

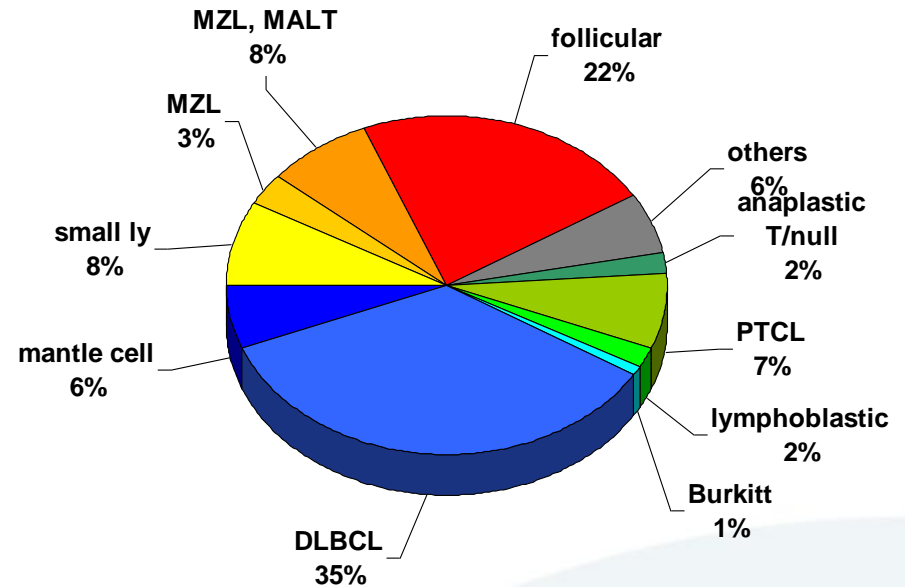
Lymphomes Indolents non Folliculaires

ETAT DES LIEUX EN 2013

*Réda Bouabdallah,
Marseille, le 29 Septembre 2013*

DEFINITION

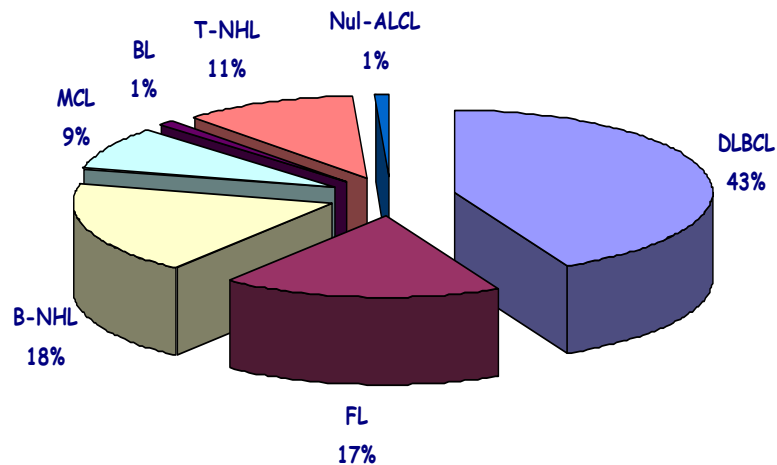
« *Tends to grow and spread slowly and has few symptoms* »



Frequencies of Indolent lymphomas according to the WHO Classification System. ³	Frequency, %
Follicular lymphoma	22
Small lymphocytic lymphoma	8
Marginal zone B-cell lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue type	8
Marginal zone B-cell lymphoma, nodal type	3
Lymphoplasmacytic lymphoma	1

LNH: WHO classification

Répartition



DLBCL
 FL
 B-NHL
 MCL
 BL
 T-NHL
 Nu1-ALCL

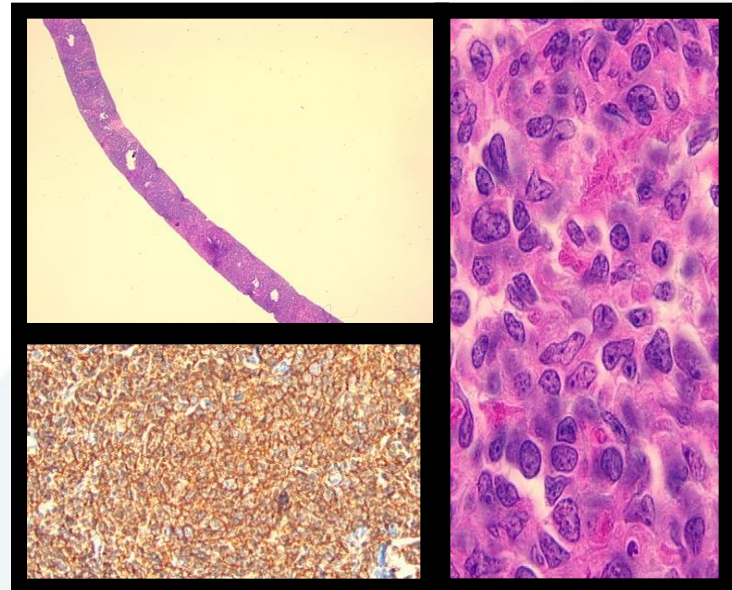
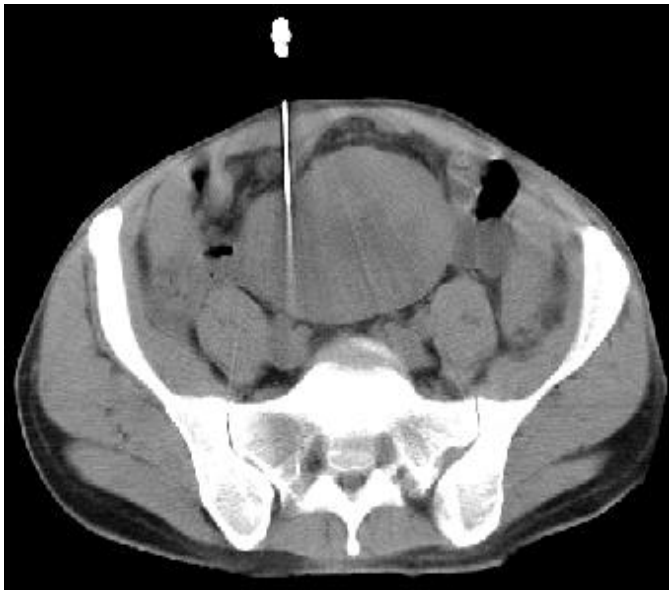
	2012
DLBCL	118
FL	48
MCL	24
B-NHL	50
MZL	19
MALT	11
SLL	6
WM	4
PCBCL	4
HCL	3
SAI	3
BL	3
T-NHL	30
LBL	9
PTCL	5
ALCL T	10
LAI	4
SEZARY/MF	2
T/NK	2
ALCL Nu1	2
TOTAL	275

} 15%

DEFINITION

Groupe hétérogène de lymphomes B rendant le diagnostic parfois difficile

Morphologie complète : histologie, immunophénotype, cytogénétique & biologie moléculaire



	LPL	NMZL	MALT	SMZL	CLL	MCL
slgD	+	+/-	-	+	+	+
CD20	+	+	+	+	+	+
CD5	-	-	-	-	+	+
CD23	-	-	-	-	+	-
CD43	-	+/-	+/-	-	+	+
bcl2	+	+	+	+	+	+

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE Ou M. de WALDENSTROM

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

1%-2% % des LNH

Age médian 63 ans

OS: 60% à 5 ans

**Définition Owen RG (Second International workshop) Semin Oncol
30:110-1150 2003**

IgM monoclonal protein of any concentration

**BM infiltration by small lymphocytes showing plasmacytoid/plasma-
cell differentiation**

Intertrabecular pattern of BM infiltration (not necessary)

**sIgM+, CD5-/+ , CD10- , CD19+ , CD20+ , CD22+ , CD23- , CD25+ ,
CD27+ , FMC7+ , CD103- , CD138 (not necessary)**

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

t(9;14)(p13;q32) dans 50% des cas

**Gène PAX-5 dans 50% des cas, codant pour la B-cell
Specific Activation Protein (BSAP).**

del 6q : 30% non spécifique

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

Critères de traitement (*groupe français LLC*):

Signes B, PS>1, 1 cytopénie,

Liés à l'IgM:

**augmentation de 25% après 20 g/l,
cryoglobulinémie,**

hyperviscosité, troubles de l'hémostase,

Autres:

age, anémie, β 2 microglobuline, albumine, amylose

Nécessité d'étude prospective, incluant l'aspect moléculaire

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

International Prognostic Index (ISSWM)

Risk Group	Low	Intermediate	High
Score	0-1 (except age)	Age or 2	≥ 3
% 5y-OS	87	68	36
Risk Factors		Score	
Age ≥ 65		1	
Other			
Hb ≤ 115 g/L		1	
PQT ≤ 100 G/L		1	
β2M > 3 mg/L		1	
IgM > 70 g/L		1	

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

Table 3. Frontline therapeutic options for Waldenström macroglobulinemia

Therapeutic class and agents*	Evidence for efficacy ²¹	Level of recommendation ²¹
Alkylator agents		
Chlorambucil	IIa	B
Nucleoside analogs		
Cladribine or fludarabine	IIa	B
Monoclonal antibody		
Rituximab (standard or extended schedule)	IIa	B
Nucleoside analogs plus alkylators		
Cladribine or fludarabine plus cyclophosphamide	IIa	B
Nucleoside analogs plus rituximab		
Fludarabine plus rituximab	IIa	B
Nucleoside analogs plus alkylators and rituximab		
Cladribine, cyclophosphamide, and rituximab	IIa	B
Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
Combination chemotherapy plus rituximab		
CHOP and rituximab	IIa	B
Cyclophosphamide, dexamethasone, and rituximab	IIa	B

Information has been updated from the original consensus panel recommendations of the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia.⁴

*The choice of appropriate therapy should take into account the candidacy of a patient for high-dose chemotherapy since prolonged use of both alkylating agents and nucleoside analogs can deplete hematopoietic stem cells.

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

Table 4. Salvage therapeutic options for Waldenström macroglobulinemia

Therapeutic class and agents	Evidence for efficacy ²¹	Level of recommendation ²¹
Alkylator agents*†		
Chlorambucil	IIa	B
Nucleoside analogs*†		
Cladribine or fludarabine	IIb	A
Monoclonal antibody†		
Rituximab (standard or extended schedule)	IIa	B
Alemtuzumab	III	C
Nucleoside analogs plus alkylators*†		
Cladribine or fludarabine plus cyclophosphamide	IIa	B
Nucleoside analogs plus rituximab*†		
Fludarabine plus rituximab	IIa	B
Nucleoside analogs plus alkylators and rituximab*†		
Cladribine, cyclophosphamide, and rituximab	IIb	B
Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
Combination chemotherapy plus rituximab		
CHOP and rituximab	III	C
Thalidomide		
Thalidomide alone or in combination with dexamethasone	IIa	B
Stem cell transplantation‡		
High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation	IIa	B

Information has been updated from the original consensus panel recommendations of the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia.³

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

Recommandations (age, évolutivité)

Première ligne

- Essai
- Alkylant
- Nucléosidique
- Rituximab
- Combinaison (R-CT)

Seconde ligne

- Essai
- Alternative 1° ligne
- Polychimiothérapie
- Auto SCT
- (Imids)

A développer:

- Zevalin (1° ligne ?) (+ BEAM)?
- Allo SCT (non myélo-ablative)
(patient jeune, réfractaire)

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE

RCD: Gold Standard 1^{ère} Ligne

- Etude publiée en 2007 (Dimopoulos et al., J Clin Oncol 2007;25:3344)
- **Juin 2012**: Mise à jour pour analyser le temps de progression, le TTNT, la nature du traitement de 2^{ème} ligne et la réponse au traitement, la survie globale et la CSS (cause-specific survival), chez les patients dont la maladie a progressé.

Dimopoulos M. et al. ASH 2012 Abstract 438

Primary Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC): Final Analysis of a Phase II Study – First line treatment

72 patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM)

DRC: dexamethasone 20mg IV + rituximab 375 mg/m² IV D1 and oral cyclophosphamide 100 mg/m² bid on D1 to 5 . Every 21 days for six courses.

ORR: 83% including 7% CR, 67% PR and 9% minor responses

Minimum FU: 6 years

Median time to progression: 35 months

Median time to next treatment: 51 months.

40 patients received a second line treatment:

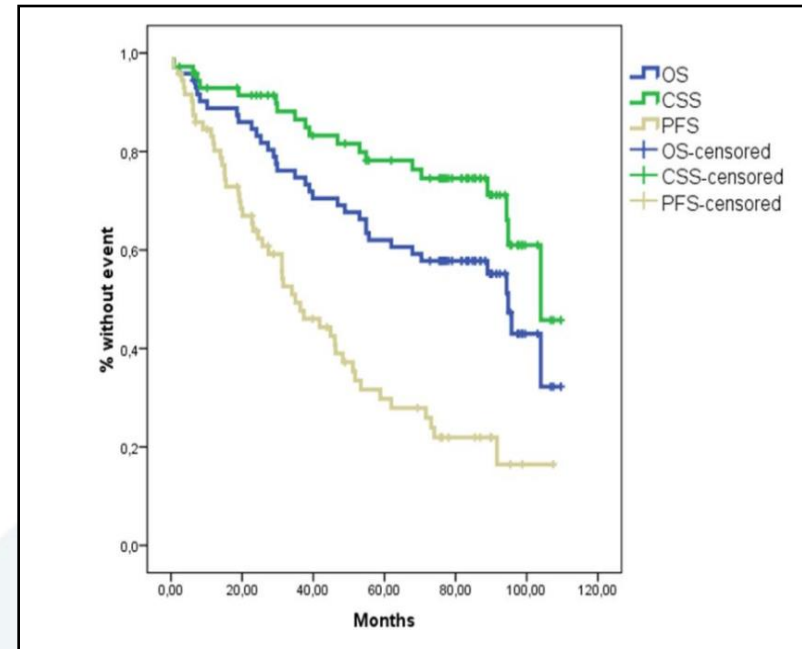
-28 (70%) with rituximab [alone (n=7), DRC (n=11), other chemo (n=10)]

→ 23 /28 (82%) achieved a minor response or better.

-12 with alkylating agents (n=5), nucleoside analogues (n=4), bortezomib (n=2) or high dose therapy (n=1),

→ 8 /12 (66%) achieved a minor response or better.

- 35 (49%) patients died including 15 patients from unrelated causes



Dimopoulos M. et al. ASH 2012 Abstract 438

LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE

RCD: Gold Standard 1^{ère} Ligne

Analyse à long terme:

- Le traitement par DRC a permis un **délai de progression médian** de **3 ans** environ.
 - Les patients ayant progressé répondent à des traitements associés au R.
 - Tolérance après traitement par DRC (n=11): survenue d'un cas de DLBCL.
 - Le traitement par DRC ne semble pas générer de myélodysplasie.
- DRC: traitement efficace et bien toléré dans la maladie de Waldenström.

Dimopoulos M. et al. ASH 2012 Abstract 438

Bendamustin-Rituximab Induction Followed by Observation or Rituximab Maintenance
for Newly Diagnosed Patients with Waldenström's Macroglobulinemia:
Results From a Prospective, Randomized, Multicenter Study
(StiL NHL 7-2008 –MAINTAIN-; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00877214)

- 57 centers included a total of **162 pts with newly diagnosed WM**.
Median age of 67 years (31% < 60 years, 69% > 60 years).
Median baseline values:
 - b₂-microglobulin (b₂M) 3.3 mg/L
 - hemoglobin 10.1 g/dL
 - IgM 2110 mg/dL (max. 13400 mg/dL) to date (Aug 2012)
- **Treatment with 6 cycles of B-R** (bendamustine 90 mg/m², rituximab 375 mg/m²) **plus 2 cycles of rituximab** every 4 weeks.
- Responding pts (≥ PR) were eligible for **randomization between observation or maintenance rituximab every 2 months for 2 years**.

Rummel M. et al. ASH 2012 Abstract 2739

Bendamustin-Rituximab Induction Followed by Observation or Rituximab Maintenance
for Newly Diagnosed Patients with Waldenström's Macroglobulinemia:
Results From a Prospective, Randomized, Multicenter Study
(StiL NHL 7-2008 –MAINTAIN-; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00877214)

116 pts evaluable for response (43 women [37%] and 73 men [63%]).

100 pts have responded to B-R: **ORR = 86%**.

At the time of response evaluation, the median Hb was 12.6 g/dl and the median IgM was 380 mg/dl.

To date: **90 pts randomized**, 43 to observation and 47 to maintenance.
Results of R maintenance are pending.

Rummel M. et al. ASH 2012 Abstract 2739

Results of a Phase II Study of Lenalidomide in Combination with Rituximab for the Treatment of Indolent Non Follicular Non Hodgkin Lymphoma (NHL) Relapsed after at least 2 regimen (less than 4)

Indolent non follicular B-cell lymphoma relapsed after at least 2 but less than 4 prior lines of R-containing immuno-chemotherapy

Lenalidomide 20 mg/d on days 1-21.

Rituximab: 375 mg/m² at day 14 of every course. D1 = D28. 6 Cycles

39 patients: 19 SLL, 11 LPL, 4 SMZL, 3 extranodal MZL and 2 NMZL

- **27 assessable pts:**

- 18 pts received 6 cycles (67%)

- 9 pts did not complete the treatment (Hematological toxicity n=5, progression n = 4)

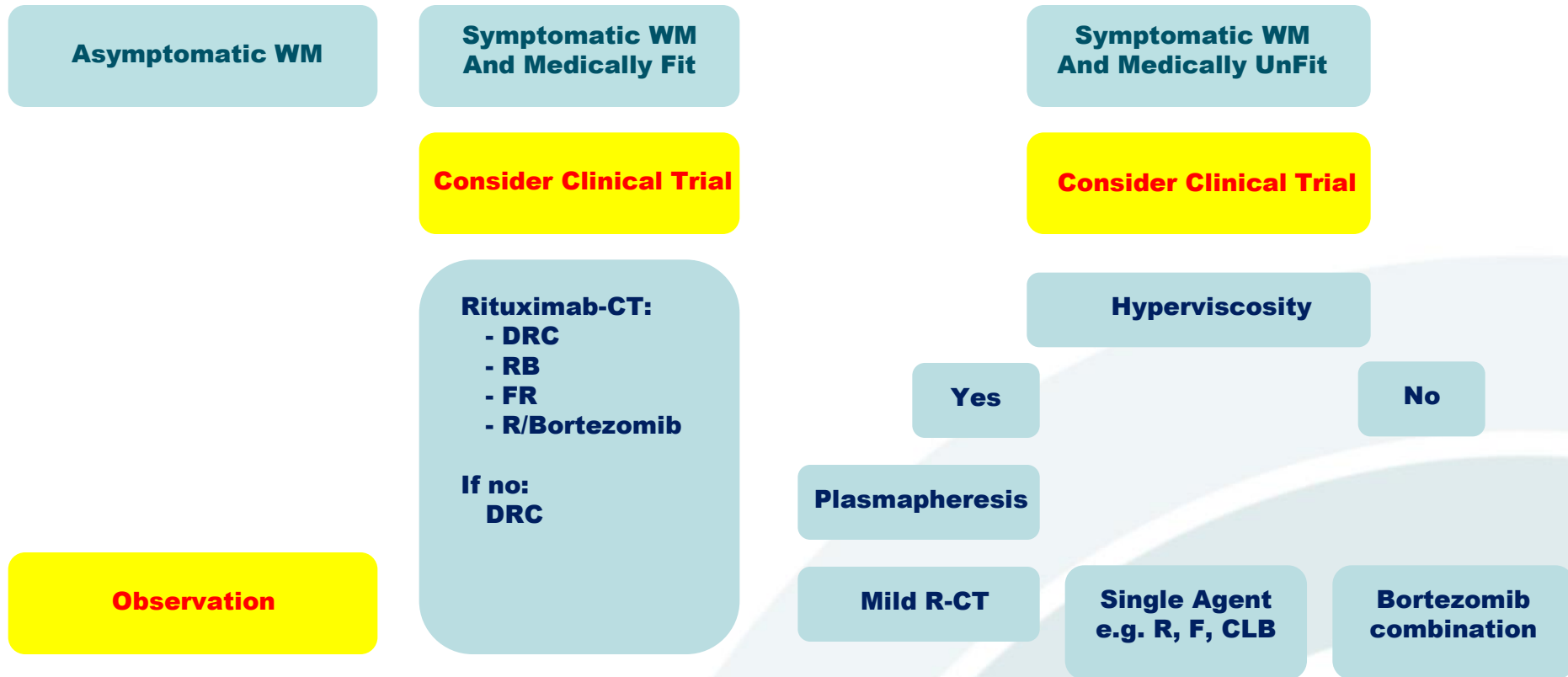
- **CR n=5 (19%), PR n= 9 : ORR = 52%**

- **50% Grade 3-4 hematological events** included neutropenia

Sacchi S. et al. ASH 2012 Abstract 1645

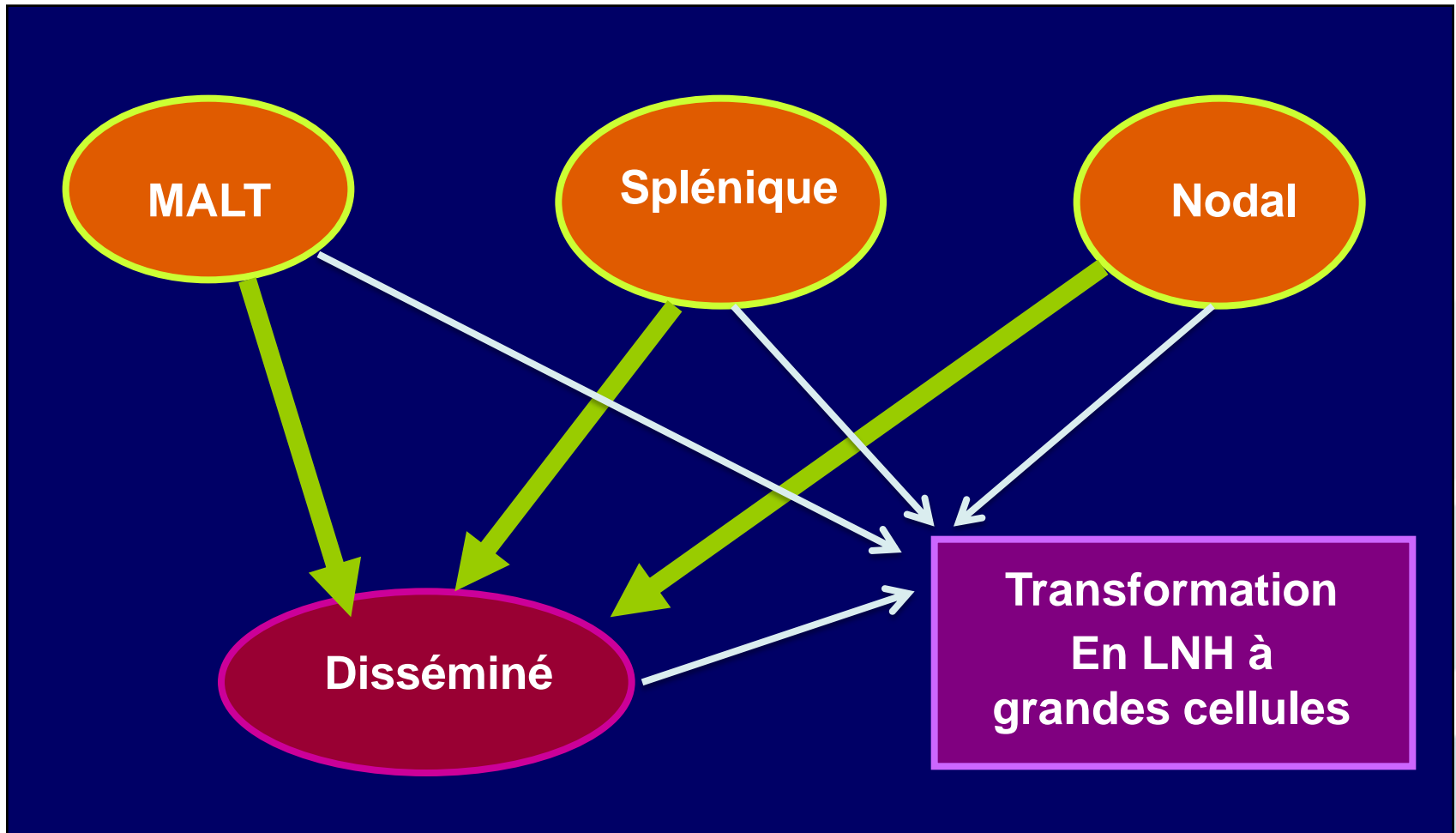
LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE

Algorithme de traitement: 1^{ère} Ligne



C. Buske and V. Leblond, Leukemia, Feb 2013

LNH de la zone marginale (MZL) Un groupe de maladies



LNH de la zone marginale (MZL)

Une Stimulation Antigénique Chronique

MALT

Splenic MZL

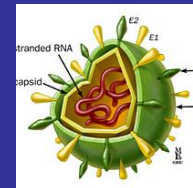
1. Auto-Antigènes

- Thyroid: Hashimoto thyroiditis
- Salivary gland: Sjögren
- Lung: Lymphoid interstitial pneumopathy

2. Pathogènes microbiens

- Stomac: *Helicobacter pylori*
- Intestin: *Campylobacter jejuni*
- Ocular adnexa: *Chlamydia psittaci*
- Skin: *Borrelia burgdorferi*

+ Hepatite C Virus



LNH Splénique de la zone marginale (SLVL)

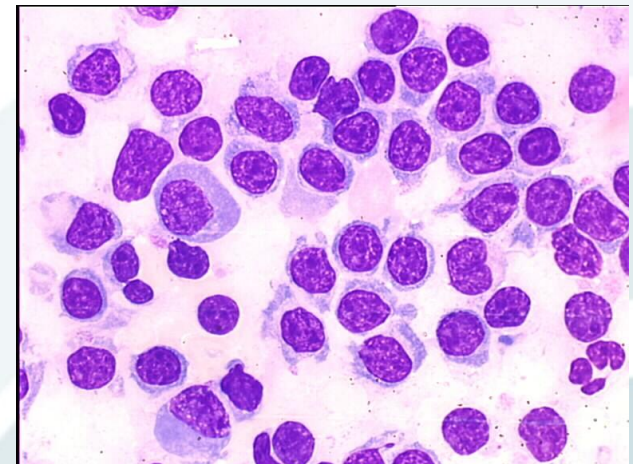
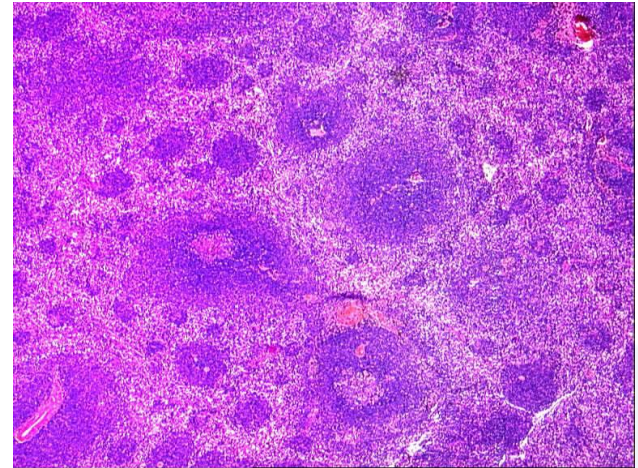
Rare

20% des MZL

3% des lymphomes

Survie: 50% à 5-8 ans

**Progression vers ADP ou
extranodal: 3,7 ans**



LNH Splénique de la zone marginale (SLVL)

del 7q21-36:

- plus de 40% des cas
- assez spécifiques
- 7q21: gène CDK6 dysrégulé
- plus agressifs

trisomie 3 et t(11;18): 10% (+ freq dans MALT)

t(11;14): 10-15% (bcl1 en 11q13 et IgH en 14p32)

t(2;7)(p12;q22): CDK6

t(6;14)(p12;p32): cyclin D3

Gain ou perte de chromosome dans 83% des cas, en moyenne 4 anomalies/cas: +3; +5; +9q; +12q; +18; +20q; -17p

LNH Splénique de la zone marginale

Présentation Clinique

La majorité des patients :

- Asymptomatique
- Performance status <2: 85%
- Symptômes B rares
- Age médian: 65 ans
- Ex Clinique: Splénomégalie Isolée
- Hémogramme anormal
 - **Hyperlymphocytose**
 - Cytopenie (autoimmune or by hypersplenism)
- IgM fréquente
- Envahissement médullaire > 90% des cas

LNH Splénique de la zone marginale

Facteurs Pronostiques

Décrits:

GB > 30 G/L, lymphocytes < 4 ou > 20, β 2-microglobuline, composant monoclonal, IgVH non muté, p53

Arcaini et al blood 2006 (232 patients), multivariée:

Hb < 12 g/dl, LDH élevées, et albumine < 35 g/l.

	OS 5 years %	CSS 5 years %
0 facteur	83	88
1 facteur	72	73
2 ou plus	56	50

Pas d'analyse sur les facteurs moléculaires

LNH Splénique de la zone marginale

Traitement

Asymptomatique clinico-biologique: « watch and wait »

Inclusion essai thérapeutique: BRISMA

Recommandations de traitement: *Thieblemont 2005; Mollejo 2005; Oscier 2005*

- si HCV: pegIFN α 2b + ribavirin
- si non: splénectomie
- si Cl: alkylants, rituximab, fludarabine
- si > 20% grandes cellules: polychimiothérapie (R-CHOP) + auto SCT

**Intérêt de l'immuno-chimiothérapie si facteurs pronostiques?
Intérêt du rituximab?**

Nécessité de cohortes prospectives, exhaustives

LNH Splénique de la zone marginale Rituximab Vs Splénectomie

- **Analyse sur le long terme des patients atteints de LNH splénique de la zone marginale traité par rituximab monothérapie en 1^{ère} ligne**
- **Comparer les taux de réponses, PFS, OS, des patients traités par rituximab ou splénectomisés (contrôle historique)**

C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7

LNH Splénique de la zone marginale

Rituximab Vs Splénectomie

- **85 patients inclus**
 - 58 traités prospectivement par rituximab monothérapie entre sept 2003 et 2010
 - 27 patients diagnostiqués avant l'ère du rituximab et traités par splénectomie
- **Critères de traitements : bulky, ou splénomégalie symptomatique, symptômes B, cytopénies.**
- **Traitement par rituximab**
 - Induction : 375mg/m² /semaine pendant 6 semaines
 - Entretien : 375mg/m² / 2 mois pendant 1 à 2 ans chez les patients répondeurs (PR/CR)

C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7

LNH Splénique de la zone marginale

Rituximab Vs Splénectomie

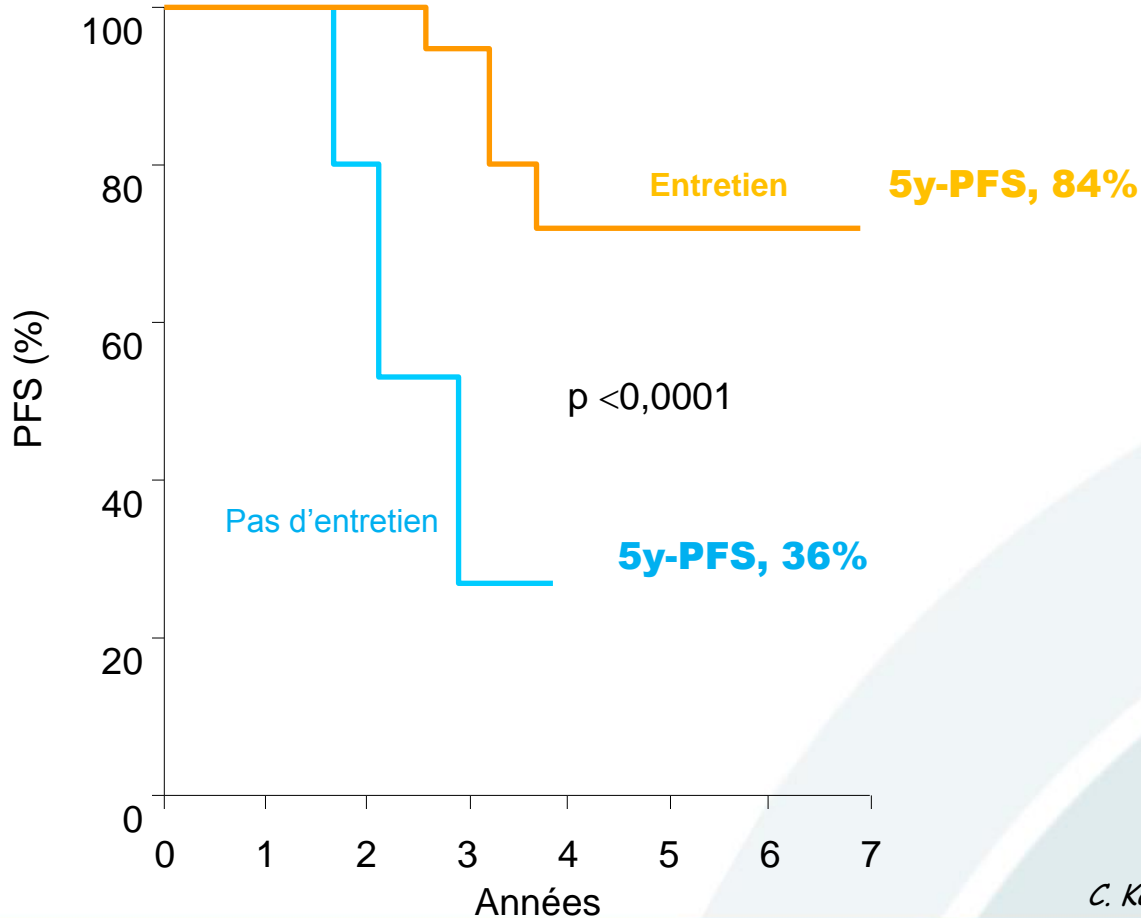
Traitement	n	ORR	CR	CRu	PR	RR	5y-PFS	5y-OS
Rituximab	53	95	45	26	24	17	73	92
Splénectomie	27	85	7	0	0	39	58	77

- Taux de réponses élevés avec les 2 traitements (95% vs 85%, $p < 0,20$)
- La qualité de la réponse était meilleure avec rituximab :
 - Les pts répondeurs présentent une normalisation de leur lymphocytose avec une disparition des cellules lymphomateuses en cytométrie en flux
 - Les pts splénectomisés ont présenté une lymphocytose persistante, et dans 5 cas une augmentation du pourcentage d'infiltration médullaire

C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7

LNH Splénique de la zone marginale

Rituximab Vs Splénectomie



C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7

LNH Splénique de la zone marginale

Rituximab Vs Splénectomie

Rituximab en monothérapie peut être recommandé comme choix de traitement pour les pts SMZL

Le retraitement par rituximab à la rechute semble être efficace

Le bénéfice du traitement d'entretien reste à évaluer sur un plus grand nombre de patients avec un plus long suivi

- **Une autre présentation en poster *A. Marin-Niebla et al, Abstract 0379, EHA 2011* a étudié 29 patients atteints d'un SMZL dans 2 centres. Le taux de RC était significativement meilleur sous traitement par R comparé aux autres traitements, avec une toxicité mineure**

Données pouvant challenger la splénectomie qui reste encore aujourd'hui une option thérapeutique largement utilisée dans ce type de lymphome

C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7

LNH Splénique de la zone marginale Rituximab Vs Splénectomie

Recommandations si rechute: aucune

1° ligne alternative

**Étude de l'Auto SCT (+ Zevalin), combiné à une
polychimiothérapie de seconde ligne**

Étude de l'allo SCT chez les réfractaires primaires

Questions:

Lymphome splénique de la zone marginale associé à une infection HCV

- **Presentation clinique identique**
- + sérologie HCV +**
- + Cytolyse hépatique**
- +/- cryoglobulinémie**

• **Traitement par IFN α or IFN α + ribavarin**

➤ **Réduction de la lymphocytose et splénomégalie**

O Hermine NEJM 2002

LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

7 à 8 % des LNH

50% des cas, touchent le tube digestif (estomac dans 85%)

Risque augmenté si auto-immunité (Hashimoto, Gougerot-Sjögren)

LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

Trisomie 3: 60%

**t(11;18) (p22;q14): 18-50%. Fusion API2 (11q21) avec
MLT (18q21): NFκB; bcl10**

t(1;14)(p22;q14): bcl10

trisomie 18; c-myc, p53 (grandes cellules)

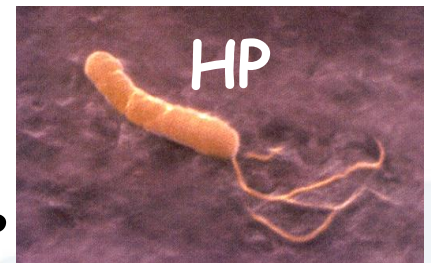
LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

Lymphome MALT – **DEPENDANT** d'un pathogène microbien



Traitement du pathogène

Réponse complète : 60% - 80%



*Lecuit M. NEJM 2004;350:239
Hussel Lancet 1993 Wotherspoon Lancet 1993; Wündisch JCO 2005*

Lymphome MALT – **INDEPENDANT** d'un pathogène microbien



Selon le site

*Pinotti et al; 1997; Thieblemont et al; 2003;
Hammel et al 1995; Levy et al; 2002*

LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

Lymphome MALT – **INDEPENDANT** d'un pathogène microbien

Maladie localisée mais souvent multifocale

- chirurgie
- Radiothérapie
- Single agent: Rituximab
 R-Chlorambucil
 R-Cyclophosphamide

Maladie disséminée

- Monochimiothérapie : Ritux, R-clb, R-Cyclophosphamide, R-fluda
- Polychimiothérapie: R-CHOP, R-FC (forte masse tumorale)

LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

Recommandations: maladie infectio-dépendante

Cavalli 2001; Thieblemond 2005

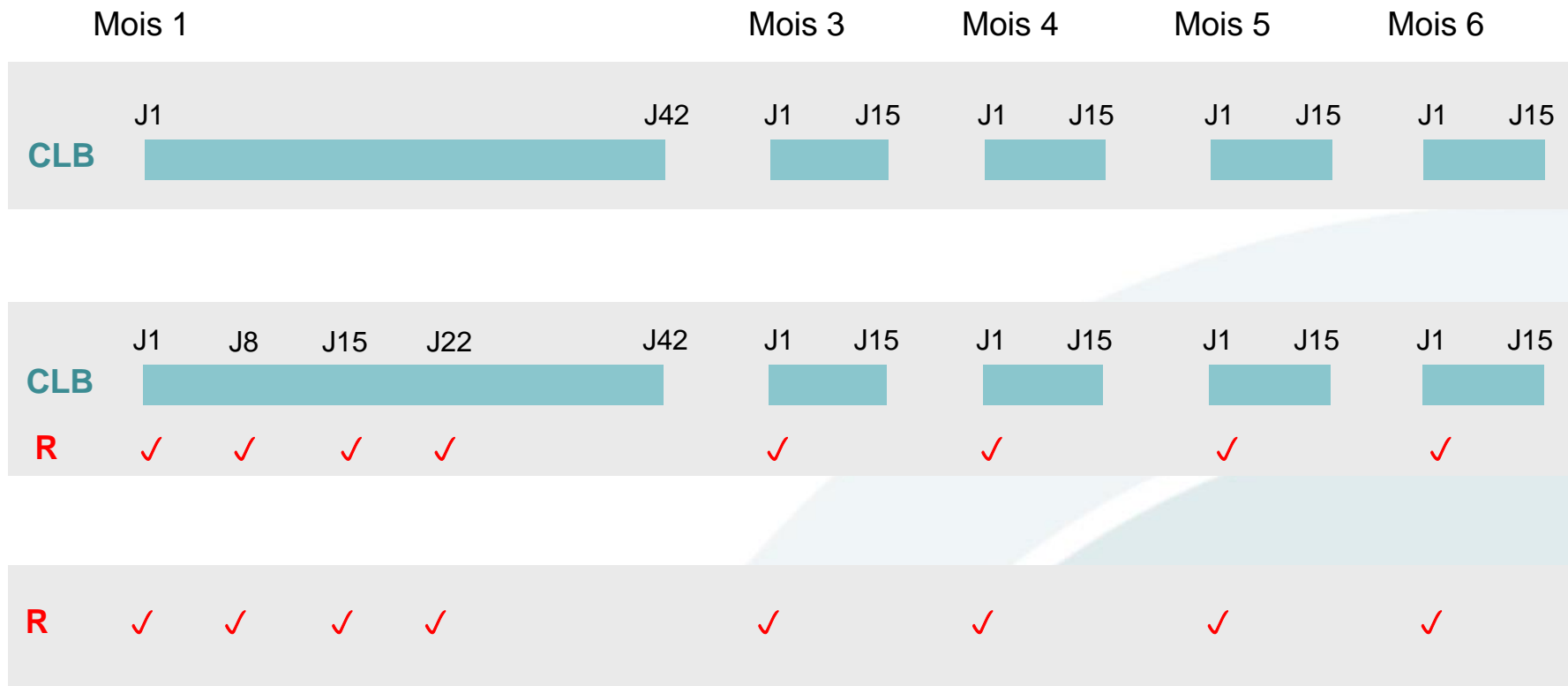
**Antibiothérapie: 67-80% de RC; OS: 85% à 5 ans. Guérison ?
Si échec, vérifier l'absence de grandes cellules**

R-CLB traitement de référence?

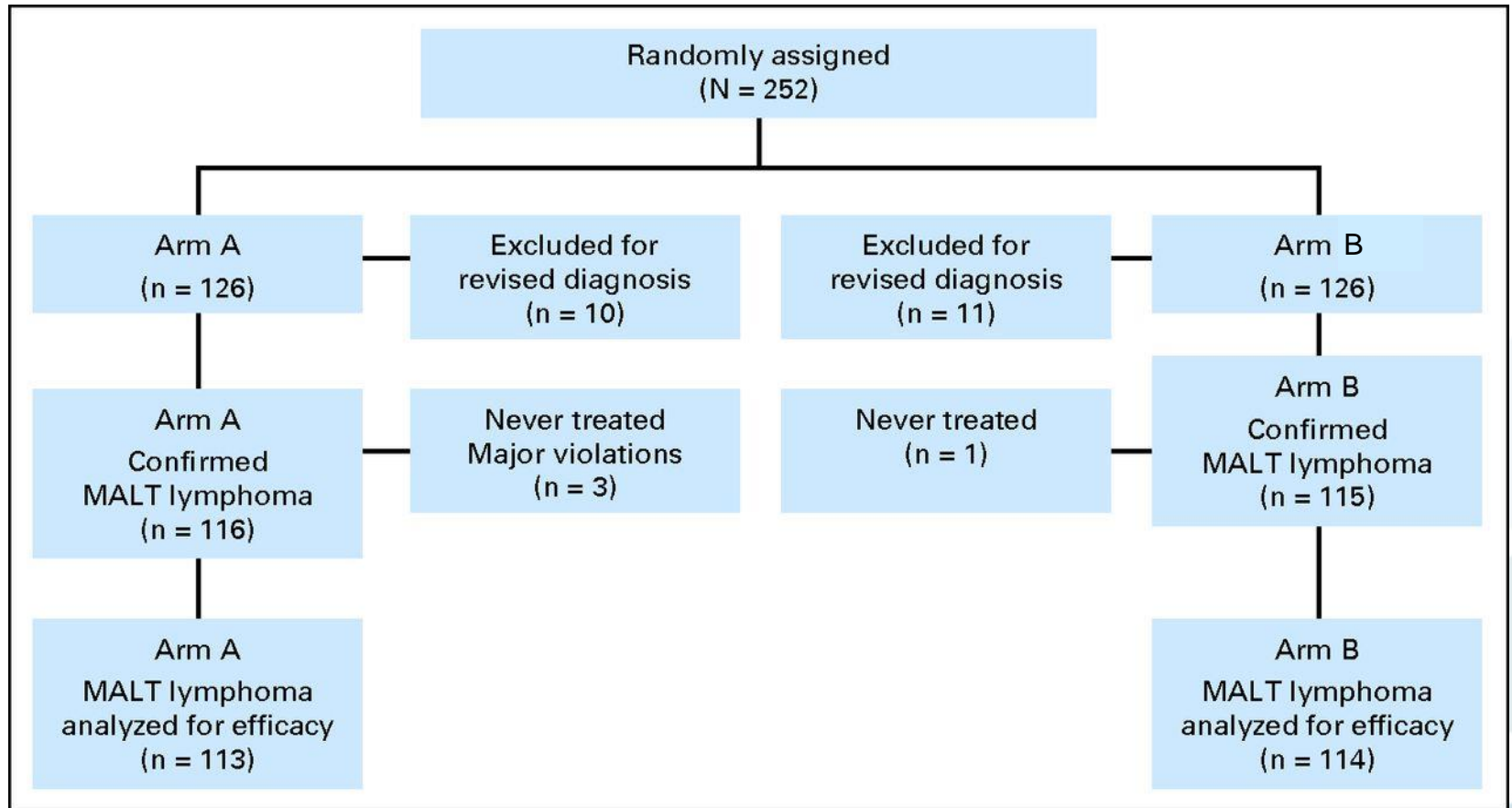
LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale

MALT

Protocole IELSG 19



CONSORT diagram of study profile and patient flow.



Zucca E et al. JCO 2013;31:565-572

LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale

MALT

Protocole IELSG 19: Response

RESPONSE	ALL PATIENTS N= 227	CLB N= 113	R-CLB N= 114
ORR	205 -90%-	98 -87%-	107 -94%- (p .069)
CR	162 -71%-	73 -65%-	89 -78%- (p .025)
PR	43 -19%-	25 -22%-	18 -16%-
SD	8 -3%-	8 -7%-	
PD	10 -5%-	6 -5%-	4 -4%-
NA	4	1	3

- Median Time to best response: 6 months (No difference between the two arms)
- Median duration of response not reached
 - 86% still in response in CLB arm at two years
 - 95% still in response in R-CLB arm at two years

Zucca E et al. JCO 2013;31:565-572

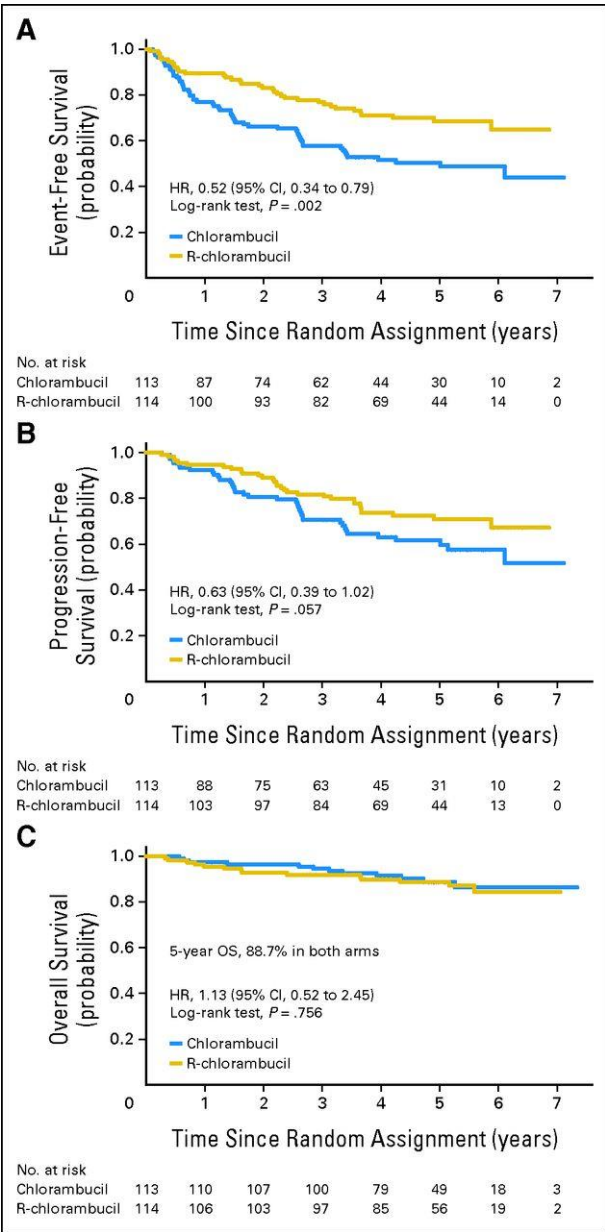
LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale

MALT

Protocole IELSG 19: Safety

RESPONSE	CLB N= 113	R-CLB N= 114
Leukopenia	G1 + G2: 6% G3 + G4: 1,7%	G1 + G2: 7% G3 + G4: 4,4%
Neutropenia	G1 + G2: 5,3% G3 + G4: 1,7%	G1 + G2: 6% G3 + G4: 14%
Anemia	G1 + G2: 2,6% G3 + G4: 0,9%	G1 + G2: 1,7% G3 + G4: 0%
Thrombocytopenia	G1 + G2: 4,4% G3 + G4: 0,9%	G1 + G2: 2,6% G3 + G4: 1,7%
Infection	G1 + G2: 9,7% G3 + G4: 2,6%	G1 + G2: 5,2% G3 + G4: 3,5%

Median Follow-up: 62 months



	CLB	R-CLB	
5y-EFS	50%	68%	.002
5y-PFS	62%	71%	.057
5y-OS	89%	89%	NS

Zucca E et al. JCO 2013;31:565-572

LNH ganglionnaire de la zone marginale

**dilemme, trop récent, pas de facteur pronostic établi
essai (groupe français des LLC)**

attitude « watch and wait »

Traitement de l'hépatite C

calquer sur celui des spléniques MZL

rechute: association zevalin/ASCT BEAM en cours

CONCLUSION 1

**Peu de données publiées de « haut niveau d'évidence »
Nécessité d'inclusion dans les protocoles d'études**

**Possibilité toutefois d'établir des guides de traitement
(échelon local, locorégional, national, européen)**

Homogénéisation des pratiques

CONCLUSION 2

Pathologies rares, nécessité de groupes coopératifs de travail (nationaux?)

Descriptif: biologie standard, moléculaire, fondamental

Applicatif: outils pronostiques, stratégies thérapeutiques, cibles thérapeutiques (rituximab, bcl2 antisens, autres..)

CONCLUSION 3

In absence of cure, the goal of therapy is
« To maintain the best quality of life and
treat only when patients develop symptoms »

J. Gribben Blood 2007

Au total, pour ces lymphomes indolents

Amélioration du pronostic depuis ces dernières années

Les AC monoclonaux, seuls ou associés à la chimiothérapie semblent avoir modifié l'histoire naturelle du lymphome folliculaire

Il est encore trop tôt pour savoir si on avance vers une curabilité de la maladie

Au total, pour ces lymphomes indolents

Amélioration du pronostic depuis ces
dernières années

INCLUSION dans les essais
cliniques randomisés