

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 19 novembre 2019

Hôpital cantonal de Genève

Lymphomes en 2020. Au-delà de la chimiothérapie

Prof. J. Tamburini

Les lymphomes sont classés en haut ou bas grade...

Bas Grade ce sont les lymphomes folliculaires, les lymphomes de la zone marginale, les LAID (pour lymphadénopathie angio-immunoblastique avec dysprotéïnémie) ; et pour ceux de **Haut Grade** ce sont les DLBCL (diffus à grandes cellules), les Hodgkin à cellules B (=80%) et les lymphomes ALK+ (caractérisé par l'expression de la protéine kinase lymphome anaplasique ALK) à cellules T (=20%).

En réalité, la classification WHO 2016 des lymphomes, comprend 80 lymphomes à cellules B (dont 25 DLBCL et une dizaine de myélomes) et autant de lymphomes à cellules T (dont une 40 aine à cellules matures et NK, 6 Hodgkins, les lymphomes post transplantation (PTLD) et autres raretés...

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms

Steven H. Swerdlow,¹ Elias Campo,² Stefano A. Pileri,³ Nancy Lee Harris,⁴ Harald Stein,⁵ Reiner Siebert,⁶ Ranjana Advani,⁷

Table 1. 2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>
<i>Heavy chain leukemia-variant</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
µ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
κ heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extracranial plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>
Follicular lymphoma
<i>In situ follicular neoplasia*</i>
Duodenal-type follicular lymphoma*
<i>Pediatric-type follicular lymphoma*</i>
<i>Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
<i>In situ mantle cell neoplasia*</i>
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL, NOS)
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocytic-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV ⁺ DLBCL, NOS*
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer*
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK ⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
<i>HHV8⁺ DLBCL, NOS*</i>
Burkitt lymphoma
<i>Burkitt-like lymphoma with <i>t(14;18)</i> aberration*</i>
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangement*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

Table 1. (continued)

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*</i>
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
<i>Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>
<i>Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*</i>
<i>Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i>
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
<i>Follicular T-cell lymphoma*</i>
<i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with <i>TFH</i> phenotype*</i>
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁻
<i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>
Classical Hodgkin lymphoma
<i>Variant Hodgkin lymphoma</i>
Diffuse large B-cell lymphoma
Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types)
<i>Classical Hodgkin lymphoma PTLD</i>
Mature T-cell neoplasms
Prolymphocytic leukemia
Acute lymphocytic leukemia
Chronic lymphocytic leukemia
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease*

- Multiples types histologiques
- Pas de référence au VIH

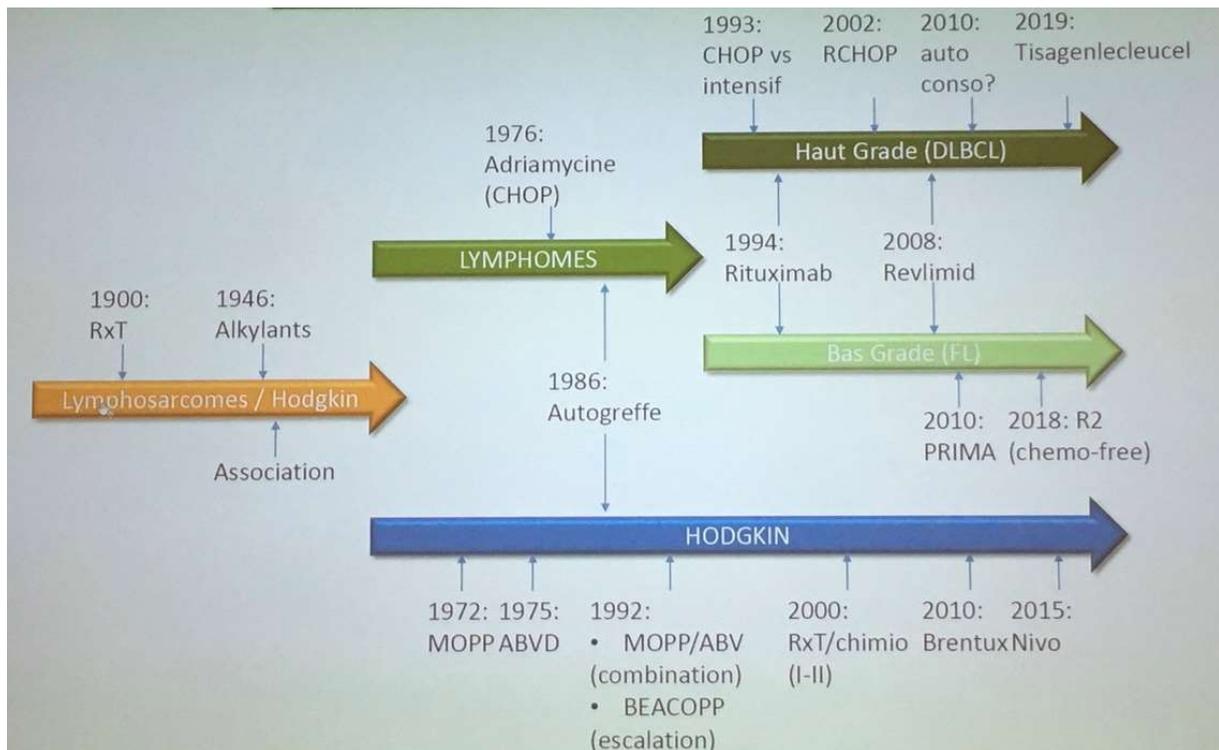
Swerdlow SH et al.
Blood. 2016;127:2375-2390

(Vous n'êtes pas censé lire...c'est juste pour montrer la complexité...)

Les traitements ont beaucoup évolué, et ont passé de la radiothérapie seule (1902) aux dérivés de la moutarde azotée (tris-bêta-chloro-éthylamine) (1946), à l'adriamycine(1970), puis aux combinaisons (MOPP + radiothérapie) (1972), puis ABVD (1975). Après 1976, on a commencé à envisager un traitement de maintenance après induction...

On en était à peu près là...

|



...lorsqu'est arrivée la biologie moléculaire avec ses répercussions sur la classification et les traitements...

Classification / moleculaire

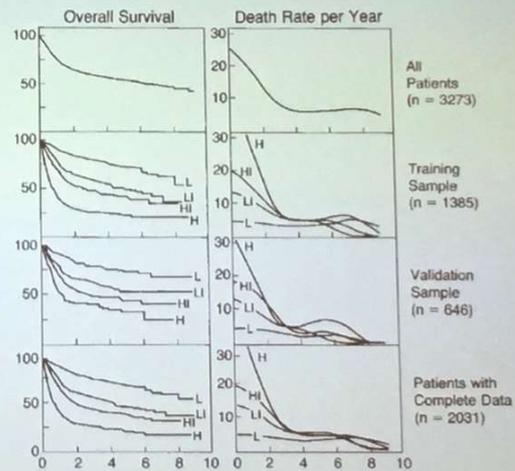
Working Formulation	ICD-O code	Rappaport classification 1966	Kiel classification 1974
Low grade			
A. ML, small lymphocytic	9670/3	ML, lymphocytic, well differentiated 9670/3	ML, lymphocytic 9670/3
ML, plasmacytoid lymphocytic	9671/3	ML, lymphocytic, plasmacytoid 9671/3	ML, lymphoplasmacytic 9671/3
ML, consistent with chronic lymphocytic leukemia	9823/3		ML, consistent with chronic lymphocytic leukemia 9823/3
B. ML, follicular small cleaved cell	9695/3	ML, nodular lymphocytic, well differentiated 9693/3, intermediate (mantle cell) 9694/3, poorly differentiated 9696/3	ML, centroblastic/centrocytic 9692/3
C. ML, follicular mixed small cleaved and large cell	9691/3	ML, nodular mixed lymphocytic-histiocytic 9691/3	ML, centroblastic/centrocytic 9692/3
Intermediate grade			
D. ML, follicular large cell	9698/3	ML, nodular histiocytic 9698/3	ML, centroblastic, follicular 9697/3
E. ML, diffuse small cleaved cell	9672/3	ML, diffuse lymphocytic, poorly differentiated 9672/3, intermediate (mantle cell) 9673/3	ML, centrocytic 9674/3
F. ML, diffuse mixed small and large cell	9675/3	ML, diffuse mixed lymphocytic-histiocytic 9675/3	ML, diffuse centroblastic-centrocytic 9676/3
G. ML, diffuse large cell cleaved	9680/3	ML, diffuse, histiocytic 9680/3	ML, diffuse centroblastic 9683/3
noncleaved	9681/3 9682/3		
High grade			
H. ML, large cell, immunoblastic (diffuse)	9684/3	ML, diffuse, histiocytic 9680/3	ML, immunoblastic 9684/3
I. ML, lymphoblastic (diffuse)	9685/3	ML, lymphoblastic, convoluted/nonconvoluted 9685/3	ML, lymphoblastic 9685/3
J. ML, small noncleaved cell, Burkitt's (usually diffuse)	9687/3	ML, undifferentiated, Burkitt's 9687/3	Burkitt's lymphoma 9687/3
ML, small noncleaved cell (usually diffuse)	9686/3	ML, undifferentiated, non-Burkitt's 9686/3	

...et les scores pronostics :

Table 3. Factors Independently Prognostic of Overall Survival in the Training Sample.

FACTOR	RELATIVE RISK	P VALUE
All patients (n = 1385)		
Age (≤ 60 vs. > 60)	1.96	< 0.001
Serum LDH ($\leq 1 \times$ normal vs. $> 1 \times$ normal)	1.85	< 0.001
Performance status (0 or 1 vs. 2-4)	1.80	< 0.001
Stage (I or II vs. III or IV)	1.47	< 0.001
Extranodal involvement (≤ 1 site vs. > 1 site)*	1.48	< 0.001
Patients ≤ 60 years old (n = 885)		
Stage (I or II vs. III or IV)	2.17	< 0.001
Serum LDH ($\leq 1 \times$ normal vs. $> 1 \times$ normal)	1.95	< 0.001
Performance status (0 or 1 vs. 2-4)	1.81	< 0.001

*This was the only factor that did not retain independent prognostic significance in patients ≤ 60 years old (≤ 1 site vs. > 1 site; relative risk, 1.20; P = 0.134).



Aux chimios ont commencé à s'associer diverses immunothérapies...D'abord le Rituximab (Mabthera®) anticorps monoclonal anti-lymphocyte B (anti-CD20), puis le brentuximab védotine, combinaison d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30, (présent sur 2/3 des lymphomes T périphériques) et un antimitotique, permettant ce dernier d'agir spécifiquement sur la cellule porteuse du CD30.

Ensuite il y a les « check-points inhibiteurs » comme le nivolumab (voir colloque du 23.10.2018 : <https://www.labomgd.ch/portail/index.php/colloques/colloques-hug/send/51-colloques-des-hug/1834-checkpoint-inhibitors-immunotherapie-oncologique-et-auto-immunite>).

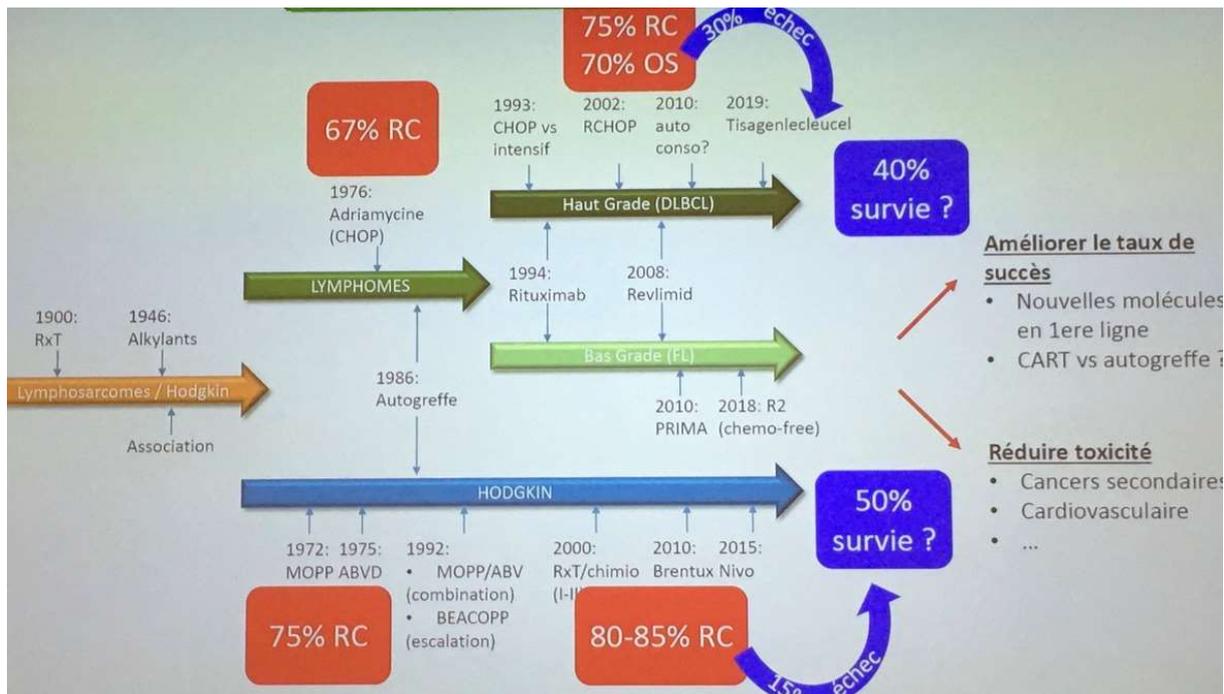
La transplantation autologue de cellules souches, comme traitement de sauvetage après une dernière grosse chimio a amélioré la survie des patients, tout comme l'ajout de RITUXIMAB tous les 2-3 mois pendant 2-3 ans après le traitement d'induction.

Le « nec plus ultra » des traitements de sauvetage c'est le Tisagenlecleucel, commercialisé sous le nom de Kymriah®. C'est un traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LAL) qui utilise les propres cellules T du corps pour lutter contre le cancer (transfert de cellules adoptives).

Les cellules T d'une personne atteinte de cancer sont prélevées, modifiées génétiquement pour produire un récepteur de surface de cellule chimérique spécifique avec des composants provenant à la fois d'un récepteur de cellule T et d'un anticorps spécifique d'une protéine de la cellule cancéreuse, puis transférées à la personne. Les cellules T sont conçues pour cibler une protéine appelée CD19 commune aux cellules B. Un récepteur de lymphocyte T chimérique ("CAR-T") est exprimé à la surface du lymphocyte T.

Il est administré en un seul traitement, qui coûte... **475 000 USD.**

L'algorithme thérapeutique s'est ainsi légèrement complexifié, et on en est à peu près là maintenant...



(RC ça doit être rémission complète... mais OS ?? je ne vois pas ...)

Voilà...si jamais vous n'étiez pas au courant...l'oncologie c'est compliqué...



Jérôme Tamburini effectue ses études de médecine à Paris (Université de Paris Descartes) et se spécialise en hématologie clinique. Titulaire d'un master en génétique, d'un doctorat en médecine et d'un PhD, il est nommé Chef de clinique – assistant à l'Hôpital Cochin (Paris) en 2009, puis Maître de conférence – Praticien hospitalier en 2012. Lauréat d'une prestigieuse bourse Fulbright, il effectue en 2013 – 2014 un stage postdoctoral en tant que chercheur invité au Dana-Farber Cancer Institute (Boston, USA). Après son retour, il est nommé en 2016 Professeur des Universités – Praticien hospitalier (Université Paris Descartes – Hôpital Cochin). Très actif tant en recherche fondamentale que translationnelle dans le domaine de l'onco-hématologie, ses travaux portent sur l'étude des mécanismes physiopathologiques et le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans les leucémies aiguës myéloïdes. Il s'intéresse en particulier aux corrélations génotype – phénotype pour les

gènes FLT3 et RAS, ainsi qu'au métabolisme de ces cellules leucémiques, notamment en fonction du niveau énergétique cellulaire contrôlé par la kinase AMPK. Arrivé à Genève en août 2018, il rejoint le Centre de recherche translationnelle en onc-hématologie de la Faculté de médecine de l'UNIGE en tant que professeur associé, et le service d'oncologie des HUG en tant que médecin hospitalo-universitaire.

Jerome.TamburiniBonnefoy@unige.ch



Ce qu'il y a de réconfortant dans le cancer, c'est que même un imbécile peut attraper une tumeur maligne.



Philippe Geluck

www.citation-celebre.com