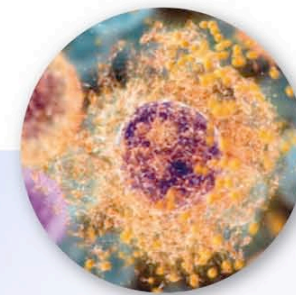
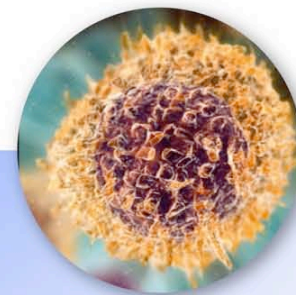
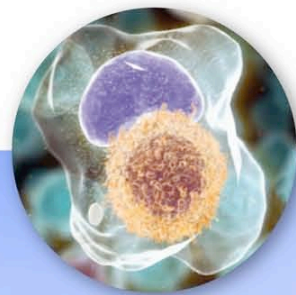


# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

**Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)**



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



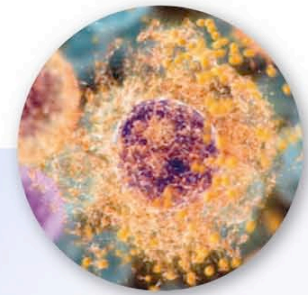
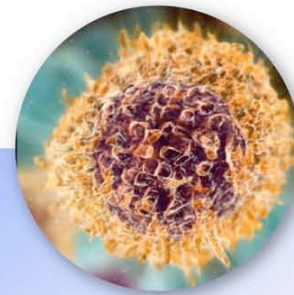
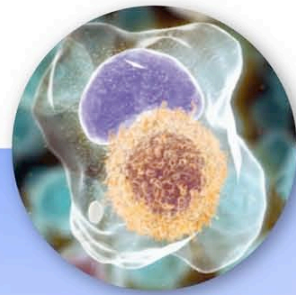
Avec le soutien institutionnel de





# 3<sup>ème</sup> session : Lymphome du manteau

*Modérée par Catherine THIEBLEMONT*



Sous le patronage de

**sfh**

En collaboration avec

**Gela**  
GROUPE D'ETUDE DE LYMPHOMES DE LA CÔTE

**GOELC/MW**  
GROUPE D'ETUDE FRANÇAIS LYMPHOMES COUVERTS / MANTOUILLON-WILSON

**GOELAMS**  
GROUPE D'ETUDE DE LYMPHOMES AGULS / ET AUTRES MALADIES DE BERG

En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





## Programme de la session

### *3<sup>ème</sup> session : Lymphome du manteau – Modérée par C. Thieblemont*

Anatomopathologie	N. Brousse
<b>Facteurs pronostiques cliniques et biologiques</b>	<b>F. Morschhauser</b>
Thérapeutiques de 1 <sup>ère</sup> ligne	S. Le Guill
Cas clinique interactif	Présenté par C. Thieblemont

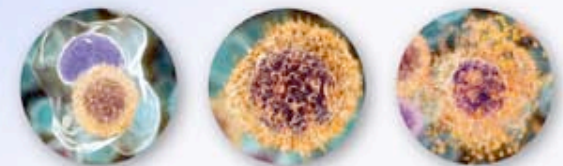




## Facteurs pronostiques cliniques et biologiques

***Franck MORSCHHAUSER***

***Service Hématologie, Hôpital Claude Huriez, Lille***





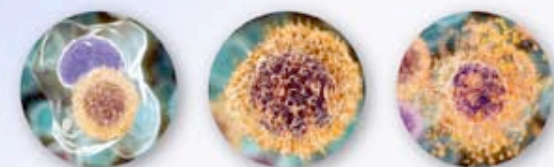
## Lymphome du manteau : pronostic

- **Mauvais pronostic**
- **Survie médiane < 3 ans**
- **Pas de guérison**

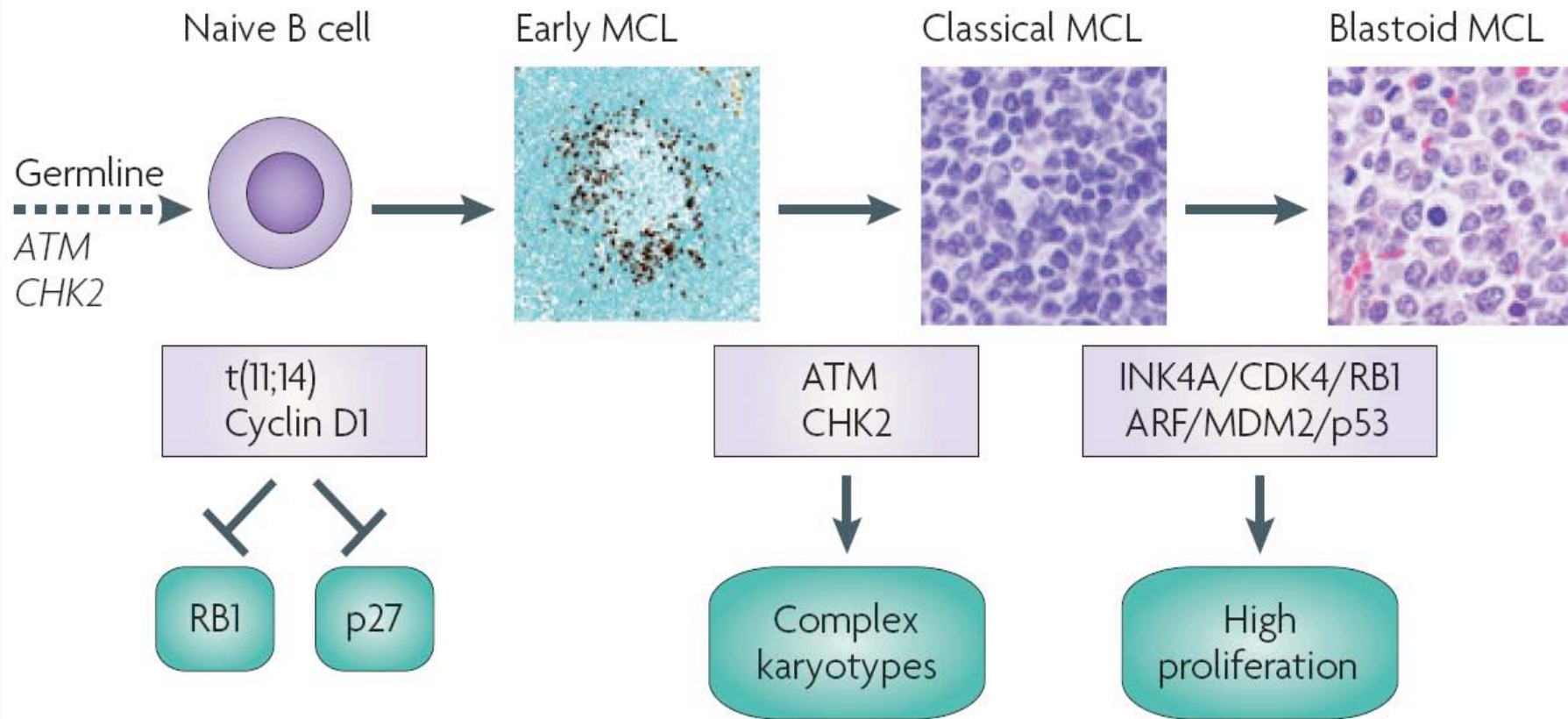




## Facteurs de risque biologiques



# Lymphome du manteau : spectre de la maladie

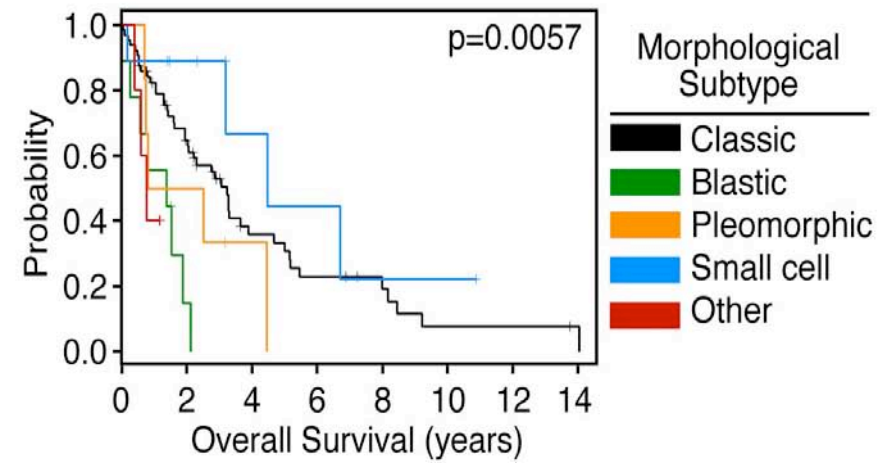
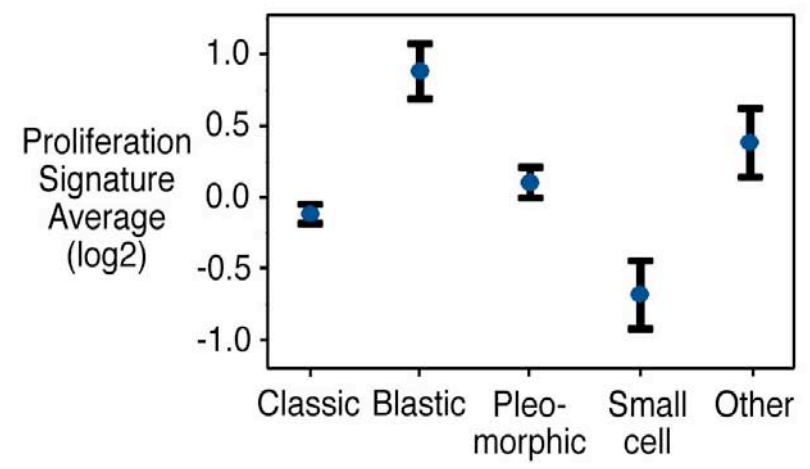


Jares, Nature Rev 2007



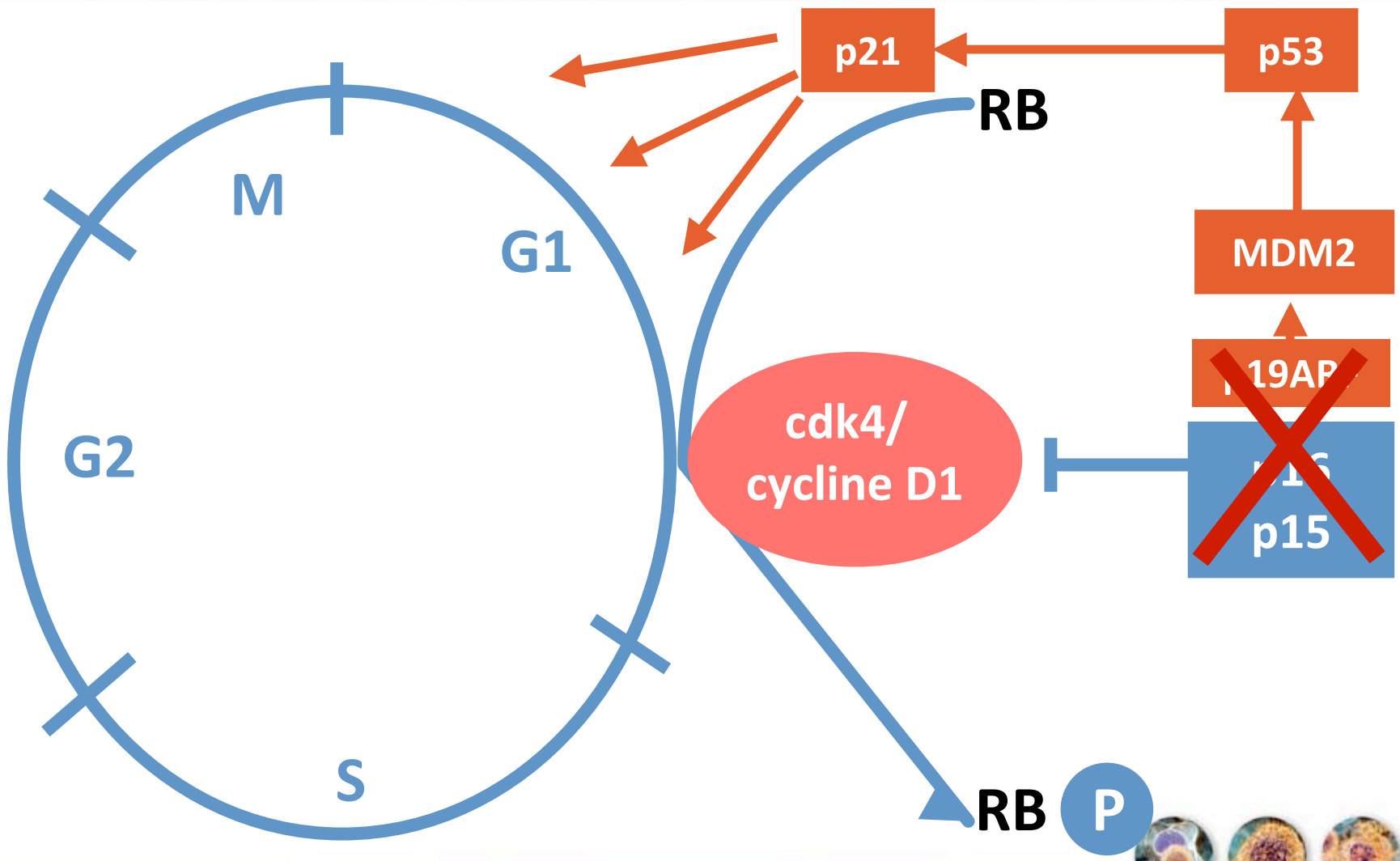


# Les sous-types morphologiques du lymphome du manteau diffèrent au regard de la prolifération et de la survie globale



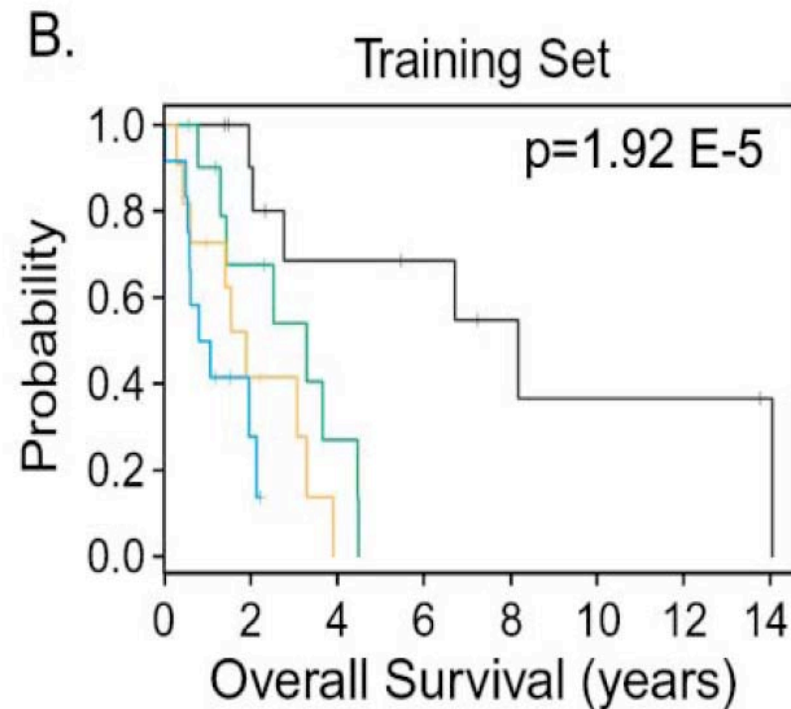
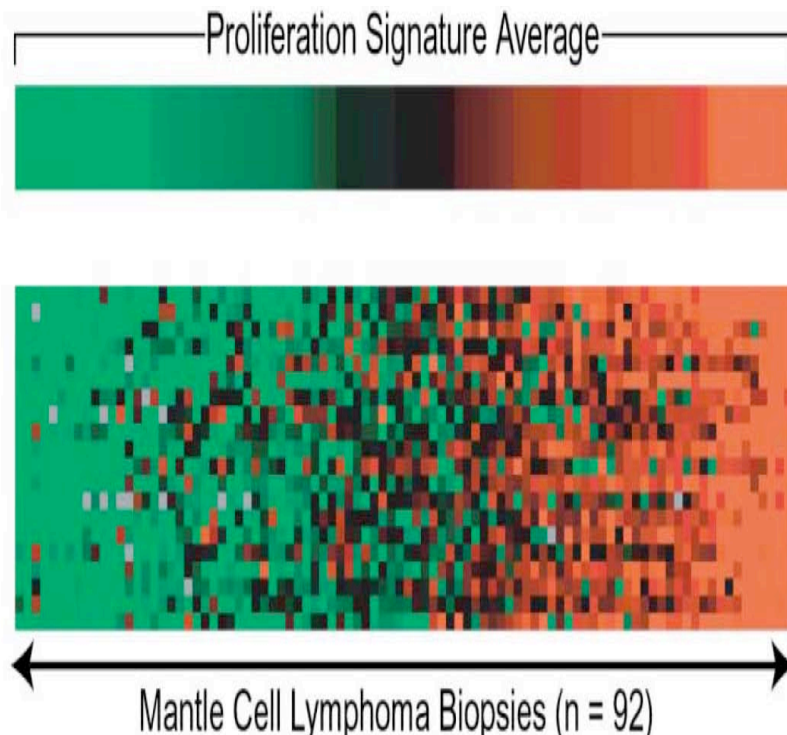


# Voie de signalisation du rétinoblastome (RB)





## Facteur de risque biologique : prolifération cellulaire - 1



... l'étude de l'expression de gènes de prolifération a permis d'identifier des sous-groupes de patients avec une différence de survie médiane de plus de 5 ans.

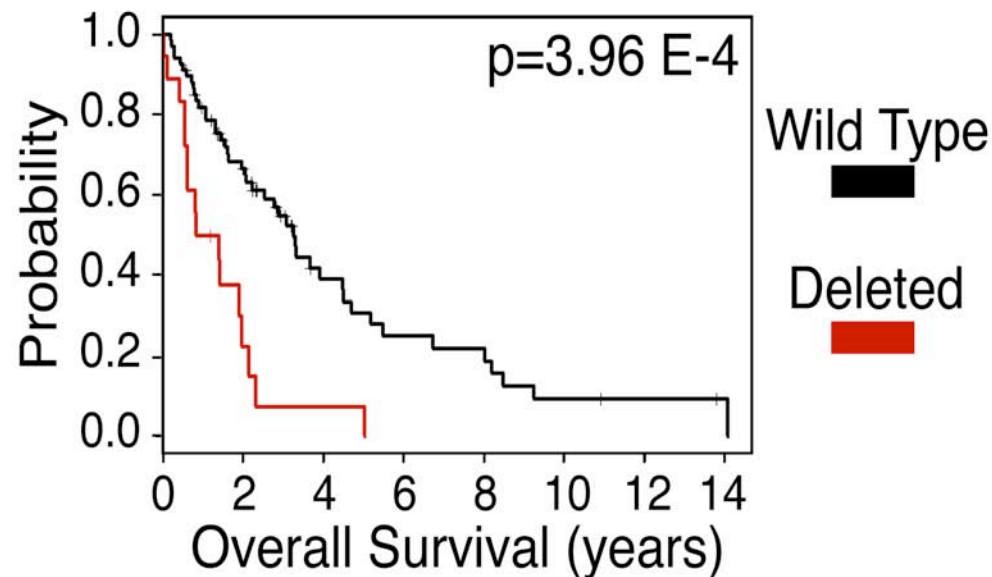
**Les délétions du locus INK4a/ARF...** dictent le taux de prolifération tumorale et la survie.





## Facteur de risque biologique : prolifération cellulaire - 1

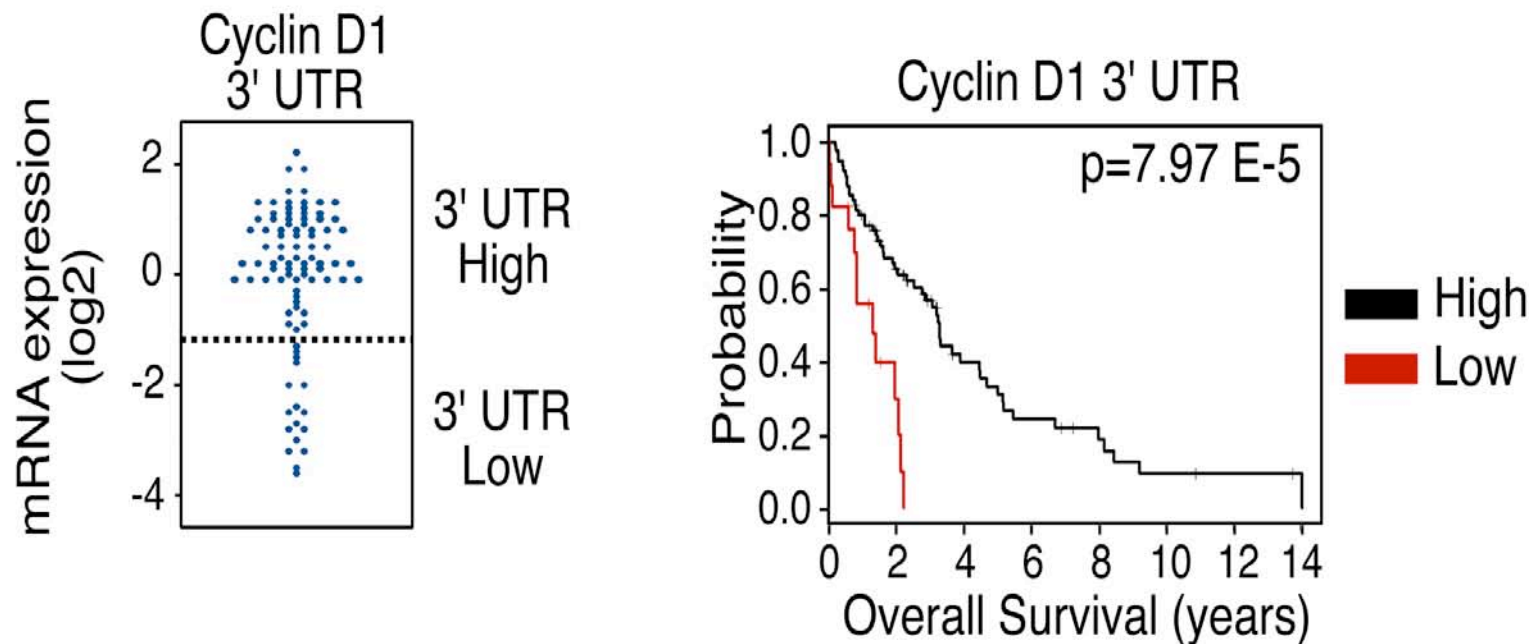
- La délétion du locus p16 est prédictive d'une survie plus courte dans le lymphome du manteau





## Facteur de risque biologique : prolifération cellulaire - 1

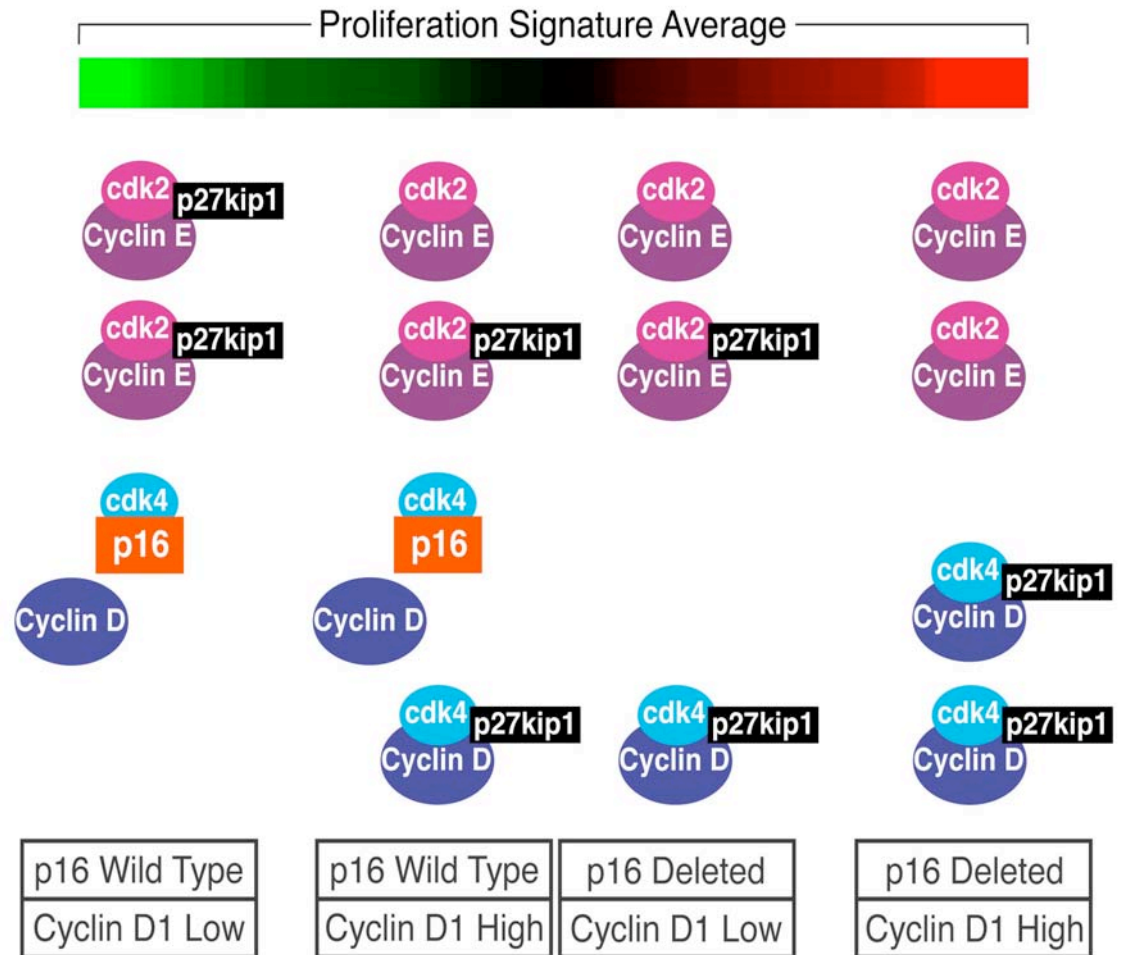
- La troncature du site 3'-UTR de la cycline D1 est associée à une survie plus courte dans le lymphome du manteau





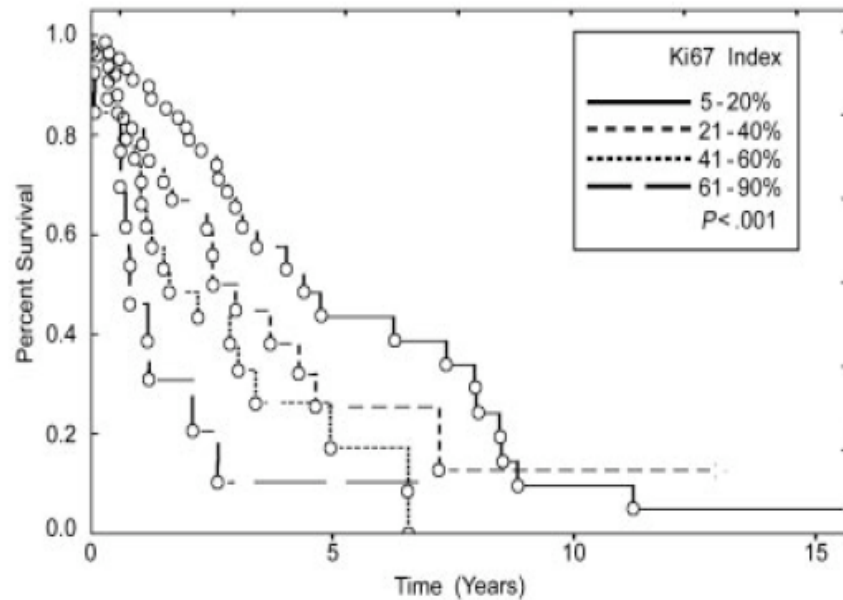
# Facteur de risque biologique : prolifération cellulaire - 1

- La « signature génétique » de type « prolifération » intègre de multiples événements oncogènes qui favorisent la progression du cycle cellulaire dans le lymphome du manteau

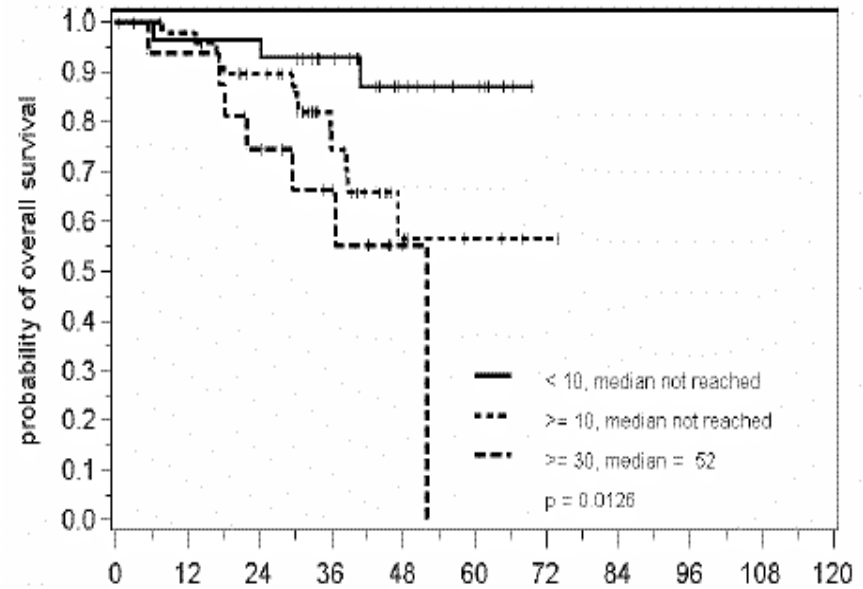




## Facteur de risque biologique : prolifération cellulaire - 2



*Katzenberger, Blood 2006*



	months since registration							
numbers of patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
< 10	30	27	20	11	7	0		
>= 10	50	48	40	19	6	3	1	0
>= 30	16	15	11	7	1	0		

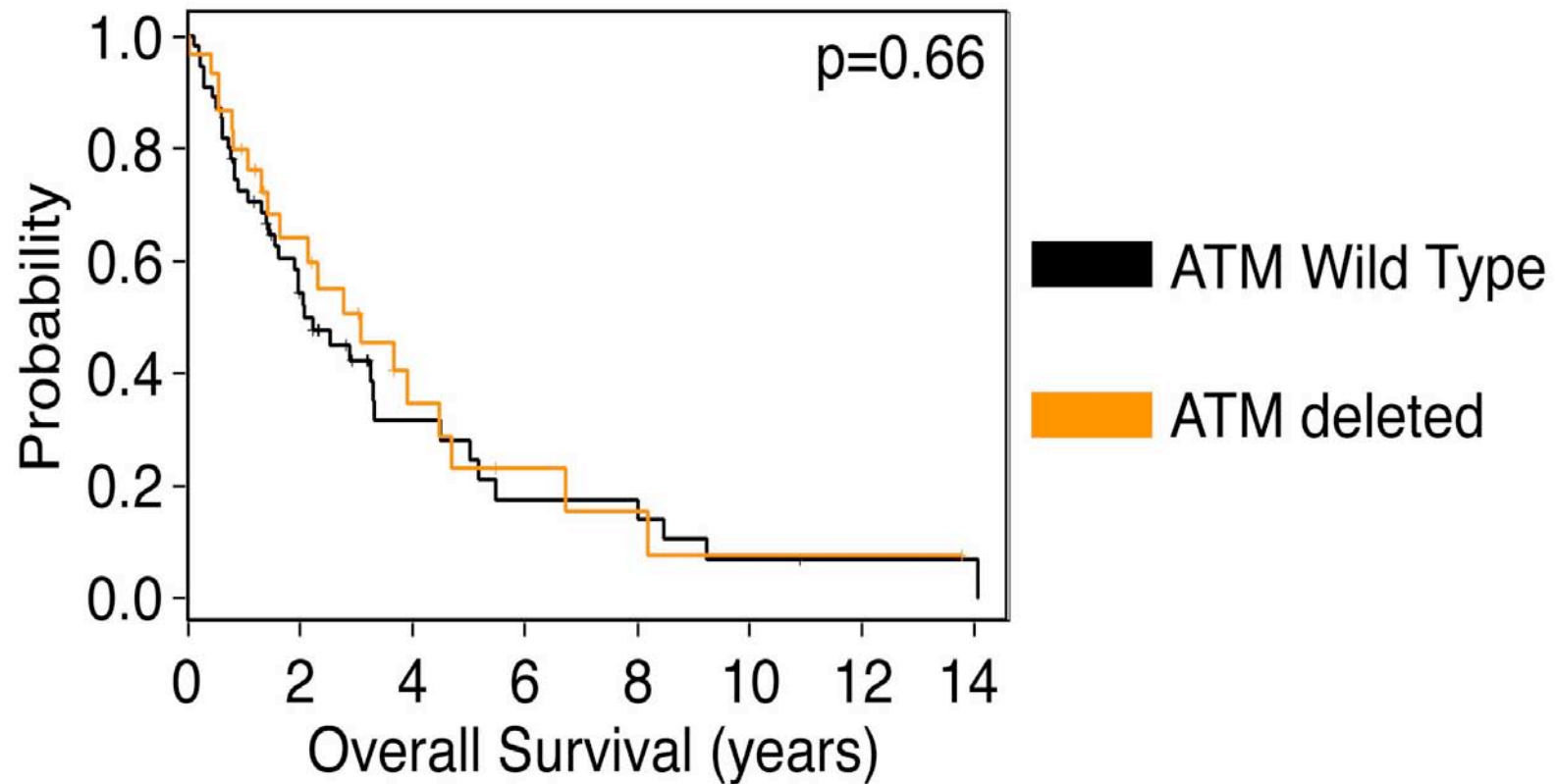
*Determann, Blood 2008*





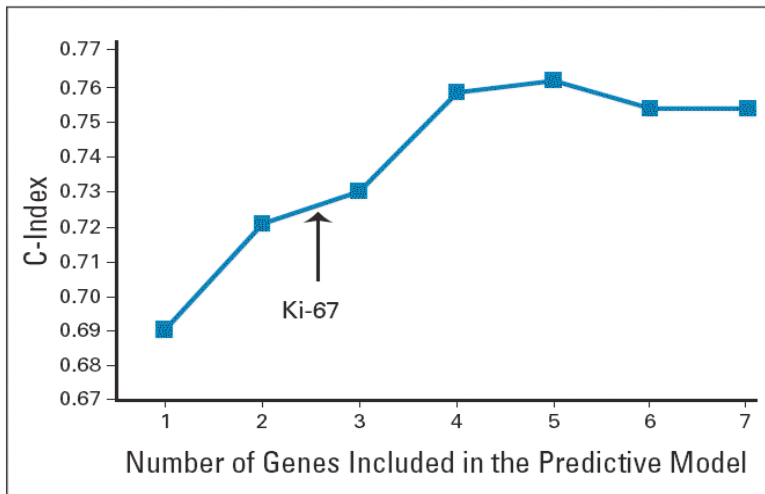
## Facteur de risque biologique : prolifération cellulaire - 2

- **Délétion du gène ATM et survie dans le lymphome du manteau**





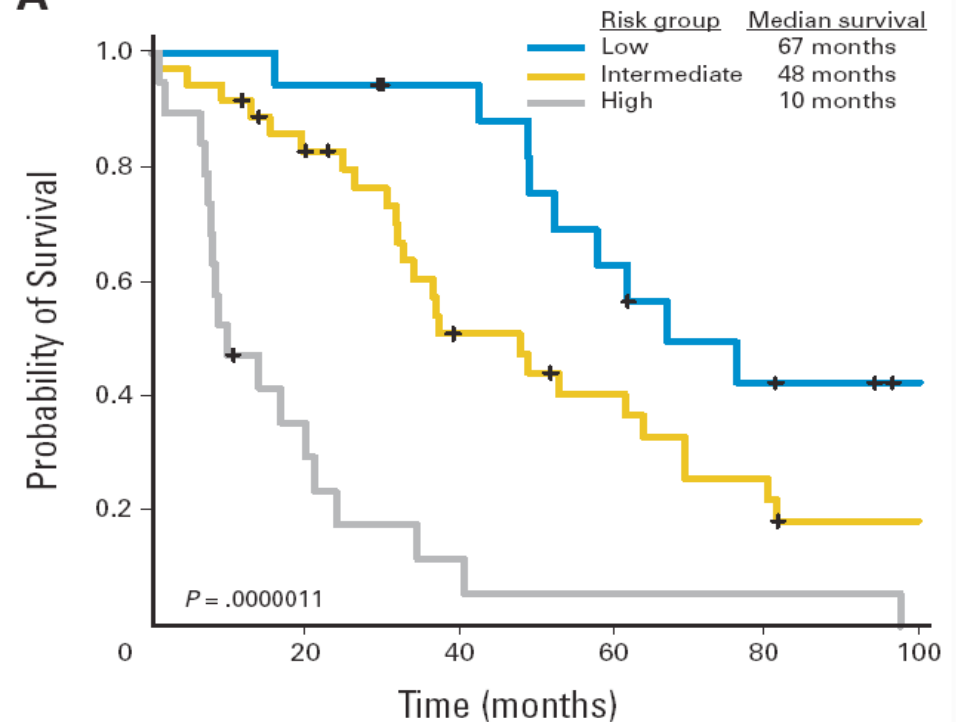
# Facteur de risque biologique : prolifération cellulaire - 2



**Table 3.** Predictive Power of One- to Five-Gene Models According to the C-Index

Model	Genes	C-Index
One-gene model	<i>RAN</i>	0.690
Two-gene model	<i>RAN, MYC</i>	0.721
Three-gene model	<i>RAN, MYC, TNFRSF10B</i>	0.730
Four-gene model	<i>RAN, MYC, TNFRSF10B, POLE2</i>	0.754
Five-gene model	<i>RAN, MYC, TNFRSF10B, POLE2, SLC29A2</i>	0.762

**A**



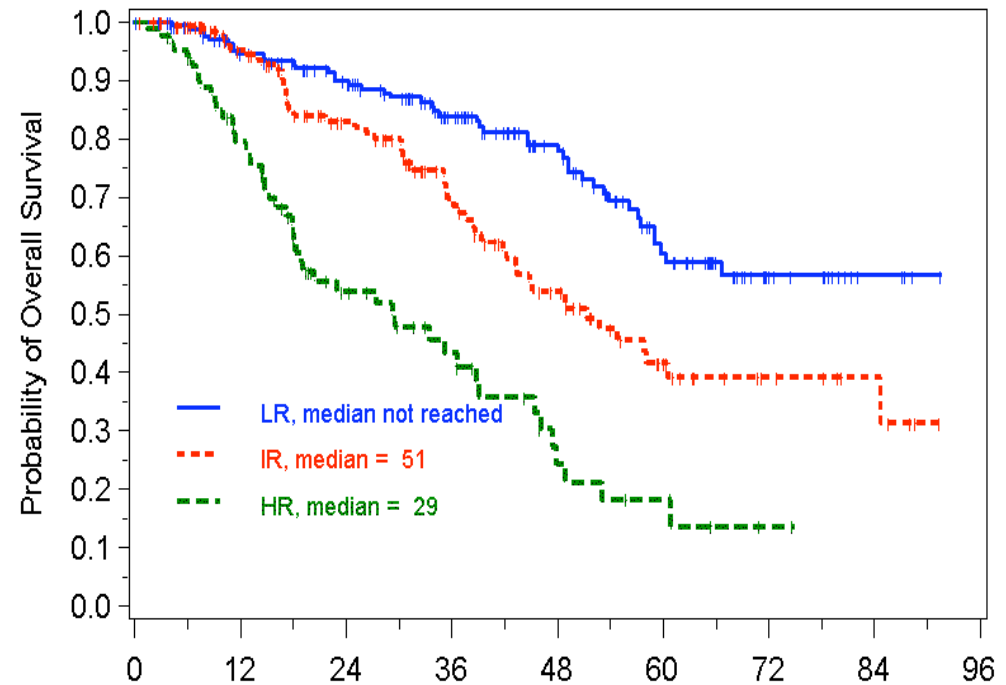
Hartmann, JCO 2009



# Facteurs de risque cliniques : MIPI

## Facteurs de risque univariés

- Age
- Indice de performance ECOG
- Symptômes B
- Atteinte splénique
- Taille de la tumeur
- Nombre de **leucocytes** ou de lymphocytes
- **LDH**
- Hémoglobine
- Albumine
- Microglobuline  $\beta$ -2



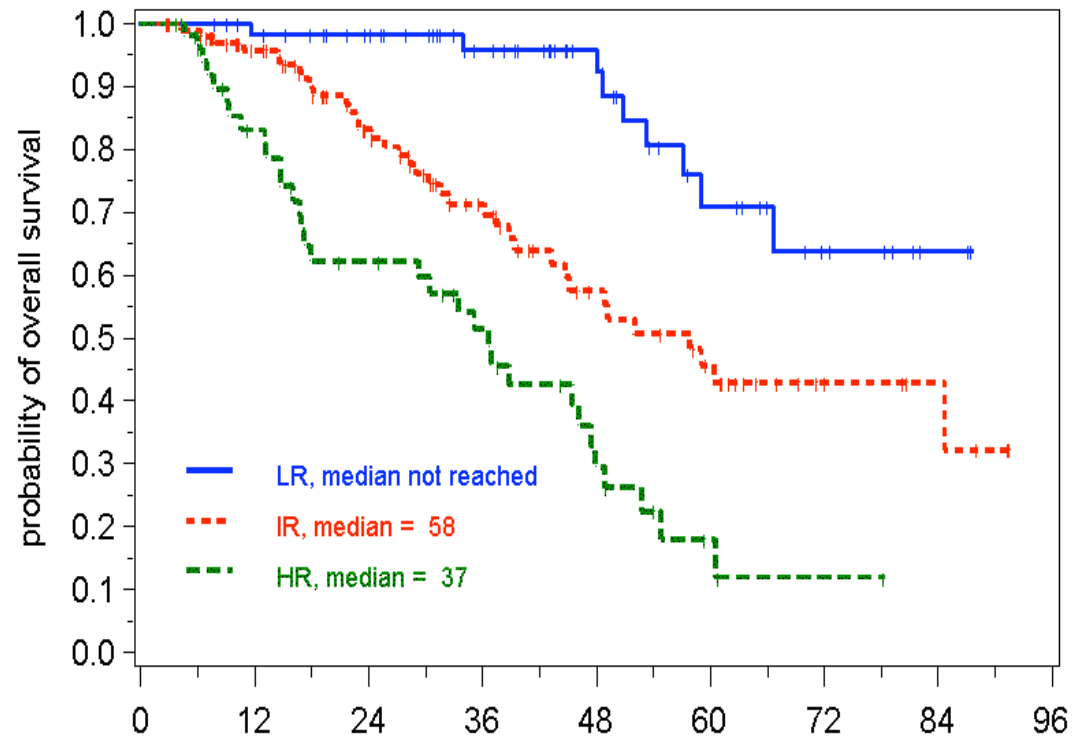
	numbers of patients at risk							
	0	12	24	36	48	60	72	84
LR	180	153	131	99	69	39	15	4
IR	145	116	83	57	37	19	9	5
HR	84	58	29	19	8	5	1	0

(PALL : PS, âge, LDH, nombre de leucocytes)





## Facteurs de risque cliniques et biologiques : MIPI combiné avec Ki67



	numbers of patients at risk							
	0	12	24	36	48	60	72	84
LR	62	57	50	38	27	14	7	2
IR	103	85	60	41	25	17	7	4
HR	55	37	25	18	9	3	1	0

(PALL : PS, âge, LDH, nombre de leucocytes, Ki67)





## MIPI simplifié

Points	Age, y	ECOG	LDH/ULN	Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /L
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.000-1.49	1.000-14.999
3	≥70	-	≥1.5000	≥15000

Faible risque: score MIPI ≤ 3

Risque intermédiaire: score MIPI à 4 ou 5

Haut risque: 6 ≤ score MIPI ≤ 11





## **Impact de la maladie résiduelle minimale sur le pronostic**





## Pourquoi étudier la maladie résiduelle ?

- La MR est un critère d'efficacité du traitement plus précoce que l'atteinte des objectifs cliniques
- La MR est un paramètre prédictif de rechute
- La MR permet de définir des groupes pronostiques

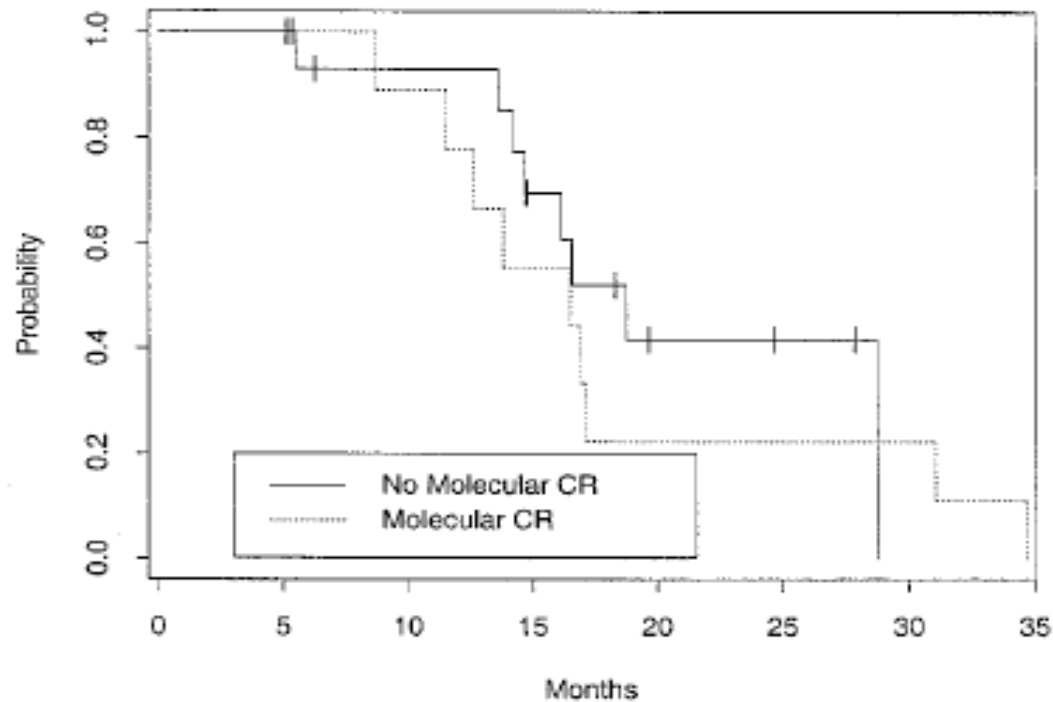


## Maladie résiduelle dans le MCL

Author	Numbers	Regimen	Survival	p
<i>Freedman, 1998</i>	20	ABMT	DFS	no
<i>Howard, JCO 2002</i>	25	CHOP, R	PFS	no
<i>Corradini, Blood 2004</i>	16	ASCT	DFS	n.a.
<i>Andersen, Eur J Hematol 2003</i>	16	MaxiCHOP, ASCT	FFS according to graft cont.	0.75
<i>Dreger, Haematologica 2007</i>	21	CHOP, R, ASCT	EFS	<0.0001
<i>Pott, Blood 2006</i>	27	CHOP, ASCT	PFS, OS	<0.0001
<i>Pott, Blood 2009 (submitted)</i>	256	R-CHOP, R-DHAP, R-FCM ASCT	RD	<0.0001
<i>Andersen, JCO 2009</i>	78	R-AraC, R-MCHOP, ASCT		Pre-emptive

# Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival

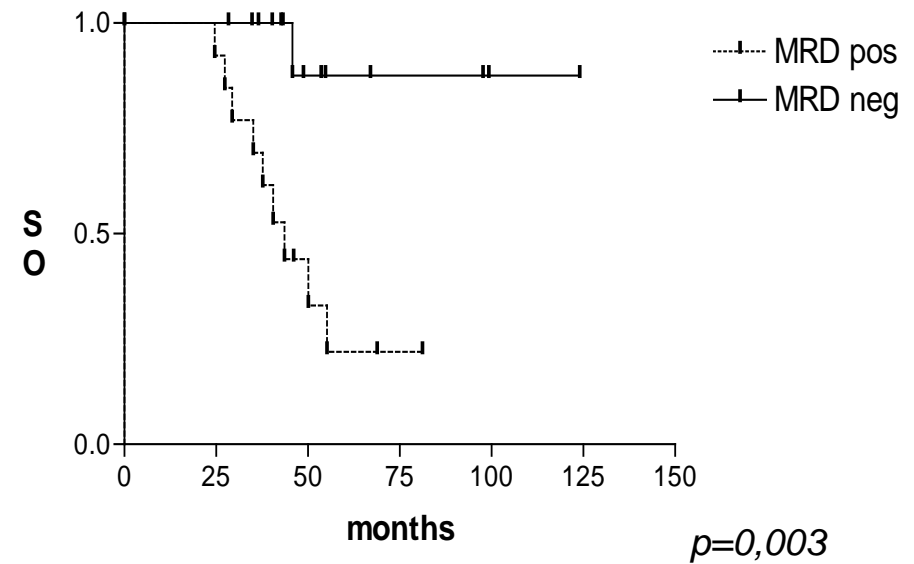
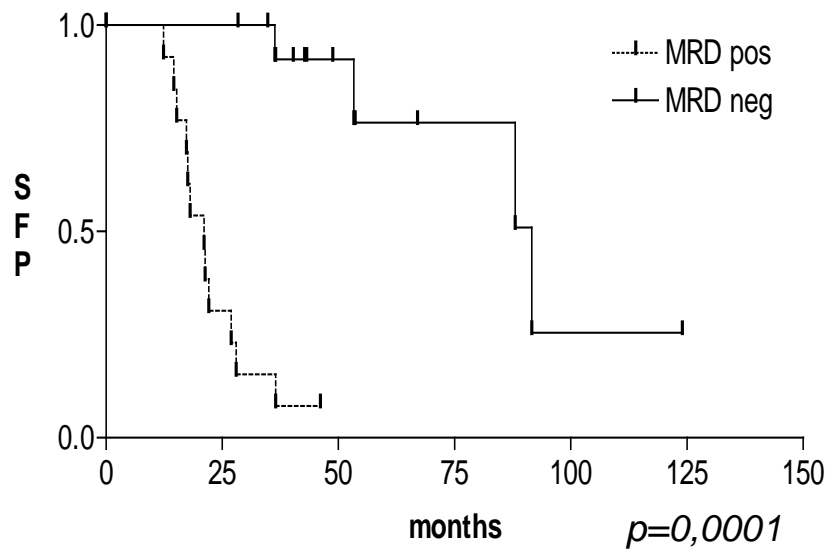
By Orion M. Howard, John G. Gribben, Donna S. Neuberg, Michael Grossbard, Christina Poor, Milos J. Janicek, and Margaret A. Shipp



n = 40 n = 25 PCR+		PFS. months
after CHOP-R		
PCR+	n = 16	16.6
PCR-	n = 9	18.8



# Valeur pronostique de la maladie résiduelle dans le MCL

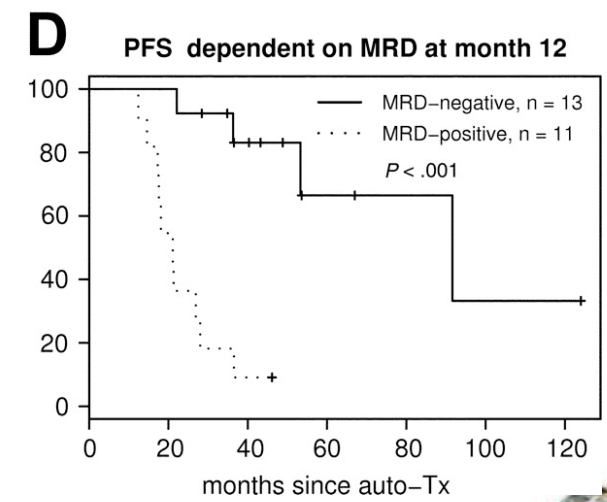
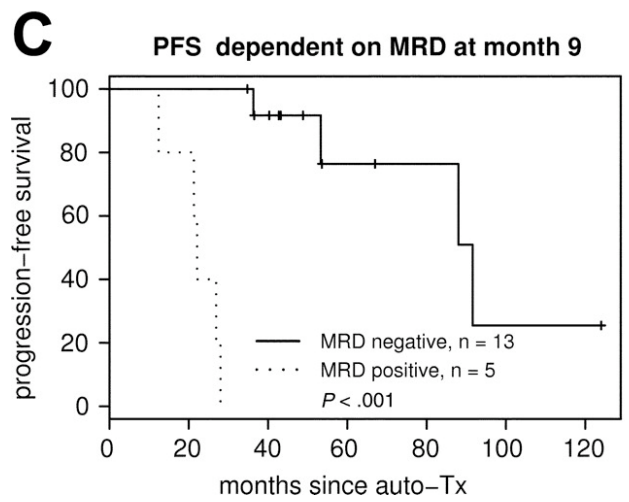
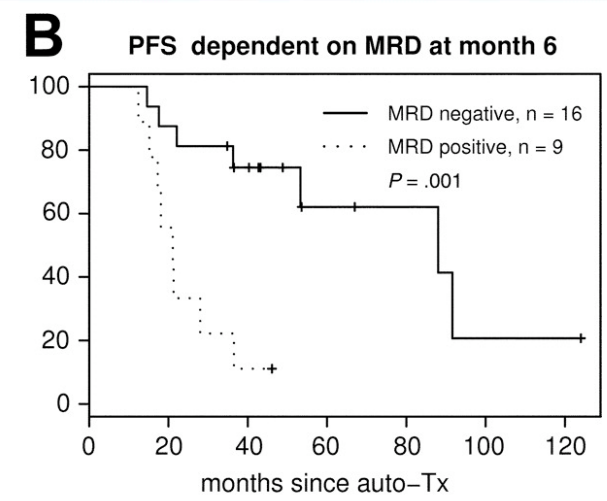
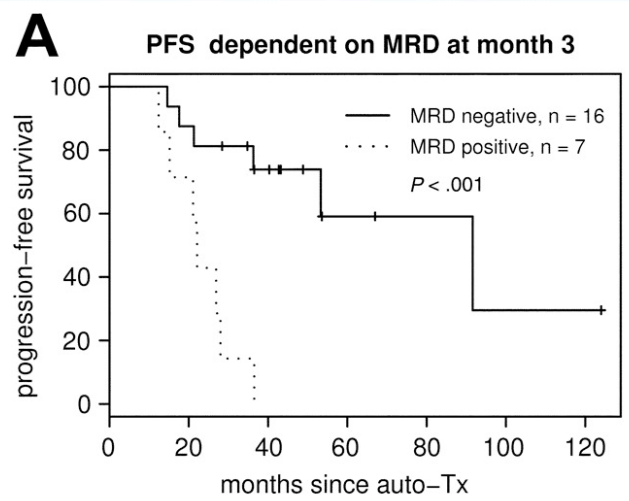


Pott et al. Blood 2006





# Valeur pronostique de la maladie résiduelle et MCL



Pott et al. Blood 2006





# Méthodologie de la maladie résiduelle

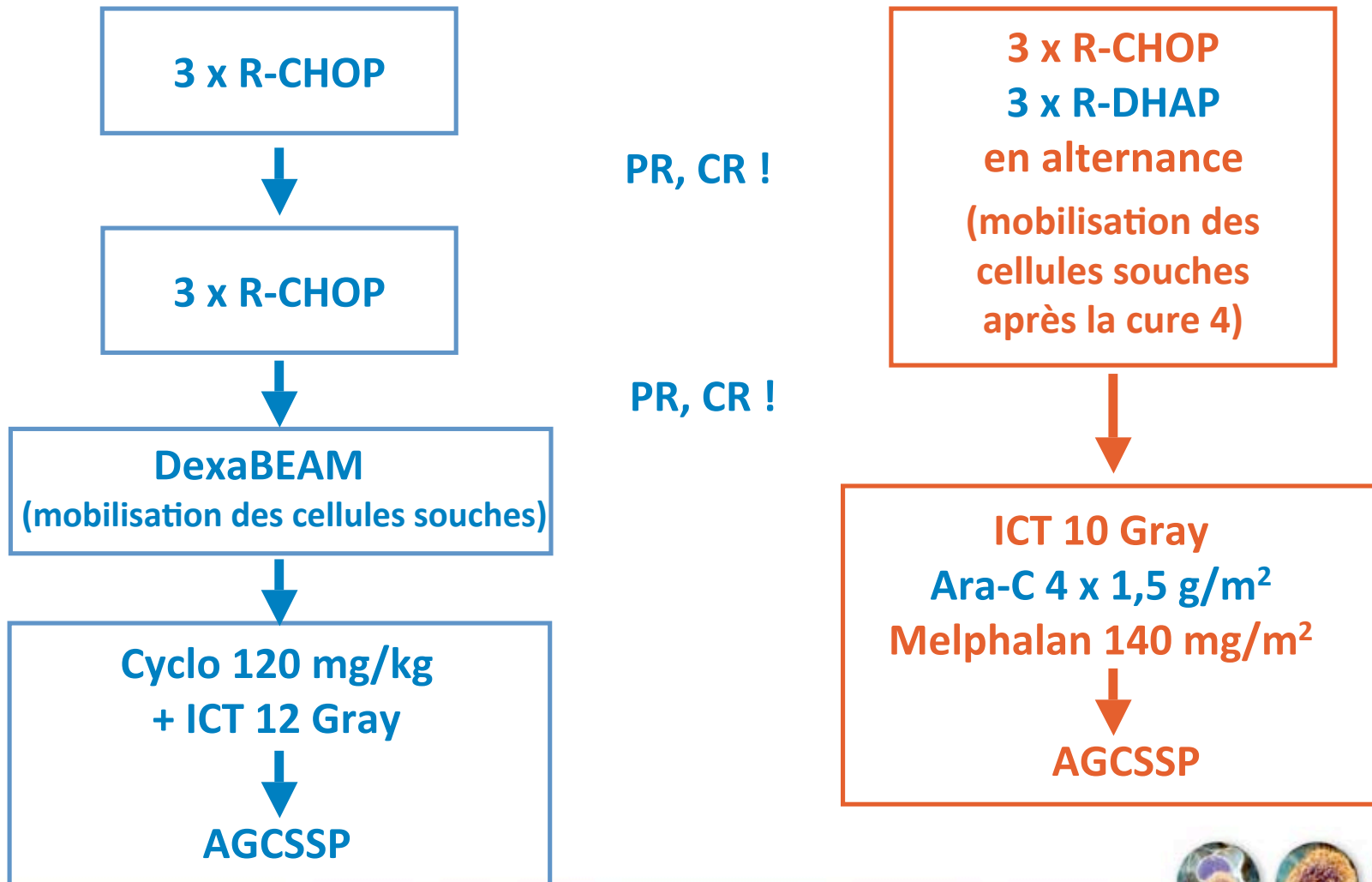
## National reference labs

- **Central sample collection**
- **4 colour Flow of diagnostic Blood and BM**
- **Consensus *IGH, t(11;14)* PCR and sequencing**
- **ASO Primer design**
- **Large scale RQ-PCR**
  - Marqueur Moléculaire 90%
  - Sensitive ASO primer 90%
  - 80% patients quantifiables



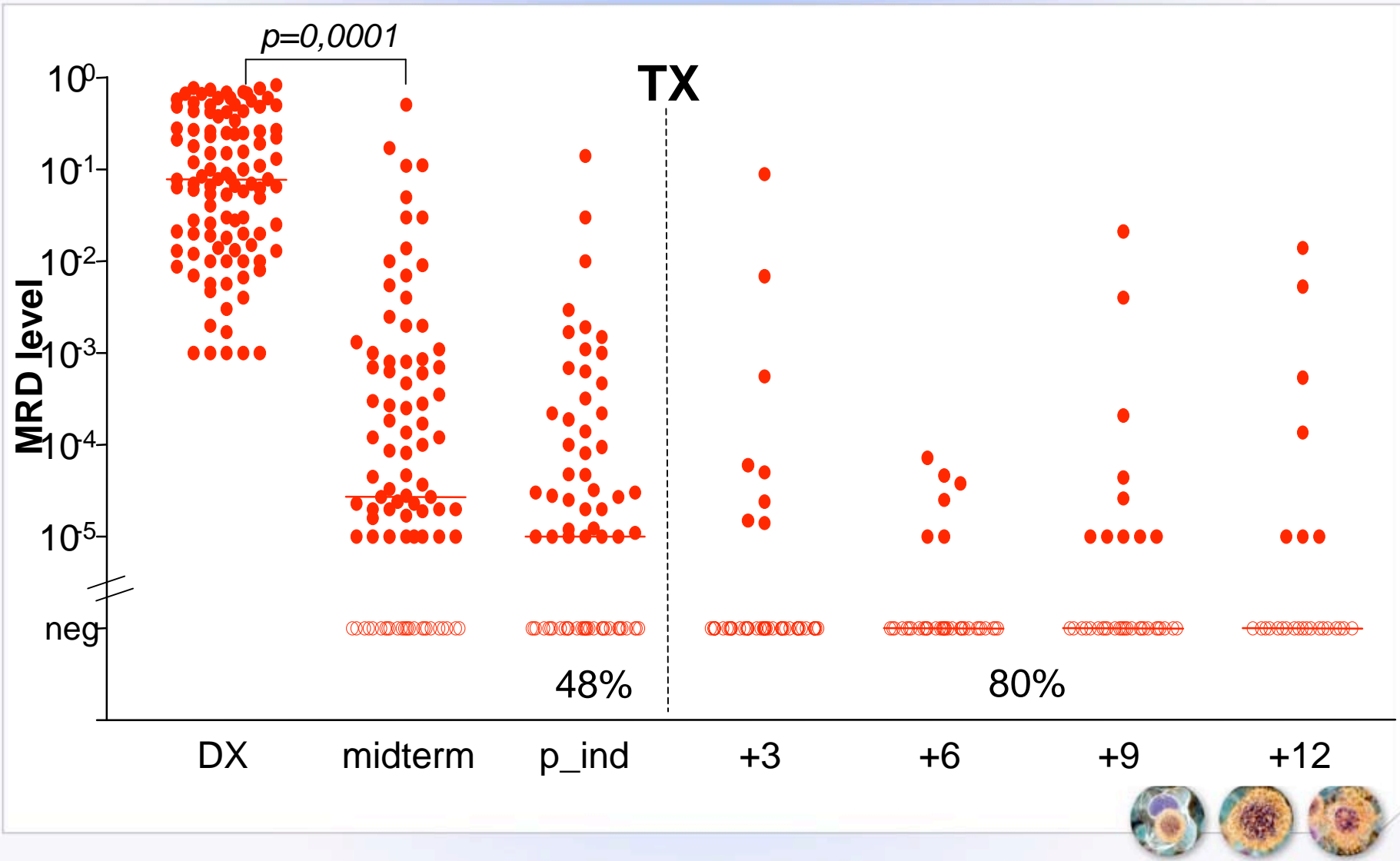


## Réseau européen du lymphome du manteau : patients < 65 ans

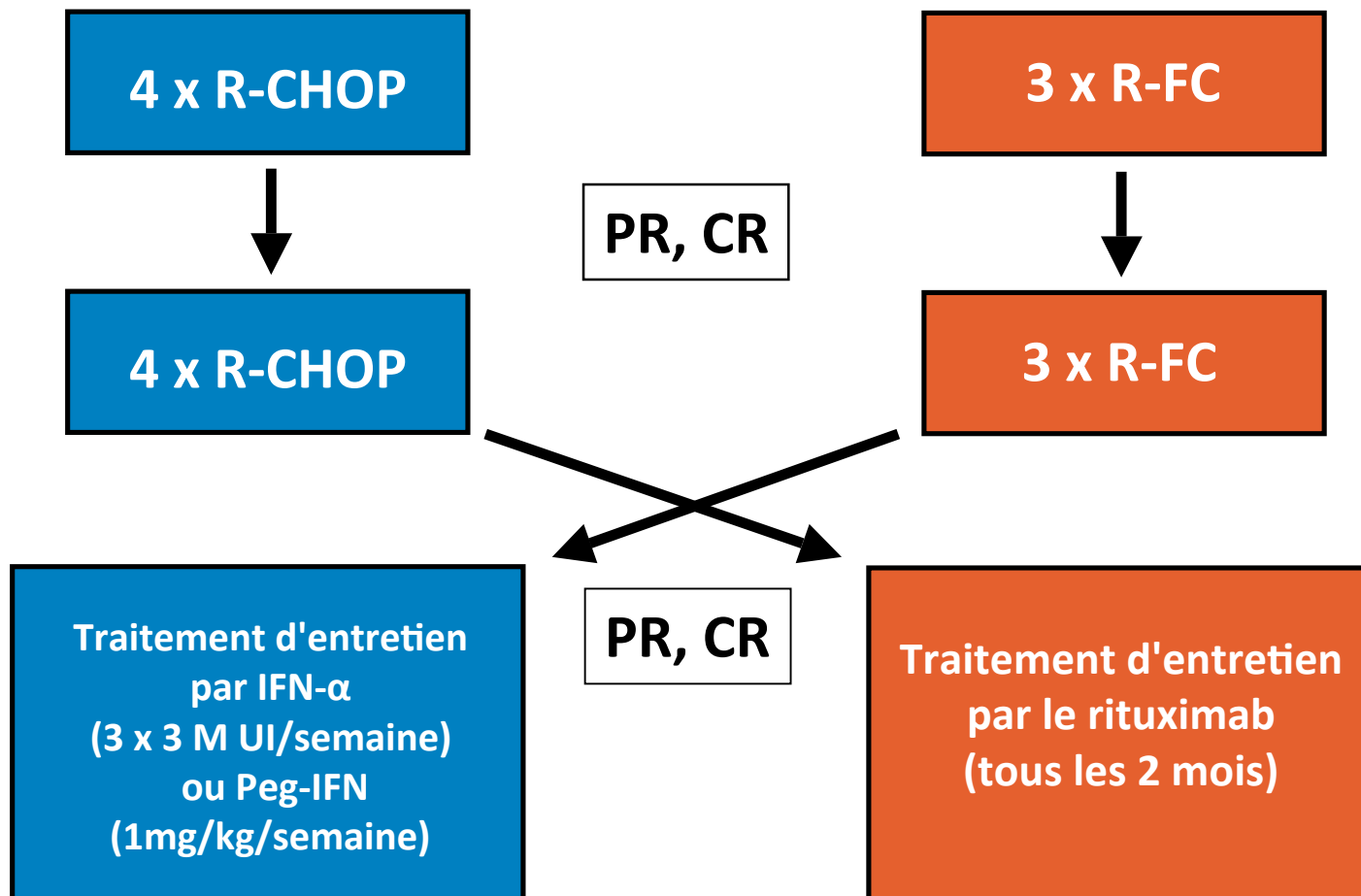




# Suivi de maladie résiduelle MCL sujets jeunes (n = 109)

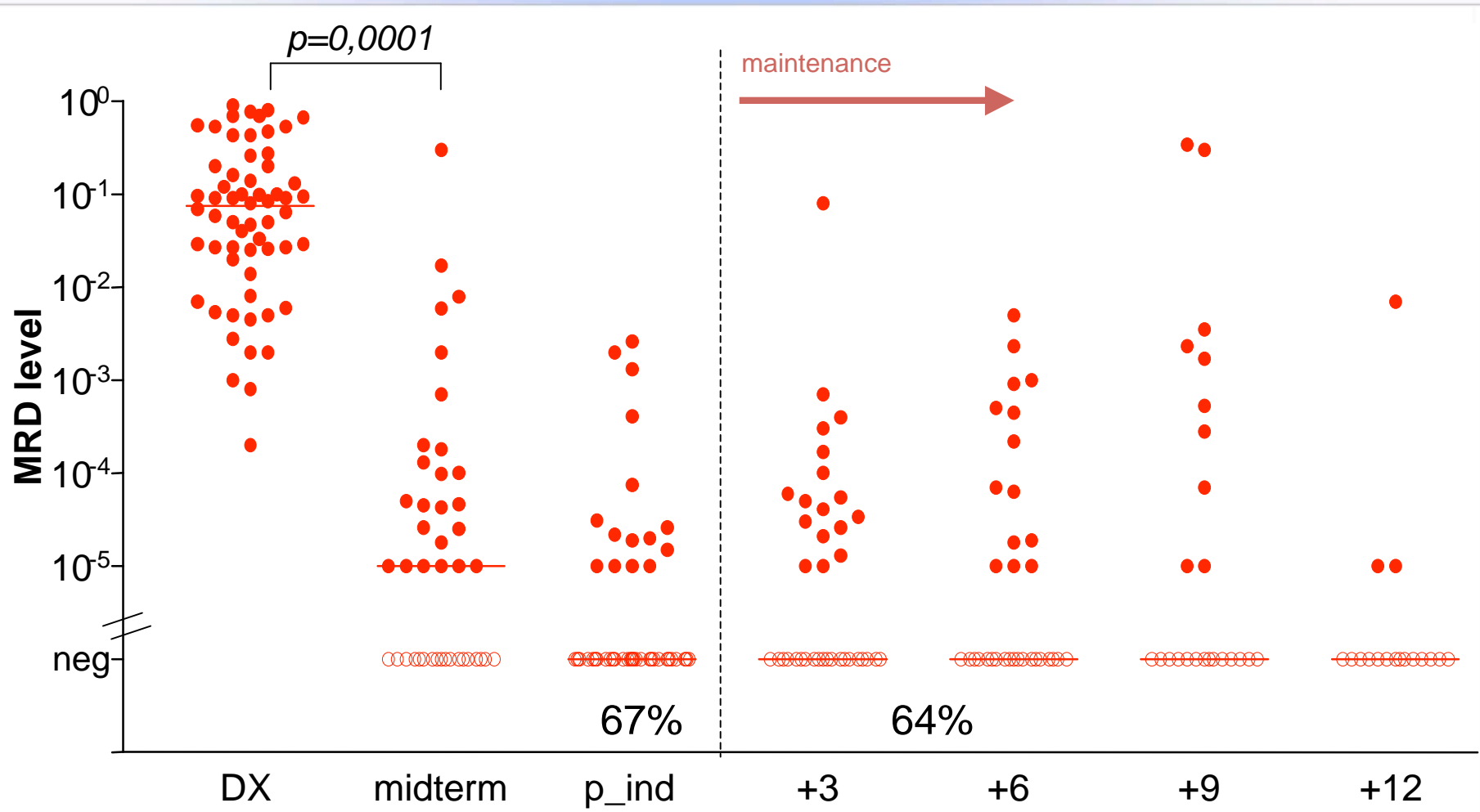


# Etudes du réseau européen du lymphome du manteau : patients > 60 ans





# Suivi de maladie résiduelle MCL sujets âgés (n = 81)





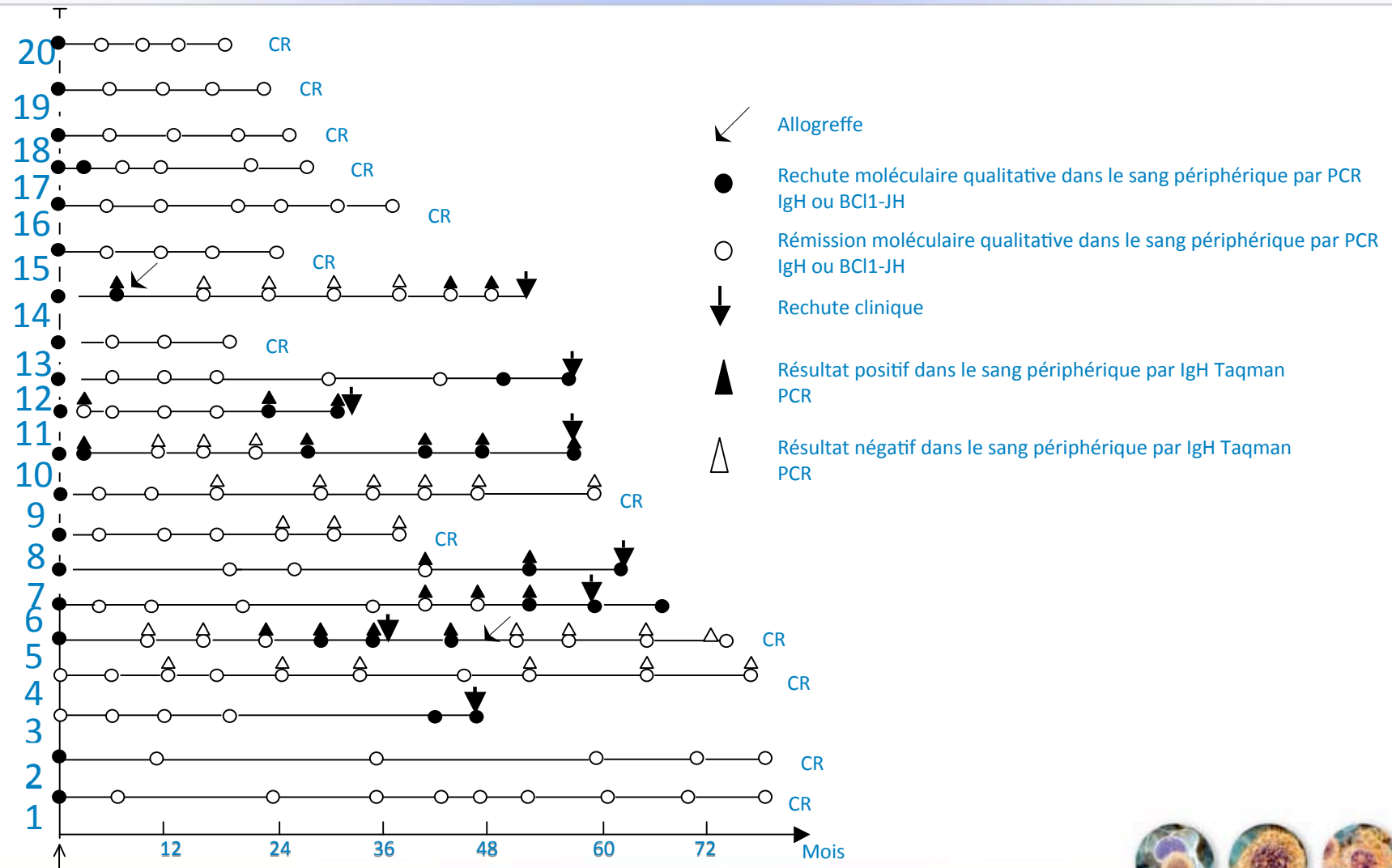
## La réponse moléculaire post-induction est un facteur pronostique indépendant

Variable	HR	95% CI	p
MIPI score	3.2	(1.8-5.6)	<0.0001
Molecular Response	0.4	(0.1-0.9)	0.0279
CR	0.7	(0.2-2.0)	0.49





# Corrélation entre l'évolution moléculaire et clinique





## Applications thérapeutiques possibles de l'étude de la maladie résiduelle

### Traitement pré-emptif

- MR précède la rechute clinique

### Intensification

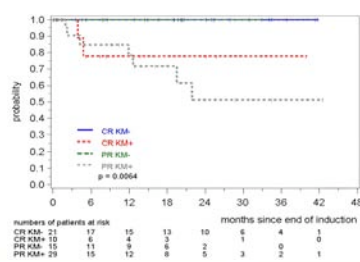
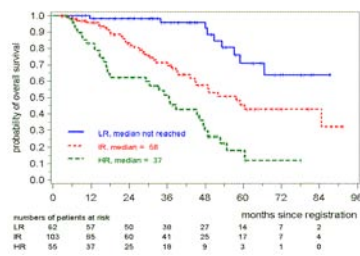
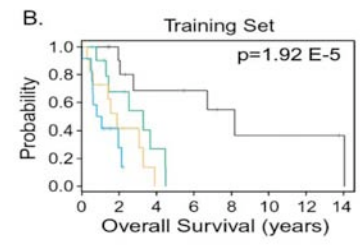
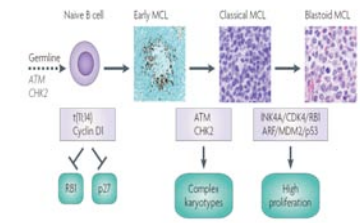
- En cas MR élevée ou persistante

### Traitement de maintenance guidé par la MR





# Impact thérapeutique des facteurs pronostiques cliniques et biologiques

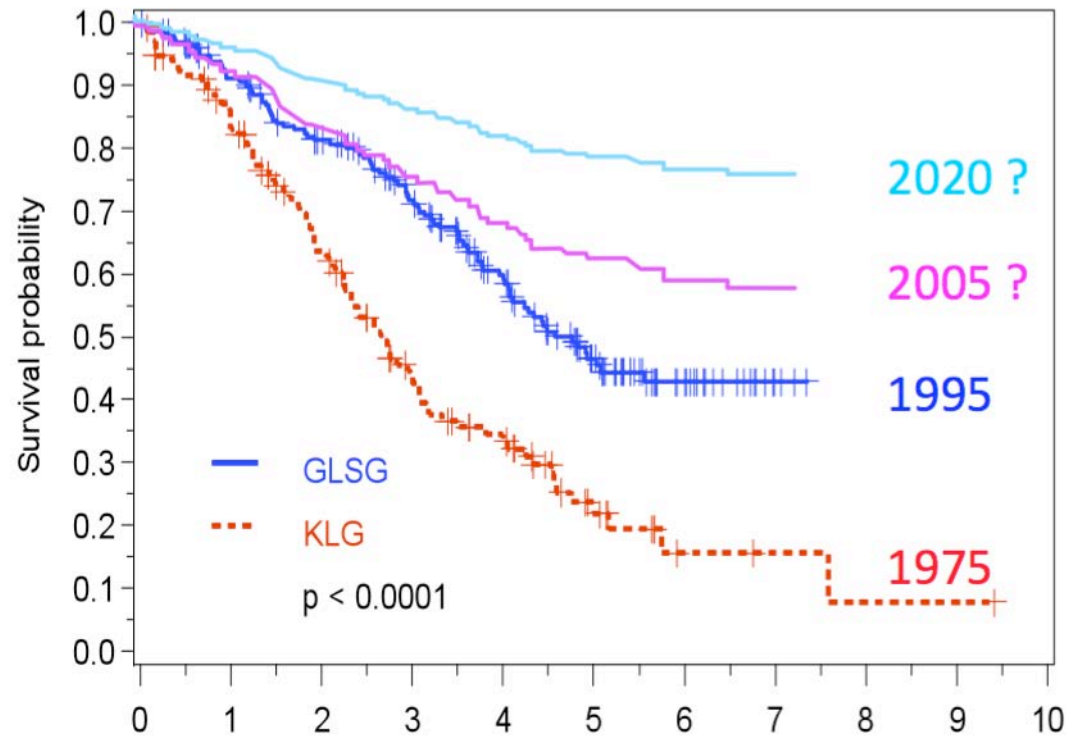


- LM : spectre de la maladie
- Facteur de risque de prolifération (Ki-67)
- Nouveau score de risque combiné (MIPI)
- MRD : thérapie différentielle ?





# Pronostic du lymphome du manteau



	Patients at risk									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
GLSG	202	171	145	117	82	47	20	3	0	
KLG	134	105	74	43	30	12	3	2	1	

Herrmann, JCO 2009

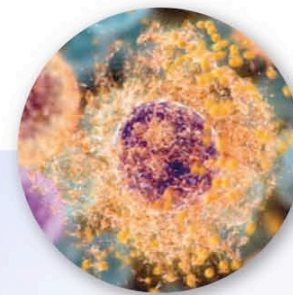
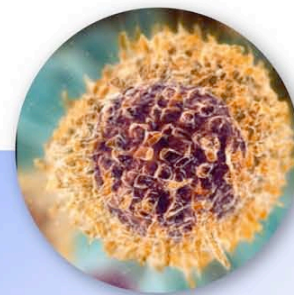
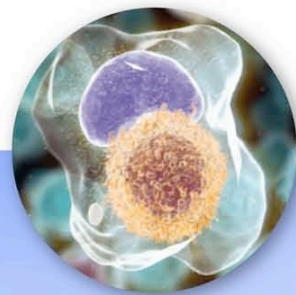




# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

**Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)**



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de

