

*LES RECHUTES DE LYMPHOMES B DE L'ENFANT
DANS LES PROTOCOLES LMB 89, 96 ET 2001*

Anne Jourdain
Réunion Oncocentre
Le 13 Octobre 2009

INTRODUCTION

- Amélioration du pronostic des lymphomes B de l'enfant grâce à polychimiothérapies, dans les protocoles LMB de la SFOP/SFCE
- Taux de guérison : 90 %
- Pronostic des rechutes médiocre
- Peu de publications sur les rechutes de lymphomes B

OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Etudier les rechutes de lymphome B dans les protocoles LMB 89, 96 et 2001
 - Modalités de rechute
 - Modalités de prise en charge
 - Devenir des patients

PATIENTS & METHODES (1)

- Bases de données des études LMB 89, 96 et 2001 de la SFOP/SFCE
 - Caractéristiques des patients au diagnostic,
 - Traitement initial (groupe A, B ou C),
 - Date et site de rechute
- Recueil de données par étude rétrospective des dossiers de recherche clinique :
 - Prise en charge de rechute : traitement de rattrapage et son résultat, traitement de consolidation (conditionnement et greffe), radiothérapie, Rituximab...
 - Devenir des patients
- Prise de contact avec Centres investigateurs

PATIENTS & METHODES (2)

- Patients analysés en 3 groupes, en fonction de la thérapeutique initiale reçue :
 - **Groupe thérapeutique A**
 - stades localisés I et II abdominaux réséqués : 2 cures après chirurgie
 - **Groupe thérapeutique C**
 - Groupe C : atteinte méningée ou médullaire : 8 cures
 - Groupe B non répondeur au COP ou non RC après CYM₁
 - **Groupe thérapeutique B**
 - Autres patients : 5 cures
- Statistiques
 - Survie par méthode de Kaplan Meier
 - Test du Logrank
 - Analyse multivariée (modèle de Cox)

Stratégie thérapeutique de la rechute

- **Recommandations**
- **1/ Obtention 2^{ème} RC avec CT de 2^{ème} ligne**
 - Groupes A et B : CYVE
 - Groupe C : + hétérogène, selon la période, plus souvent ICE ou ICN
- **2/ Consolidation avec CTHD + greffe en 2^{ème} RC**
 - BEAM (BCNU, VP16 , Ara-C, Melphalan) ou BAM (Busulfan, Ara-C, Melphalan)
 - Support hématopoïétique : autogreffe

RESULTATS (1)

Caractéristiques des patients au diagnostic

- 67 patients (50 garçons)
- Histologie : 52 LB, 10 GC, 5 lymphomes B inclassés
- Groupes thérapeutiques initiaux A, B et C
 - A : 3 patients
 - B : 38 patients
 - C : 26 patients
 - 3 stades III : non réponse au COP ou maladie résiduelle après CYM 1
 - 6 stades IV, dont 5 SNC +
 - 17 LAL de type 3, dont 7 SNC +
- LDH au diagnostic $> 2N$: 47 patients (0 ; 24/38 ; 23/26)

RESULTATS (2)

Caractéristiques des rechutes

- Age médian : 9,6 ans [1 ; 19,6]
- Délai médian : 154 jours [70 ; 981]
- Site de rechute :
 - Site unique : 33 patients
 - 15 rechutes SNC et 1 rechute médullaire isolées
 - 12 rechutes locales
 - 5 dans un site autre que site initial
 - Sites multiples : 34 patients
 - 10 SNC, 25 MO et 19 localement

Chimiothérapie de rattrapage (3)

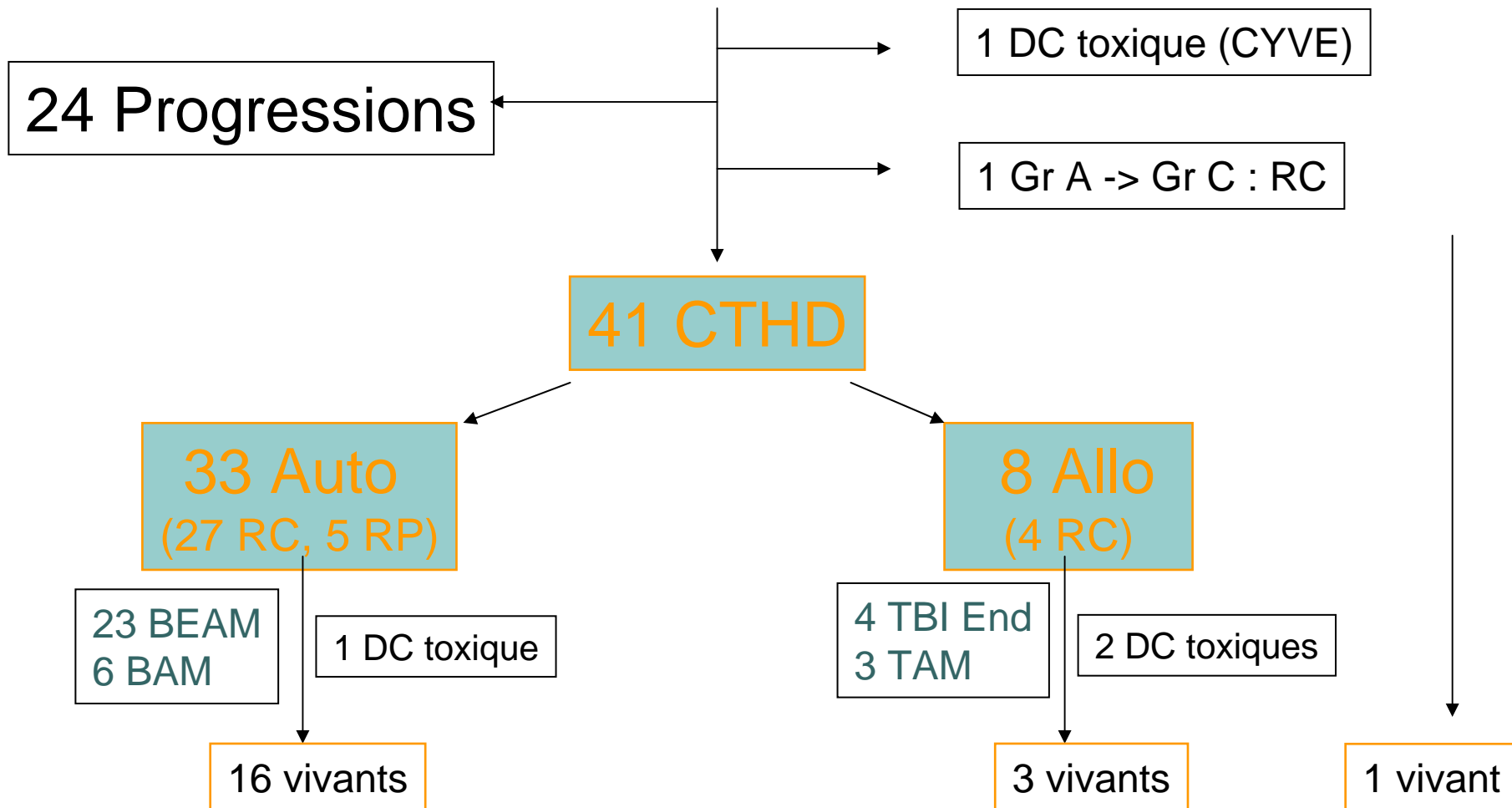
65/67 patients

| CT | n | Réponse | | Survie |
|-------------|----|---------|----|--------|
| | | RC | RP | |
| CYVE | 35 | 19 | 4 | 14 |
| MTX HD | 10 | 5 | 0 | 1 |
| ICE | 5 | 3 | 1 | 3 |
| COPADM like | 4 | 1 | 0 | 0 |
| ICN | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Autres | 8 | 3 | 3 | 2 |

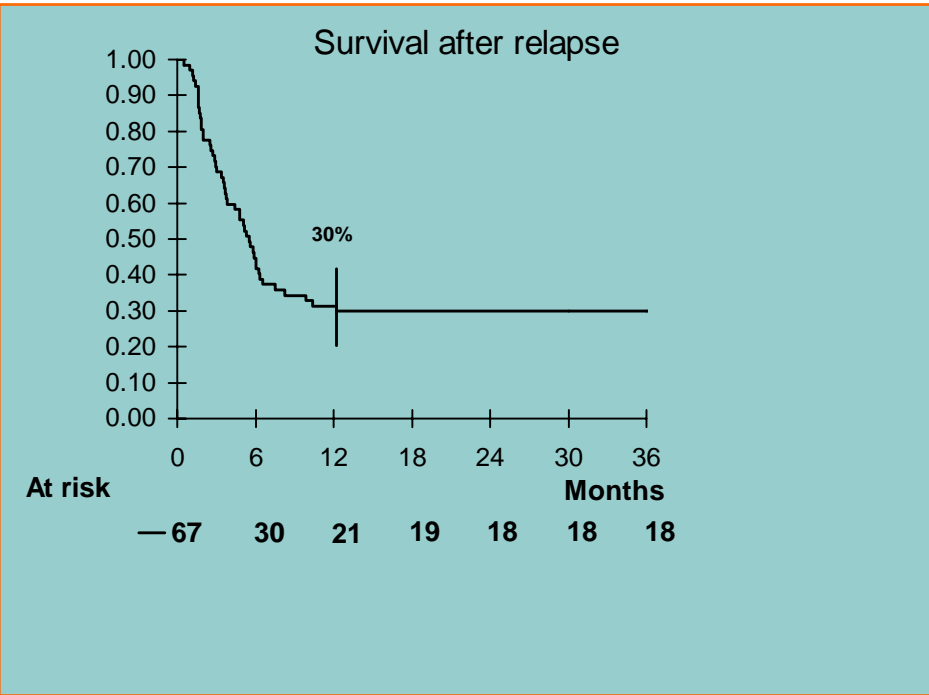
- Rituximab : 16 patients (10 B ; 6 C) -> 7 vivants

Chimiothérapie à haute dose (4)

67 Patients



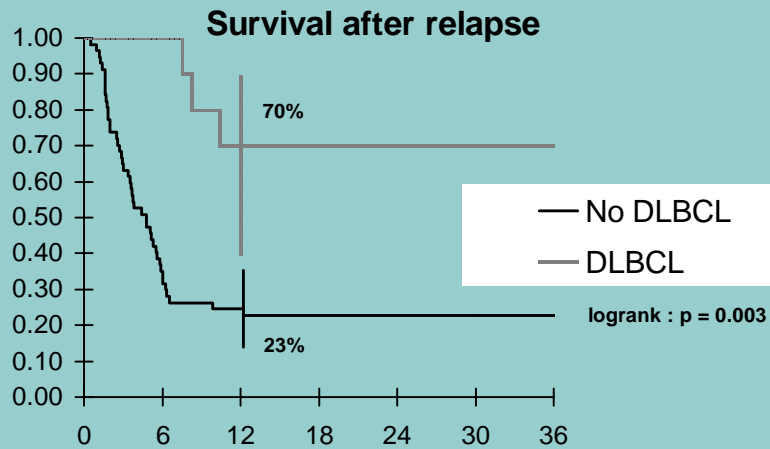
Evolution (5)



- Délai médian de suivi : 6 ans
- 20 patients vivants
 - 2 gr A, 14 gr B, 4 gr C
 - 5/15 SNC+ (1A, 2B, 2C)
- 4 DC toxiques
 - 1 CYVE
 - 1/33 autogreffe
 - 2/8 allogreffe
- 43 DC après progression ou 2nde rechute

Survie en fonction des caractéristiques initiales (6)

Histologie



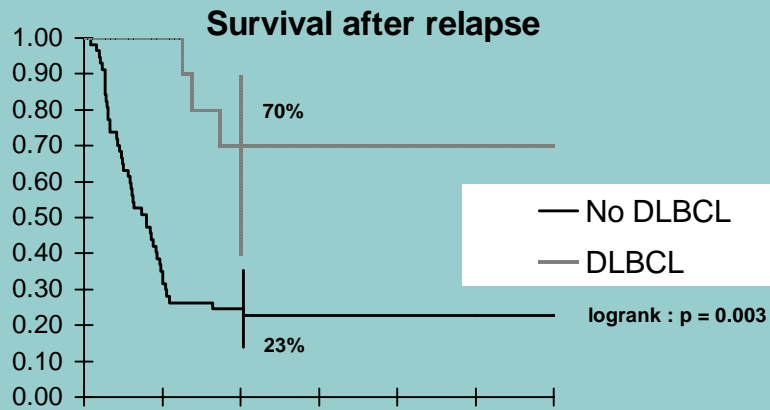
At risk

| | | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|----|
| — | 57 | 20 | 14 | 13 | 12 | 12 | 12 |
| — | 10 | 10 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 |

Survie en fonction des caractéristiques initiales (7)

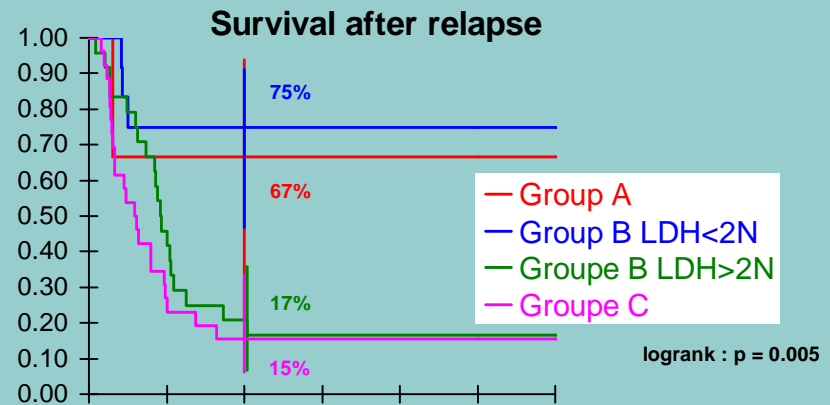
Histologie

Stade et LDH



At risk

| Months | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|
| — No DLBCL | 57 | 20 | 14 | 13 | 12 | 12 | 12 |
| — DLBCL | 10 | 10 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 |

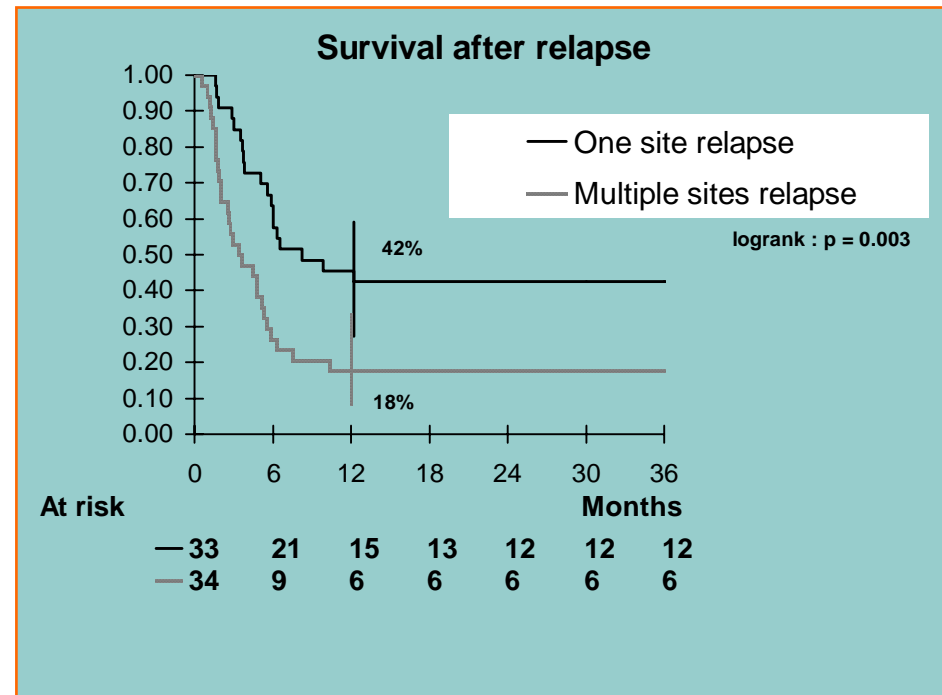


At risk

| Months | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| — Group A | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| — Group B LDH < 2N | 12 | 9 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| — Groupe B LDH > 2N | 24 | 11 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 |
| — Groupe C | 26 | 7 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |

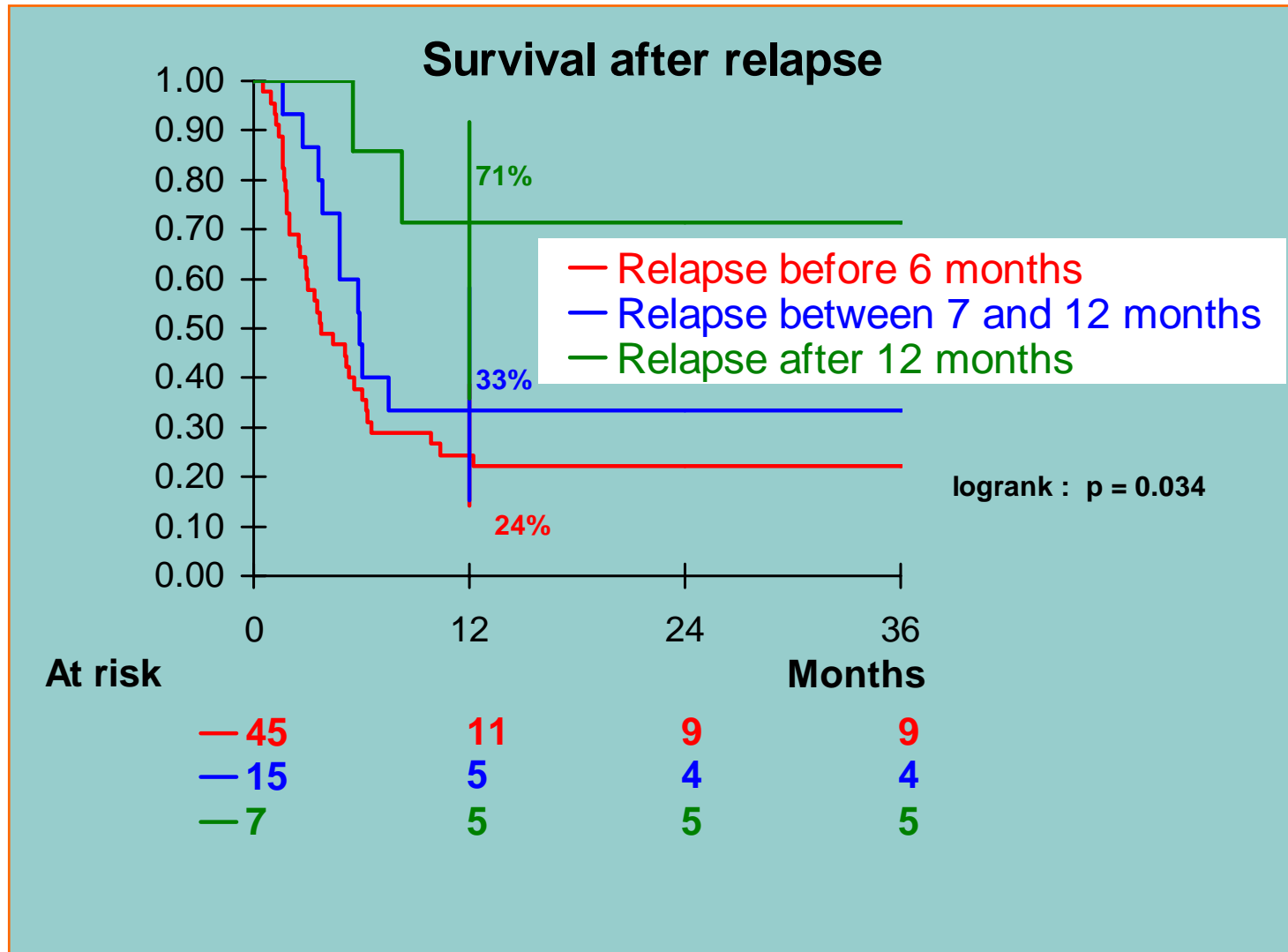
Survie en fonction du site de rechute (8)

- 33 en 1 site
 - 17 (9 vivants)
 - 1 MO
 - 15 SNC (5 vivants)
- 34 en plusieurs sites
 - 6 vivants
 - MO (25 pts)
 - SNC (10 pts)

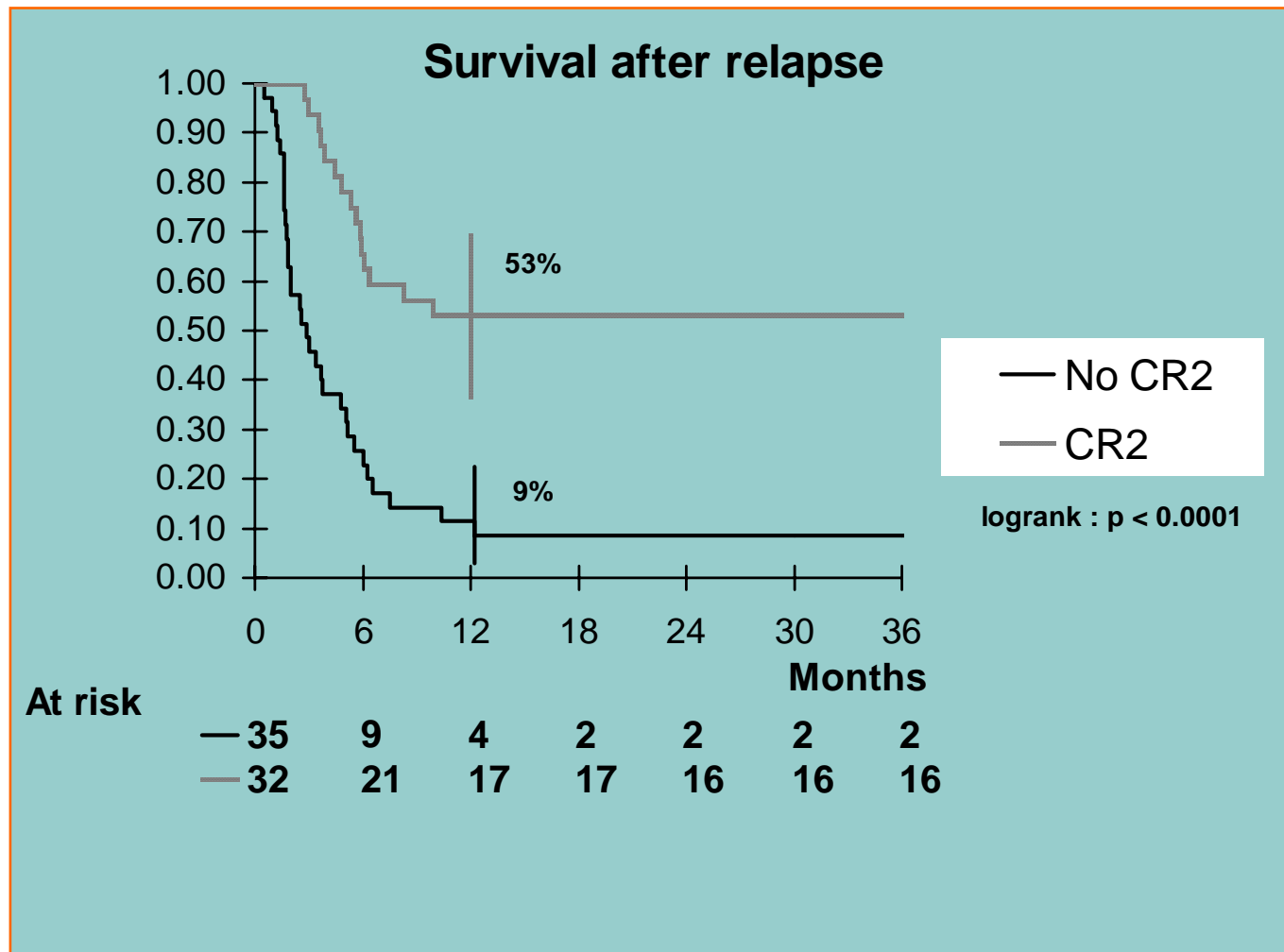


One site
Multiple site

Survie en fonction du délai de rechute (9)



Survie en fonction de la réponse à la CT de 2^{ème} ligne (10)



Facteurs pronostiques : Analyse multivariée

| Facteurs | p |
|-------------------------------|---------|
| Obtention 2 ^{ème} RC | <0.0001 |
| Site de rechute | 0.003 |
| Histologie | 0.007 |
| Gpe thérapeutique + LDH | 0.009 |

COMMENTAIRES (1)

Limites de l'étude

- Analyse rétrospective de 3 études prospectives (données manquantes)
- Analyse en 3 groupes thérapeutiques, malgré de petites différences entre les 3 protocoles.
- Etude commune des LB et GC, mais entités différentes.
- Hétérogénéité du traitement de rattrapage
- Traitements de consolidation variés (petits effectifs)
- Pas de bénéfice de l'allogreffe ni du Rituximab démontré, mais petits effectifs

COMMENTAIRES (2)

- Groupe thérapeutique A :
 - rattrapage selon groupe C +/- consolidation
- Groupe thérapeutique B et LDH < 2N :
 - CYVE puis consolidation
- Groupes thérapeutiques B avec LDH > 2N et C ou rechute en plusieurs sites :
 - Traitement de rattrapage à améliorer et définir (ICE?), nouvelles associations ?
 - Conditionnement à renforcer par double CHD?
- Importance de l'obtention RC2

COMMENTAIRES (3)

- Cas particulier des GC (n=10)
 - 2 groupes thérapeutiques C, 7 LDH < 2N,
 - 6 rechutes dans site unique.
 - rechute plus tardive (18 mois).
 - 7 RC 2 et 3 RP (GC médiastinal)
 - Survie de 70%
- Rechutes méningées isolées
 - Pas de facteur de mauvais pronostic
 - 5 patients vivants / 15

CONCLUSION (1)

- Rechutes
 - rares (5 % des patients)
 - précoces (5 mois), site unique : 50 %
 - Mauvais pronostic : survie de 30%
- Facteurs de mauvais pronostic
 - Histologie de type Burkitt
 - LDH > 2 N pour groupe thérapeutique B initial
 - Groupe thérapeutique C initial
 - Rechute dans plusieurs sites (MO)
 - Non obtention RC 2

CONCLUSION (2)

- Obtention RC2 après traitement de rattrapage
 - nouvelles associations, intérêt du Rituximab?
- Consolidation avec CHD
 - Autogreffe ou allogreffe?
 - Stratégie de double CHD et double autogreffe