

LNH Burkitt atypique

Introduction

- 1/ Rappel Burkitt , Burkitt atypique
- 2/ Observation (Anapath)
- 3/ Attitude, Évolution
- 4/ Thérapeutique (Revue littérature)

Ramzi Ben Amor; Hématologie H Aziza Othmana

Rappel LNH de Burkitt

- Identification et description ds les années 1950 en Afrique centrale (malaria) par Denis Burkitt : Enfants avec atteinte mandibulaire.
- Dr Epstein (anatomopathologiste) : individualisation du virus **EBV**
- 1^{ère} description d'un virus impliqué ds la pathogénie d'une tumeur

Pathogénie

- **Lymphocytes B périphériques** à un stade de maturation mal défini;
Réarrangement des gènes d'Ig → post centre germinatif
- Facteurs favorisants: Zones endémiques : HIV, Malaria
→ Immunosuppression
- *Dérégulation* du **c-myc** (Oncogène ch8) par Translocations
- Synthèse de la Protéine **Myc** :
 - Favorise Prolifération, Synthèse protéique, Apoptose
 - Inhibe la différenciation
- Hyperexpression C-myc → Transformation

EBV

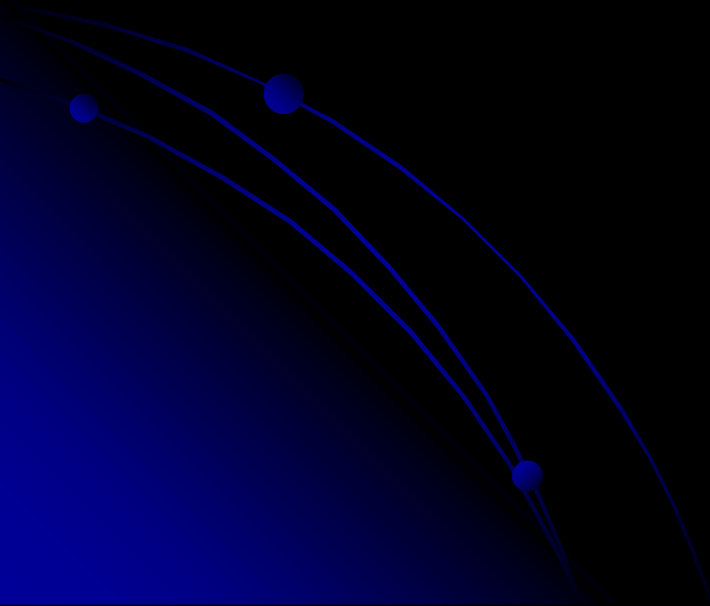
- 100% des cas dans les zones endémiques
- moins dans les autres régions (15 – 20%)
- Faible niveau socio-économique (50-60%)
- EBV *type 1* ; forme non endémique
type 2 ; forme endémique

CLASSIFICATION OMS

3 variantes cliniques :

- * Endémique
- * Non endémique (sporadique)
- * Immunodépression

3 variantes morphologiques :

- * Classique
 - * Atypique
 - * Plasmablastique
- 

Endémique : Afrique , age 4 – 7 ans , sex ratio = 2
Atteinte mâchoire , rein , tube digestif
EBV 100%

Sporadique : (pas de géographie spécifique)
1 – 2 % Adulte // 40 – 50% Enfant
Atteinte abdominale iléo-cæcale ++++
Atteinte extra nodale : rare
Atteinte médullaire primitive : LAL3
EBV : 15 – 30 %

Immunodepression : HIV / Allogreffe/ DIC
30 – 40% des LNH des HIV+

Variante Classique

Fréquente : Endémique / Sporadique chez l'enfant

Moins fréquente : sporadique de l'adulte

Histologie :

- Cellules moy monomorphes
- Noyau de taille moyenne
- Cytoplasme basophile
- Chromatine réticulé
- Vacuoles+++
- mitoses, apoptose++
- Macrophages à corps tingibles « CIEL ETOILE »



Variante à différenciation plasmablastique

- Rare
- HIV+
- Atteinte mandibulaire , muqueuse buccale
- Morphologie variable difficile à caractériser
- IHC : CD20- ; CD138+
- Index mitotique important

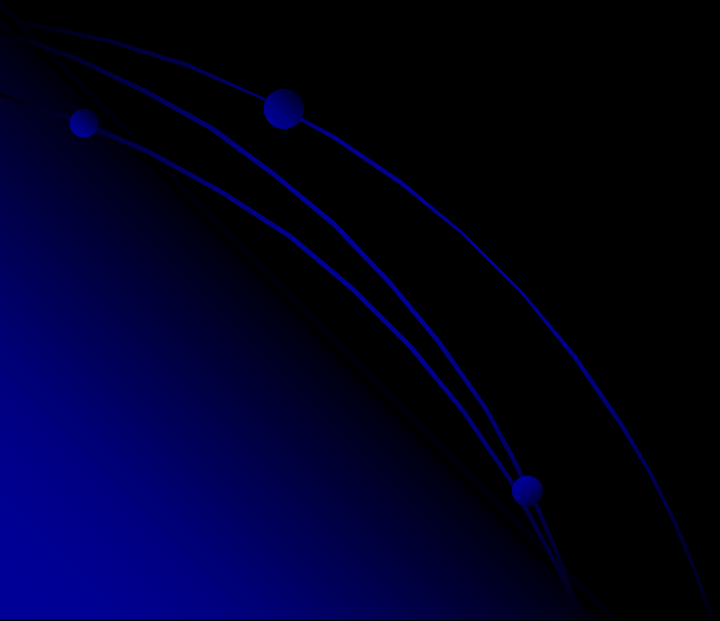
Burkitt atypique

- LNH diffus, indifférencié non Burkitt « *Rappaport* »
- LNH diffus à pttes cellules non clivées non Burkitt « *WF* »
- LNHB diffus à fort IMit; limite entre LBGC et LB « *REAL* »
 - » *Burkitt Like* »
- LNH « *Burkitt atypique* » (Burkitt like) : LNH de Burkitt avec les mêmes anomalies cytogénétiques et Immunophénotipiques *mais* des différences morphologiques « *OMS* »

Burkitt atypique

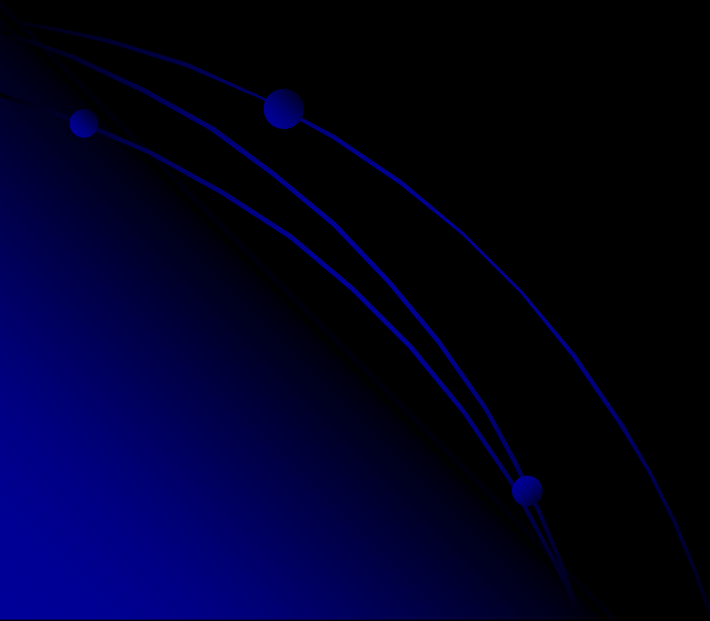
- Problématique pour les Pathologistes et les cliniciens
- Formes *limites* entre **LBGC** et le **LNH de Burkitt**
- **Comme le Burkitt classique** : Cellules de tailles moyennes, important index mitotique, apoptose
- **Diffère du Burkitt classique: Pléomorphisme cellulaire:** des cellules de *plus grandes tailles, moins homogènes, contours moins réguliers, nucléole proéminent*

Observation



- Monsieur B, 26 ans
- Urgences chirurgie Nabeul, douleurs abdominales et syndrome occlusif (10 jours) (Juin 2006)
- Palpation d'une masse abdominale importante
- Scanner : **masse péritonéale 20 x 19 cm** sans épaissement digestif
- Laparoscopie exploratrice : **masse 20 cm** au dépend du mésentère envahissant le grêle terminal et le colon droit
- **Exérèse tumorale incomplète : grêle terminal et le colon jusqu'au 1/3 gauche transverse**

Anatomopathologie



Bilan d'extension

- **PL** : Normale

- **Scanner** :

- . **Masses GG** chènes mammaires internes
- . Pas d'Atteinte hépatosplénique ni pulmonaire
- . Importante coulée ganglionnaire rétropéritonéale
- . Épanchement pleural droit MA
- . " intra péritonéal MA

- **BOM** : Normale

- **LDH** : 840

***LNH B à grandes cellules CD20+ ,
stade III , 2 facteurs mauvais
pronostic (LDH,Stade)***

TTT SELON LE PROTOCOLE

GELT 2002-2B :

4 R-ACVBP – CYTA – 2MTX - BEAM

En cours d'exploration

- Rapide altération de l'état général
- Aggravation clinique du syndrome tumoral abdominal
- IRA + anurie « compression »

→ Corticothérapie de « débulking » :

- Amélioration de l'EG
- Correction de l'IRénale

OBSERVATION

- 1^{er} R-ACVBP (Juillet 06)
- Réhospitalisation à J12 pour :
 - AEG
 - IR Mécanique
 - Poussée Synd Tumoral Abdo
 - Pleurésie++ Pction : Cellules lymphomateusesB
- 1^{ère} Rediscussion anapath (poussé, Mib1)
 - Biopsie pleurale : Négative
 - LNHB grandes cellules
- Poursuite du protocole : 3 R-ACVBP

OBSERVATION

Par la suite

- Redressement diagnostic (Relecture, Bcl2,...)

→→ LNH Burkitt Atypique

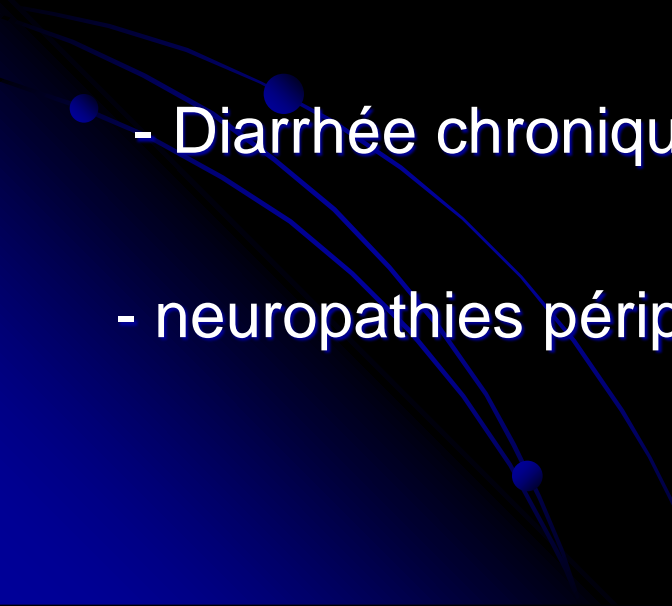
- Ré-adaptation du traitement :

→ LMB Groupe B :

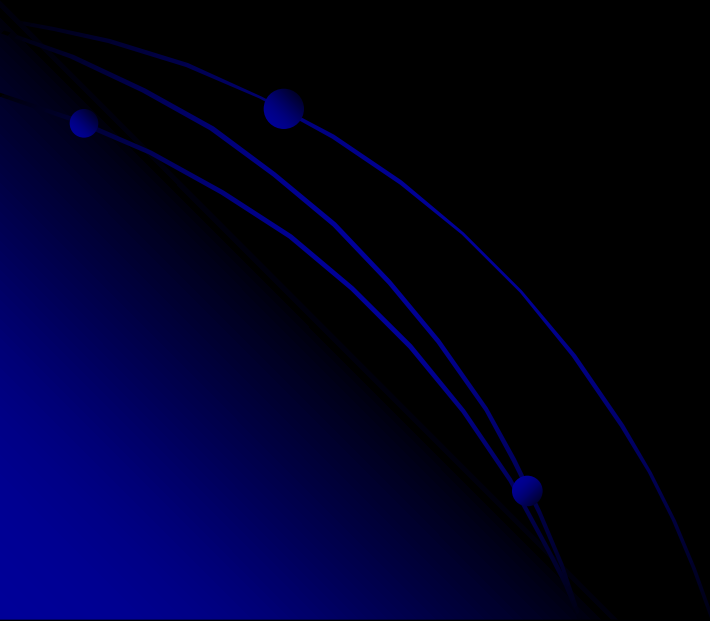
- 3 cures ACVBP = COP + COPADEM1 + 2

- Adjonction MTX HD (J7 du 3^{ème} R-ACVBP)

EVOLUTION

- Assez Satisfaisante +++
 - Réponse à 4 cures > 80% (Scanner)
 - Actuellement en cours de consolidation (CYM1) + ENDX
 - Diarrhée chronique+++ , malabsorption?
 - neuropathies périphériques
- 

TRAITEMENT



- **Pas d'intérêt clinique** à la différenciation; L Burkitt classique et atypique → même traitement
- Tumeur à **croissance rapide** → limiter bilan d'extension
→ Démarrage rapide du traitement
- Un des 1ers cancers avec 50 à 60 % de RC stades I / II : **Endoxan HD et chimio IT**
- **Mais** rechutes précoces (SNC)
- chez les patients avec atteinte SNC et MO ; 20 % RC
- **L'adjonction du MTX et la Vincristine**
→ Amélioration de la réponse et la OS

traitement de type “LAL”

	n	évolution
McMasters JCO 1991	20	5-y DFS 60%
Straus AM J Med 1991	29	4-y OS 50%
Soussain Blood 1995	65	3-y OS 74%
Magrath JCO 1996	41	2-y EFS 92%

Traitement

- **National Institutes of Health « NIH »** (Magrath J Clin Oncol 1996) : programme intensif : Alkylants, Inhibiteurs topo-isomereses, Anthracyclines, MTX + Chimio IT
- 21 Enfants et 20 Adultes
- Faibles risques : 3 séquences **CODOX-M** (EDX, Vinc, Doxo, MTX HD)
- Hauts risques : 4 seq CODOX-M / **IVAC** (Ifosfamide, Etoposide, Arac)
- A 2 ans chez les patients (mm) avec SNC+ et/ou BM+ : * EFS = 92%
* DFS = 80%
- Mais *toxicité importante* : Mucites, Neutropénie gr IV, Infections

Traitement

- LY 06 trial (*Mead, Ann Oncol 2002*):
- Étude anglaise d'évaluation internationale
- 52 LNH Burkitt : Age : 16-60 ans
 - * CODOX-M / IVAC : 12 FR
 - 40 HR
- **Confirme l'efficacité de ce traitement**
- Chez tout les patients OS à 3 ans:
 - FR : 82 %
 - HR : 70 %
- Toujours une toxicité importante

Traitement

- MD Anderson Center **LAL3** (*Thomas, J Clin Oncol 1999*):
- **Hyper CVAD** (EDX, Vinc,Doxo, Dexa)
- Induction par CHOP like puis hyper-CVAD (séquentiel)
- A 4 semaines; **CR = 70 %** ; Médiane RC = 22 j (15-89j)
- Après 8 cycles; **CR = 81 %** // À 3 ans; **OS = 57 %**
- Facteurs de mauvais pronostic (Faible OS) ; **Age ≥ 60**
anémie – thrombocytopénie - PS - LDH ↑ - blastes périphériques
 - ⇒ à 3 ans : OS = 77% < 60 ans
17% > 60 ans
- **Hyper CVAD efficace, agressif patients âgés (Infection fongiques ++)**

Traitement

- Les 2 régimes Hyper-CVAD et CODOX modifiés

→ **efficacité/ tolérance**

- *Lacasse et al (Leuk Lymphoma 2004)* ont ajusté CODOX-M / IVAC afin de minimiser la toxicité (baisse doses de EDX , Vin, MTX)
- 14 patients; age médian 47 ans (18-65 ans) : 3FR ; 11 HR
- Résultats comparables = NIH : à 3 ans **CR = 86 %**
DFS = 64 %

Etude intergroupe GELA/GOELAMS LMB-95

- stratification en 3 groupes selon l'étendue de la maladie

Groupe A : atteinte nodale unique ou lésion abdominale complètement réséquée, et LDH normales

Groupe B : maladie disséminée sans atteinte médullaire ou neurologique

Groupe C : atteinte neurologique ou médullaire (avec moins de 30% de blastes)

- consolidation et traitement méningé adapté à l'étendue de la maladie (et à la réponse au COP pour le groupe B)

Protocole Pédiatrique LMB

- « **debulking** » par COP
- **induction** par 2 cures de COPADM
- **consolidation** par CYM (ou CYVE si non réponse au COP ou atteintes SNC ou BM initiales), puis 4 séquences
- **prophylaxie méningée** par PL (8-11), MTX (4) et Ara-C (2) hautes doses
- **radiothérapie SNC** si atteinte initiale

COPADM

cytoxan	500 mg/m ²	J1-3
vincristine	2 mg	J1, 6
doxorubicine	60 mg /m ²	J2
prednisone	60 mg /m ²	J1-5
MTX	3 g/ m ²	J1 + ac folinique

CYM

MTX	3 g/ m ²	J1
Ara-C (24-h IV)	100 mg/ m ²	J2-6

CYVE

Ara-C	50 mg/m ² x 2	J1-5 (12-h IV)
Ara-C	3 g/m ²	J2-5
VP16	200 mg/m ²	J2-5

Séquence 1 § 3:

§ 4:

cytoxan	500 mg/ m ²	j 2-3
	J1-5	
vincristine	2 mg	j 1
	J1-3	
doxorubicine	60 mg/ m ²	j 2
prednisone	60 mg/ m ²	j 1-5
MTX (+ rescue)	3 g/ m ²	j 1

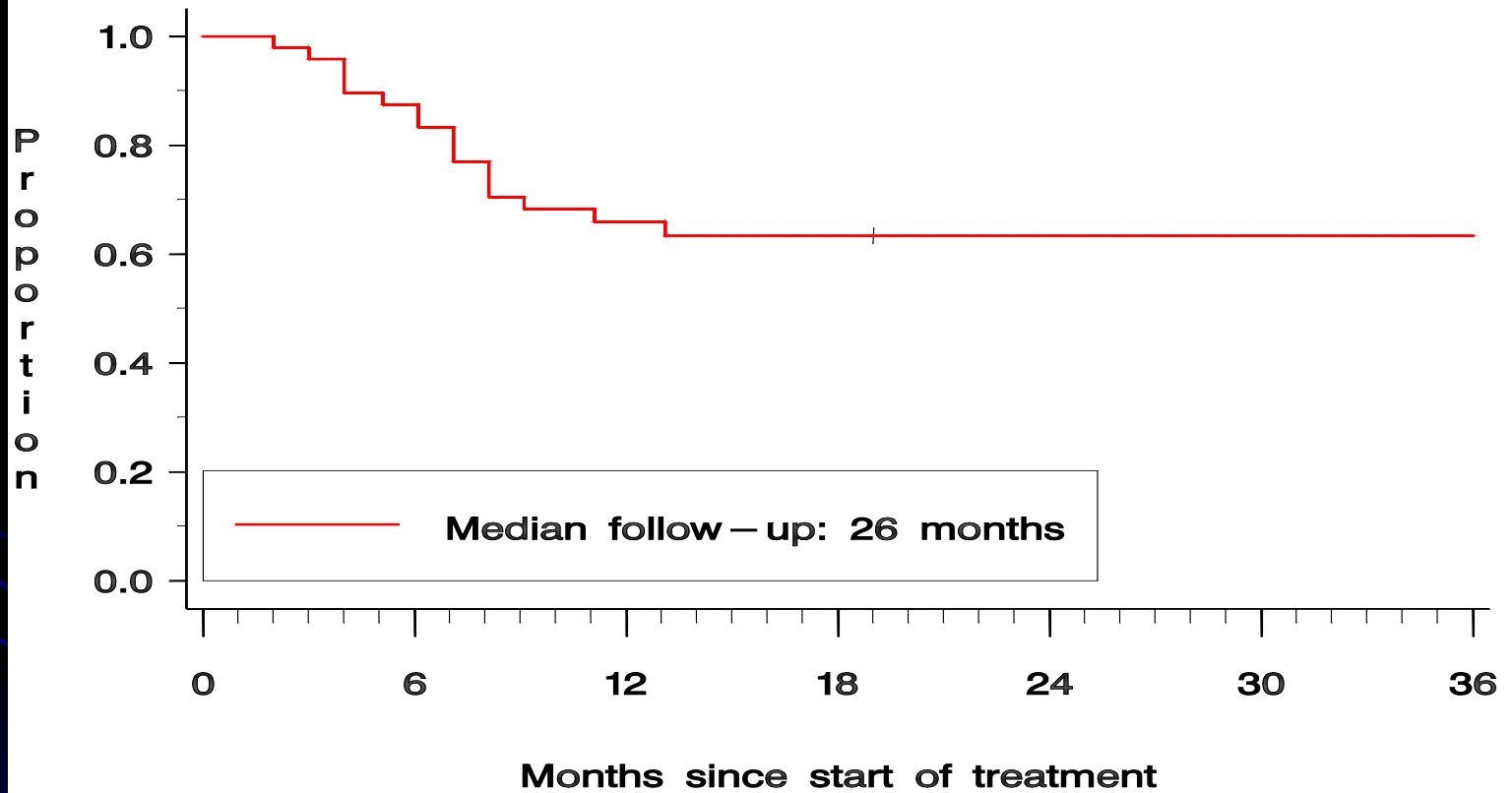
Séquence 2

Ara-C	100 mg/ m ²
VP16	150 mg/ m ²

Résultats (LMB)

- Réponse au COP : 68%
- Réponse à l'ensemble de la procédure :
 - RC : 72% (n = 53)
 - 19 n'ont pas atteint la RC et sont décédés : toxicité précoce avant évaluation de la réponse (6), échec primaire (13) en dépit d'une intensification pour 5 malades incluant une allo greffe
- à 2 ans : EFS 65% et OS 70%

Survival



Facteurs pronostiques affectant la survie

En analyse multi-variée :

- âge ≥ 33 ans $p = .01$

- LDH $> 1N$ $p = .02$

- Pour les 50 pts du groupe B,
la non-réponse au COP $p = .009$

Place de l'Auto

- **TTT cour et intensif 22 adultes** (Enfant) (DiNicola et al Br J Haematology,2004)
- Induction : 5 sem (Vinc, ENDX, Doxo, MTX)
- Consolidation : Arac HD + Cisplat → 62 J (43-94)
- **Absence de RC ré-Induction : ENDX HD + R puis recueil (1) CSP**
ENDX HD + R " recueil (2) CSP
→→Auto : Melphalan HD
- 22 patients : 17 RC (77%)
 - 4 Échecs → rattrapage+++
 - 1 Progression
- À 29 mois : OS = 77%
PFS = 86%
- 1^{ère} étude reprenant patients réfractaires après induction
- Absence de randomisation ; Schéma meilleur?

Rituximab

- MD Anderson → **Hyper CVAD-M / Arac modifié + Rituximab**

Rituximab à J1 et J11 (cycle 1 et 3)

J1 et J8 (cycle 2 et 4)

→ Au total : 8 injections

- 23 Patients évaluable ; 21 (91%) CR (BL, BLL, ALL3)

- Après l'induction CR = 86 % < 60 ans
= 100 % > 60 ans (n : 9)

- Suivi médian de 18 mois 2 patients on rechuté

→ **Hyper-CVAD + R** améliore la survie à tous les âges (en comparaison avec une série historique 48 patients) sans augmenter la toxicité.

Age	HCVAD/Arac + Rituximab	Hyper CVAD	P Valeur
< 60	88	77	0,31
≥ 60	89	19	< 0,01
Tous âges	89	58	< 0,001

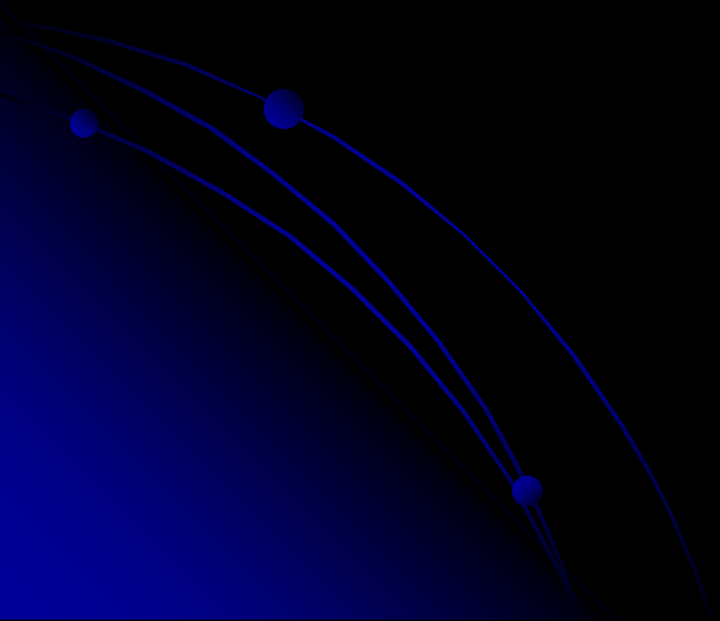
(Thomas , American Society of Oncol ;
Abstract 2005)

*Survie globale à 2 ans en Fonction de l'age; avec et sans
Rituximab (Non randomisé).*

Nouveau protocole LMBA-02

- Évalue **l'intérêt du Rituximab en association à la chimiothérapie** dans le traitement des lymphomes de Burkitt et des LAL3 de l'adulte HIV-
- Phase III comparant un traitement type LMB-95 avec ou sans Rituximab, délivré à J0 et J6 des 2 cycles de COPADM (soit 4 doses au total)

CONCLUSION



Problématique diagnostique

Formes limites

- *Clinique*

- Intérêt cytogénétique + **BioMol** ?

- Intérêt **phénotypage** ?

- Bcl6 , Bcl2 ?

Type de LNH	Clinique	Morphologie	Immunophénotypage	Cytogénétique
Burkitt	Enfant > adulte Homme > Femme Extra nodulaire Masse évolutive	Monomorphe Moyenne "Ciel étoilé"	CD20+, CD10+ Bcl6+ , Bcl2- CD5-, Slg+ Ki 67 > 95 %	t(8,14); t(2,8) ou t(8,22) Réarrangmt myc Pas de réarrangmt Bcl2
Burkitt Atypique (Like)	Adulte > enfant Homme > Femme Nodulaire Bulky , masse évolutive	Pléomorphe Tailles différentes "Ciel étoilé"	" " "	" " "
DGBC	Adulte > enfant Nodale ou Extra nodulaire Parfois masse étendue souvent localisé	Grandes cellules, nucléole irrégulier ou lobé	CD20+, CD10+/- Bcl6+/- , Bcl2+/- Slg+ Ki 67 < 90 %	Variable Hyperploidie rarement Cmyc 10 %

(Homer, The Oncologist 2006)

Problématique thérapeutique

- Pas de "Gold standard"
- Chimiothérapie agressive , courte et séquentielle .
- Meilleur régime ?
- Place du Rituximab ?
- Place de l'auto en situation réfractaire ?

Chez notre patient :

- La clinique a guidé l'histologie

Attitudes adoptés ?

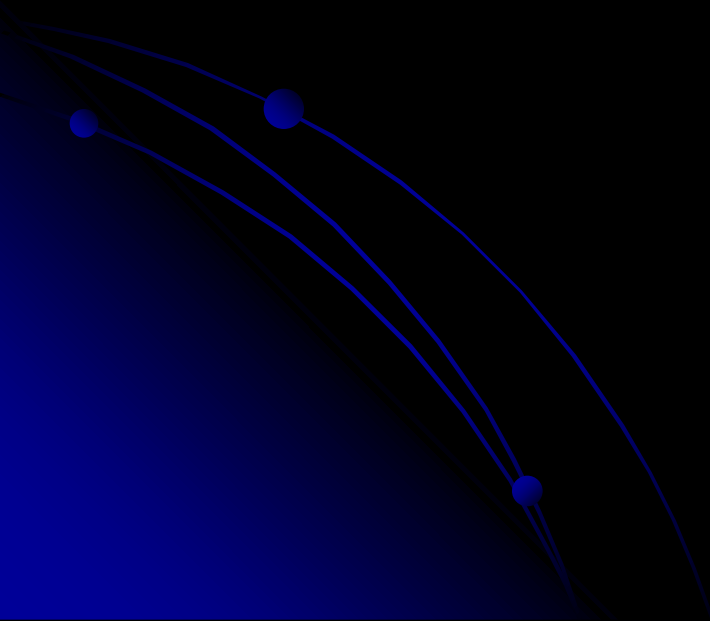
- Résection ileo-coecale en urgence?

→ **Troubles digestifs** : - Diarrhée chronique

- Malabsorption

- Rattrapage par des doses de **MTX** ?
- Utilisation du Rituximab?

FIN



Étude anatomopathologique

Drs Ehsen Ben Brahim

Samia Chatti-Dey

Hôpital M.T.Maâmourî-Nabeul

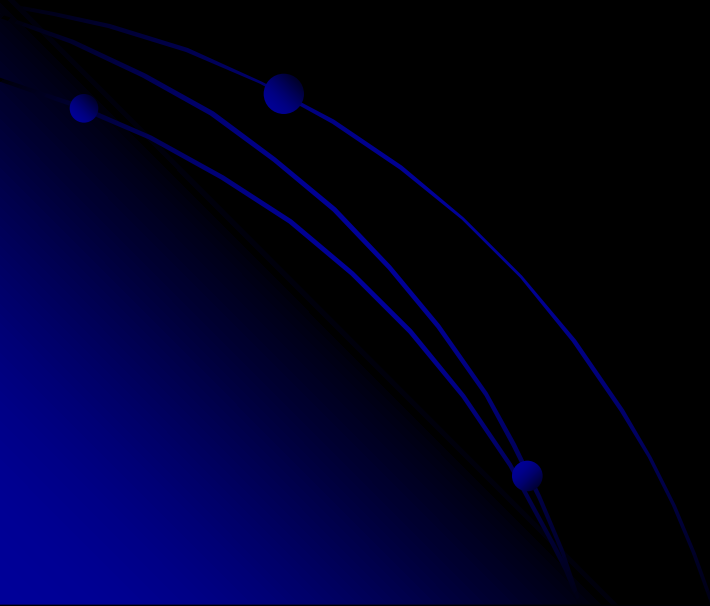


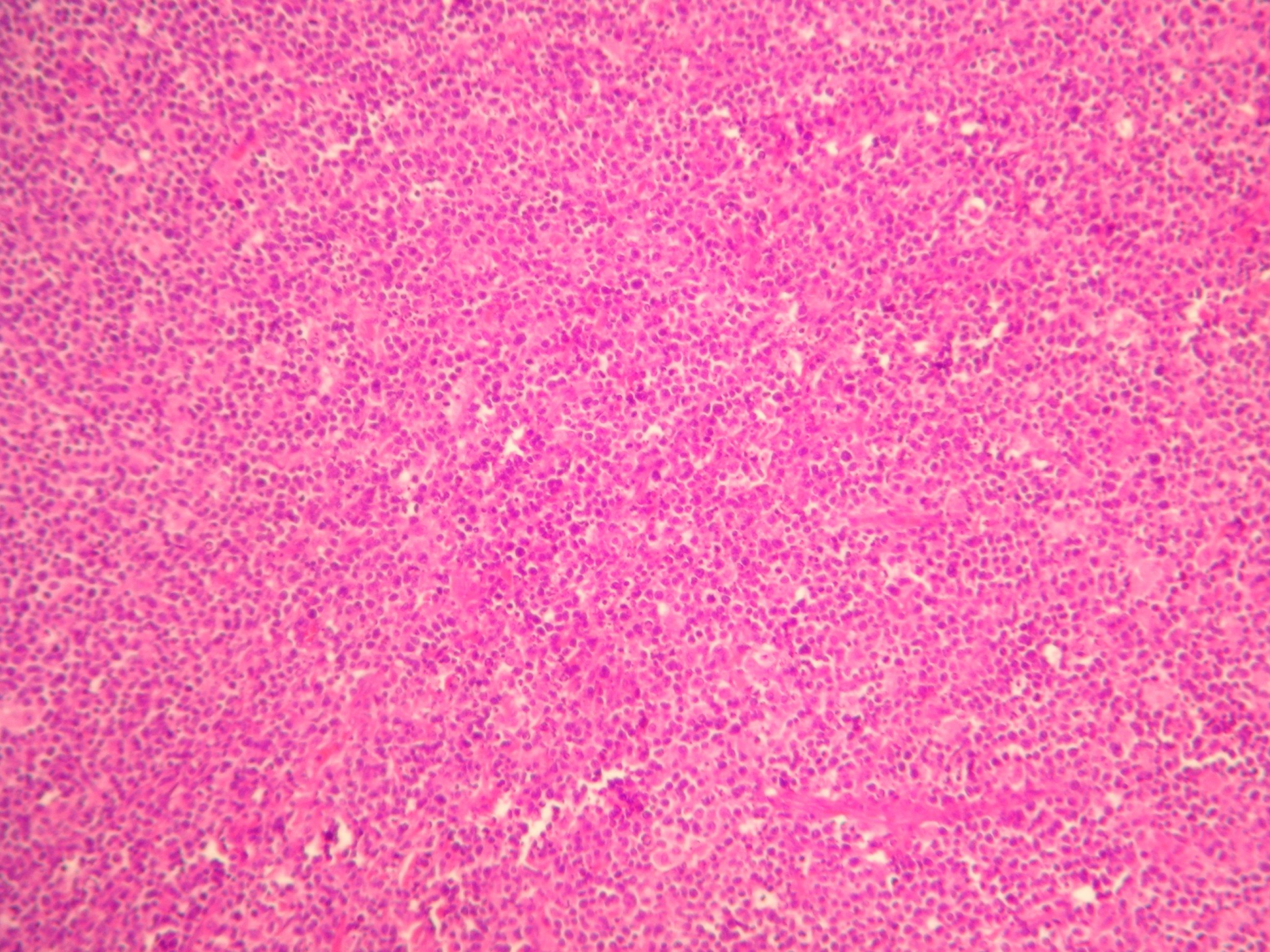
Examen macroscopique

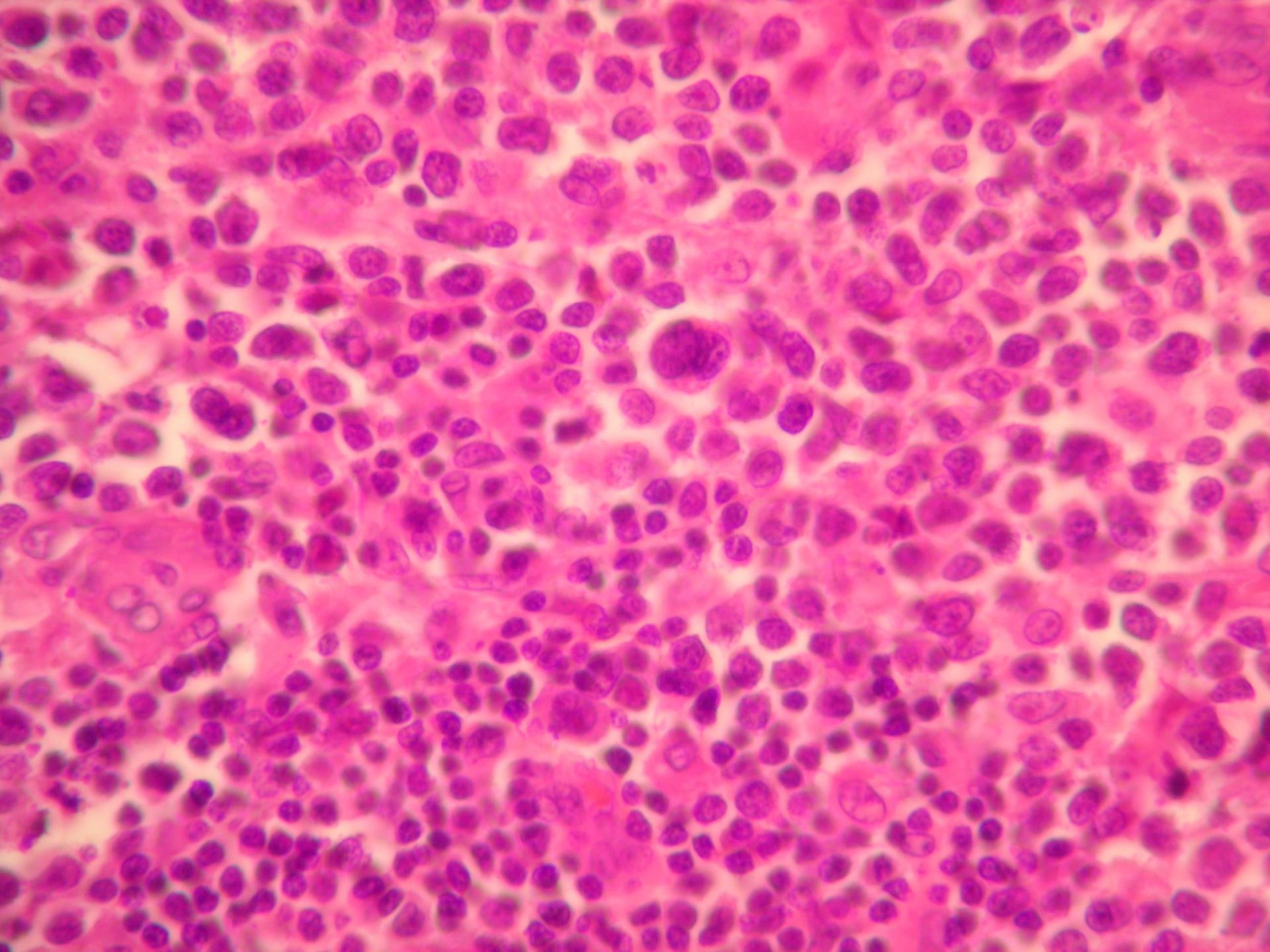
Pièce de résection iléo-colique:

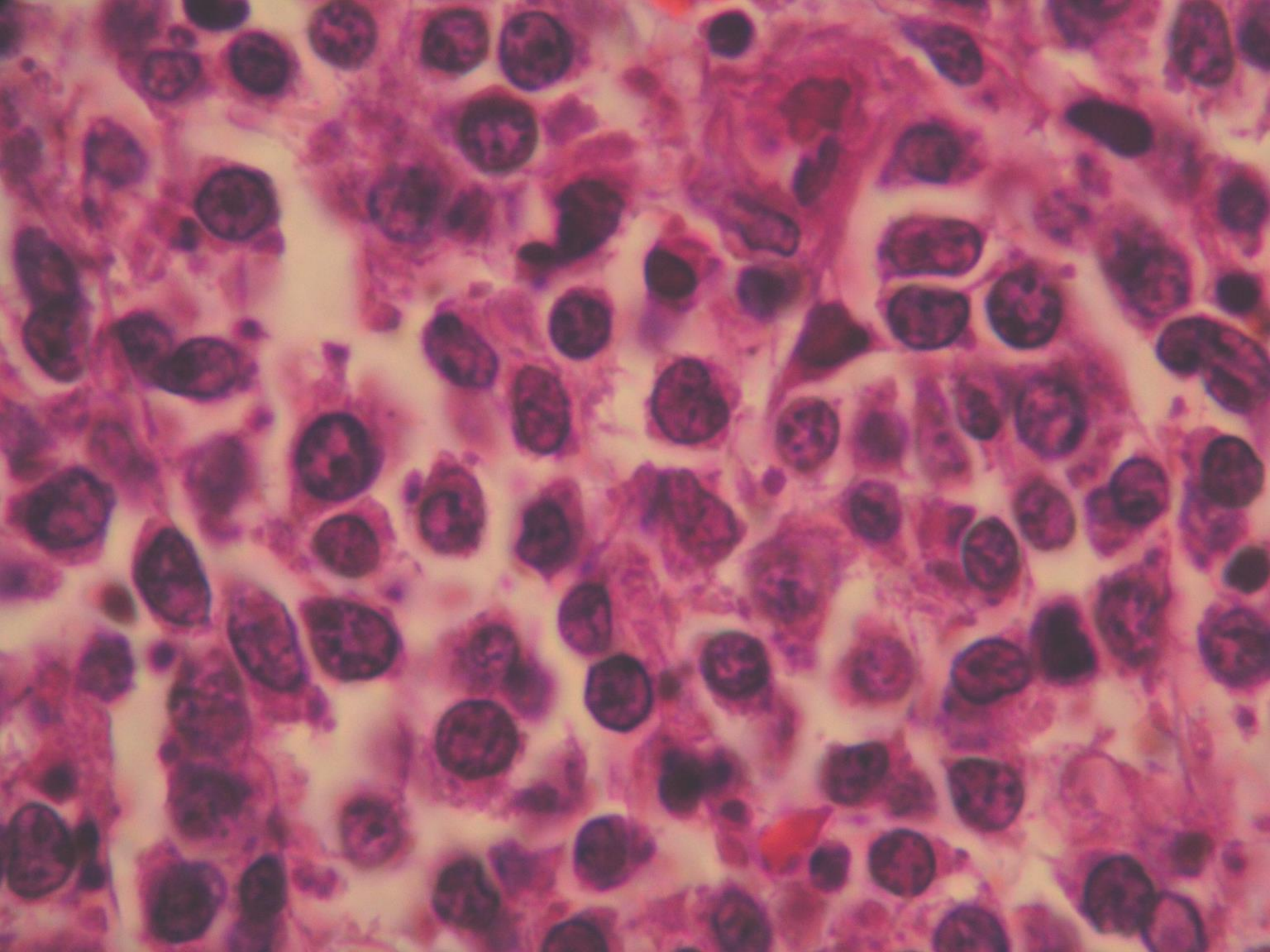
- Segment colique (40 cm) + segment iléal (43 cm)
- Mésentère + mésocolon droit: masse tumorale (23 X 19 X11 cm) + nodules indépendants de la paroi intestinale
- A la coupe: aspect homogène, charnu, luisant, couleur jaune, beige + foyers de nécrose et d'hémorragies.

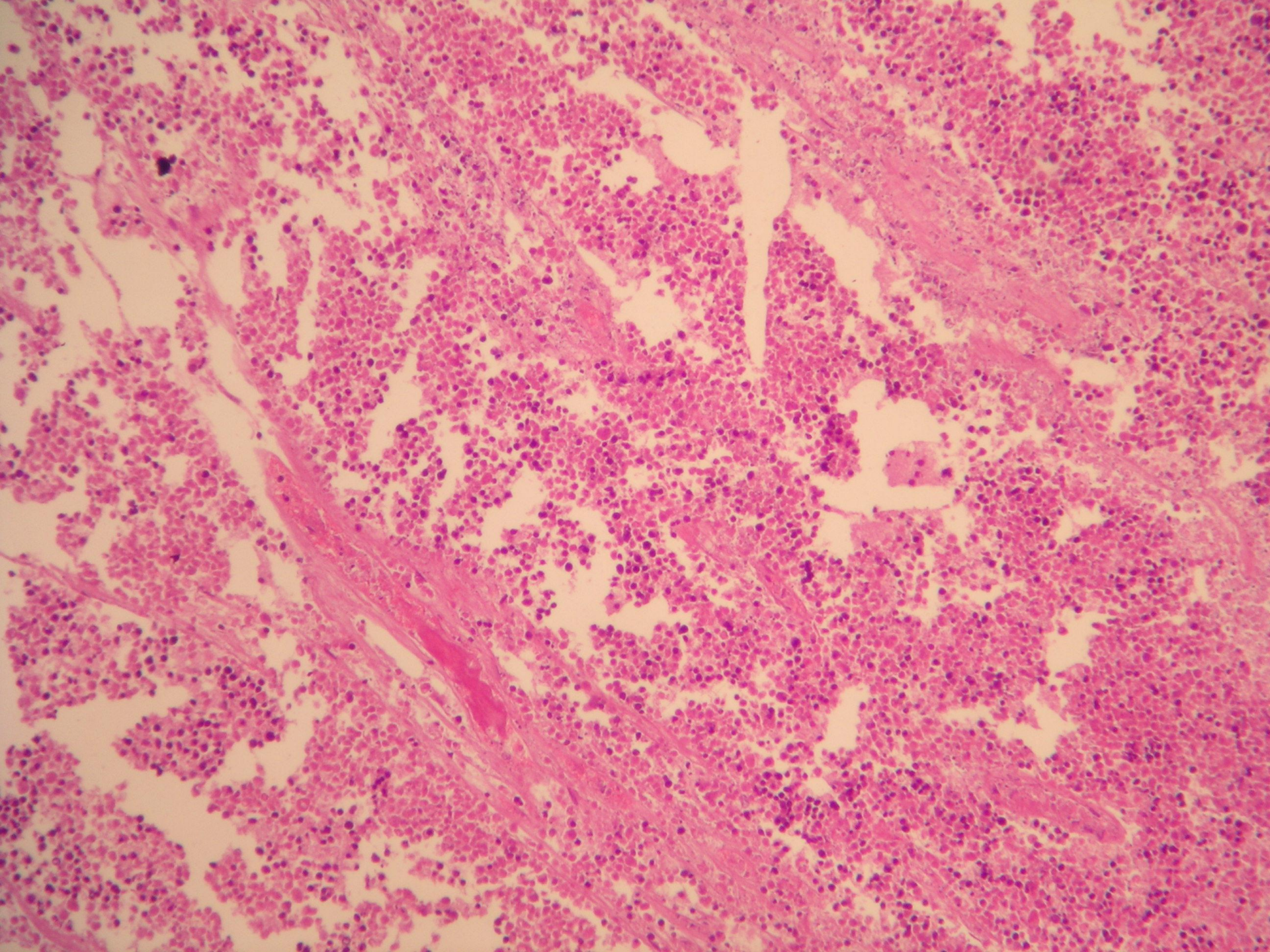
Examen histologique

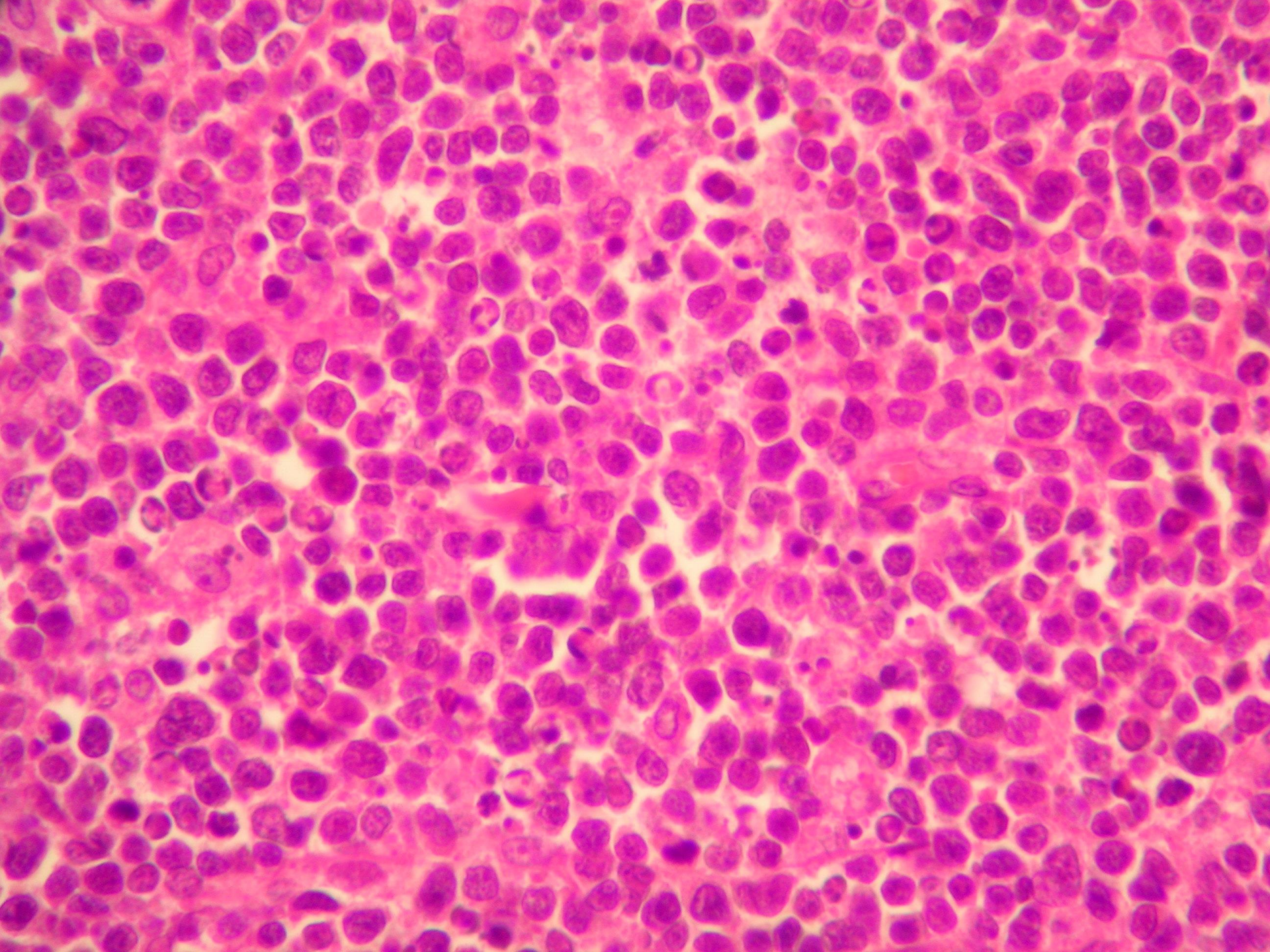
- Étude morphologique: Coloration standard HE
 - Étude immunohistochimique
- 

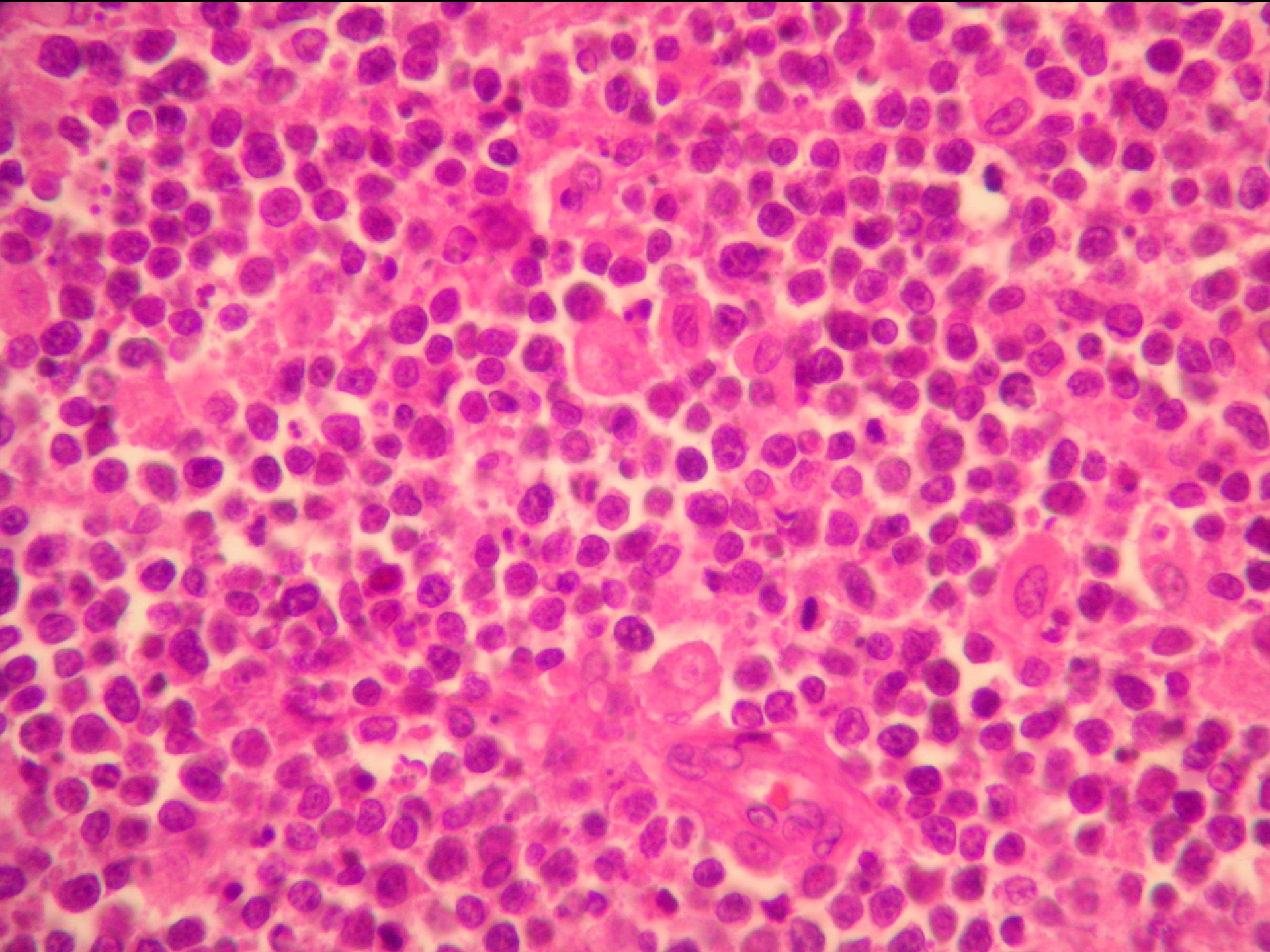




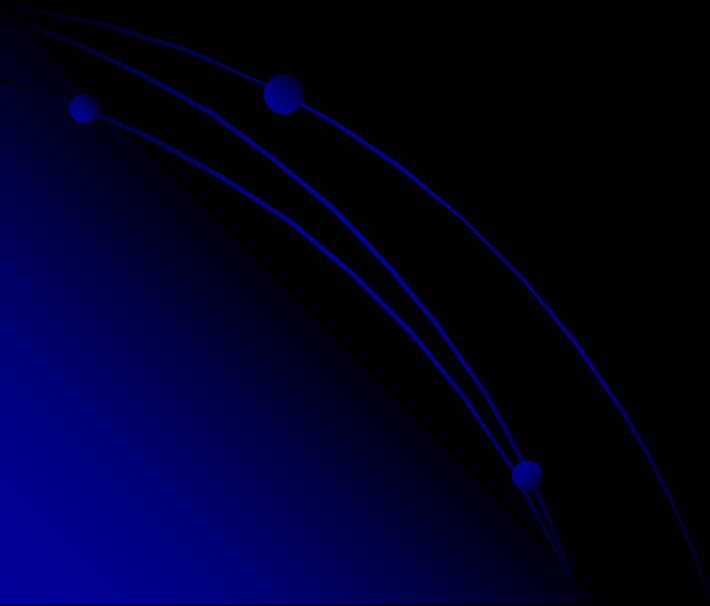


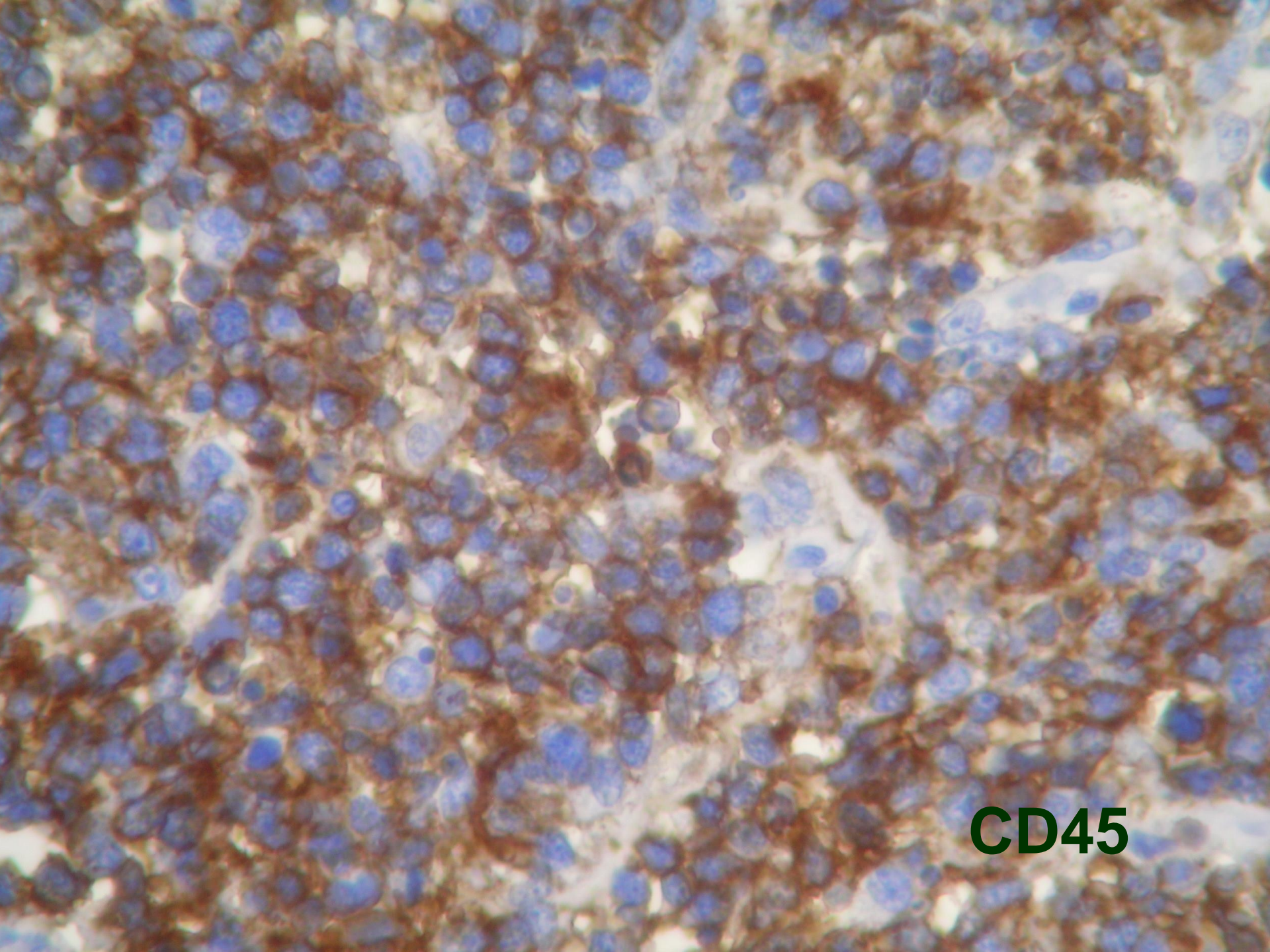




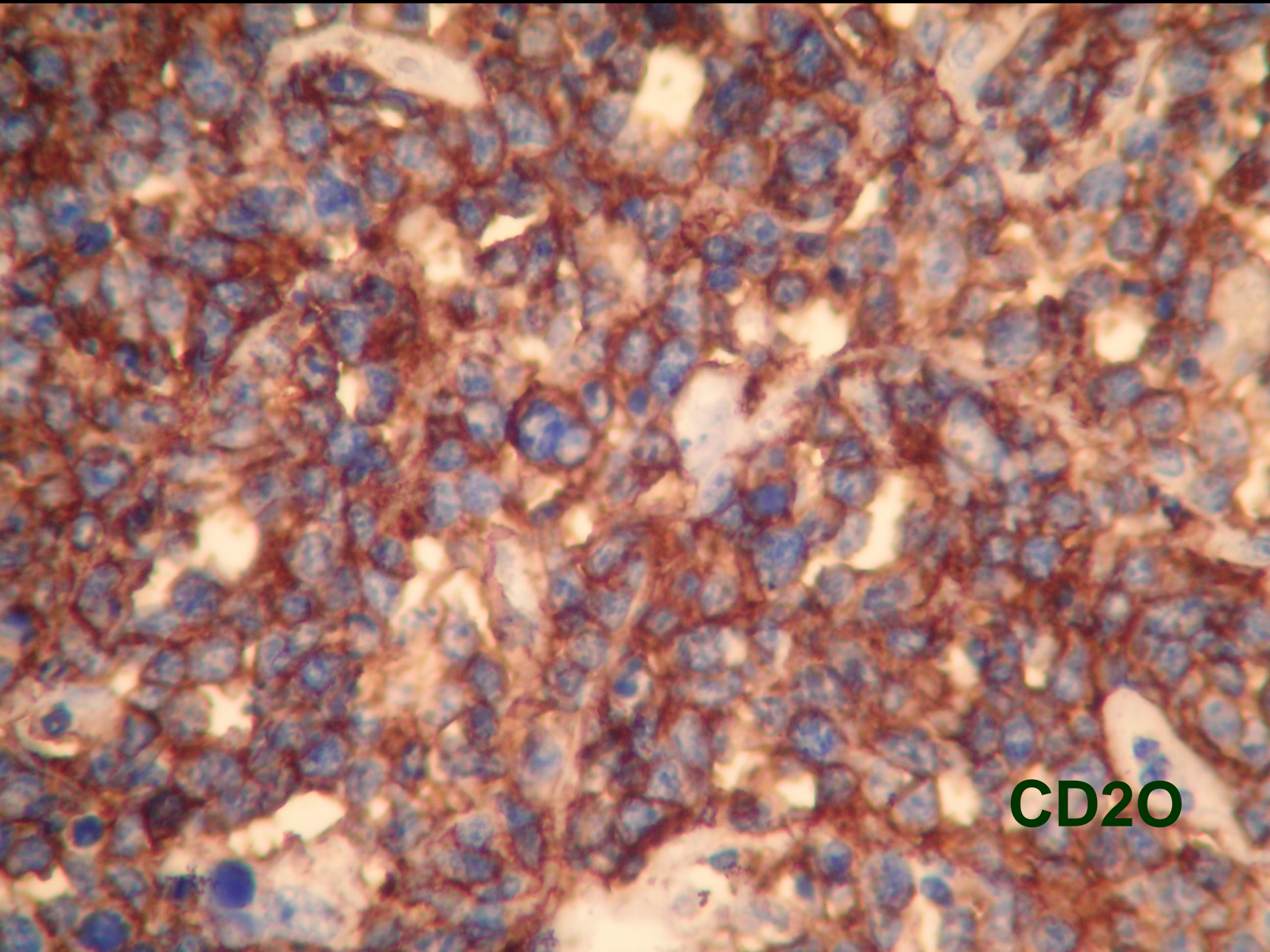


Étude immunohistochimique

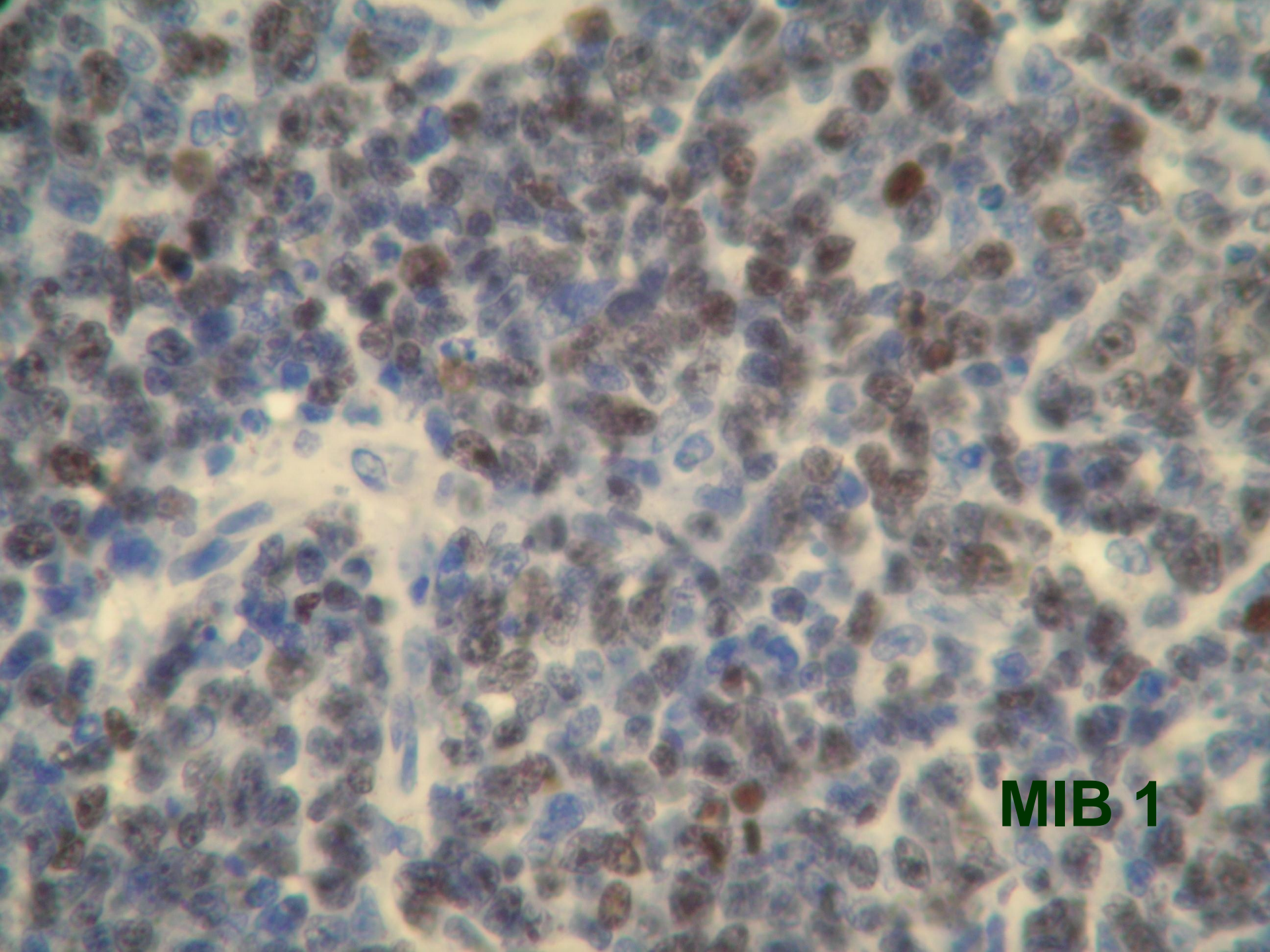
- - CD45, CD20, CD5, CD30
 - - bcl2, mib1/Ki67
- 



CD45



CD20




MIB 1

Diagnostic retenu

- Localisation péritonéale d'un Lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B
- Néanmoins devant l'évolution péjorative du patient, une relecture a été demandée:
 - La possibilité d'un lymphome de Burkitt atypique a été évoquée
 - Ce cas a été adressé pour avis au Pr Gaulard à Créteil.

Étude immunohistochimique complémentaire

- CD20, CD5, CD10,
 - bcl2, bcl6/MUM1, mib1/Ki67
 - P 53.
- 

Etude immunohistochimique

Anticorps	immunomarquage
CD20	+
CD5	-
CD10	+
BCL2	-
BCL6/MUM1	+/-
MIB1/Ki67	90 à 100 %

Diagnostics proposés

- Lymphome B de haut grade histologique de malignité de sous-classification difficile (mauvaise conservation cytologique)
- Lymphome de Burkitt atypique (LBa) (CD10+, BCL6+, BCL2-, MIB1+ à 100%)
 - Confrontation clinique
 - Intérêt de l'étude cytogénétique

Commentaires 1

- LB : tumeur lymphoïde maligne, agressive, de phénotype B, qui se caractérise par un aspect morphologique typique, un phénotype CD10+, BCL6+, BCL2- et un taux de prolifération > 95% des cellules tumorales B et la présence d'un réarrangement C-MYC
- Distinction entre LB classique et LBDGC: morphologie + IHC+++

Commentaires 2

WHO: 3 types: LB classique

LB plasmocytoïde

LB atypique / Burkitt-like

→ Un problème de DGC ≠

- Morphologie
- IHC++
- Cytogénétique +++

Commentaires 3

	LBDGC	LB a
CD20,CD19,CD22	+	+
CD5	-	-
BCL2	30 à 50% +	-
CD10	25 à 50% +	+
BCL6	+	+
Ki67	40 à 90% ϕ	100% ϕ

Commentaires 4

Anomalies cytogénétiques:

- LB a → réarrangement C-MYC + avec absence de la t(14;18)(q32;q21)
- LBDGC → réarrangement C-MYC dans 15% des cas

Commentaires 5

Comment différencier ces deux entités?

- Immunophénotypage: sensible mais non spécifique du LB
- Réarrangement C-MYC: caractéristique mais non spécifique du LB
- Proposition d'un algorithme pour le DGC \neq

Commentaires 6

4 catégories diagnostiques (CD):

- **CDI** → Burkitt classique (IHC typique, C-MYC +)
- **CDII** → Burkitt atypique
(IHC: T/compatible, C-MYC +)
- **CDIII** → LBDGC (IHC: T/co/inco, C-MYC +)
- **CDIV** → LBHDP (IHC: T/co/inco, C-MYC -)