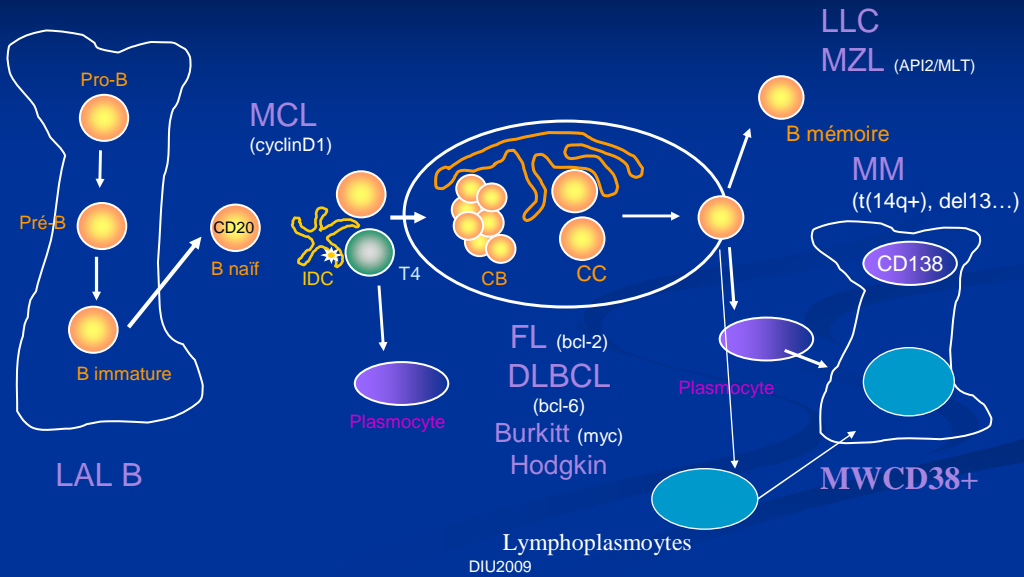
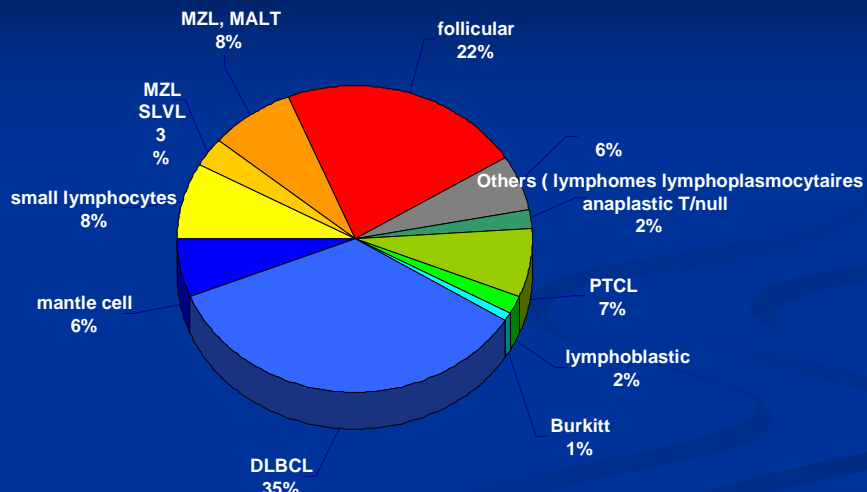


# Néoplasies B



# Non-Hodgkin's lymphomas

(Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project, Blood 1997)



DIU2009

# Prise en charge des lymphomes de bas grade non folliculaires

## LNH de la zone marginale Macroglobulinémie de Waldenström

DIU2009

### B-cell neoplasms

<b>Lymphoma/ Leukemia</b>	Precursor B-lymphoblastic <i>leukemia</i> /lymphoma <i>Chronic lymphocytic leukemia (CLL)</i> / Small lymphocytic lymphoma (SLL) <b>Lymphoplasmacytic lymphoma (SLLp) (Waldenström macroglobulinemia)</b>
<b>Indolent nodal or extranodal lymphomas</b>	<b>Marginal zone B-cell lymphoma (MZL)</b> <b>MALT-type lymphomas</b> <b>Splenic and nodal marginal zone lymphomas</b> Follicular lymphomas (FL) Mantle cell lymphoma (MCL)
<b>Aggressive lymphomas</b>	Diffuse large B-cell lymphoma Burkitt lymphoma/ <i>leukemia</i>

### T-cell neoplasms

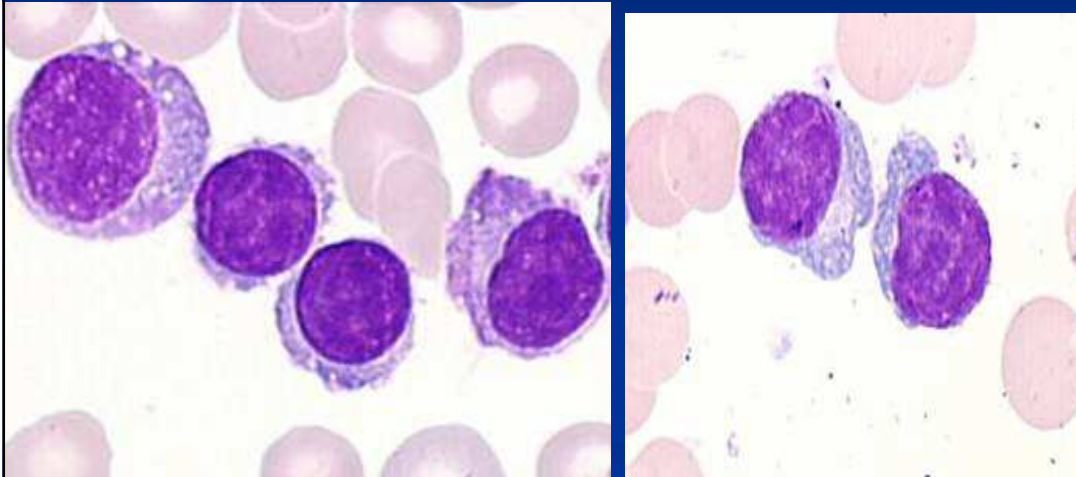
<b>Lymphoma/ Leukemia</b>	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/ <i>leukemia</i> (LL) <i>T-cell large granular lymphocyte leukemia</i>
<b>Nodal or extranodal lymphomas</b>	Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) Mycosis fungoides and Sézary syndrome Extranodal NKT-cell lymphoma, nasal type Enteropathy-type T-cell lymphoma Hepatosplenic $\gamma/\delta$ T-cell lymphoma Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma Angioimmunoblastic T-cell lymphoma Peripheral T-cell lymphomas (PTCL), unspecified Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) Cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders

### Hodgkin's lymphoma

	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma <i>Classic Hodgkin lymphoma</i>
--	--

DIU2009

**Prolifération lymphoplasmocytaire CD5-, CD23-, CD20+, CD79b+**



DIU2009

entité	BM+	GG/rate	extra nodal	IgM	Morphologie
MW	100%	20%	Rare	100 %	Diffuse
MALT	20%	Variable	Commun	+/-	X
LZM GG	45%	100%	Rare	30%	X
LZM rate	80%	GG:rare	Rare	40%	X

**Comparaison de la MW et des autres entités avec infiltration lymphoplasmocytaires**

X: variable: périfolliculaire, interfolliculaire, <sup>DIU2009</sup>perisinusoidale, nodulaire

## Macroglobulinémie de Waldenstrom et Lymphomes de la zone marginale non MALT deux entités?

WM est une maladie avec une atteinte médullaire constante

- Immunophénotype peut différencier les deux entités ( CD22 faible, BCL2+ MW)
- Anomalies cytogénétiques: del (6q) MW
- Mais dans certains cas distinction impossible
- Donc les patients doivent être traités dans les mêmes essais thérapeutiques

DIU2009

## Lymphomes de la zone marginale

- MALT (mucosa associated lymphoid tissue: extra nodal marginal zone lymphoma: EMZL): 8%
- Nodal marginal zone B-cell lymphoma, monocytoid lymphoma ( NMZL) 3%
- Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes (SMZL)

DIU2009

## Lymphomes de la zone marginale

**MALT** ( pour revue: Zucca E, Blood 2000, 2003, JCO 2005)

Stimulation antigénique chronique

- MALT gastrique: Helicobacter Pylori
- MALT cutané: borrelia burgdorferi
- MALT orbitaire: chlamydia psittaci
- MALT intestinal: campylobacter jejuni
- MALT thyroïde : thyroglobuline  
etc....

DIU2009

## Lymphomes de la zone marginale

### MALT: Traitement

**Si Localisé**

**Suppression de la stimulation antigénique  
chronique**

- éradication HP: antibiothérapie
- Contrôle 2 mois après et ensuite endoscopies/ 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans avec multiples biopsies
- 60 à 100% de RC, réponse lente de la lymphoprolifération

DIU2009

## Lymphomes de la zone marginale MALT: Traitement Si Localisé

Suppression de la stimulation antigénique  
chronique

- éradication des autres agents infectieux: pas de séries prospectives
- Réponse à l'antibiothérapie dépend de la présence d'anomalies cytogénétiques:  $t(11;18)(q21;q21)$  (AP12/MALT1),  $t(14;18)(q23q21)$ (MALT1-IgH) et  $t(3;14)(p14-1;q32)$ (FOXP1;IgH)

DIU2009

## Lymphomes de la zone marginale MALT: Traitement Si Localisé (IE,IIE)

Sans pouvoir éradiquer la stimulation antigénique  
chronique ou absence de stimulation antigénique  
chronique connue

Radiothérapie (Tsang RW, JCO 2003): 30-35gys, 103pts:  
84/85 RC pour RT seule: 14 rechutes  
0 rechute estomac et thyroïde  
Survie à 5 ans : 98%  
DFS à 5 ans : 77%

DIU2009

## Lymphomes de la zone marginale MALT: Traitement Si disséminé

¼ des patients au diagnostic pour les MALT non  
gastriques

Chloraminophène

Analogues des purines

50-80% réponses

Anti-CD20: 70% de réponse (Conconi A, Blood 2003, Martinelli G  
JCO 2005)

Inhibiteur de la voie NF-kappa: bortezomib  
LJU2009

## Lymphomes de la zone marginale spénique/SLVL ( pour revue: Thieblemont C, Lancet Oncol 2003)

Splénomégalie isolée avec infiltration médullaire  
fréquente

- IgM dans 10 à 25% des cas: diagnostic différentiel avec MW
- Surveillance simple pour les formes sans forte masse tumorale, signes B et cytopénies
- Splénectomie est le traitement de choix : médiane de progression après splénectomie: 5 ans

## Lymphomes de la zone marginale splénique/SLVL ( pour revue: Thieblemont C, Lancet Oncol 2003)

- Splénectomie+ chimio augmente le taux de RC mais survie identique
- Chimiothérapie si splénectomie impossible ou rechute: chloraminophène, analogues des purines, anti-CD20+/- chimiothérapie
- Si HCV+: traitement par interféron/Ribavirine

( Hermine O N Engl J Med 2002)

DIU2009

## Lymphomes de la zone marginale ganglionnaires

Pas de grandes séries  
Traitement des patients  
symptomatiques

- Chimiothérapies: alkylant, analogues des purines,
- Anticorps monoclonaux anti-CD20
- Traitement de l'infection HCV

DIU2009

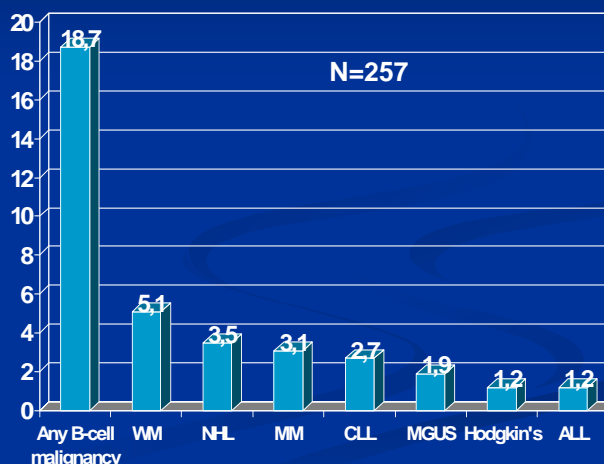
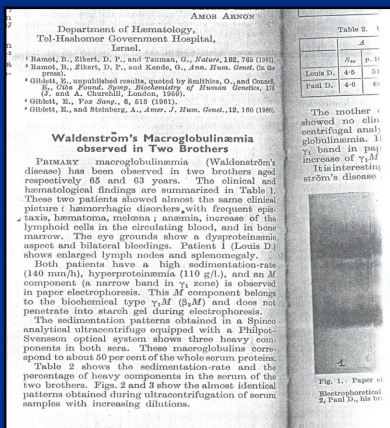


# Maladie de Waldenström

- Décrite en 1944 par le suédois Jan Waldenström
- Rare : 3 à 5 nouveaux cas/an/million d'habitants: 1,7/ femmes, 3,6/ hommes. Cette incidence augmente à 36,4 chez l'homme et à 16,4 chez la femme après 75 ans.
- Age moyen: 63 ans
- Représente 2% des hémopathies malignes
- Aux Etats-Unis: entre 4000 et 8000 patients
- Pas de registre épidémiologique
- Prolifération clonale lymphoïde B avec IgM

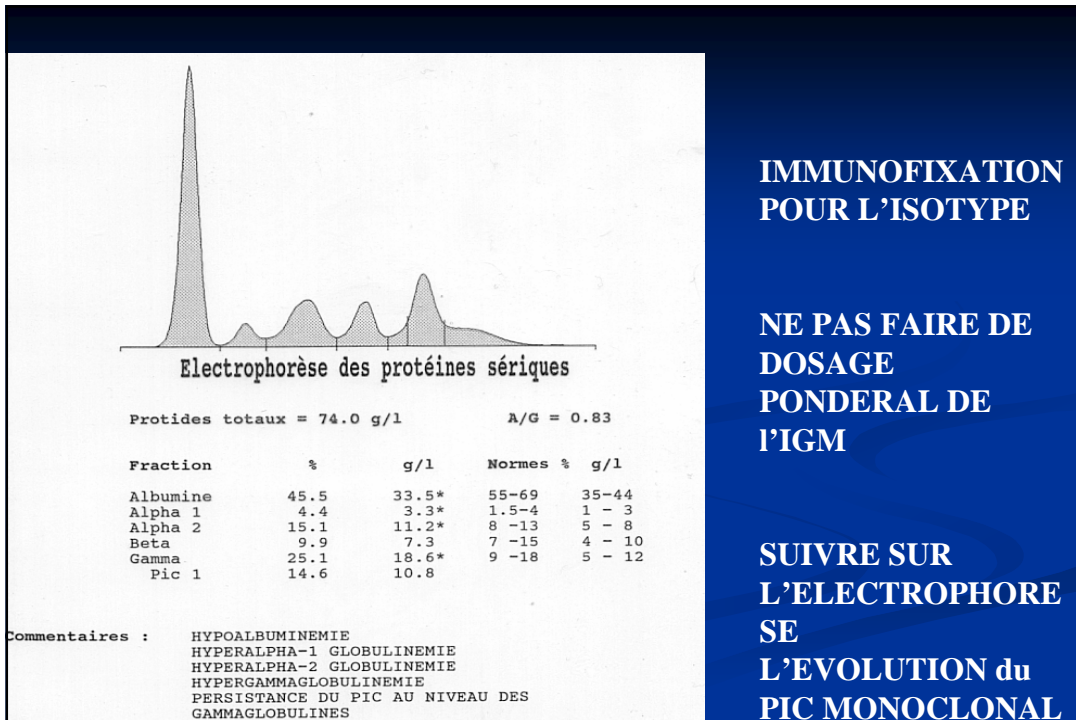
DIU2009

# Familial Waldenström's



Treon et al, Ann Oncol 2005

DIU2009



**IMMUNOFIXATION  
POUR L'ISOTYPE**

**NE PAS FAIRE DE  
DOSAGE  
PONDERAL DE  
L'IGM**

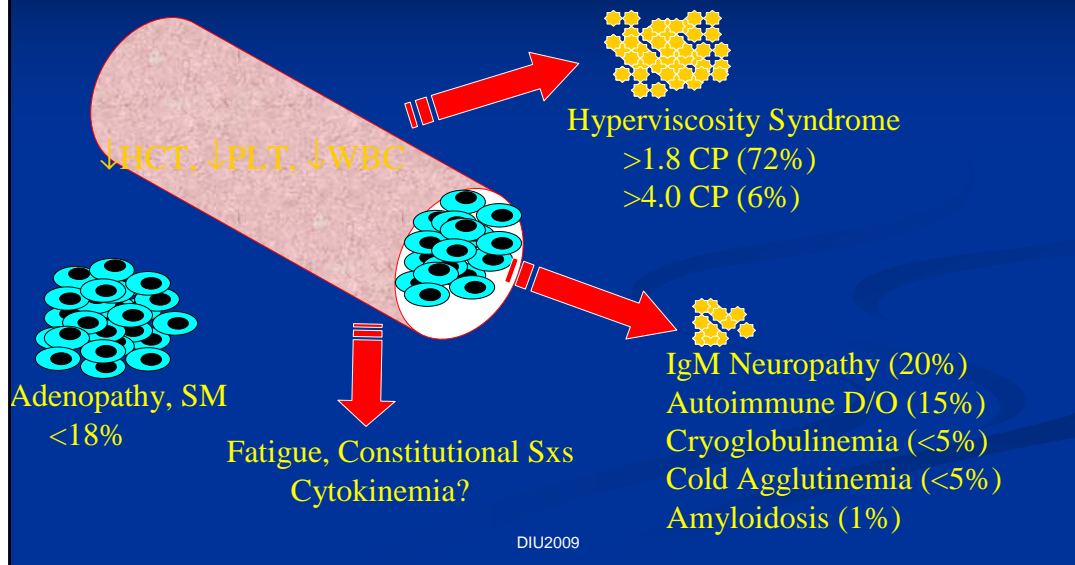
**SUIVRE SUR  
L'ELECTROPHORE  
SE  
L'EVOLUTION du  
PIC MONOCLONAL**

**What is the final pathological diagnosis in patients with IgM paraproteins (n=106)**

Diagnosis	% of total	IgM conc <sup>n</sup> (range)
WM	55.7%	13 (2-54)
MGUS	20.8%	6 (3-30)
CLL	9.4%	3 (3-6)
DLBCL	4.7%	4 (3-21)
MZL	3.8%	3 (3-11)
FL	2.8%	7 (6-61)
MCL	2.8%	8 (6-10)

**IgM paraproteins are demonstrable in all subtypes of peripheral B-cell disorder.**

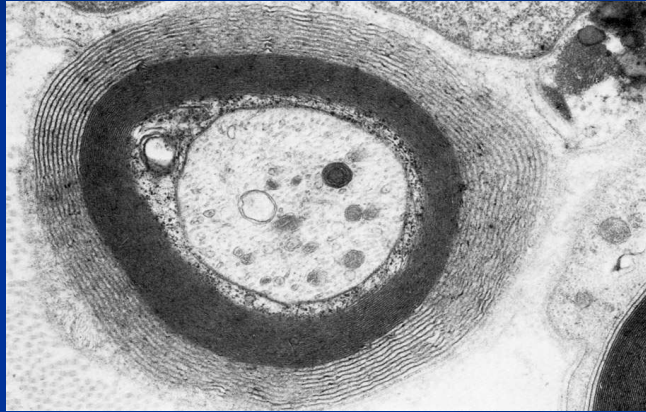
## Clinicopathological Manifestations of Waldenström's macroglobulinemia



Activité anticorps	IgM	Propriétés Physico-chimiques
<p><b>Neuropathies périphériques: 14%</b></p> <p><u>Activité anti-MAG (50%):</u> <i>Glycoprotéine associée à la myéline et présente dans les complexes glycosphingolipides de cellules de Schwann et des membranes neuronales</i></p> <p><u>Activité anti gangliosides ( 15%)</u></p> <p><b>Cryoglobuline de type II</b> <i>IgM anti IgG ( facteur rhumatoïde)</i> <b>Agglutinines froides</b> <i>Activité I/i</i></p>		<p><b>Hyperviscosité: 16%</b></p> <p><b>Cryoglobuline de type 1: 7 à 20%</b></p> <p><b>Interaction protéine-protéine</b> <i>Protéine circulantes ou membranaires (fibrinogènes, facteur V, VII, VIII)</i></p> <p><b>Dépôts tissulaires</b> <i>Dépôts amorphes peau, intestin rein; Amylose AL rare</i></p>

DIU2009

## Anti MAG neuropathy: ultrastructural study



Irregular widening of peripheral myelin lamellae

DIU2009

## Purpura with necrosis ( Type II Cryoglobulinemia )



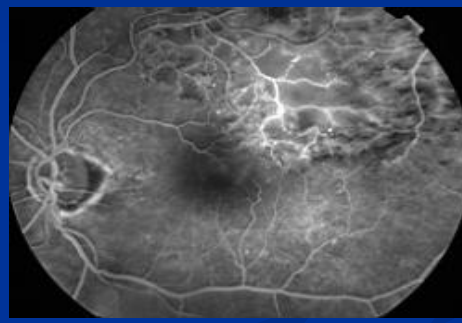
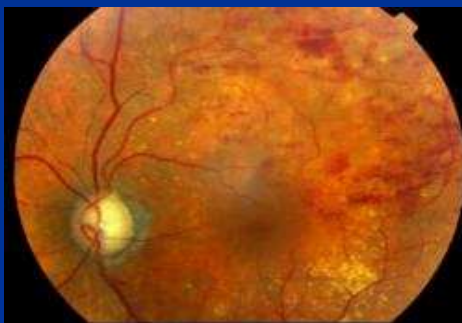
DIU2009

## Finger Necrosis ( Type II Cryoglobulinemia )



DIU2009

## Hyperviscosity and funduscopy examination



Dilated retinal veins, intraretinal hemorrhages and thrombosis of the temporal vein with ischemia of the retina

DIU2009

## Critères cliniques et biologiques pour initier le traitement

Le traitement doit être initié si

- **Symptômes liés aux propriétés physiques de l'IgM**
  - ◆ hyperviscosité
  - ◆ amylose
  - ◆ cryoglobulinémie type I
  - ◆ néphropathie

DIU2009

## Critères cliniques et biologiques pour initier le traitement

**Une IgM élevée peut être asymptomatique  
IgM doit être monitorée par l'électrophorèse**

- **taux d'IgM : pas de seuil pour traiter si asymptomatique**

**Une viscosité élevée n'est pas un critère de traitement si asymptomatique**

DIU2009

## Critères cliniques et biologiques pour initier le traitement

- Hemoglobine: Traiter si «  $Hb \leq 100 \text{ g/L}$  »
- Plaquettes: Traiter si «  $\leq 100 \cdot 10^9/L$  »
- Leucocytes : pas de consensus
- Beta-2 microglobuline : doit être monitorée mais pas de seuil pour traiter

DIU2009

## TREATMENT OPTIONS

- Alkylator- based therapy
- Purine analogs
- Monoclonal antibodies
- Biological agents

DIU2009

## First- line treatments : chemotherapy

	Overall response rate	CR	Median PFS	Randomized trials
<b>CLB</b> (Facon 1993, Kyle 2000 Dimopoulos 1994 Garcia- Sanz 2001)	40-80%	<5%	26m/46m	Clb daily vs intermittent
<b>Purine Analogs</b> (Foran 1999, Dhodapkar 2001)	38-79%	<5%	24- 40 m	F vs Clb
<b>Purine analogs+ Cyclophosphamide</b> (Tamburini 2006 Weber 2003)	70-90%	<5%	27-36m	
<b>CHOP</b> ( Buske 2008, Dimopoulos 2002)	40-60%	5-10%	22 -24 m	R-CHOP/ CHOP
<b>Alkylating agents combination</b> (Case 1991, Annibaldi 2005)	80%	15 %?	40 -45 m	

DIU2009

## Immunotherapy

	Overall response rate	CR	Median PFS
<b>Alemtuzumab</b> (Hunter 2006, Owen 2005)	55-75 %	0 %	6-12 m
<b>Rituximab</b> (Dimopoulos 2002 Gertz 2004, Treon 2005)	30- 75 %	0 %	6-27 m

DIU2009



## Immunochemotherapy

	Overall response rate	CR	Median PFS
Rituximab + purine analogs ( Treon 2004)	82	7%	80% at 17m
Rituximab + purine analogs+ cyclo ( Thomas 2007, Vargaftig 2008, Tedeschi 2007)	80-90	17% in untreated patients	27 -58m
R- Bendamustine ( Rummel 2008)	96%	?	>40 m
Rituximab +Cyclo+ dexta ( Dimopoulos 2007)	83	7%	67% PFS at 2years
R-CHOP (Buske 2008)	91%	9% <small>DIU2009</small>	63m

## Primary treatment of WM

Drug	response	Time to response (mths)	Duration of treatment	cost	myelotoxicity	OI	Stem cell toxicity	miscellaneous
Chlorambucil	50%	> 6 m	12-24 m	low	moderate	no	yes	Secondary leukemia
Purine analogs	40-80%	1.5-5 m	2-6 m	average	significant	yes	yes	
Rituximab	40%	3-5 m	1m	high	none	no	no	IgM flare

## **CONCLUSIONS**

- **Patients asymptomatiques: pas de traitement**
- **Patients âgés: respect de la qualité de vie**
- **Jeunes patients: meilleure connaissance des facteurs pronostiques pour adapter les traitements**