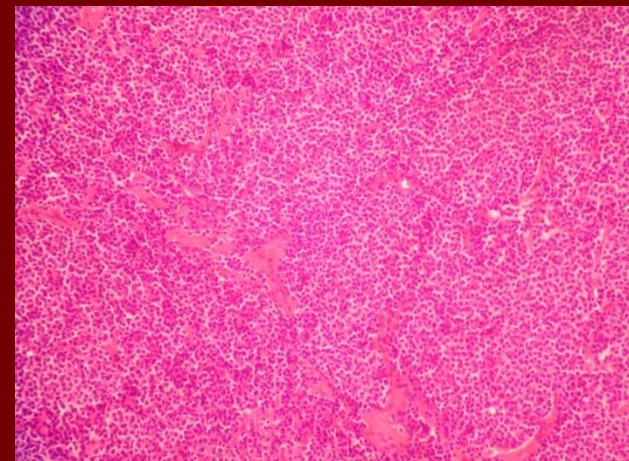
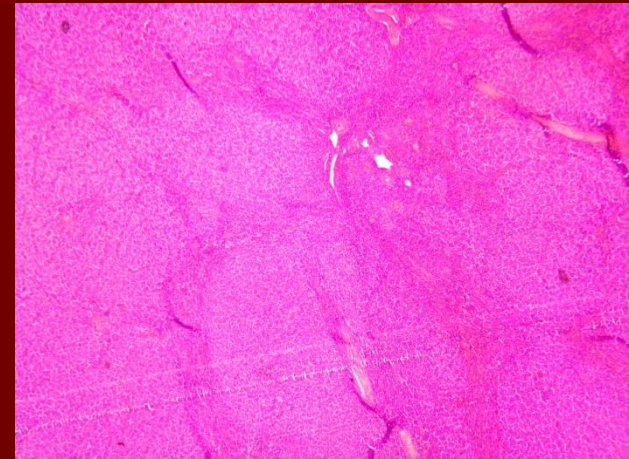


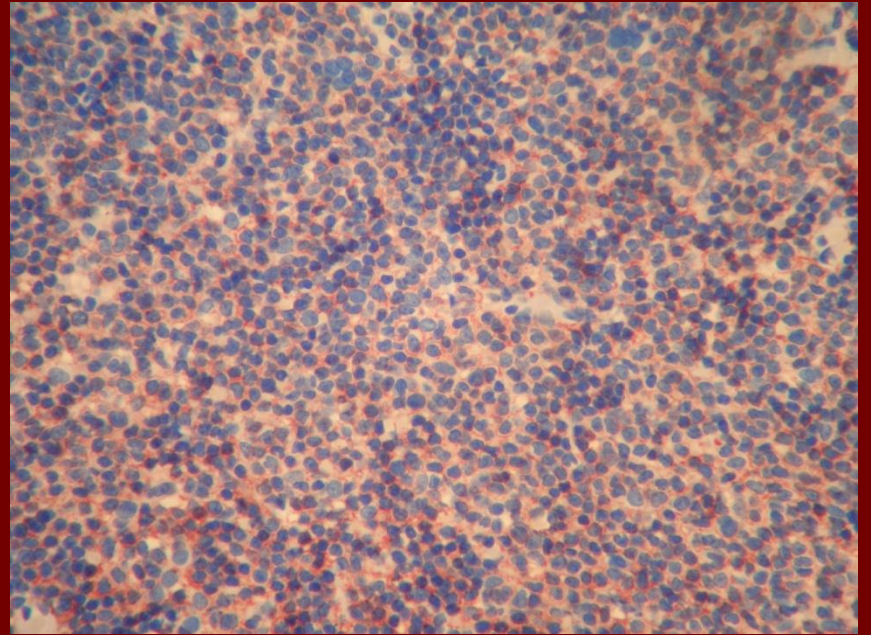
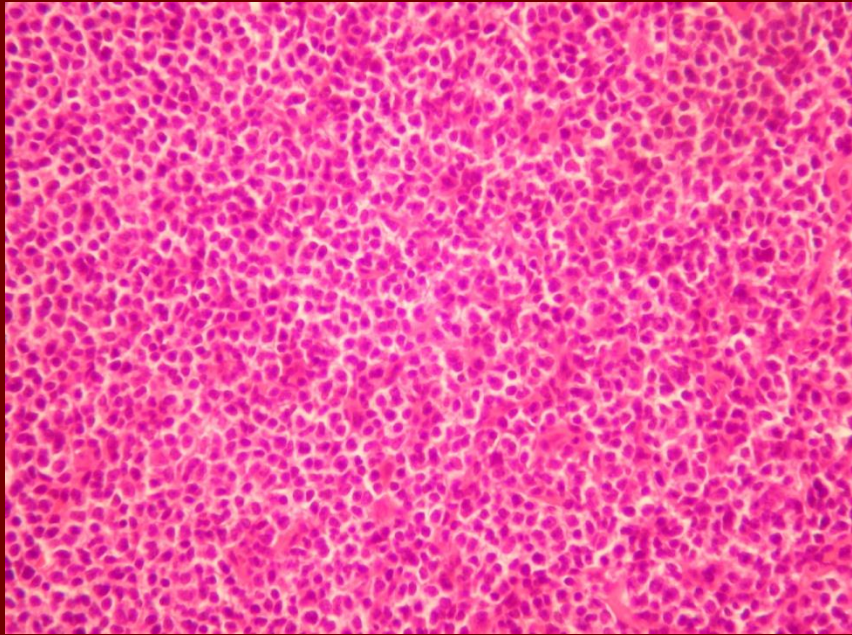
- Cellules monomorphes, petites à moyenne
- Noyau clivé, hyperchromatique, non nucléolé
- Pas de grandes cellules
- IHC: CD20+, bcl2+, CD5- (Dako)



Biopsie ganglionnaire

- ❖ Ganglion infiltré par une prolifération lymphomateuse, vaguement nodulaire
- ❖ Vaisseaux nombreux à paroi hyalinisée, pâle





CAS CLINIQUE

Bilan d'extension

- **TDM thoraco-abdominale :**
 - **HPSM homogène**
 - **Coulées d'ADP intra-abdominales**
 - **Épaississement pariétale gastrique**

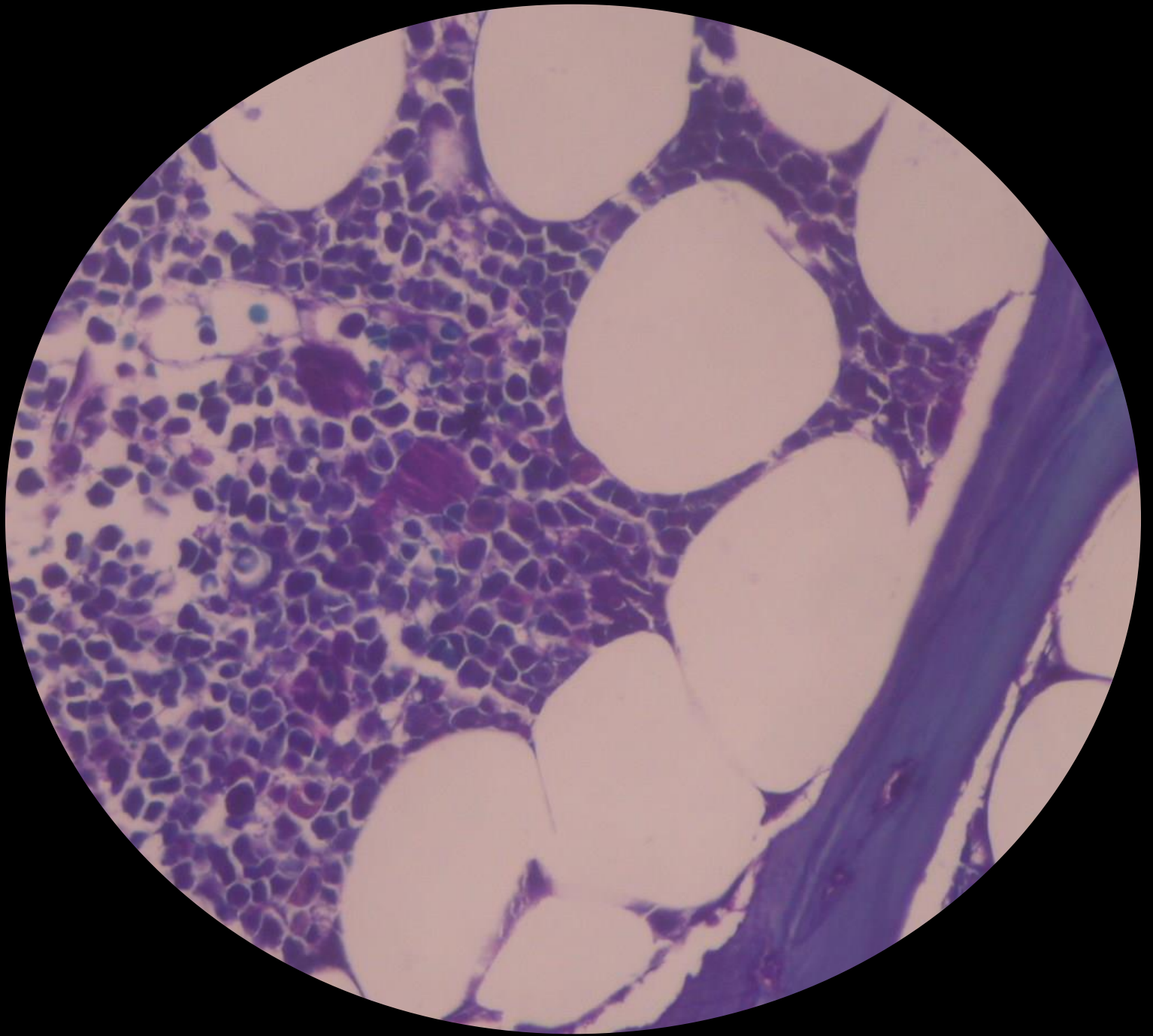
- **FOGD : bulbe ulcéreux déformé**

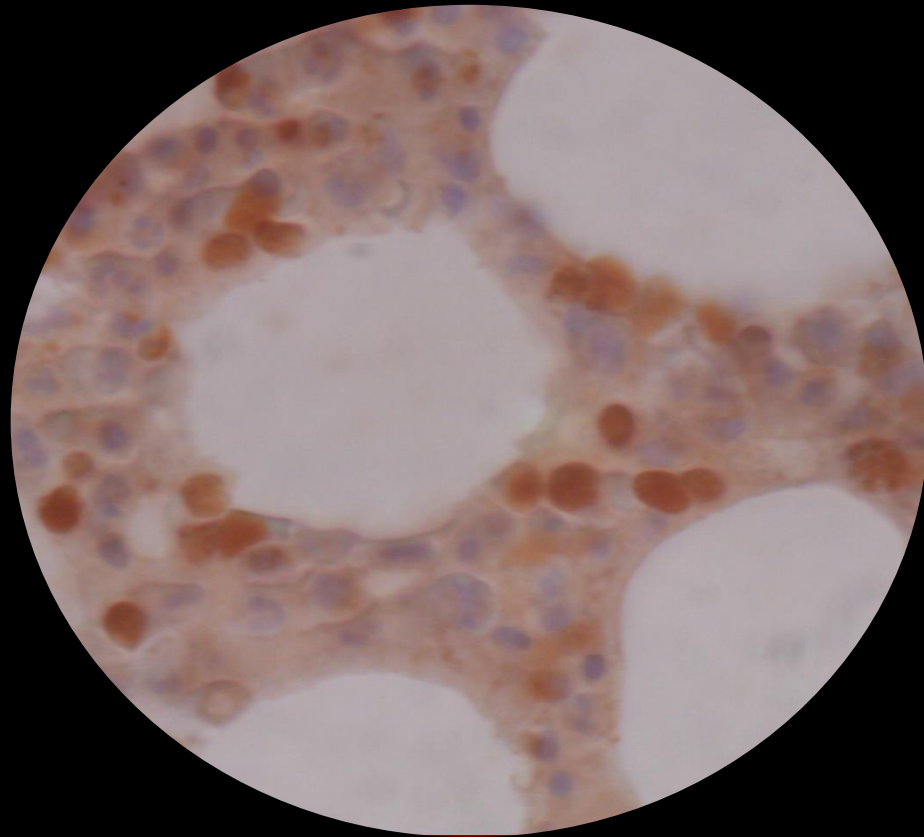
- **Examen ORL : Normal**

CAS CLINIQUE

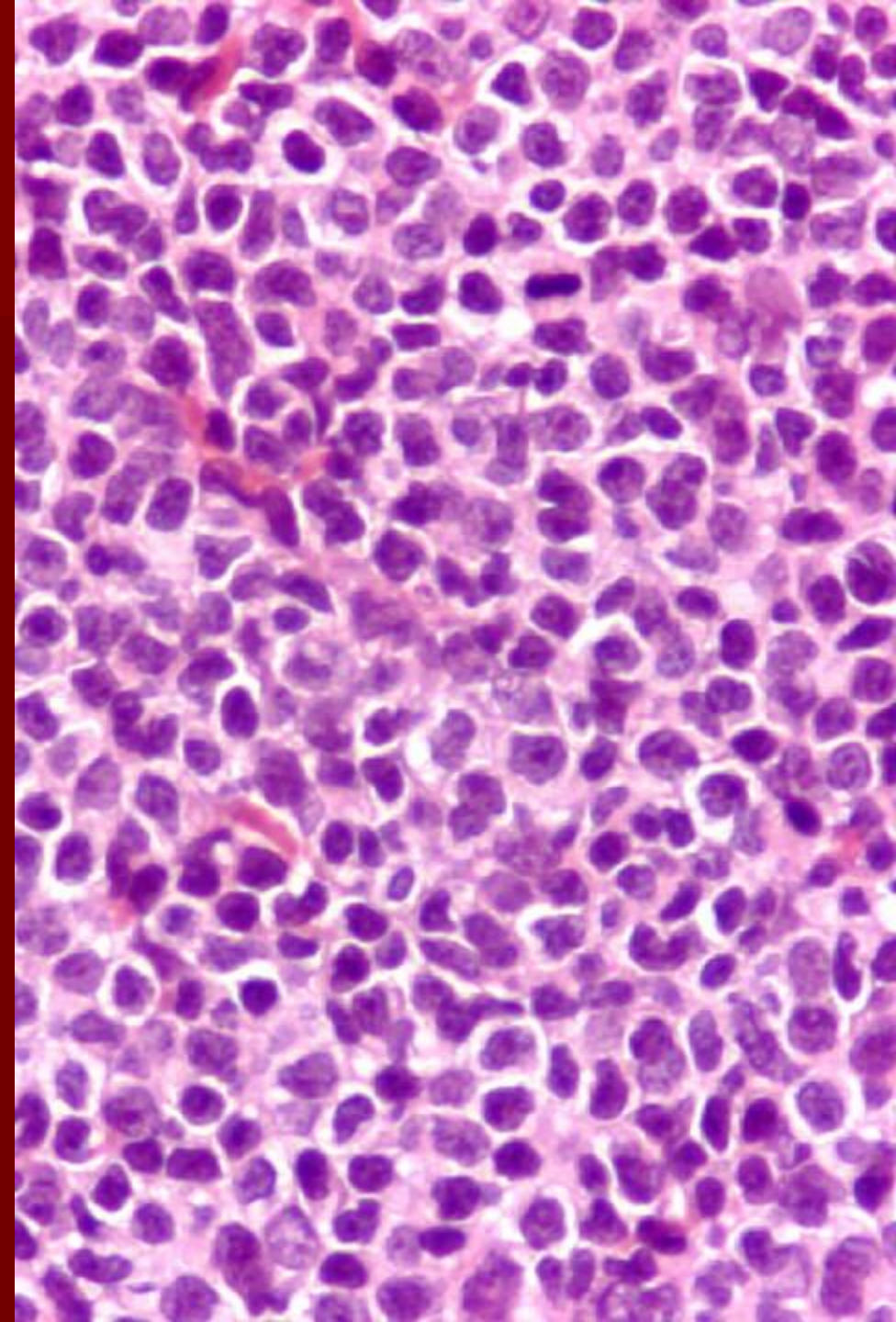
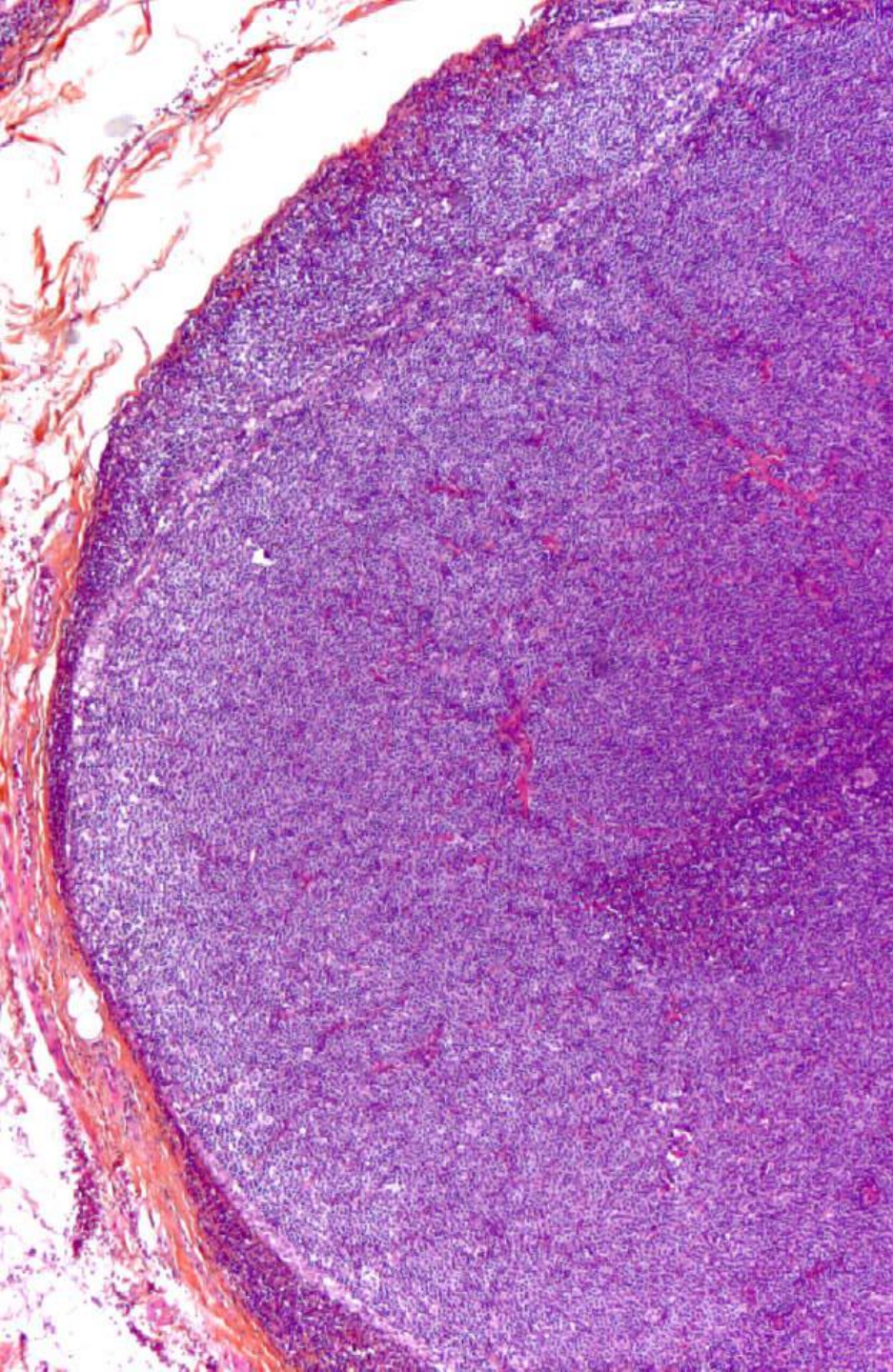
La biopsie médullaire

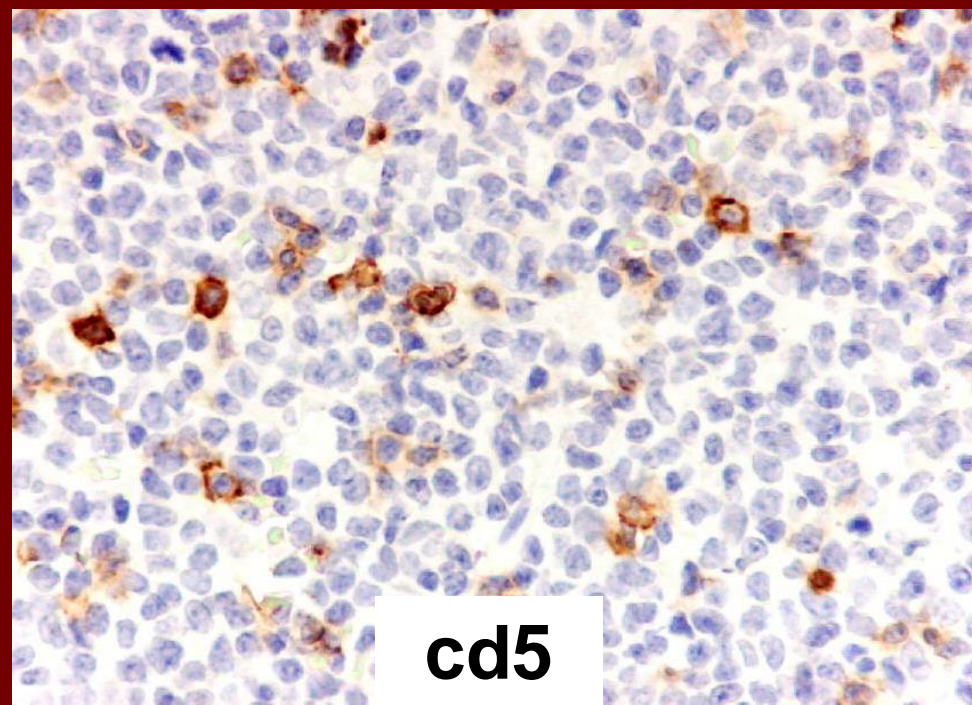
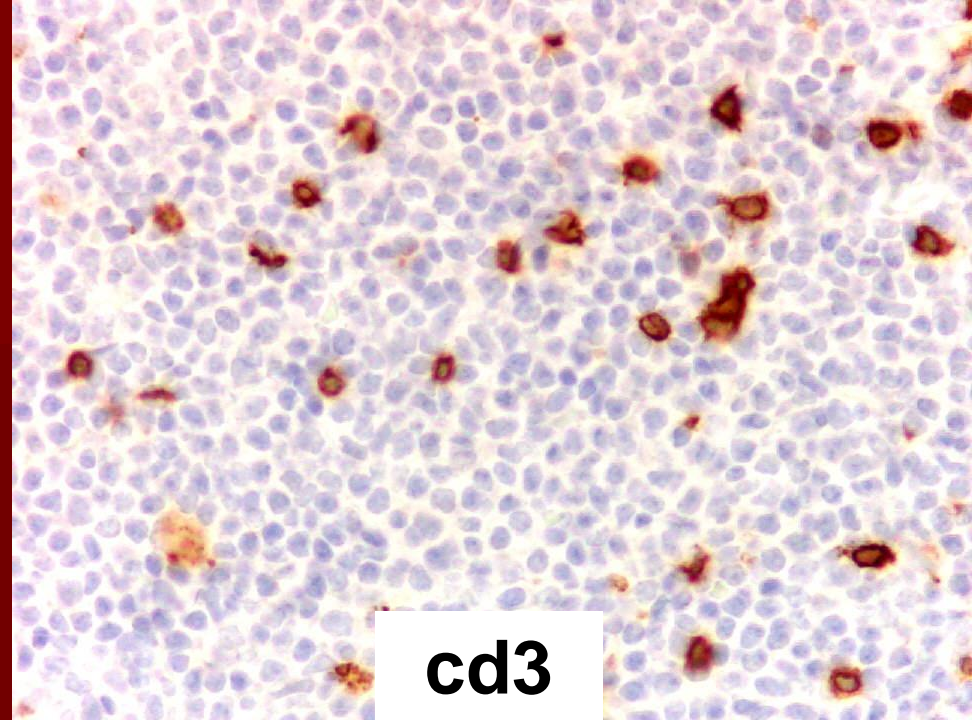
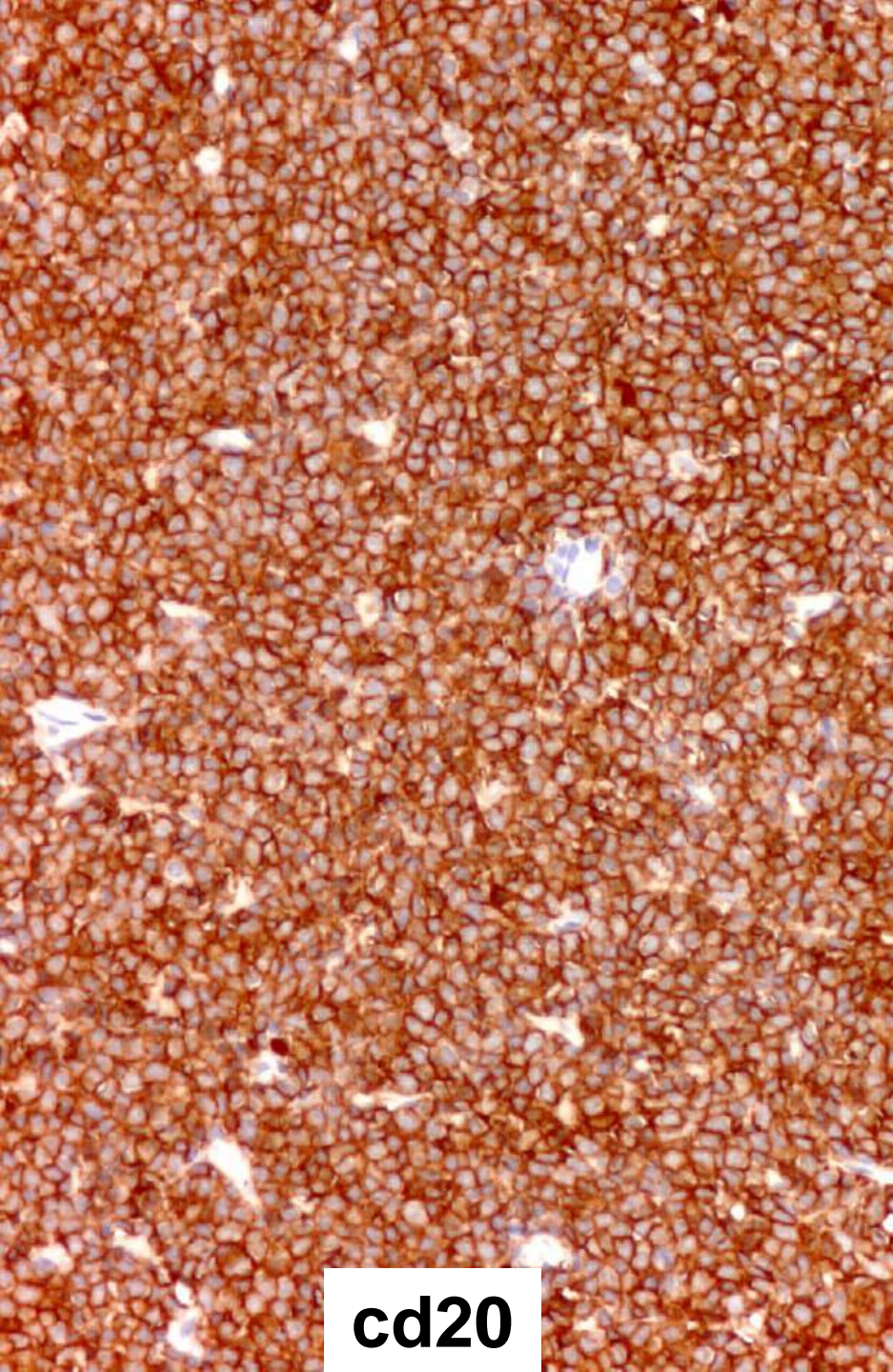


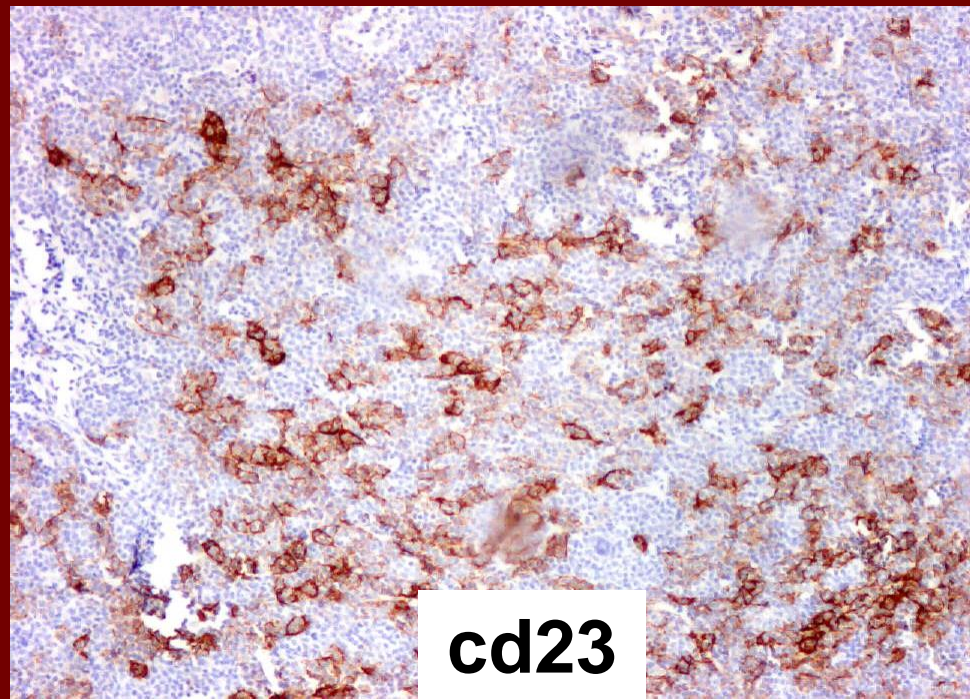
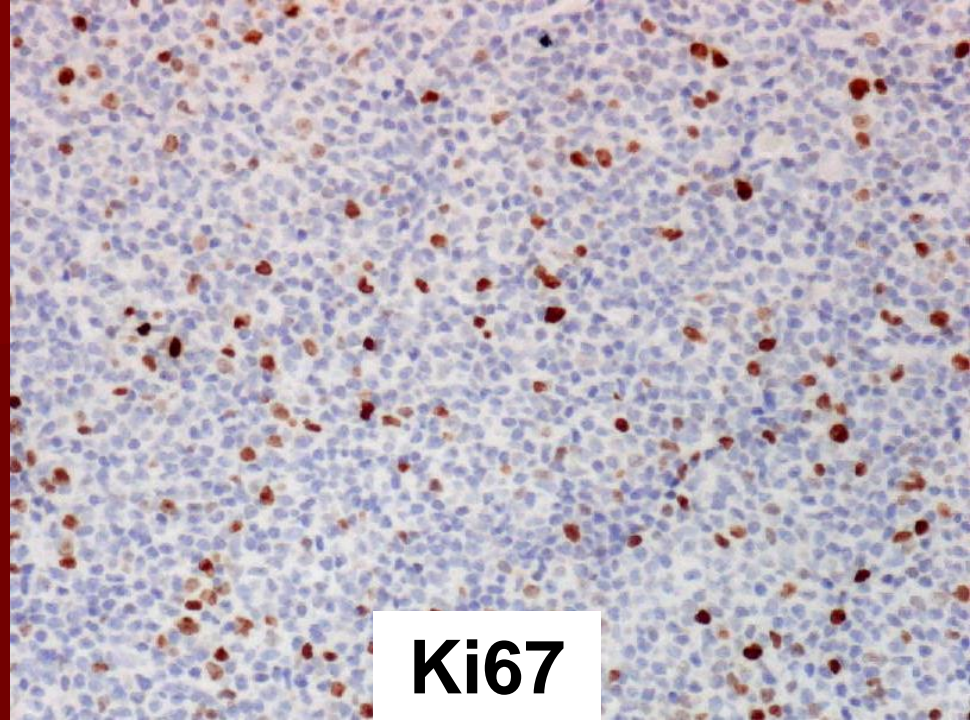
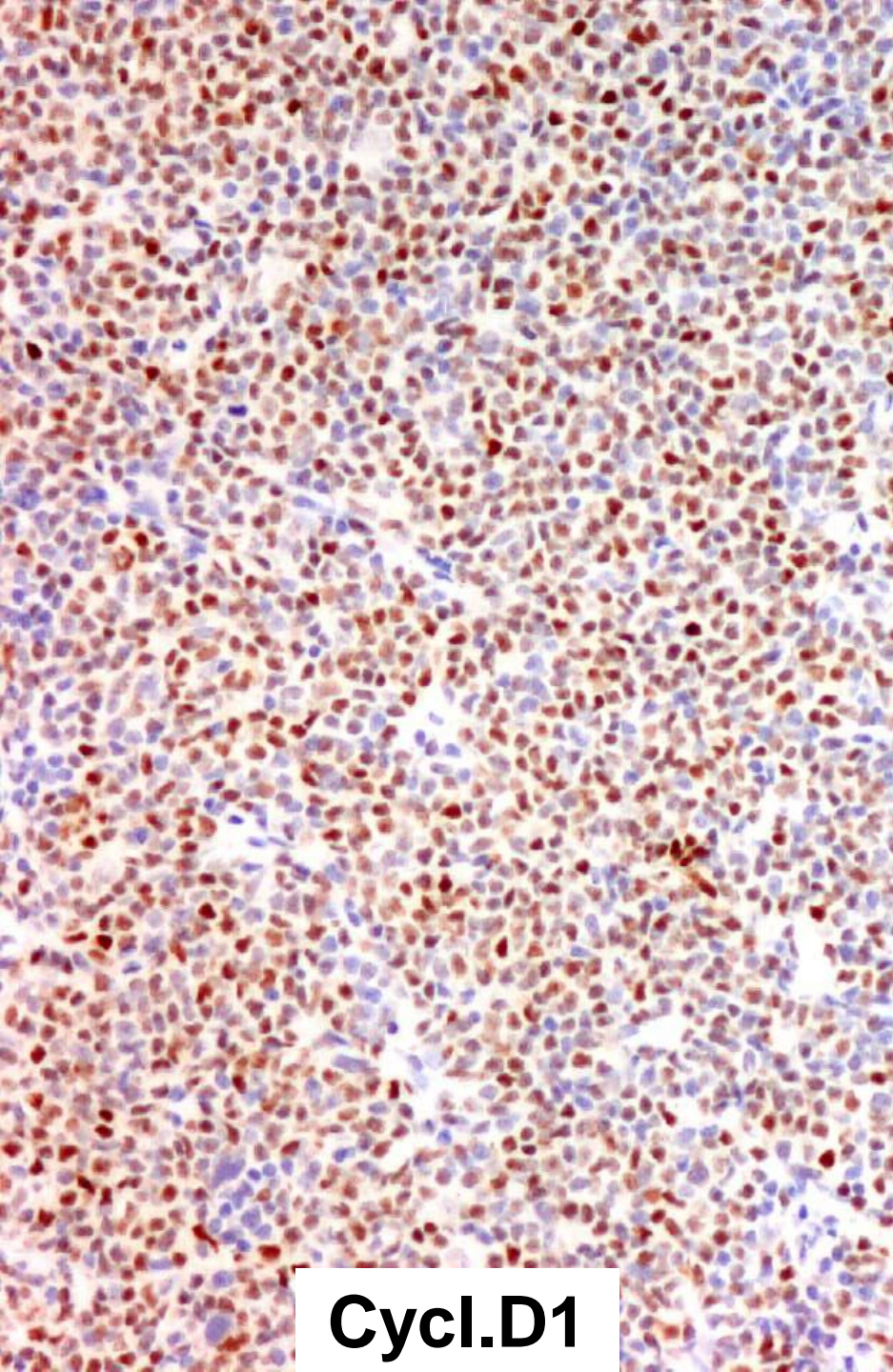


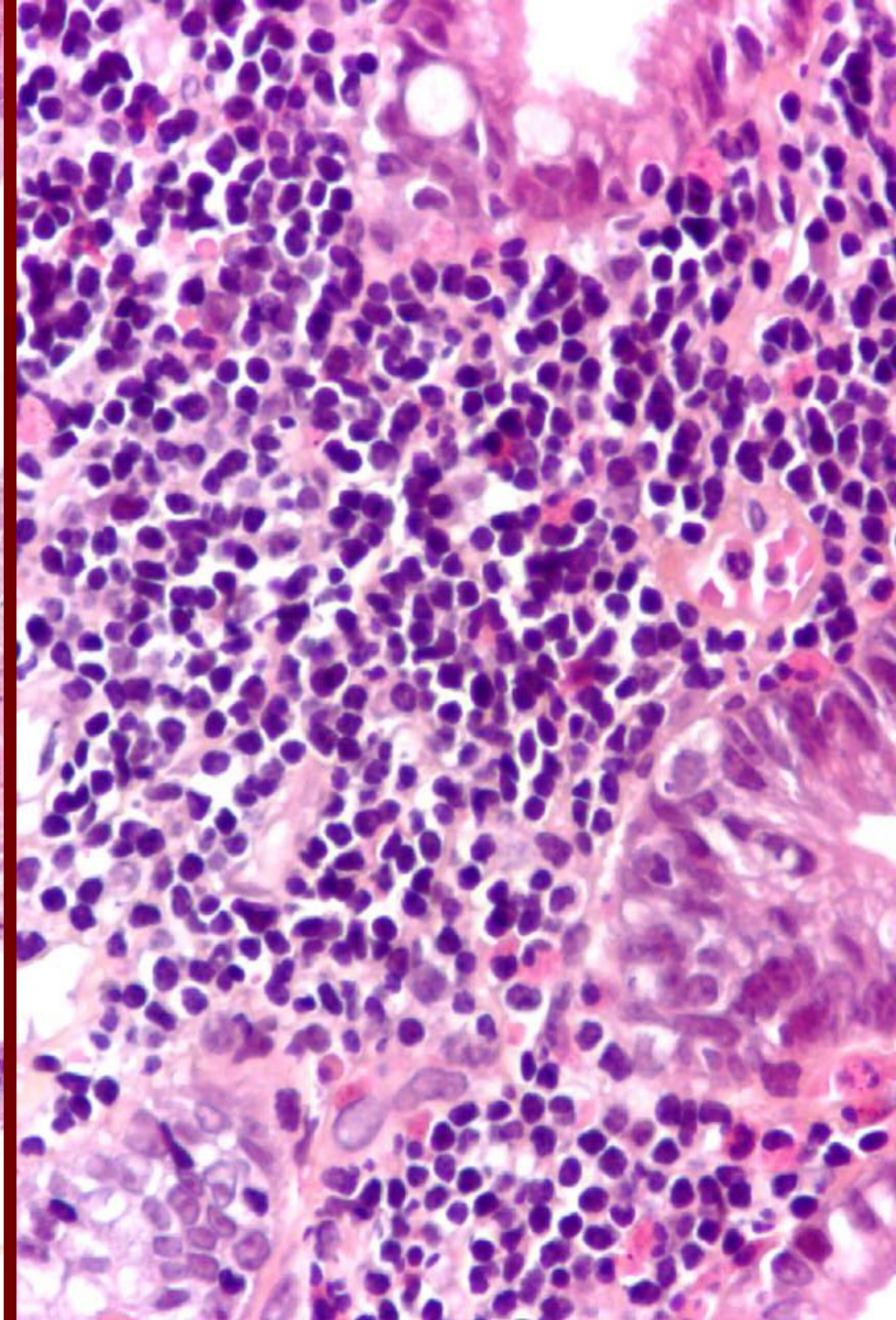
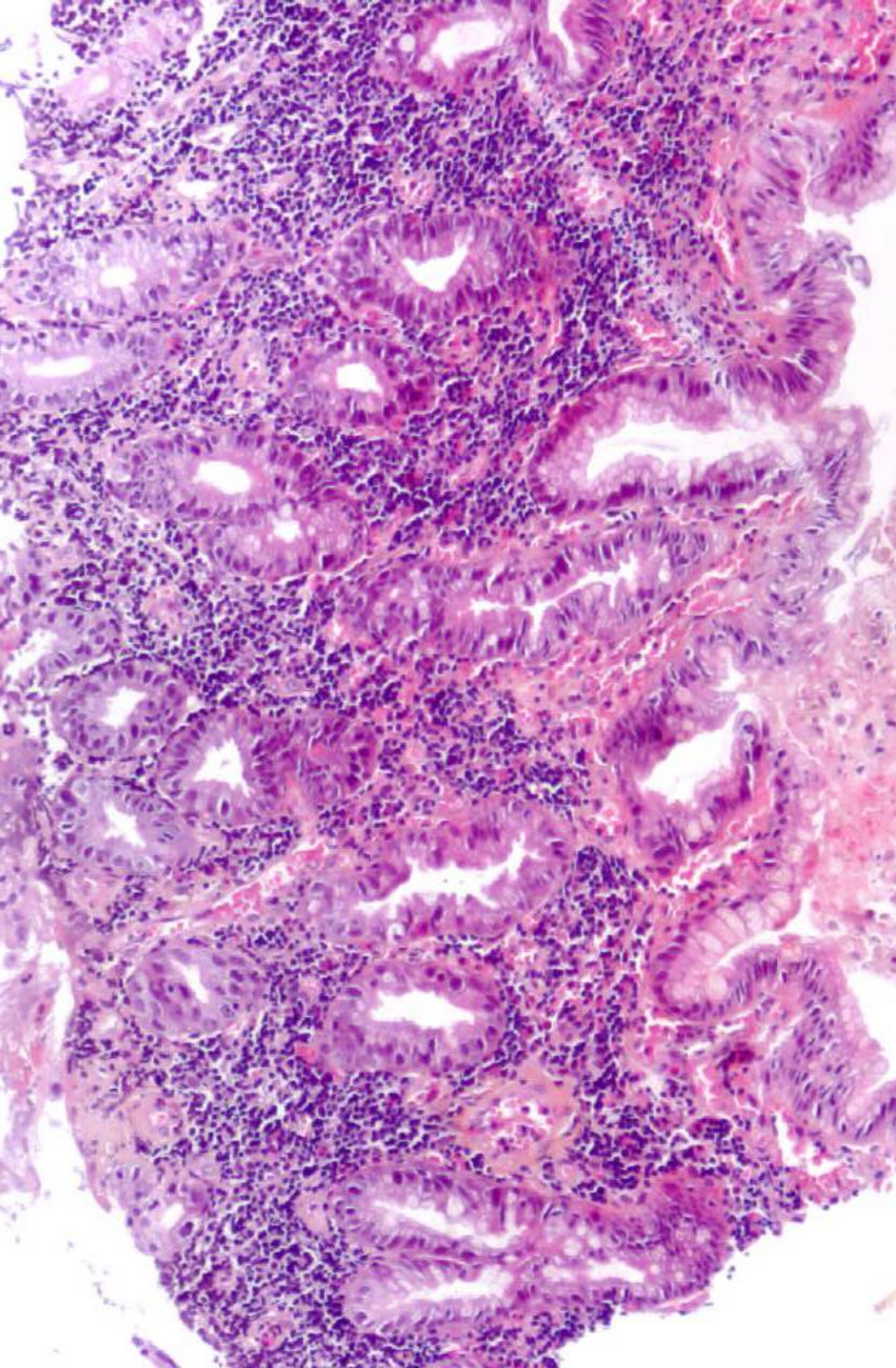


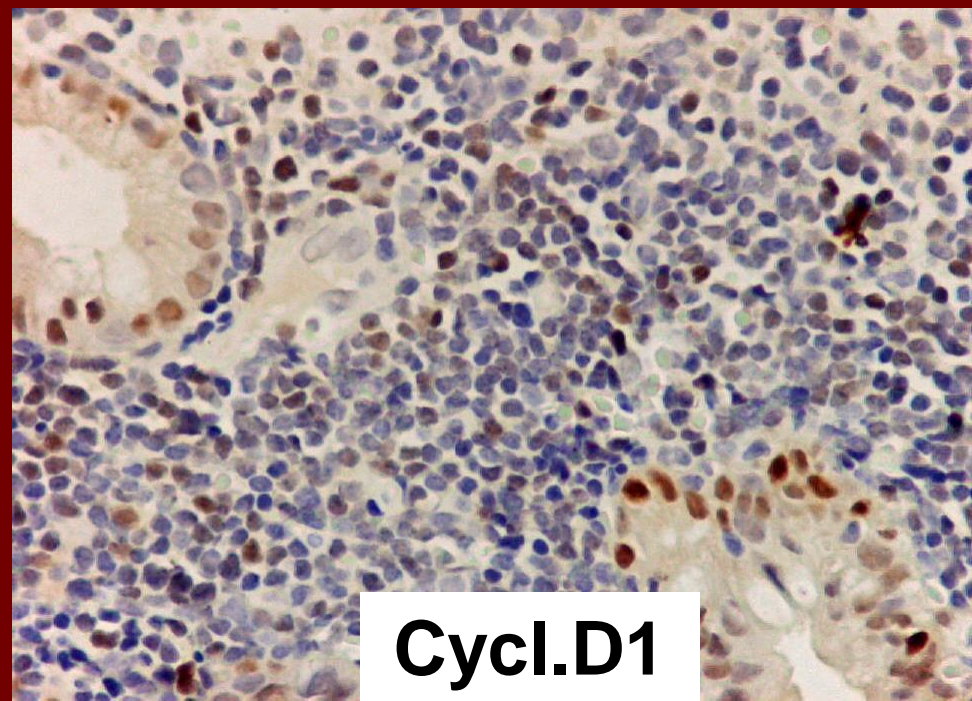
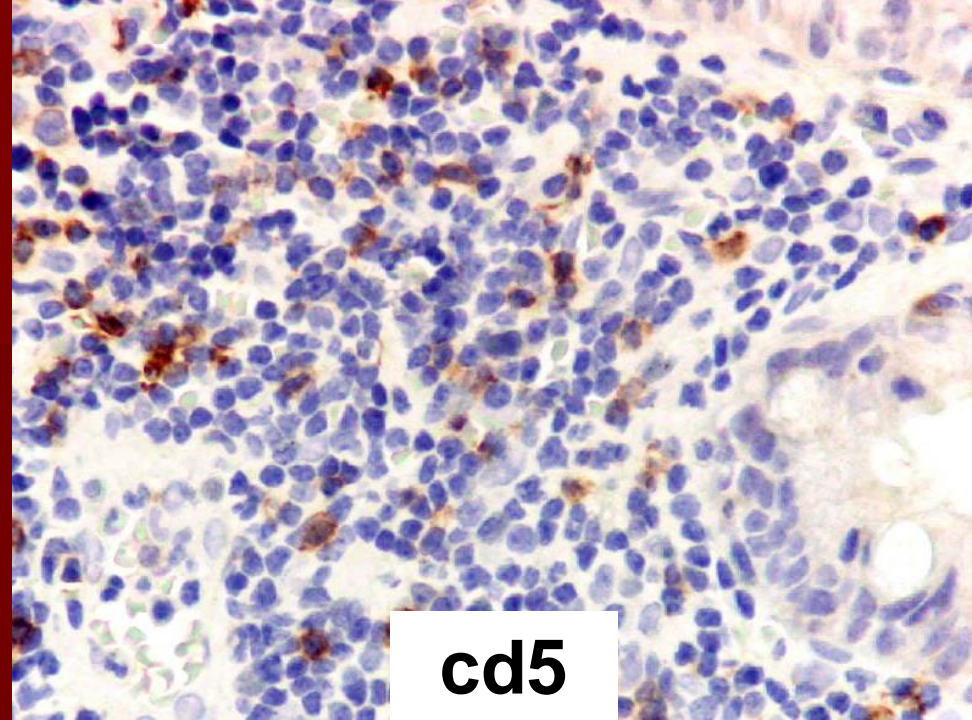
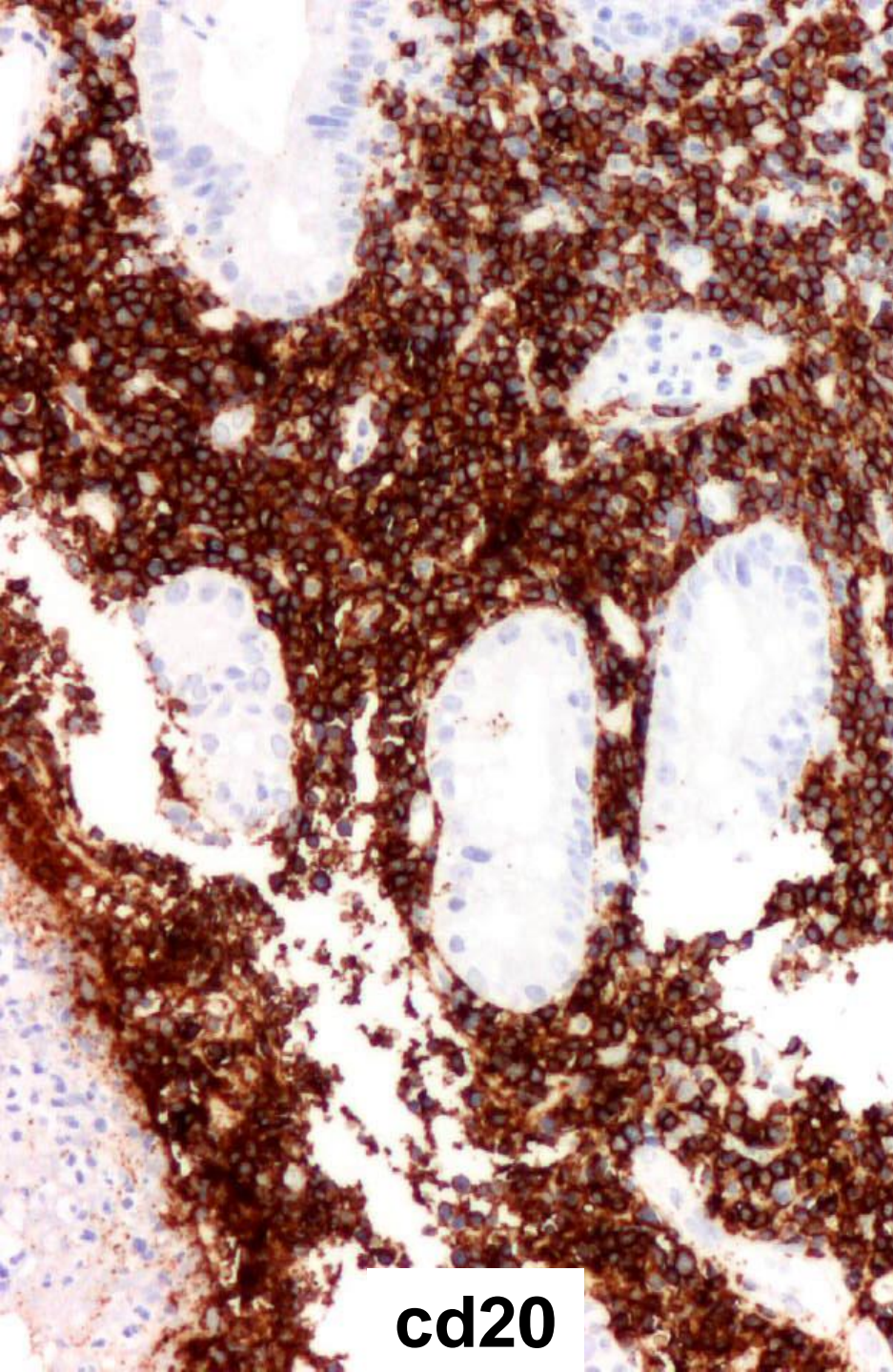
Avis Pr De Mascarel

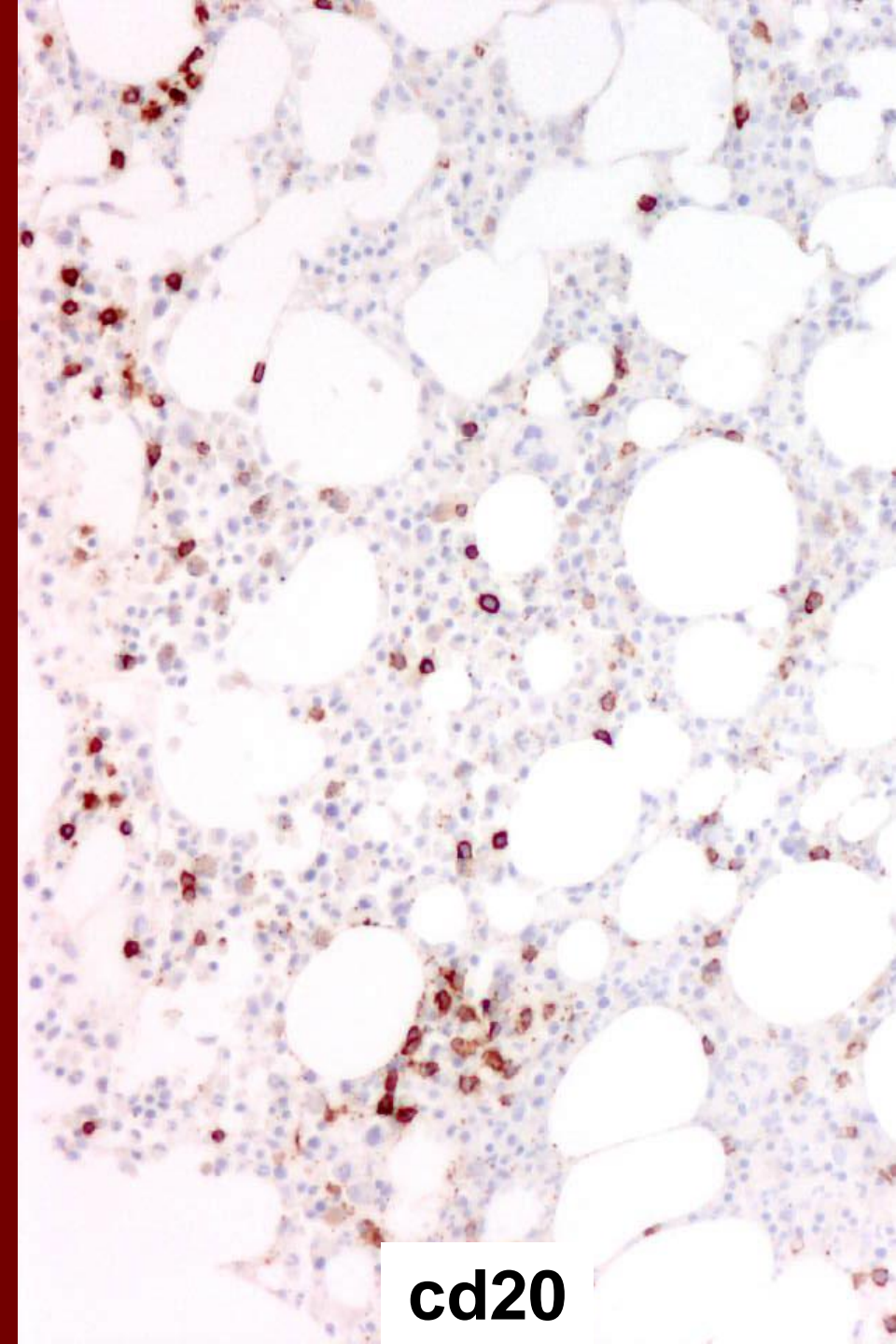
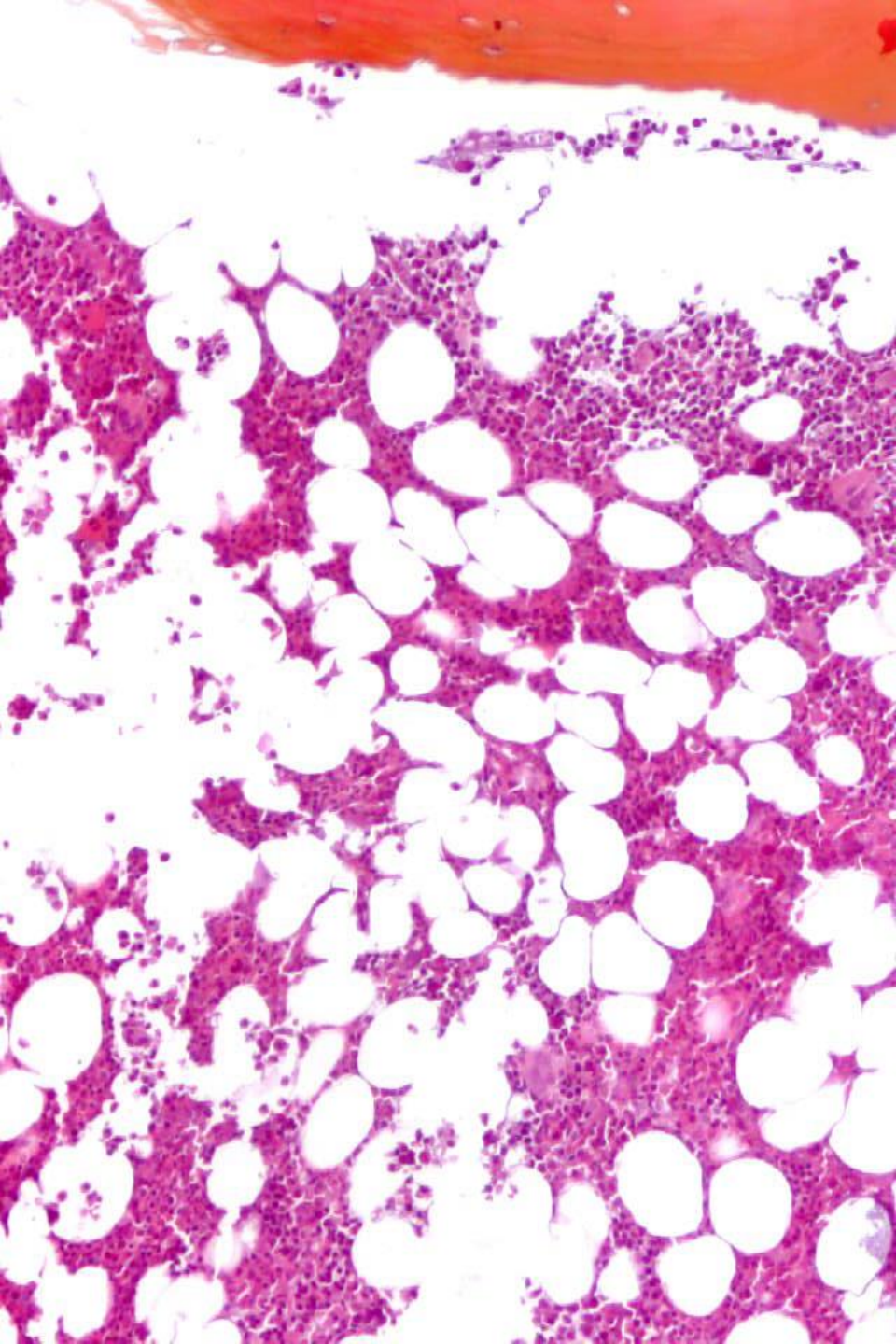












cd20

Diagnostic Pr De Mascarel

L du manteau CD5 - , cycline D1 +

**Localisations gastrique, ganglionnaire et
probablement médullaire**

CAS CLINIQUE

Diagnostic retenu :

Lymphome du manteau Stade IV médullaire avec
atteinte digestive



Quel traitement optimal ?

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Plusieurs questions :

- 1- Quels sont les facteurs pronostiques ?**
- 2- Place de l'immunothérapie**
- 3- Quelle chimiothérapie d'induction ?**
- 4- Place de la greffe de CSH**
- 5- Place des molécules innovantes**

LES FACTEURS PRONOSTIQUES I

IPI

Age > 60 ans

PS (ECOG) ≥ 2

Stades III-IV

LDH > 1Nle

Atteintes extranodules ≥ 2

?

FLIPI

Age > 60 ans

Aires gg > 4

Stades III-IV

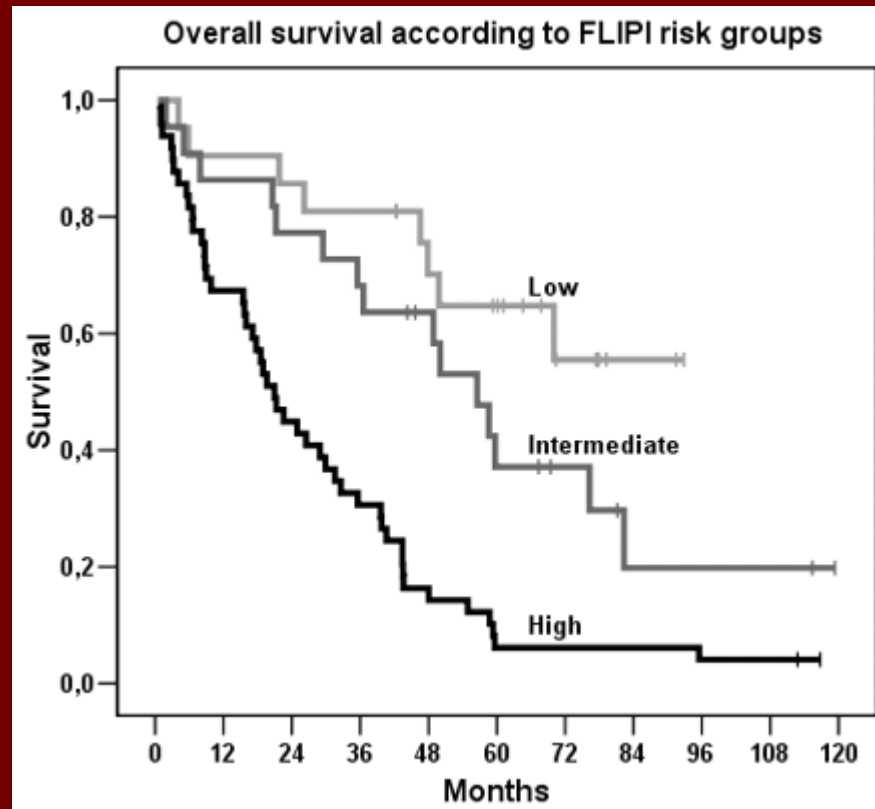
Hb < 12g/dl

LDH > 1Nle

LES FACTEURS PRONOSTIQUES II

(Blood,106,1910)

FLIPI > IPI (93 patients)



LES FACTEURS PRONOSTIQUES III

Nouveau indexe pronostique (MIPI) (Blood108 :814)

455 patients (GLSG, European MCL Network)

4 facteurs pronostiques indépendants :

- Age
- PS (ECOG) > 1
- LDH > 2Nle
- GB



3 gr de risque	%	SG
Risque faible	44 %	NR
Risque intermédiaire	35 %	51 mois
Haut risque	21 %	29 mois

LES FACTEURS PRONOSTIQUES IV

β_2 Microglobuline

(J.Clin.oncol 23 : 7013-7023)

97 patients traités par R-Hyper CVAD

Plusieurs facteurs pronostiques :

Age \geq 60 ans

SPM

Atteinte médullaire

La F.blastoïde

La localisation digestive

IPI $>$ 2

β_2 microglobuline $>$ 3mg/l

LDH $>$ 1Nle

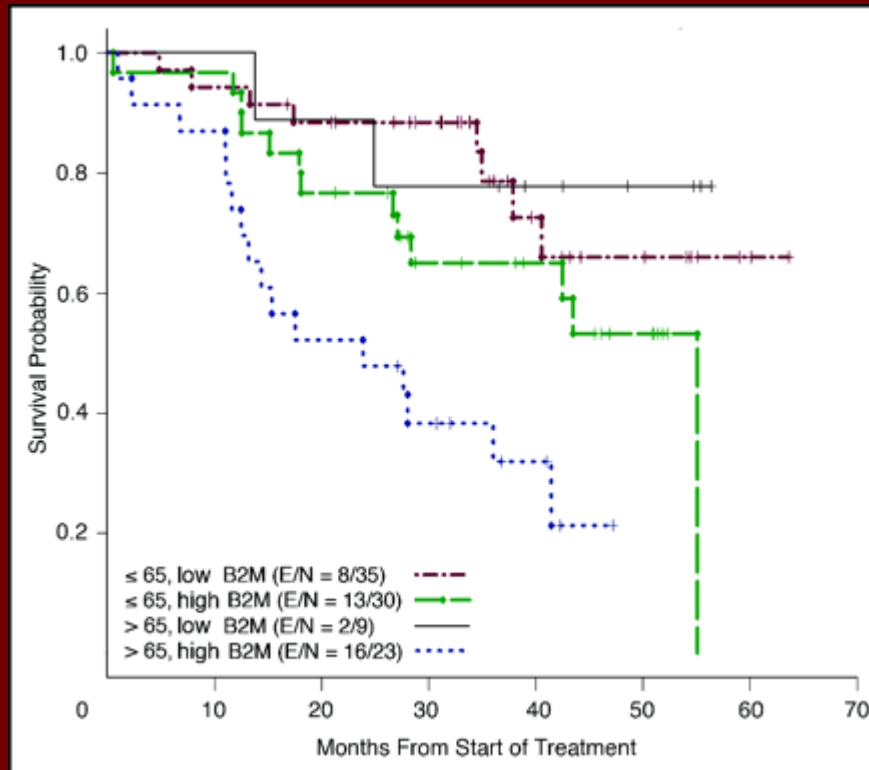
LES FACTEURS PRONOSTIQUES V

La survie sans échec (FFS) et la survie globale

	FFS(3ans)	p	SG (3ans)	p
β^2 micro >3mg/l				
Non :	79%	0,001	87	
Oui	51%		78	0,1
LDH > 1Nle	39 %		77%	
Nle	74 %	0,002	84%	0,87
Age > 65ans	50 %		75%	
< 65 ans	75 %	0,01	85%	0,05
IPI > 2	54 %		78%	0,41
< 2	78 %	0,03	87 %	

LES FACTEURS PRONOSTIQUES VI

Failure-free survival by age subgroup according to pretreatment serum β 2-microglobulin (B2M) levels



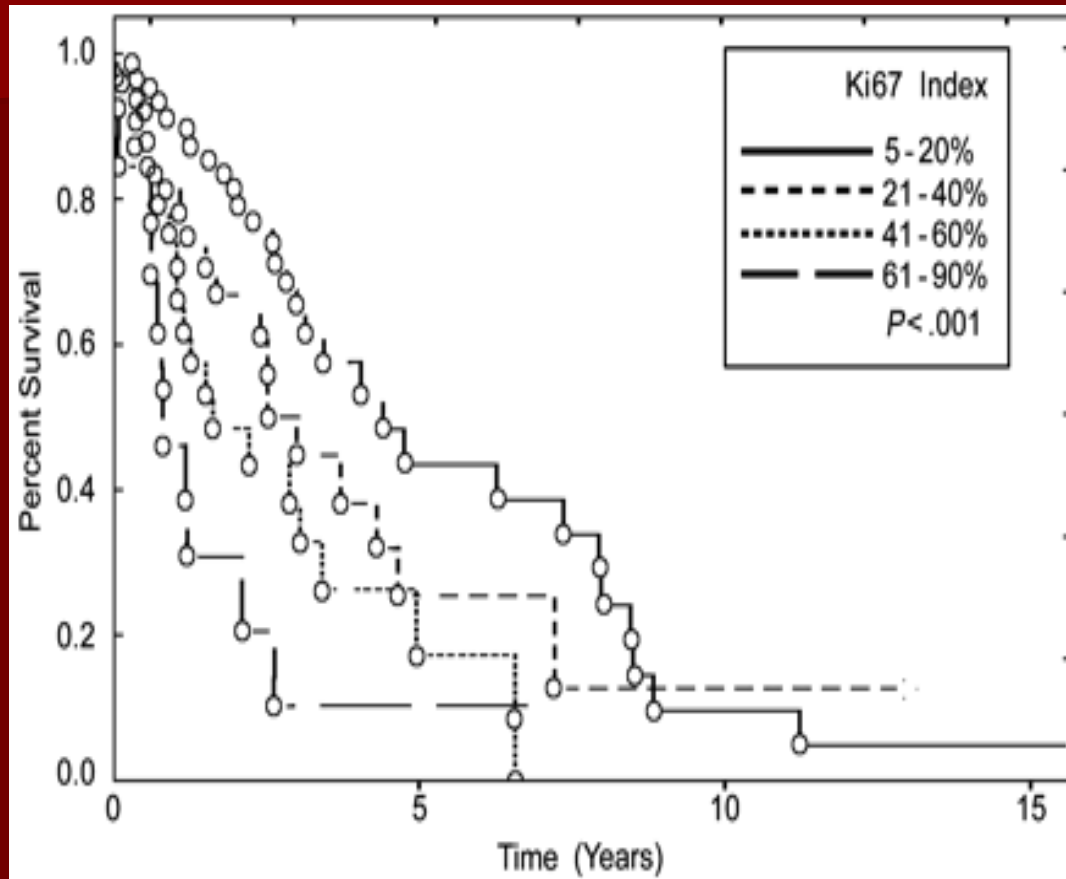
LES FACTEURS PRONOSTIQUES VII

Index de prolifération (Ki 67)

(Blood 2006, 107(8) , 3407)

	Ki 67			
	< 20 %	21-40 %	41-60%	> 60 %
% Patients	62	32	25	15
La survie médiane (mois)	53	33	19	13 (p<0.001)
SG à 5 ans(%)	47	32	31	25

LES FACTEURS PRONOSTIQUES VIII



IMMUNOTHERAPIE

- **Le Rituximab (anti CD20)**
 - **Pas d'indication en monothérapie :**
 - Taux de réponse : 20-30 % (RC : 2-3 %)**
 - **En association à la chimiothérapie d'induction +++**
 - **Effet purge in vivo (avant autogreffe)**
 - **En traitement d'entretien**

LA CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION

3 catégories :

1- Chimiothérapie à base **d'antracycline** à dose standard : R-CHOP

2- Chimiothérapie **intensive** : DHAP, hyper CVAD
R.Hyper CVAD

3- Chimiothérapie à base **d'analogue purinique** /FCM

CHOP/R-CHOP

- R-CHOP →
 - 40 patients
 - Réponse globale de 96%(RC:48%)
- CHOP/R-CHOP → Étude randomisée (GLSG)
(J.clin.Oncol 23 / 1984-1992 , 2005)

122 patients (III-IV)

	60CHOP	62 R-CHOP	
RC	75 %	94 %	p = 0.005
RC	7 %	34 %	p = 0.0024
TTF	7 mois	21mois	p = 0.01
PFS	=		
SG	=		

LE PROTOCOLE HYPER-CVAD

Les 1^{ers} résultats thérapeutiques

Réf	Protocole	Age (ans)	N patients	CR/RCu%	Survie	Suivi (mois)
Khouri et col (Cancer 03)	Hyper CVAD + auto	38-66	33	100%	DFS (5ans) 43 %	49
Khouri et col (JCO 2003)	Hyper-CVAD + intensificat°	41-65	25	100 %	EFS (3ans) 72 %	25

Hyper -CVAD > CHOP

R-HYPER- CVAD

(6-8 cures)

J.Clin Oncol 23 : 7013-7023 , 2005

- Étude prospective non randomisée (Phase II)
- 97 patients : (41-80 ans)
- Suivi médian : 40 mois
- Réponse globale : 97 % (RC : 87%)
- Survie globale : 82 % (3 ans)
- Survie sans échec : 64 % (3 ans)

R-HYPER -CVAD

Age > 65 ans : principal facteur pronostique (EFS+SG)

	Age > 65ans	Age < 65 ans	
FFS	50%	75 %	p = 0,01
SG	75%	85 %	p = 0.047

R- HYPER- CVAD

TOXICITE

- Toxicité hématologique +++
- Neutropénie fébrile : 15 % des cycles
R- MTX+ Arac > R- HyperC-VAD
(p = 0,001)
- Réduction des doses : 29 % des patients

Age > 65 ans/ Age ≤ 65 ans

(38 %)

(17 %) p = 0.00001

R-HYPER C-VAD

- Protocole plus adapté aux sujets de moins de 65 ans
- R-hyper C-VAD modifié sans MTX ni Aracytine
 - + Traitement d'entretien à base de Rituximab
 - (4 injections hebdomadaires /6 mois pendant 2 ans)
- Études prospectives randomisées +++

LE PROTOCOLE DHAP

Réf	Protocole	Age (ans)	N patients	CR/RCu	Survie	Suivi (mois)
Le Frere et al (Leukemia 02)	CHOP/ DHAP auto CSH	33-64	28	89%	DFS (3ans) 83 %	47mois
Vigouroux (Haematologica 2005)	CHOP like/ DHAP/ ESHAP Auto	40-63	30	87% après auto	SG (5ans) 62 % DFS (5ans) 40 %	55 mois
Guibert (Hematologica 2006)	RDHAP± Auto	47-74	24	92 % Après 4 cures	SG : 69 % EFS : 65 % (3ans)	

R-DHAP moins toxique que le R-hyper C-VAD

LES ANALOGUES PURINIQUES

LA FLUDARABINE

- En monothérapie : réponse : 30 à 40 %
- Fluda+Endoxan : réponse à 60 % (durée : 28 mois)
- Rituximab + Fluda + Mitoxantrone + Endoxan (R.FCM) →

100 % de réponse

RFCM > FCM (GLSG : Hiddeman 2004)

LES ANALOGUES PURINIQUES

La 2- chlorodeoxyadenosine (2-CDA)

- En monothérapie : réponse à 81 %
- 2-CDA + mitoxantrone : réponse à 100 % (durée : 24 mois)
- 2- CDA + rituximab (North Central Cancer treatment groupe)

Patients non candidats à l'auto

AUTOGREFFE DE CSH

Traitement de 1^{ère} intention du sujet jeune < 65 ans ?

Plusieurs études retrospectives non randomisées → DFS : 50 à 70 %

(Suivi de 2 à 5 ans)

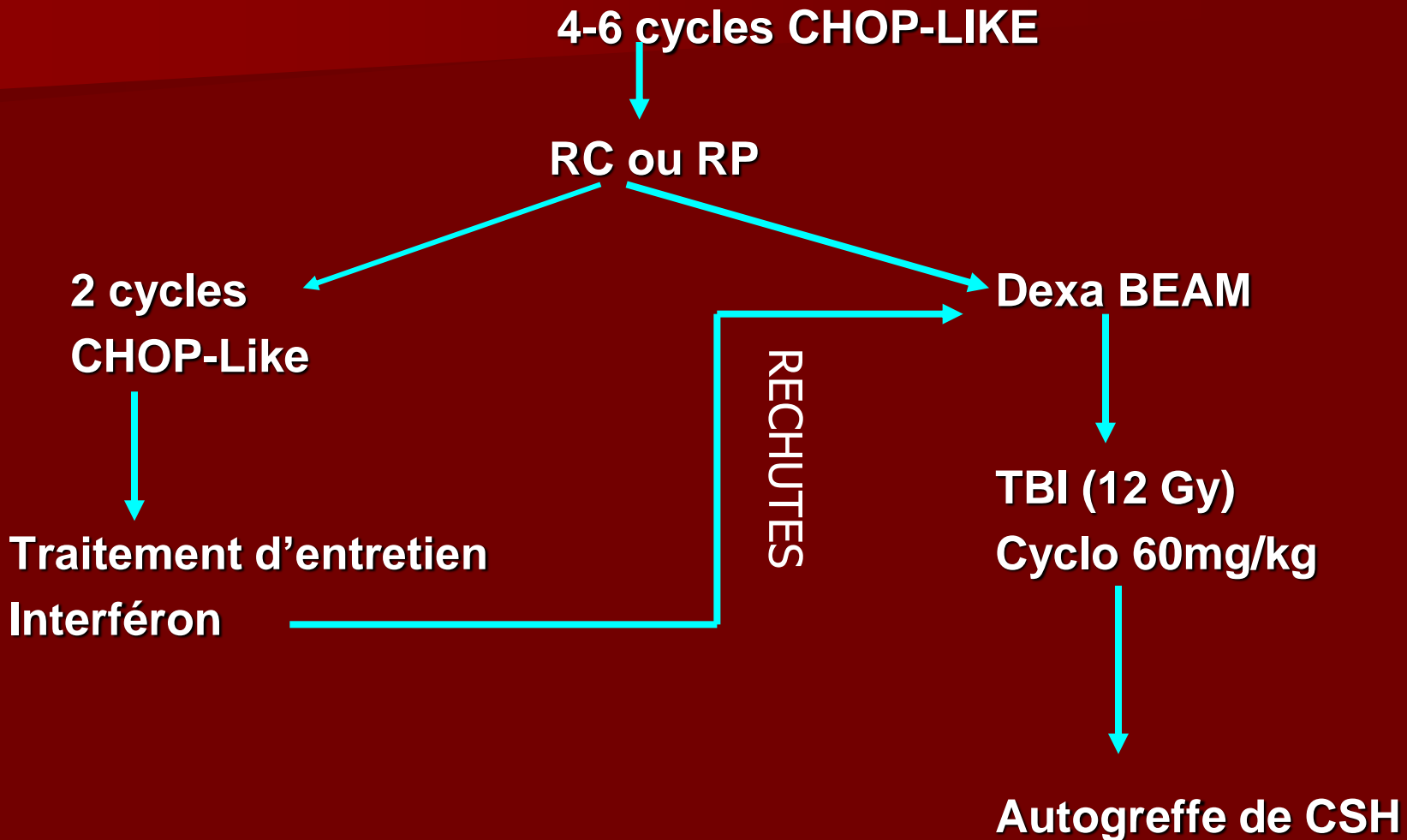
Une seule étude prospective randomisée : European MCL Network

(Dreyling, Blood 2005, 105 : 2677)

122 patients (Age < 65 ans)

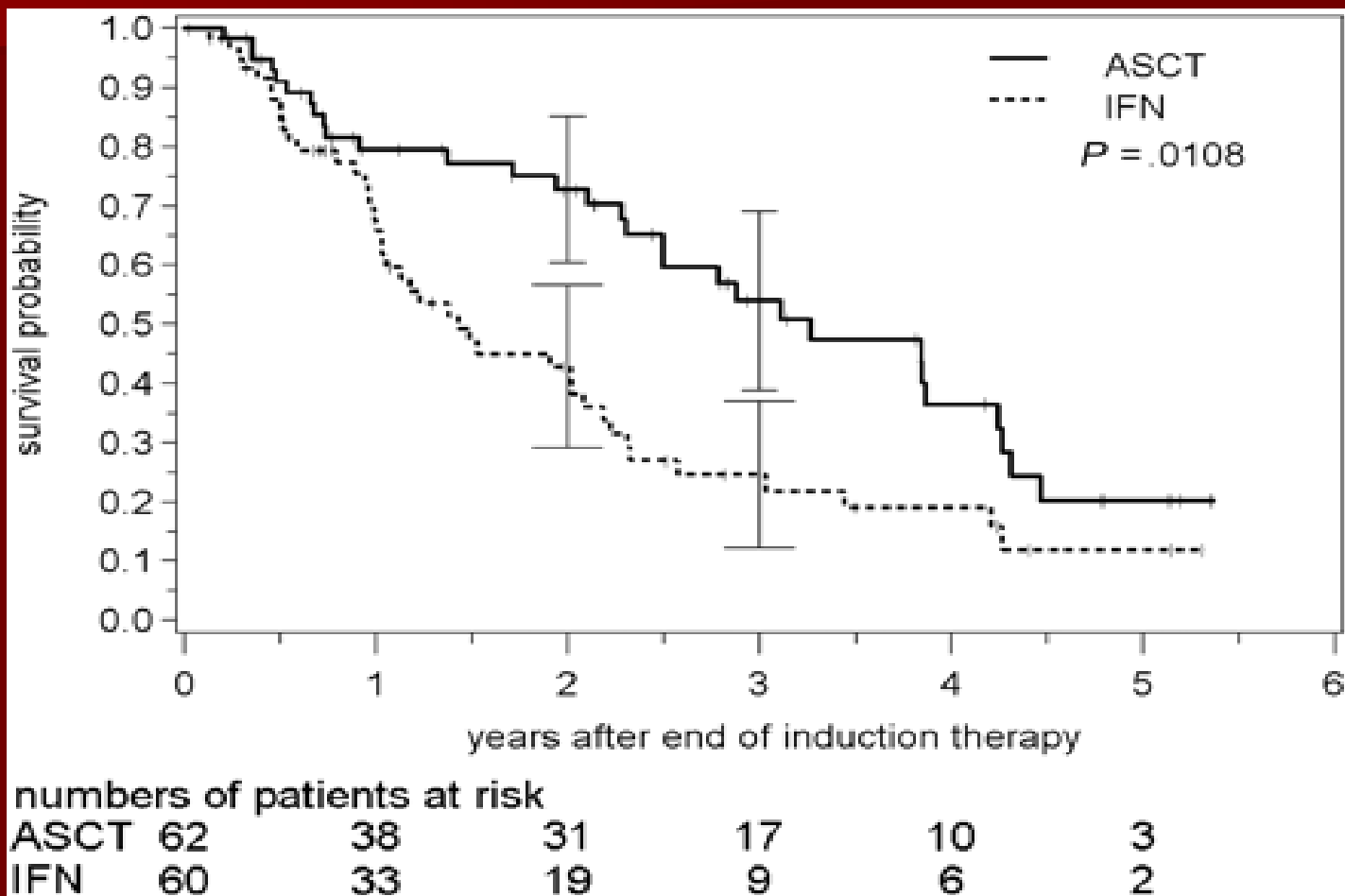
1996 → 2004 (129 centres)

SCHEMA THERAPEUTIQUE



RESULTATS THERAPEUTIQUES

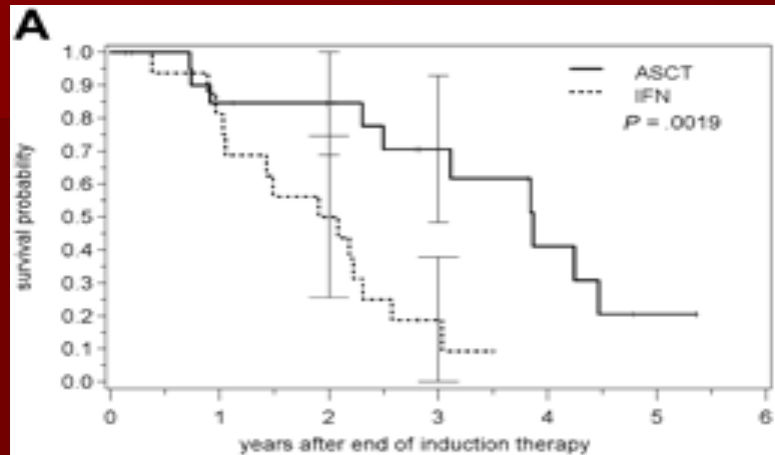
	IFN	Auto	p
RC	37 %	81 %	
RP	62 %	17 %	
	Après 6 cycles	Après auto	
PFS (3ans)	25 %	54 %	0,01
SG (2 ans)	82 %	86 %	0,18



RESULTATS THERAPEUTIQUES

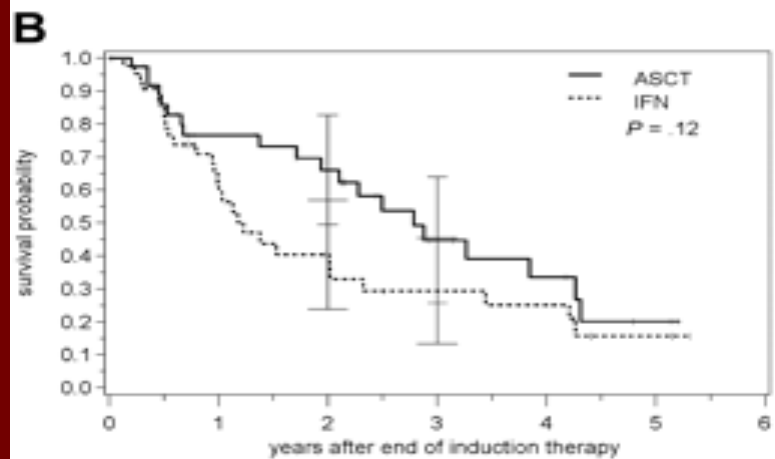
Autogreffe VS IFN PFS à 3 ans

	Auto	IFN	
Induction :			
- CHOP	62 %	27%	p = 0.01
- R-CHOP	51 %	44 %	p = 0.7
Réponse à l'induction			
- RC	71%	19 %	p = 0.001
- RP	45 %	29 %	p = 0.12
IPI intermédiaire	62%	13 %	p = 0.006
Faible	Médiane 51 mois	36 mois	p = 0.12



numbers of patients at risk

ASCT	22	15	13	8	4	1
IFN	17	13	8	2	0	



numbers of patients at risk

ASCT	40	23	18	9	6	2
IFN	43	20	11	7	6	2

AUTOGREFFE DE CSH

Plusieurs questions :

- Le traitement d'induction optimal

- Le conditionnement :

TBI

Aracytine haute dose

Radio-immunothérapie (Gopal et col , blood 2002)

- RC = 91%

- SG (3ans) : 93 %

- PFS(3ans): 61 %

- Le rôle du rituximab :

Avant autogreffe → Purge in vivo

Après autogreffe : traitement d'entretien

ALLOGREFFE DE CSH (I)

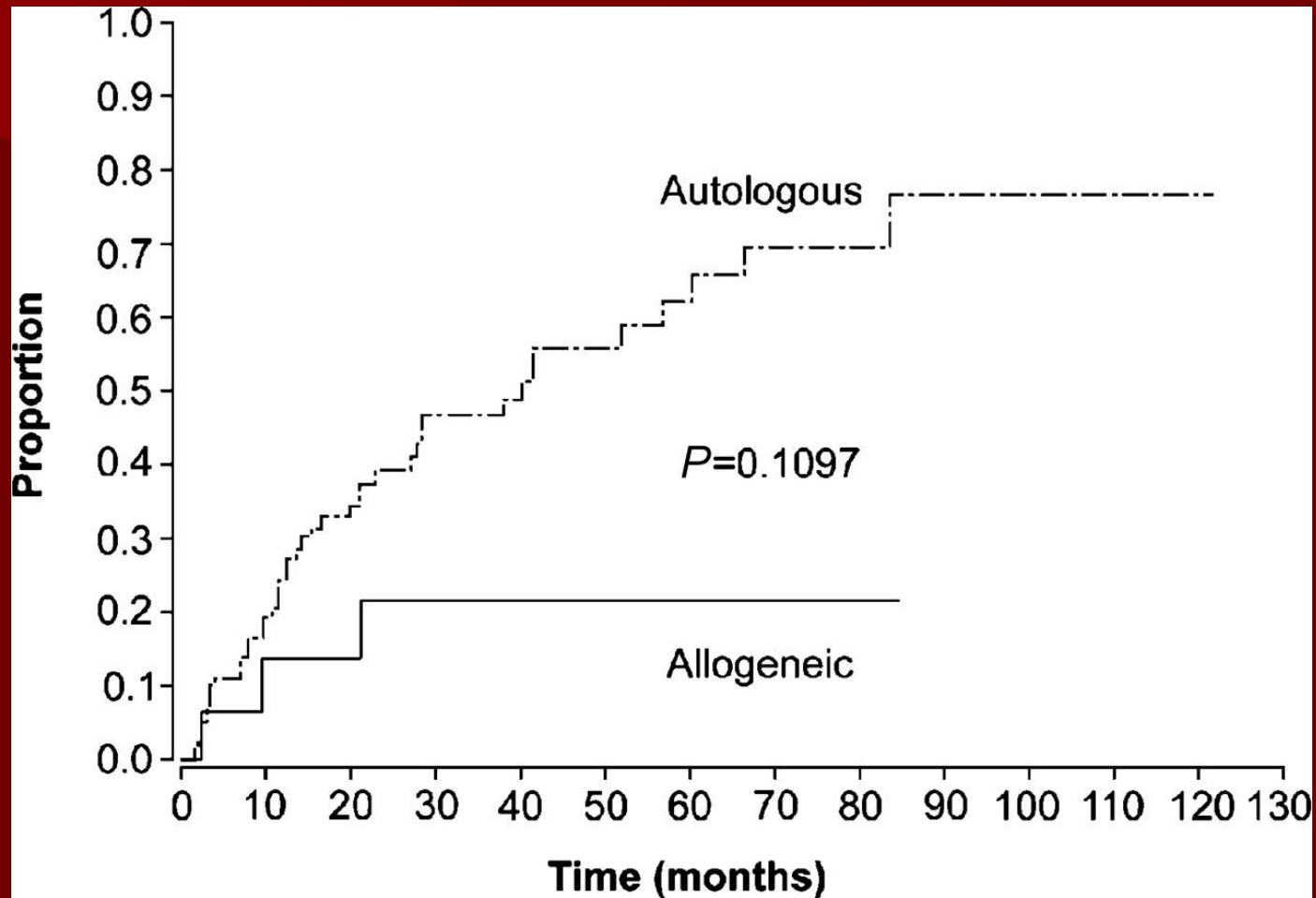
- **Le seul traitement curatif ?**
 - Effet greffon versus lymphome
 - Rémission durable
 - ↓ rechute (20 %)
- **Mais mortalité : 40 %**
 - Faisabilité : Age médian : 60-65 ans
 - Donneur HLA identique
- **Indication ?**
 - 1^{ère} intention (Sujet jeune)
 - Formes réfractaires et en rechute

ALLOGREFFE VS AUTOGREFFE DE CSH

(Ganti et col , Annals of Oncology 16,618-624,2005)

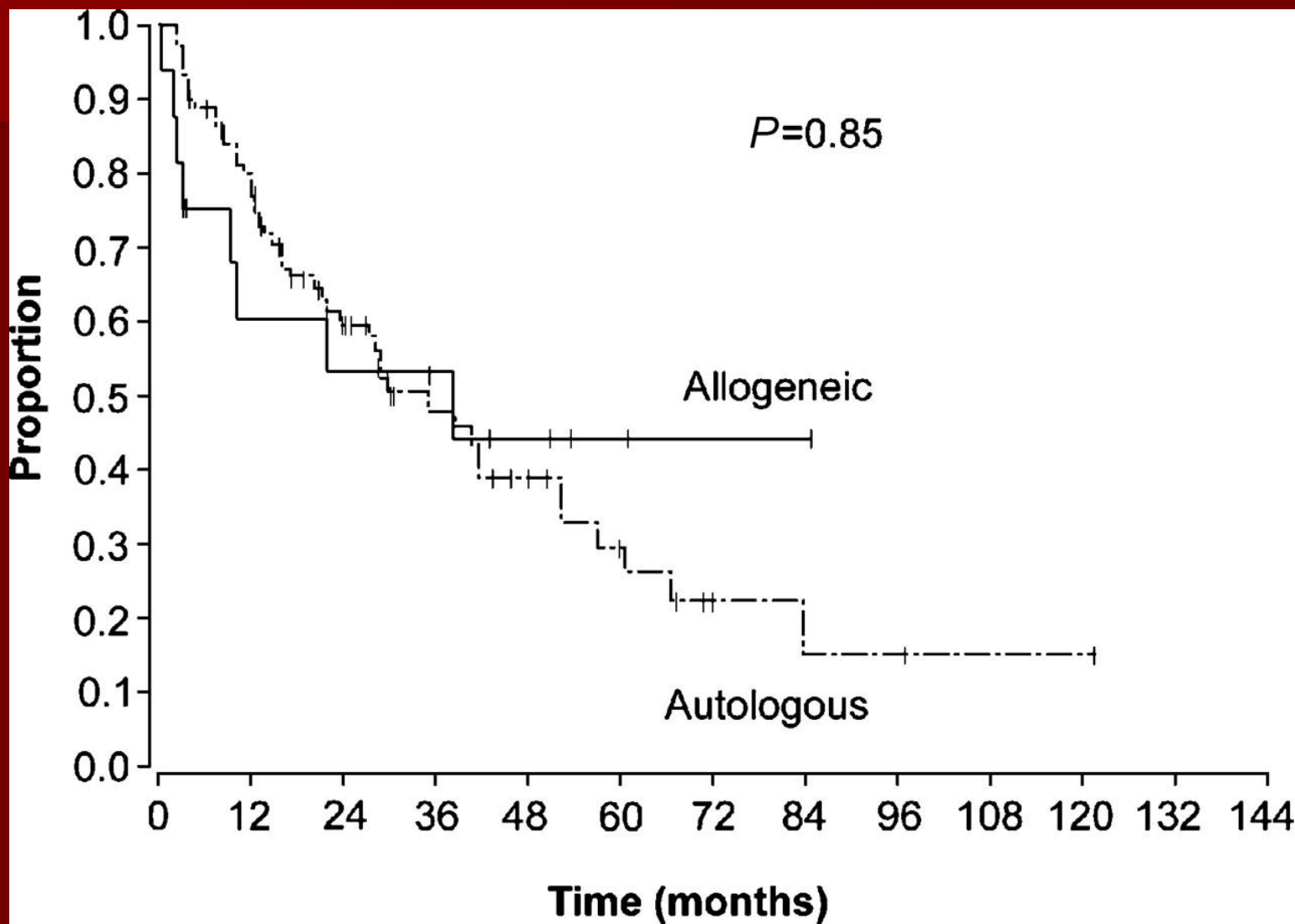
	Auto	Allo	p
N Patients	80	17	
Age médian	56 ans	47 ans	< 0.01
RC	73 %	65 %	
DC	0 %	18 %	< 0,01
Taux de rechute	56 %	21 %	0,11
EFS (5ans)	39 %	44 %	0,85
SG (5ans)	47 %	49 %	0,51

Estimated relapse rate among patients with autologous and allogeneic transplantation



Ganti, A. K. et al. Ann Oncol 2005 16:618-624; doi:10.1093/annonc/mdi107

Estimated event-free survival among patients with autologous and allogeneic transplanta



ALLOGREFFE VS AUTOGREFFE DE CSH

(Kasamon, *biol blood marrow transplant* 2005 ,11(1) : 39-46)

- 58 patients (19 allogreffes)
 - 64 % : RC1 , 12 % : Échec primaire
 - Etude multivariée →
 - Résistance primaire
 - MRD de la MO
- } Facteurs prédictifs de rechute
- Allogreffe = autogreffe

ALLOGREFFE A CONDITIONNEMENT REDUIT

- **Sujets plus âgés (< 70 ans)**
- **Moins toxique (TRM : 8 %)**
- **Effet greffon contre lymphome : potentiel curatif**
- **Résultats encourageants .**

ALLOGREFFE A CONDITIONNEMENT REDUIT

	Robinson (Blood 02)	Khoury (JCO 03)
N Patients	22	18
Age médian	52 ans	56 ans
N lignes thérapeutiques	2	3
Après autogreffe		29 %
Chimiosensible	73 %	89 %
Mortalité (100js)		0 %
PFS	0 % (2 ans)	82 % (3ans)
	T depletion in vivo	

LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES

Les inhibiteurs du proteasome (Bortezomib)

- **Lymphome du manteau en rechute**
- **PINNACLE trial : étude de phase II multicentrique**
141 patients → RG : 33 % (RC : 8 %)
Durée de la réponse : 9 mois
EI : 30 % d'interruption de traitement
- **Rôle dans le traitement d'entretien et en association à la chimiothérapie : en cours d'investigation**

Les antiangiogenese (Le thalidomide)

Le thalidomide seul ou en association avec le Rituximab

Kaufmann (Blood 2004) :

- 16 patients

- Rituximab : 375mg/m²/sem x 04 sem

+

Thalidomide : 200mg/j/15jours puis 400mg/j /15js

- RG : 81%

- Durée : 20 mois

CONCLUSION

Lymphome du Manteau

Age > 65 ans

6-8 cures
R-hyperCVAD
Ou RCHOP

Age < 65 ans

4 RDHAP

4 R-hyper-CVAD + MTX-Arac

Grefe

4 R-Hyper- CVAD

Age < 40 ans

Allogrefe
de CSH

Age > 40 ans

Autogrefe de CSH
ou
Allogrefe à conditionnement reduit

+ Traitement d'entretien : Rituximab : 4 injections hebdomadaires /6mois pendant 2 ans