

Référentiel régional

LYMPHOME NON HODGKINIEN T



SOMMAIRE

- Lymphome Non Hodgkinien T
 - Lymphomes T Digestifs
 - EATL
 - MEITL
 - LNH T Type TFH/LAI, ALCL et NOS
 - LNH T Type NK/T et Panniculite
 - LNH T Hépatosplénique (HSTCL)
 - LNH T Type ATLL

AUTEURS

Pilar DUTARI
Edmond CHICHE
Aude COLLIGNON
Vadim IVANOV
Mickael LOSCHI
Catalina MONTES DE OCA
Robin NOEL
Borhane SLAMA

LYMPHOME NON HODGKINIEN T

LYMPHOMES T DIGESTIFS

EATL (Enteropathy Associated T-Cell Lymphoma)

GÉNÉRALITÉS

Dans la Description OMS 2022

- Peut être précédé par une maladie coéliquaue
- Une maladie coéliquaue réfractaire type 2 (RCD2) est souvent un précurseur de l'EATL avec des mutations commune aux 2 maladies (STAT3, JAK 1)
- Absence d'expression de SYK, TCR silencieux la plupart du temps (expression absente)

Epidémiologie

- Incidence 1/1M
- 60-80% de risque chez patients avec RCD2 à 5 ans (rarissime si RCD1)
- Age au diagnostic 6ème – 7ème décade
- M = F

Histologie

- Infiltrat non monomorphe (cellules moyennes à grandes), Eosinophiles++, hystiocytes++
- CD56-, CD30+ (à l'inverse du MEITL) CD3+ ; CD4- ; CD8- ; CD5- ; CD7+ ; TCR+/-
- Phénotype cytotoxique + (TIA1+ Granzyme B+ et Perforine+)
- HLA-DQ2 homozygotie

Présentation

- Contexte : maladie coéliquaue (signes à rechercher)
- Atteinte : toutes les parties du tube digestif (prédominance au niveau du jéjunum)
 - Souvent multifocal 25%
 - Nodules, ulcères, plaques, moins souvent des masses
 - Infiltration du mésentère et ganglions mésentériques fréquente
 - Atteinte extra digestive rare
- Clinique : douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids, fièvre et sueurs (signes B = 30%)
 - Plus bruyant (perforation digestive, hémorragie digestive, syndrome occlusif), atrophie splénique
- Découverte classique sur perforation ou occlusion
 - Prise en charge chirurgicale initiale diagnostique et thérapeutique chez la majorité des patients >70%
- Biologique : anémie, hypoalbuminémie, LDH > N ; hyperéosinophilie parfois

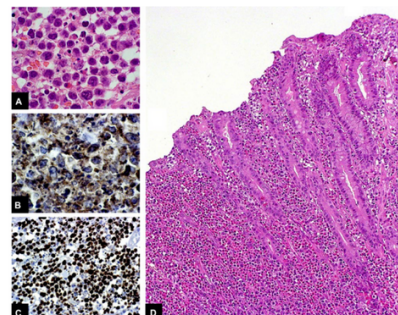


Figure 4. Histologic features of EATL. An immunohistochemical stain with immunohistochemical nuclear, cytoplasmic, and membrane staining (immunohistochemical) is shown. The tumor is characterized by a characteristic population of CD3-positive cells (B). CD3 immunohistochemical staining is also present in the tumor cells (C). At a lower magnification (D), the tumor shows histologic features of active CD3, such as lymphopenia, increased CD45, and absent atrophy.

Stade et facteurs pronostiques : mis en défaut (manque de pertinence), pour déterminer des sous groupes à risque

- Les stades localisés (majorité ++) ont un mauvais pronostic

Table 1. Lugano and Manchester scores for gastrointestinal lymphomas

	Definition
Lugano score	
Stage I	Confined to gastrointestinal tract (single primary or multiple noncontiguous sites of disease)
Stage II1*	Local abdominal nodal involvement
Stage II2*	Distant abdominal nodal involvement
Stage IIE	Serosal penetration to involve adjacent organ or tissues
Stage IV	Disseminated extranodal involvement or supradiaphragmatic nodal involvement
Manchester score	
Stage Ia	Tumour confined to one area of the gastrointestinal tract without penetration of the serosa
Stage Ib	Multiple tumors confined to the gastrointestinal tract without penetration of the serosa
Stage IIa	Tumor with local nodes histologically involved (gastric or mesenteric)
Stage IIb	Tumor with perforation and/or adherence to adjacent structures
Stage IIc	Tumor with perforation and peritonitis
Stage III	Tumor with widespread nodal involvement (paraortic or more distant nodes)
Stage IV	Disseminated disease involving extralymphatic tissues not adjacent to the tumor (eg, liver, bone marrow, bone, lung, etc)

*Combinations such as II1 E and II2 E are also possible.

TRAITEMENT

Basé quasi exclusivement sur des études rétrospectives et monocentriques de faible effectif

- Bénéfice de la chirurgie de résection incertain vis-à-vis du risque de perforation surtout si plusieurs lésions. Risque de retard de traitement. Jusqu'à 50% des patients ne reçoivent pas de chimiothérapie (âge, dénutrition, PS).
- Protéine Pgp multi drug resistant (MDR) rendant la pathologie résistante aux chimiothérapies classiques
- Taux de réponse pour traitement type CHOP like : 30-60% (RC 30 -50%)
- Intérêt de l'intensification thérapeutique en termes de survie d'après étude anglaise (*Sieniawski et al.*) avec augmentation de SG (60 vs 22%) et SSP (52 vs 22%) à 5 ans

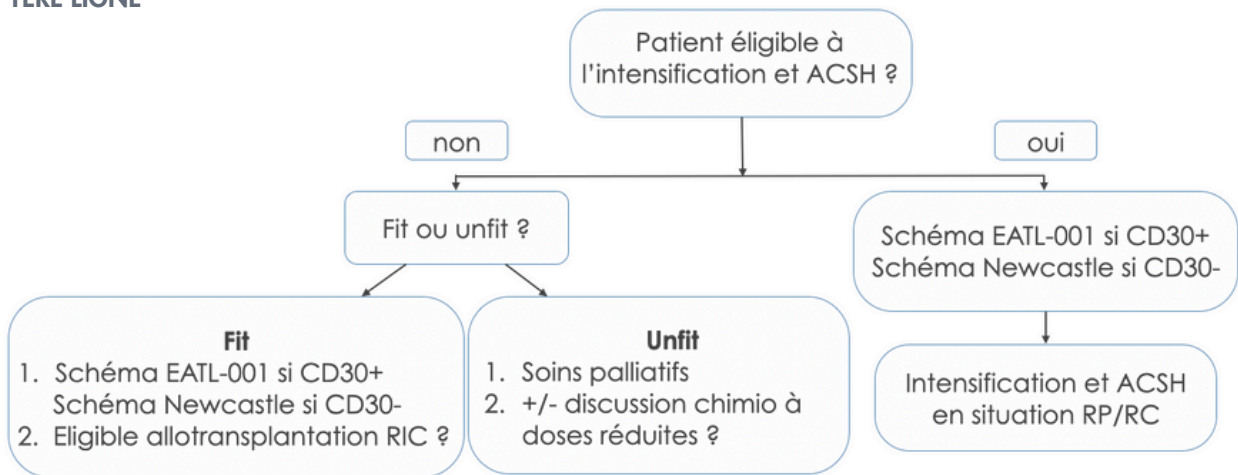
Modification prometteuse du pronostic avec arrivée du BV

- Etude phase 2 EATL-001 en 1ère ligne (14 pts ; positivité CD30 variant de 10-100%)
- 4 BV-CHP21 + 2 cycles (Etoposide 200mg/m² + MTX HD 3g/m²) + BEAM et ACSH
- ORR 79% (CR 64%) avant BEAM
- SSP 63% SG 68% à 2 ans

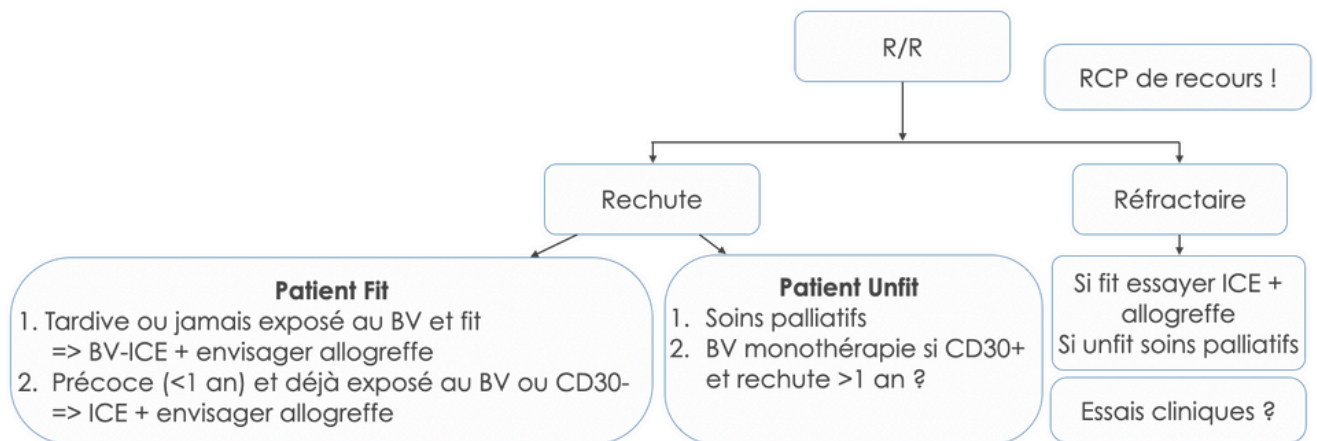
Régime intensification à discuter selon âge

- BEAM probablement pas optimal
- Gem-Bu-Mel à discuter chez patients <60 ans

1ÈRE LIGNE



MALADIE EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE = PAS DE DONNÉES!



LYMPHOMES T DIGESTIFS

MEITL (Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-Cell Lymphoma)

GÉNÉRALITÉS

Dans la Description OMS 2022

- Expression du TCR (plus souvent gamma-delta qu'alpha-beta)
- Mutations récurrentes : SETD2, STAT5B (33-65%), JAK1 (5-44%) JAK3 (33-67%), TP53, GNAI2, cMyc
- Cytotoxic T-cell phenotype, CD8+, CD56+, CD30-. Parfois CD20+, CD103+.

Présentation Clinique

- Survient durant la 5ème ; 6ème décennie
- Intestin grêle surtout, stade localisé plus fréquent
- Prédominance masculine ?
- Perforation ou obstruction fréquente (perte de poids, anorexie, douleurs)
- Prise en charge chirurgicale initiale >90% patients
- Biologie : hypoalbuminémie 80%, élévation LDH 50%

Pronostic

- Survie médiane <1 an (6.5 – 14 m)
- Stade > II, PS >2, age, absence d'intensification associé à un moins bon pronostic

TRAITEMENT

- Pas de standard. Etudes rétrospectives avec chimiothérapies conventionnelles ou case reports (L-Aspa, Pralatrexate...).
- Objectif intensification et ACSH en situation de réponse
- CHOP apporte des réponses insuffisantes
- Schéma type Protocole de Newcastle (idem EATL) recommandé
- Si pas d'intensification ou allogreffe possible, discuter prise en charge palliative d'emblée
- En rechute ou réfractaire essayer HDACi si fit
- Futur : place des inhibiteurs de JAK ?
- Essais thérapeutiques++

RÉFÉRENCES

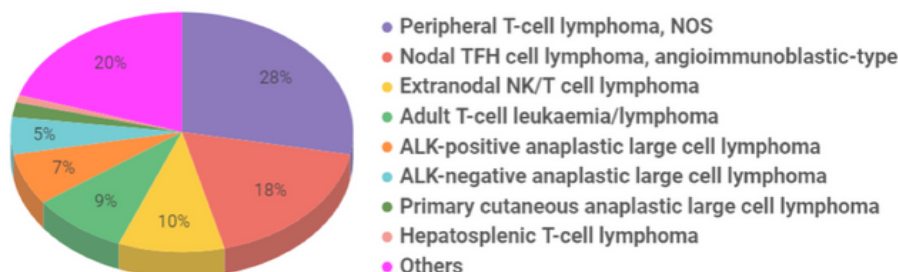
1. *The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee*, Campo et al. *Blood* 2022
2. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*, Alaggio et al. *Leukemia* 2022
3. *EATL: Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation*, Sieniawski et al. *Blood* 2010
4. *Long-term remission in multiply relapsed enteropathy-associated T-cell lymphoma following CD30 CAT-Cell therapy*. Voorhees et al. *Blood Adv.* 2020
5. *The Eatl-001 Trial: Results of a Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin and CHP Followed By Consolidation with High-Dose Therapy - Autologous Stem-Cell Transplantation (HDT-ASCT) in the Frontline Treatment of Patients with Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma*. Sibon et al. *ASH* 2022
6. *Clinical and Histopathological Features of an Italian Monocentric Series of Primary Small Bowel T-Cell Lymphomas*. Lucioni et al. *Cancers* 2023
7. *Brentuximab in the Treatment of C30+ EATL*. Khalaf et al. *JNCCN* 2013
8. *MEITL: Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma comprises morphologic and genomic heterogeneity impacting outcome*. Veloza et al. *Haematologica* 2023
9. *Multicenter retrospective analysis of the clinicopathologic features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*. Jun et al. *Annals of Hematology* 2019
10. *Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-Cell Lymphoma in Asia Frequently Shows SETD2 Alterations*. Tomita et al. *Cancers* 2020
11. *A phase I/II study of golidocitinib, a selective JAK1 inhibitor, in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma*. Kim et al. *JCO ASCO* 2022
12. *A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas*, Moskowitz et al *Blood* 2021
13. *Aggressive T-cell lymphomas: 2019 updates on diagnosis, risk stratification, and management*. Zain J. *AJH* 2019
14. *Y. Song, et al. Phase I dose escalation and expansion study of golidocitinib, a highly selective JAK1 inhibitor, in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas, Annals of Oncology, Volume 34, Issue 11, 2023, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.013>*

LNH T Type TFH/LAI, ALCL et NOS

GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION : DES ENTITÉS MULTIPLES

Distribution of T-NHL by histological subtypes



10-15% de LNH (30% en Asie)

PRÉSENTATION CLINIQUE ET SIGNATURE GÉNIQUE

PTCL - NOS

- SAM fréquent au diagnostic
- Sous-types moléculaires avec pronostic péjoratif selon l'expression génique
 - PTCL-TBX21 5-year OS (38%)
 - PTCL-GATA3 5-year OS (19%)
- Classification OMS 2022
- Nouvelle entité : primary nodal EBV+ Lymphoma (avant inclus dans le PTCL-NOS)

Lymphome Ganglionnaire Type TFH

- Lymphome T angioimmunoblastique (LAI)
 - Patients âgés
 - Hépatosplénomégalie, atteinte cutanée et médullaire
 - Symptômes B importants malgré la faible masse tumorale, arthralgies, oedèmes
 - 75% EBV+
 - OS à 5 ans 33%
- Lymphome T helper folliculaire
- Lymphome T helper avec phénotype folliculaire, NOS
- Mutations récurrentes
 - TET2 (50%–90%)
 - DNMT3A (20–55%)
 - IDH2 (20%–55%), RHOAGly17Val (70%), MLL2, KMT2A, KDM6A, CREBBP et EP300

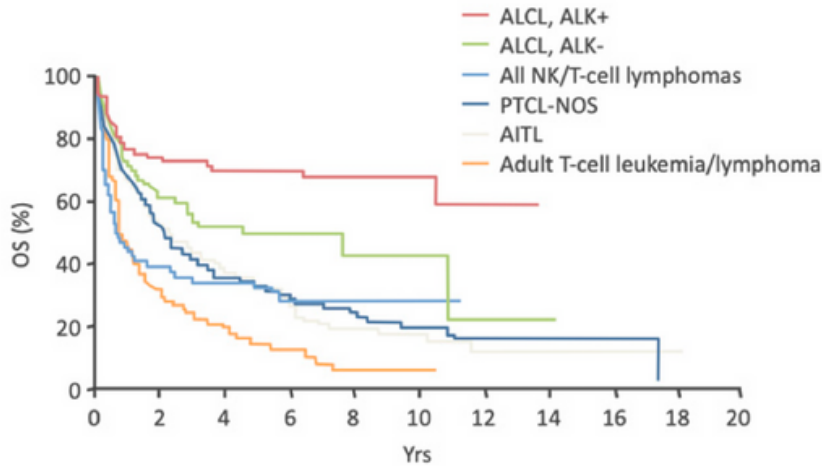
Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules ALK +

- Age moyen au diagnostic : 30-40 ans
- Plus fréquent chez les hommes
- 75% symptômes B et stade III-IV
- Atteinte extra ganglionnaire fréquente

Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules ALK -

- Systémique
 - Age moyenne au diagnostic 40-55 ans
 - H=F
 - Atteinte extra ganglionnaire moins fréquente
 - Sous-types cytogénétiques avec signification pronostique
 - 10% TP53 (5-year OS 0–17%)
 - 30% DUSP22/IRF4 (pronostic favorable, 5-year OS 40–90%)
- Cutané
- Associé à un implant mammaire (traitement par chirurgie)

PRONOSTIC



SG entre 5-70% à 10 ans selon les entités.

ALCL : anaplastic large cell lymphoma

PTCL-NOS : peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified

AITL : angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Scores Pronostiques

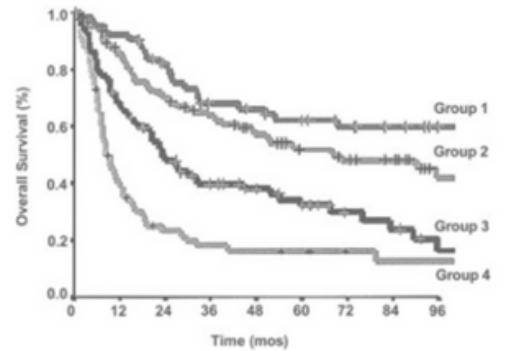
PROGNOSTIC INDEX FOR PTCL-U (PIT)^b

RISK FACTORS:

- Age >60 years
- Serum LDH > normal
- ECOG Performance Status 2-4
- Bone marrow involvement

RISK GROUPS:

- Group 1 0
- Group 2 1
- Group 3 2
- Group 4 3 or 4



Gallami et al. Blood 2004

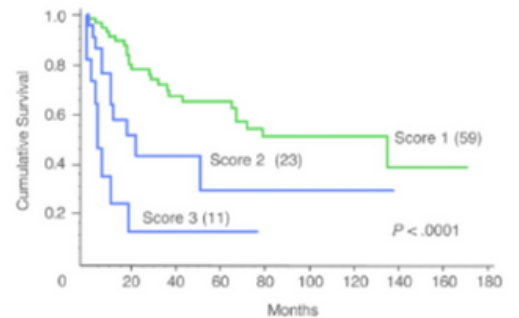
PROGNOSTIC INDEX FOR PTCL-U (modified-PIT)^c

RISK FACTORS:

- Age >60 years
- Serum LDH > normal
- ECOG Performance Status 2-4
- Ki-67 ≥80%

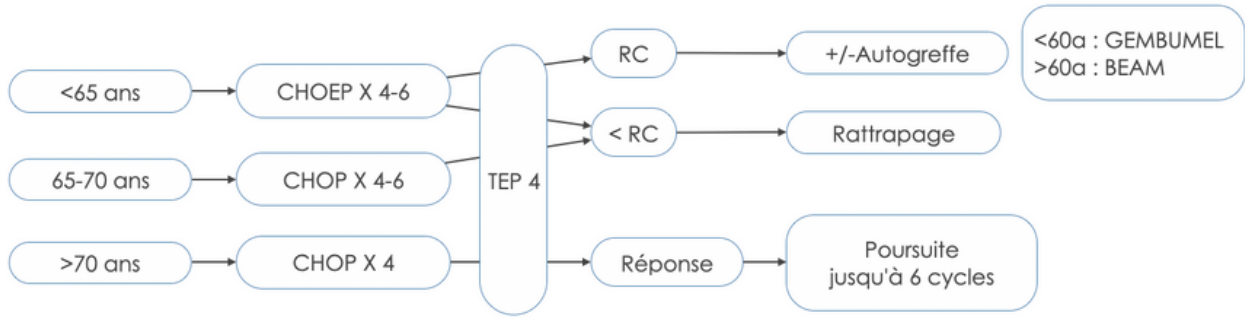
RISK GROUPS:

- Group 1 0 or 1
- Group 2 2
- Group 3 3 or 4



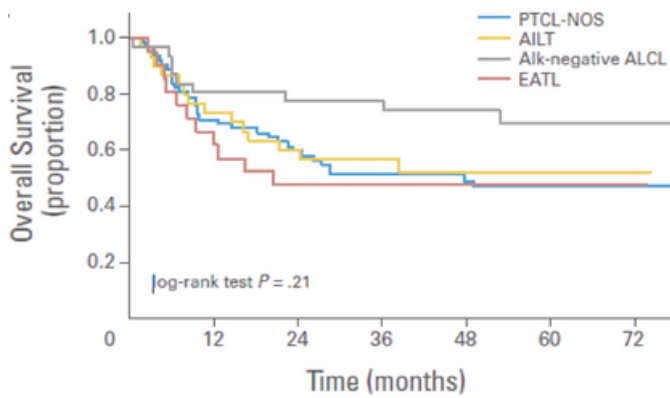
Went et al. JCO 2006

ALGORITHME THERAPEUTIQUE LNH T TFH/NOS : 1ÈRE LIGNE



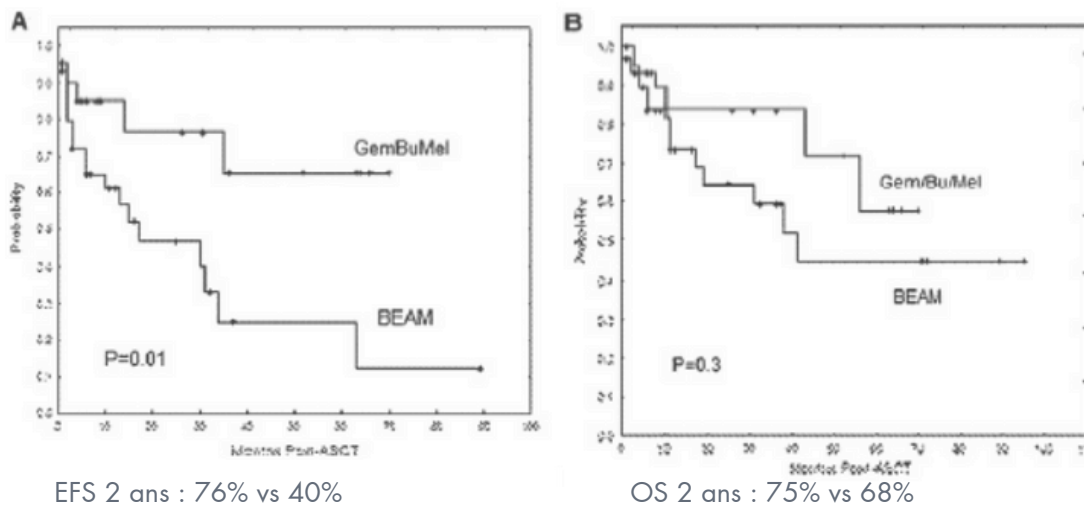
LNH T NOS 1ère Ligne : Place de l'Intensification Thérapeutique et Autogreffe

- Quel régime intensif ?
 - BEAM (D'Amore.F et al. J Clin Onc 2012)

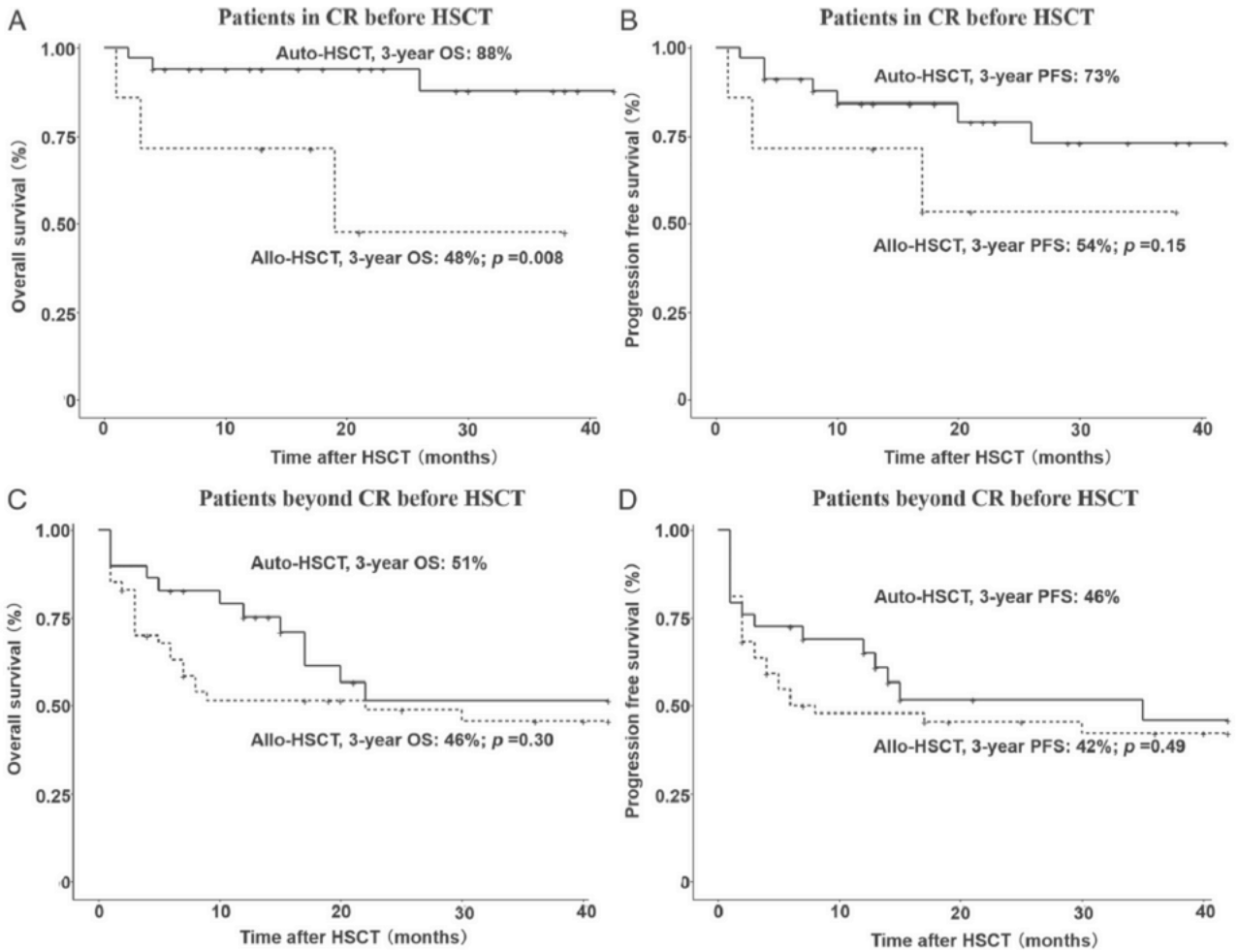


Avantage pour les lymphomes T ALK - : SSP 70% à 5 ans

- GEMBUMEL (Nieto, Biol Blood Marrow Transplant 2012)

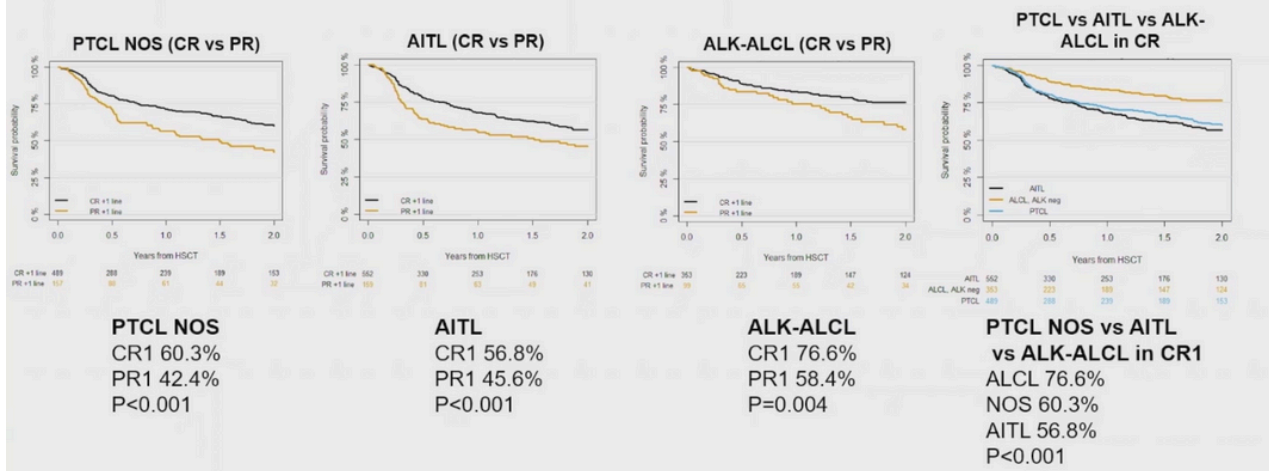


- Dans quelle situation ? Intérêt de la réponse pré intensification.

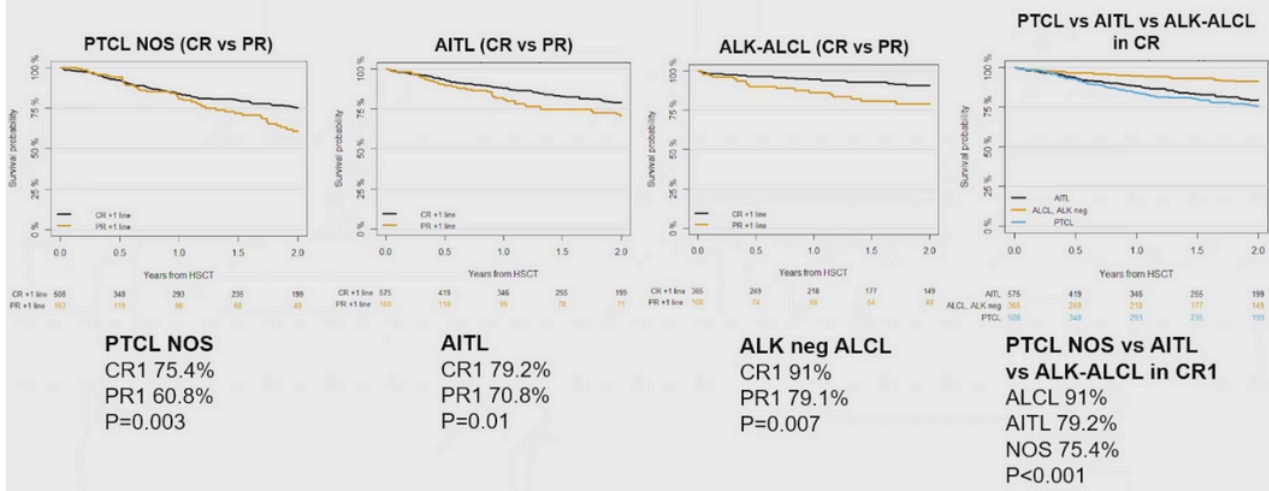


Autogreffe : SSP 73% en RC vs 46% en RP à 3 ans, SG 88% en RC vs 51% en RP à 3 ans
 Zhen-Yang Gu CMJ 2021

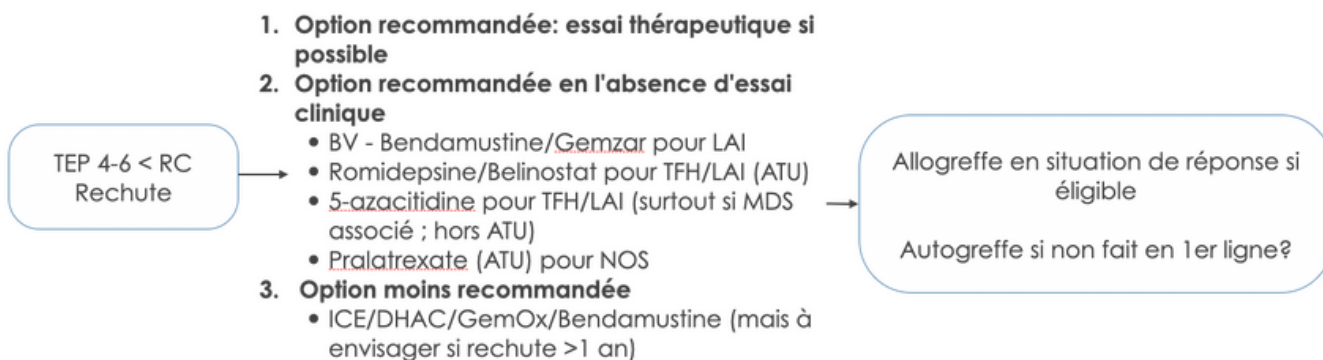
2-year PFS of major entities with CR/PR prior to upfront auto-SCT (n=1803)



2-year OS of major entities with CR/PR prior to upfront auto-SCT



ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE LNH T TFH/NOS EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE : 2ÈME LIGNE



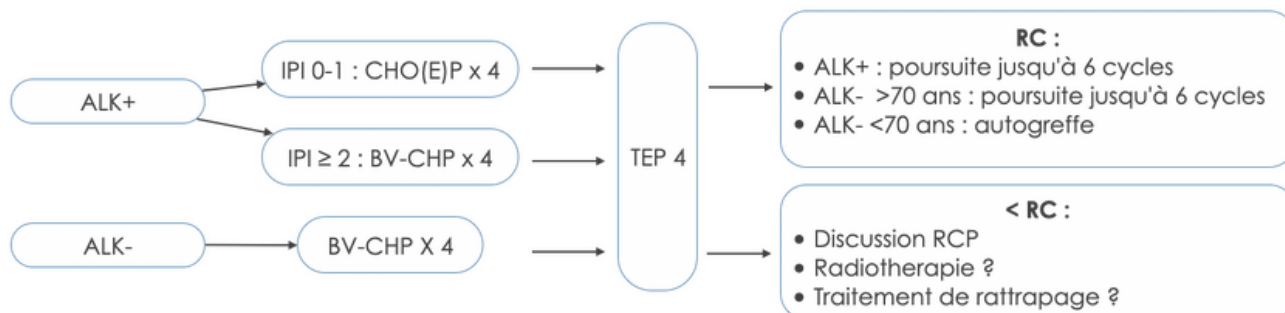
PS : si pas de consolidation possible, envisager les soins palliatifs associés.

ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE LNH T NOS/LAIT : ≥ 3ÈME LIGNE (RCP RÉGIONALE!)

Selon Lignes Précédentes et le Sous-Type Histologique

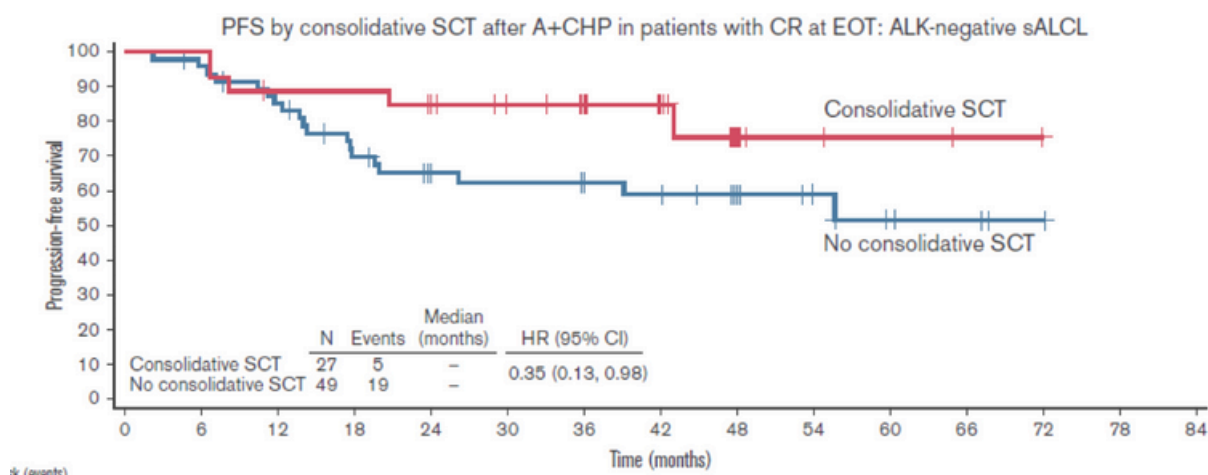
1. Essai thérapeutique recommandé si possible
2. Si pas d'essai clinique possible
 - HDACi pour les TFH/LAI (Coiffier et al JCO. 2012/O'Connor et al. JCO 2015)
 - AITL ORR 46%, CR18% à peu près identique avec les 2 molécules
 - Azacitidine pour les TFH/LAI (Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2022)
 - Pralatrexate (Autorisation d'Accès Compassionnel) (O'Connor et al. J Clin Oncol. 2011)
 - Tous les sous-types : ORR29% CR11% (LAGC ORR 35% et NOS 32%)
 - Place des combinaisons (Azacitidine, Revlimid, Romidepsine, Pi3Kinase) ?
3. Allogreffe à envisager ou soins palliatifs selon situation

ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE LNH T ANAPLASIQUE À GRANDES CELLULES : 1ÈRE LIGNE



PS : les rares cas de lymphomes type NOS/TFL/LAGC de stade localisé semblent bénéficier d'une radiothérapie de consolidation, même après 3-4 cycles de chimiothérapie (vs 6).

LNH T Anaplasique ALK- : 1ère Ligne



Traitement LNH T Anaplasique 2ème Ligne

- Si ALK+
 - Si rechute >1 an : BV monothérapie (+/- chimiothérapie type ICE, GVD, Bendamustine; DHAC) et intensification autogreffe à envisager selon le délai de rechute (autogreffe nécessaire si rechute très tardive?)
 - Si réfractaire ou rechute <1 an : essai thérapeutique recommandé ou inhibiteur d'ALK (BRIGATINIB) ou Pralatrexate (ATU) ou chimiothérapie + intensification et autogreffe
- Si ALK-
 - Si rechute >1 an : BV-chimiothérapie et autogreffe ou allogreffe à envisager selon le délai de rechute et situation
 - Si rechute <1 an : essai thérapeutique recommandé ou chimiothérapie ou Pralatrexate (ATU/e-Saturn) et allogreffe si possible

Traitement LNH T Anaplasique > 2ème Ligne = RCP

- Essai thérapeutique recommandé dans tous les cas
- Si ALK+ : discussion BV+/-chimiothérapie ou inhibiteurs d'ALK (BRIGATINIB) et discussion consolidation (allogreffe)
- Si ALK- : discussion chimiothérapie +/-BV ou Pralatrexate et allogreffe de consolidation
- Si pas d'allogreffe possible ou rechutes multiples, envisager les soins palliatifs

NB : Il n'y a pas de bénéfice de survie à réaliser des examens d'imagerie de routine pour la surveillance une fois la RC obtenue (surveillance clinique et biologique)

RÉFÉRENCES

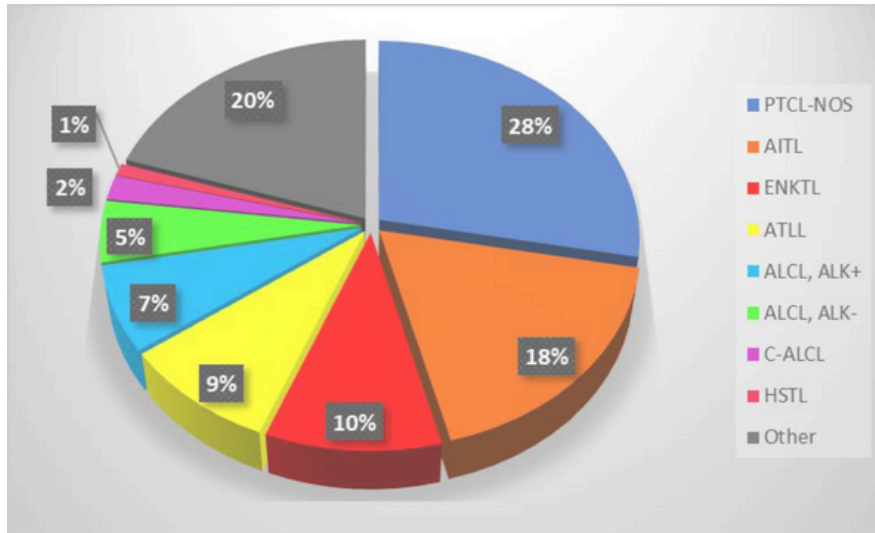
- Owen A. O'Connor, Helen Ma, Jason Yong Sheng Chan, Seok Jin Kim, Sang Eun Yoon, Won Seog Kim, Peripheral T-cell lymphoma: From biology to practice to the future, *Cancer Treatment Reviews*, Volume 129, 2024, 102793, ISSN 0305-7372, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102793>
- Ong SY, Zain JM. Aggressive T-cell lymphomas: 2024: Updates on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024 Mar;99(3):439-456. doi: 10.1002/ajh.27165. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38304959
- Dennis D. Weisenburger, Kerry J. Savage, Nancy Lee Harris, Randy D. Gascoyne, Elaine S. Jaffe, Kenneth A. MacLennan, Thomas Rüdiger, Stefano Pileri, Shigeo Nakamura, Bharat Nathwani, Elias Campo, Francoise Berger, Bertrand Coiffier, Won-Seog Kim, Harald Holte, Massimo Federico, Wing Y. Au, Kensei Tobinai, James O. Armitage, Julie M. Vose, for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project; Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011; 117 (12): 3402-3408. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-310342>
- Massimo Federico et al., Clinicopathologic Characteristics of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Analysis of the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *JCO* 31, 240-246(2013). DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3647](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3647)
- International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *JCO* 26, 4124-4130(2008). DOI: [10.1200/JCO.2008.16.4558](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4558)
- Francesco d'Amore et al., Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. *JCO* 30, 3093-3099(2012). DOI: [10.1200/JCO.2011.40.2719](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.2719)
- Yago Nieto, et al. High-Dose Infusional Gemcitabine Combined with Busulfan and Melphalan with Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphoid Malignancies, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012, ISSN 1083-8791, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.05.011>
- Gu ZY, et al. A multicenter retrospective study on the real-world outcomes of autologous vs. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma in China. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Jun 16;134(13):1584-1592. doi: 10.1097/CM9.0000000000001575. PMID: 34133361; PMCID: PMC8280077
- Evgenii Shumilov et al. Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Major T-Cell Lymphoma Entities: An Analysis of the EBMT Lymphoma Working Party. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 464. doi: <https://doi.org/10.1182/>
- Yoon SE, Cho J, Kim YJ, Kim SJ, Kim WS. Real-World Efficacy of 5-Azacytidine as Salvage Chemotherapy for Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Nov;22(11):e972-e980. doi: 10.1016/j.clml.2022.07.009. Epub 2022 Jul 17. PMID: 35995702
- François Lemonnier, Jehan Dupuis, Pierre Sujobert, Olivier Tournillhac, Morgane Cheminant, Clémentine Sarkozy, Laura Pelletier, Ambroise Marçais, Cyrielle Robe, Virginie Fataccioli, Corinne Haioun, Olivier Hermine, Philippe Gaulard, Richard Delarue; Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2018; 132 (21): 2305-2309. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-840538>
- DAMAJ, Gandhi, AUBRAIS, Raphaëlle, BOUABDALLAH, Krime, et al. Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA. *Blood Advances*, 2022
- Bertrand Coiffier et al., Results From a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma After Prior Systemic Therapy. *JCO* 30, 631-636(2012). DOI: [10.1200/JCO.2011.37.4223](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4223)
- O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, Lechowicz MJ, Savage KJ, Shustov AR, Gisselbrecht C, Jacobsen E, Zinzani PL, Furman R, Goy A, Haioun C, Crump M, Zain JM, Hsi E, Boyd A, Horwitz S. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1182-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9024. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21245435; PMCID: PMC3083873
- uan Esteban Garcia-Robledo et al. Clinical Features, Therapy Patterns and Survival Outcomes of Limited-Stage Peripheral T-Cell Lymphomas: A Cross-Continental Study, *Blood*, Volume 144, Supplement 1, 2024, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2024-205881>
- Kerry J. Savage, Steven M. Horwitz, Ranjana Advani, Jacob Haaber Christensen, Eva Domingo-Domenech, Giuseppe Rossi, Franck Morschhauser, Onder Alpdogan, Cheolwon Suh, Kensei Tobinai, Andrei Shustov, Marek Trnny, Sam Yuen, Pier Luigi Zinzani, Lorenz Trümper, Tim Illidge, Owen A. O'Connor, Barbara Pro, Harry Miao, Veronica Bunn, Keenan Fenton, Michelle Fanale, Markus Puhlmann, Swaminathan Iyer; Role of stem cell transplant in CD30+ PTCL following frontline brentuximab vedotin plus CHP or CHOP in ECHELON-2. *Blood Adv* 2022; 6 (19): 5550-5555. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003971>
- Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (18): 2190-2196.
- Veleanu L, Lamant L, Sibon D; Therapeutic Strategy Project for Adult ALK+ ALCL. Brigatinib in ALK-Positive ALCL after Failure of Brentuximab Vedotin. *N Engl J Med*. 2024 Jun 13;390(22):2129-2130. doi: 10.1056/NEJMc2402419. PMID: 38865667

LNH T Type NK/T ET PANNICULITE

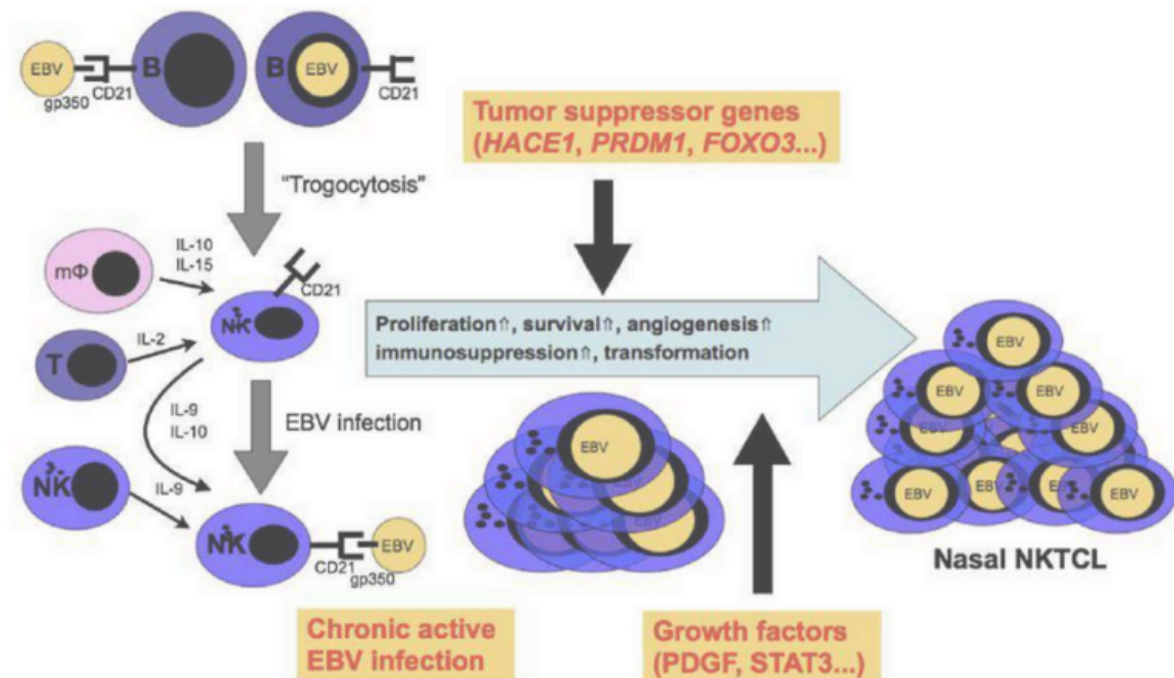
LNH NK/T

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

- Europe : 0,4% des LNH (30 à 50 cas par an en France)
- Prédominance chez les patients asiatiques et sud américains



- EBV sur EBER 100%
- Différents voies de signalisation : lignes thérapeutiques



Virémie EBV Plasmatique :

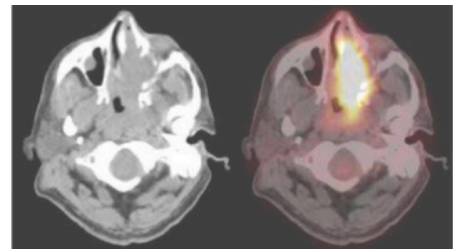
- Évaluer la réponse au traitement
- Pronostique

Sanjay de Mel¹, Suron Swae-Shan Hue^{2,3}, Anand D. Iyasekharan^{1,4}, Wee-Ian Chng^{1,4*}, and Sook-Rian Nn^{2,4,5*}



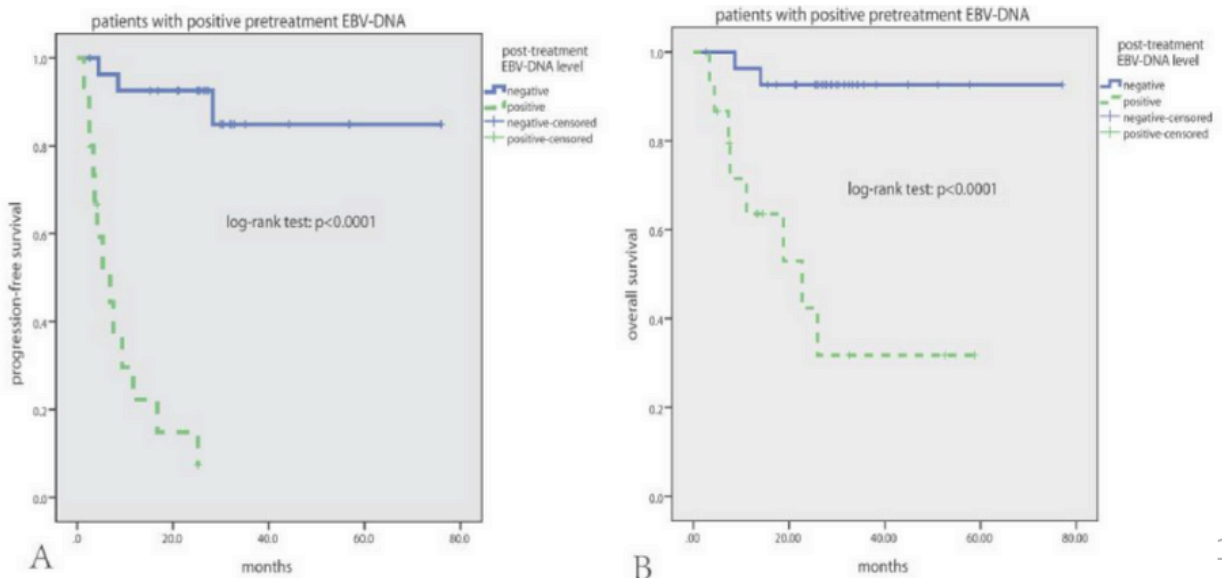
PRÉSENTATION CLINIQUE : LOCALISÉE/DISSÉMINÉE

- Atteinte fréquente des fosses nasales et des voies aéro-digestives supérieures 80% (forme nasale)
- Atteintes extra-ORL chez 20% des patients sans atteinte ORL (forme extra-nasale) avec atteinte cutanée, testiculaire, gastro-intestinale, médullaire (leucémie NK) de pronostic plus péjoratif. Signes B++.



PRONOSTIC

- Selon EBV : si positif sur plasma post traitement avec L-Asparaginase = augmentation du risque de rechute



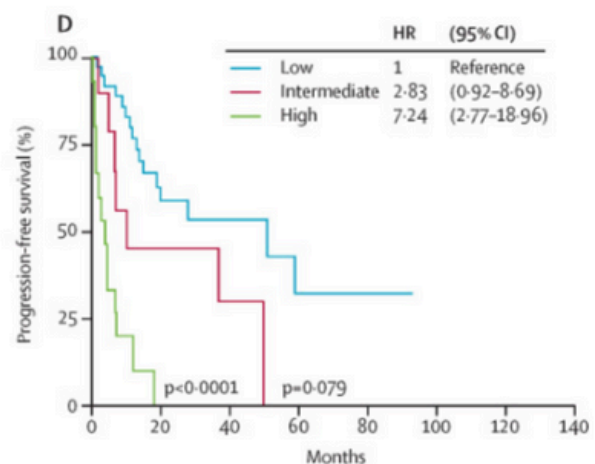
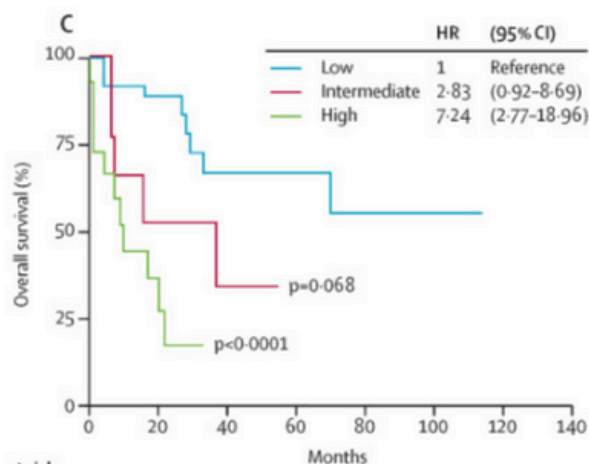
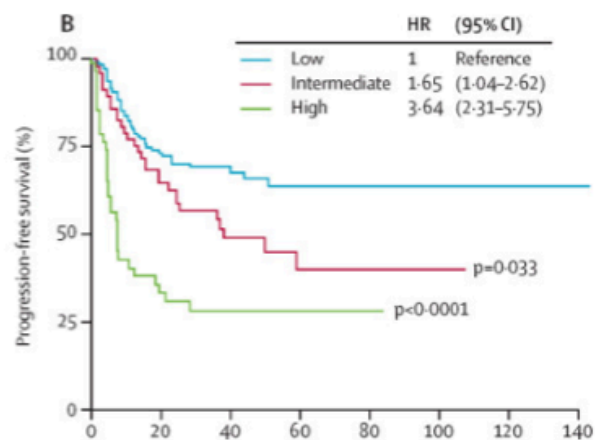
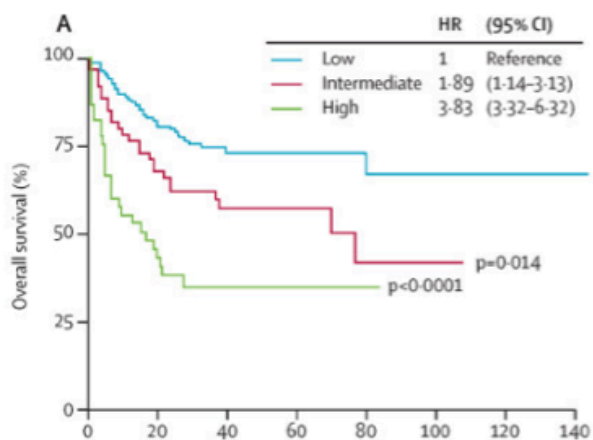
- Index Pronostiques PINK et PINK-E

Index Pronostiques des Lymphomas NK/T		
	PINK	PINK-E
Age	> 60 ans	> 60 ans
Stade Ann Arbor	> 2	> 2
Type d'ENKTL	Extra-nasal	Extra-nasal
Envahissement Ganglionnaire	Distal	Distal
EBV (ADN)	-	Présent

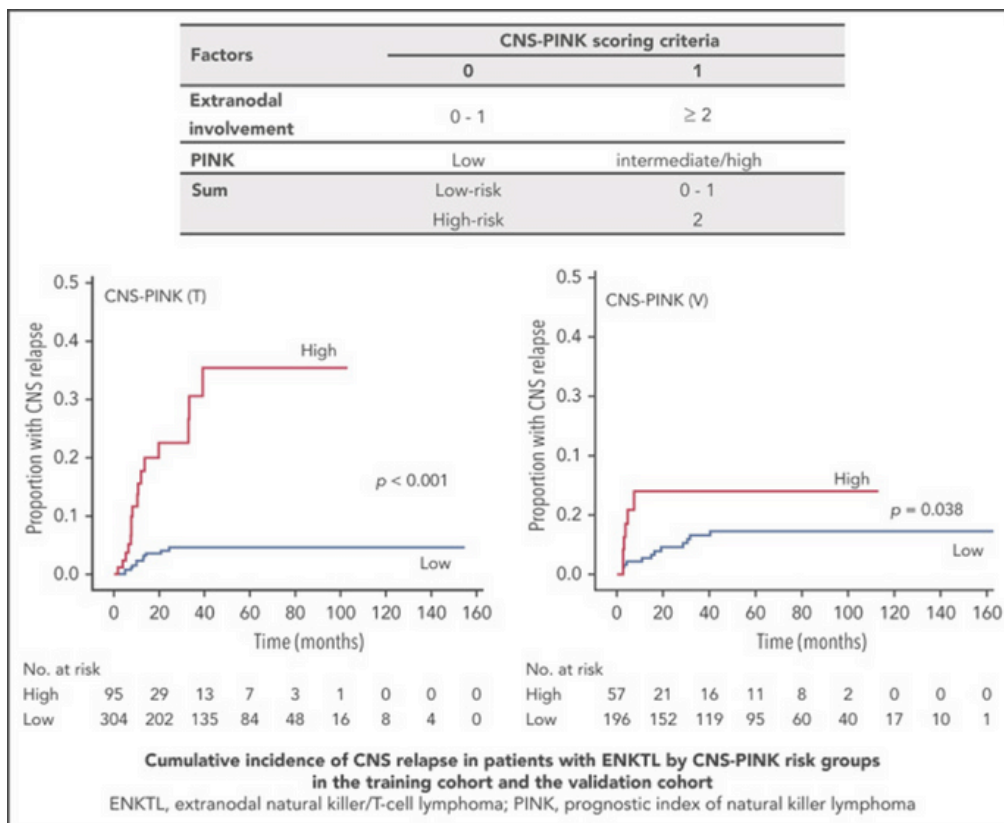
Tableau 7: Index Pronostiques des lymphomes NK/T (PINK et PINK-E)
 Abréviations: PINK, Index Pronostique des lymphomes NK/T; PINK-E, Index Pronostique des lymphomes NK/T avec l'EBV
 D'après Kim, Lancet Oncol 2016

PINK			PINK-E		
Nombre de facteurs	Risque	Survie à 3 ans	Nombre de facteurs	Risque	Survie à 3 ans
0	Faible	81 %	0-1	Faible	81 %
1	Intermédiaire	62 %	2	Intermédiaire	55 %
≥ 2	Haut	25 %	≥ 3	Haut	28 %

Tableau 8: Survies selon les Index Pronostiques des lymphomes NK/T (PINK et PINK-E)
 D'après Kim, Lancet Oncol 2016



- Index Pronostique CNS - PINK
 - 0/1 facteur (75% pts) : 4% risque de rechute SNC dans les 2 ans
 - 2 : 22.8% risque de rechute

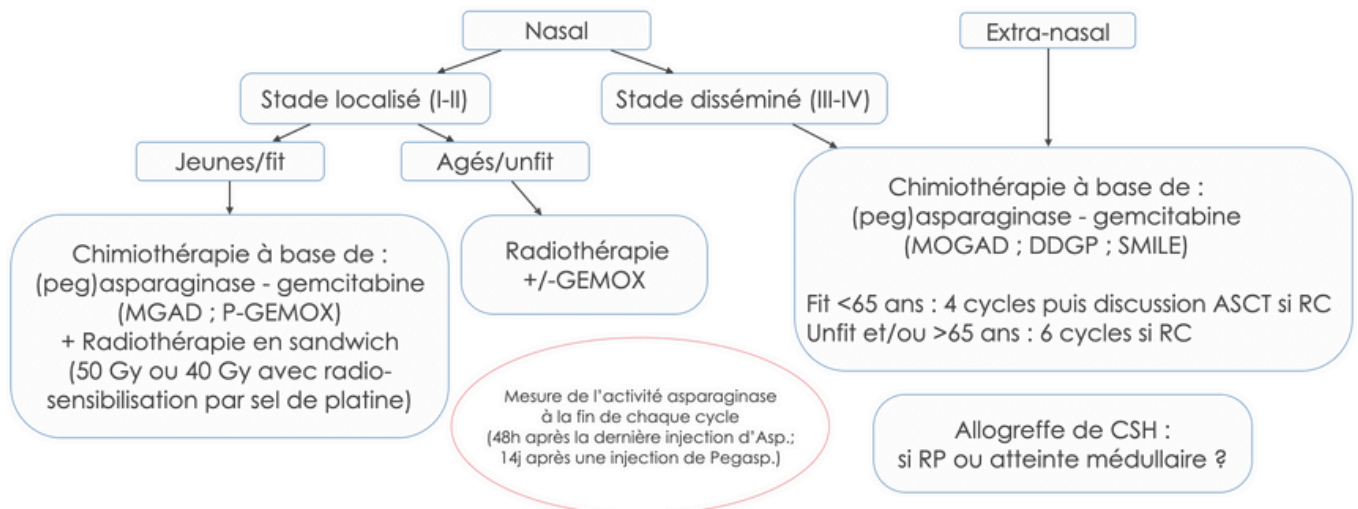


Hiera Kim, Blood 2020

- Selon Traitements

	Protocole	Réponse	SSP	SG	Référence
Localisé I/II	MGAD + RT sandwich	RC : 91%	2 ans : 71% 5 ans : 53%	2 ans : 80% 5 ans : 73%	Chaubard S. et al. BJH 2023
	PGEMOX + RT	RC : 82%	3 ans : 75%	3 ans : 85%	Zhang Y. et al. AJH 2021
	SMILE + RT	RC : 87,5%	47 mois 5 ans : 46,8%	50 mois 5 ans : 49,6%	Ghione P, et al. Leuk Lymphoma 2020
Disséminé III/IV	SMILE	RC : 54%	4 ans : 60%	5 ans : 47%	Yamaguchi M et al. JCO
	DDGP (vs SMILE)	RC : 67,5%	3 ans : 56,6% (41,8%)	5 ans : 74,3% (51,7%)	Wang X. et al. JAMA Oncol 2022

TRAITEMENT : 1ÈRE LIGNE



Evaluation de la réponse : Virémie EBV à chaque cycle + TEP (à C1 si localisé / C3 si disséminé + à la fin du traitement)

Traitement des Stades Localisés

- Si régime MGAD
 - PINK et PINK-E favorable: MGAD-RT-MGAD
 - PINK et PINK-E intermédiaire/élevé : MGAD-RT-MGAD x 3 cycles
- Si régime P-GemOx
 - PINK et PINK-E favorable: 4 cycles puis RT
 - PINK et PINK-E intermédiaire/élevé : 6 cycles si possible puis RT

Définition de la Rémission Complète RC

- Atteinte fréquente des fosses nasales et des voies aéro-TEP avec score de Deauville <4 et ADN EBV sanguin indétectable sur plasma

Place de l'Intensification et Autogreffe de CSH en 1ère Ligne

- Place controversée et bénéfique incertain dans les formes nasales mais études variées et rétrospectives en 1ère ligne dans les formes avancées
- Recommandé chez
 - Patients de stade avancé Haut Risque
 - Formes non nasales (peu importe le stade)
 - Chez patients fit en RC <65-70 ans pouvant supporter un traitement à base de Busulfan
 - Patients en RC TEP mais ADN-EBV+ sur plasma ?
- Conditionnement plutôt à base de busulfan et/ou radiothérapie (BEAM sous-optimal) : GemBuMel si possible ; TBM

Place de l'Allogreffe de CSH

- Indication : patients réfractaires <70-75 ans, fit et en Réponse Partielle en fin de traitement peu importe le stade (après rattrapage)
- Leucémies NK dès la première ligne

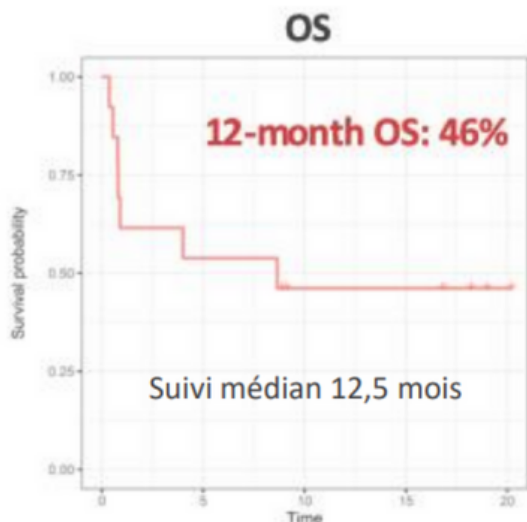
Yhim HY et al. Biol Blood Marrow Transplant 2015 ; Jeong SH et al. Biol Blood Marrow Transplant 2018

TRAITEMENT : 2ÈME LIGNE ET PLUS

Pronostic Mauvais : mPFS <6 mois ; mOS <<1 an

Induction

- Si patient fit (sinon soins palliatifs)
- Option recommandée : essai thérapeutique
- Option recommandée hors essai : Pembrolizumab/Nivolumab +/- chimiothérapie (GemOx/ICE)



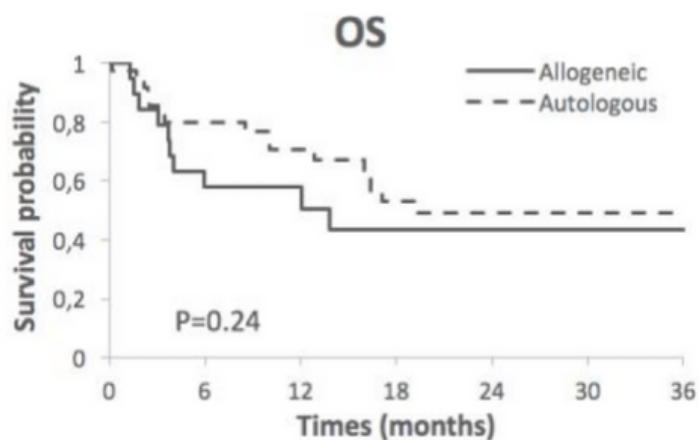
ACSE : Courone et al. *Annals of Oncology* 2017 (pembrolizumab monothérapie)

Consolidation

- Allogreffe vs autogreffe : selon âge, contexte et éligibilité
- Données incertaines
- Si rechute >1 an et non autogreffé : autogreffe en RC (GemBuMel ; TBM)
- Si réfractaire, rechute post autogreffe ou rechute <1 an : allogreffe
- Allogreffe RIC à base de Busulfan avec TBI ?

3ème Ligne

- Si patient fit sinon soins palliatifs
- Essais thérapeutiques
- Hors essai : soins palliatifs et HDACi ?



RÉFÉRENCES

1. Tse, E., Zhao, W.L., Xiong, J. et al. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* 15, 74 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01293-5>
2. Hyera Kim, et al; Prediction and prevention of central nervous system relapse in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Blood* 2020; 136 (22): 2548–2556. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005026>
3. Wang L, Wang H, Wang JH, Xia ZJ, Lu Y, Huang HQ, Jiang WQ, Zhang YJ. Post-treatment plasma EBV-DNA positivity predicts early relapse and poor prognosis for patients with extranodal NK/T cell lymphoma in the era of asparaginase. *Oncotarget*. 2015 Oct 6;6(30):30317-26. doi: 10.18632/oncotarget.4505. PMID: 26210287; PMCID: PMC4745801
4. Chaubard S, Marouf A, Lavergne D, Lemonnier F, Rossignol J, Clavert A, et al. Efficacy of a short sandwich protocol, methotrexate, gemcitabine, L-asparaginase and dexamethasone chemotherapy combined with radiotherapy, in localised newly diagnosed NK/T-cell lymphoma: A French retrospective study. *Br J Haematol*. 2023; 201(4): 673–681. <https://doi.org/10.1111/bjh.18689>
5. Wei, W., Wu, P., Li, L., & Zhang, Z. hui. (2016). Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematology*, 22(6), 320–329 <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1264163>
6. Hui-qiang Huang, et al. Clinical Outcome of an Multicentre, Randomized, Phase II Clinical Trial for Patients with Extranodal NK/T Cell Lymphoma Treated By P-Gemox or Aspametdex, *Blood*, 2019, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123478>
7. Zhang Y, Ma S, Cai J, et al. Sequential P-GEMOX and radiotherapy for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A multicenter study. *Am J Hematol*. 2021; 96(11): 1481-1490. doi:10.1002/ajh.26335
8. Ghione, P., Qi, S., Imber, B. S., Seshan, V., Moskowitz, A., Galasso, N. Horwitz, S. (2020). Modified SMILE (mSMILE) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for extranodal NK-T lymphoma nasal type in a single-center population. *Leukemia & Lymphoma*, 61(14), 3331–3341. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1811864>
9. Motoko Yamaguchi et al., Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. *JCO* 29, 4410-4416(2011). DOI:10.1200/JCO.2011.35.6287
10. Wang X, Zhang L, Liu X, et al. Efficacy and Safety of a Pegasparginase-Based Chemotherapy Regimen vs an L-asparaginase-Based Chemotherapy Regimen for Newly Diagnosed Advanced Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(7):1035–1041. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1968
11. Philippe Walter L, Couronné L, Jais J-P, et al. Outcome after hematopoietic stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T-Cell lymphoma, nasal type: A French study from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Am J Hematol*. 2021; 96: 834–845. <https://doi.org/10.1002/ajh.26200>
12. Jaccard, A., Philippe, L., Couronné, L., Benoist, J.-F., and Hermine, O. (2017) NK/T-CELL LYMPHOMA, THE FRENCH EXPERIENCE. *Hematological Oncology*, 35(S2): 126–127. doi: 10.1002/hon.2437_116.
13. Berning, P., Schmitz, N., Ngoya, M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for NK/T-cell lymphoma: an international collaborative analysis. *Leukemia* 37, 1511–1520 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01924-x>
14. Yhim, H. Y., Kim, J. S., Mun, Y. C., Moon, J. H., Chae, Y. S., Park, Y., ... & Yang, D. H. (2015). Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study. Clinical outcomes and prognostic factors of up-front autologous stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21(9), 1597-604.
15. Seong Hyun Jeong, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Natural Killer/T Cell Lymphoid Malignancy: A Multicenter Analysis Comparing Upfront and Salvage Transplantation, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2018, ISSN 1083-8791, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.034>.
16. Yok-Lam Kwong, Thomas S. Y. Chan, Daryl Tan, Seok Jin Kim, Li-Mei Poon, Benjamin Mow, Pek-Lan Khong, Florence Loong, Rex Au-Yeung, Javed Iqbal, Colin Phipps, Eric Tse; PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase. *Blood* 2017; 129 (17): 2437–2442. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-756841>
17. Couronné, L., Chaubard, S., Bruneau, J., Laurent, C., Rossignol, J., Suarez, F., ... & Jaccard, A. (2019). PD-1 blockade in a French series of 13 relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma patients. *Hematol Oncol*, 37, 272-273.
18. Chan, T.S.Y., Li, J., Loong, F. et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. *Ann Hematol* 97, 193–196 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3127-2>

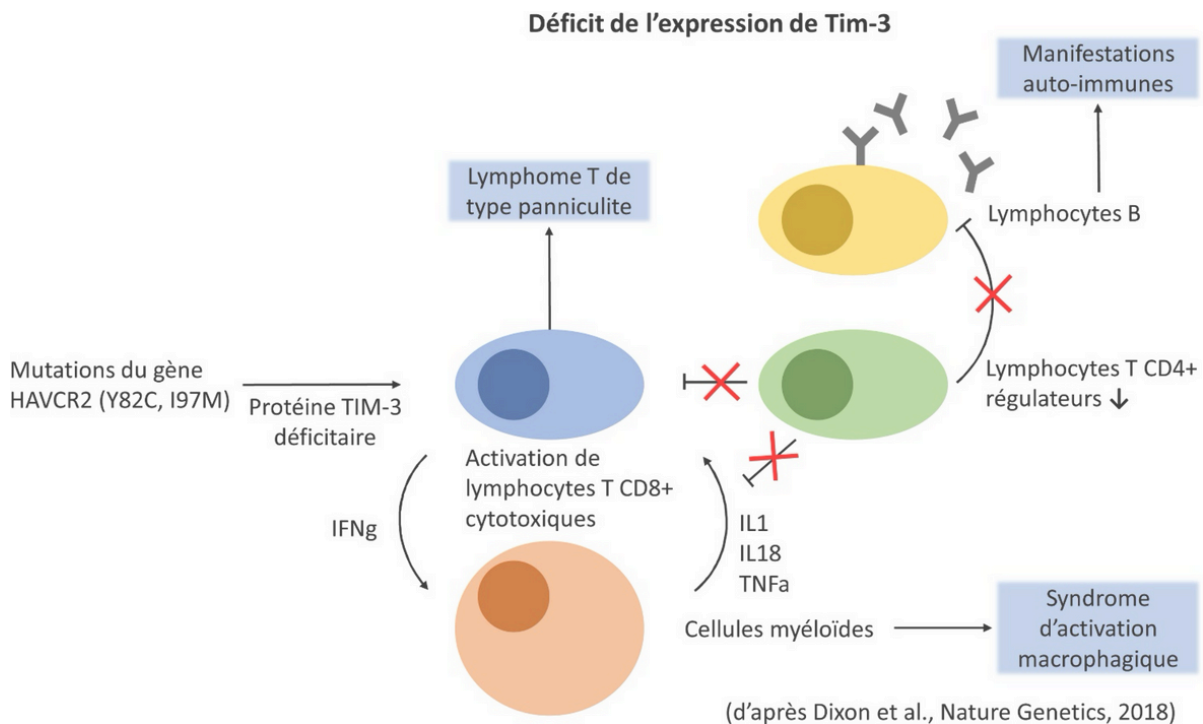
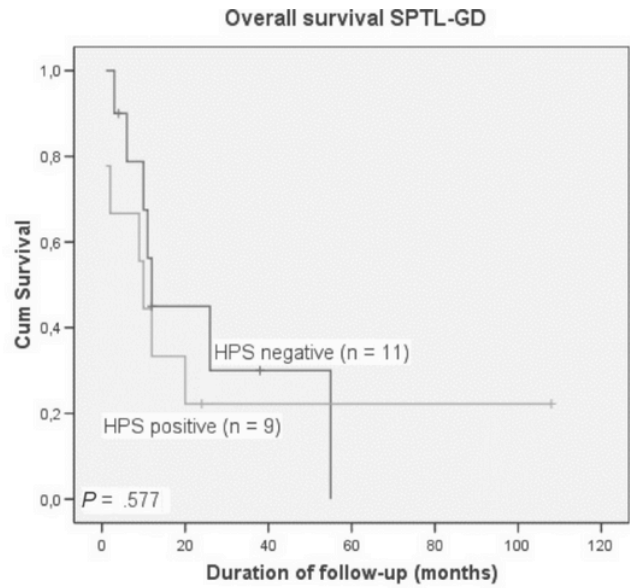
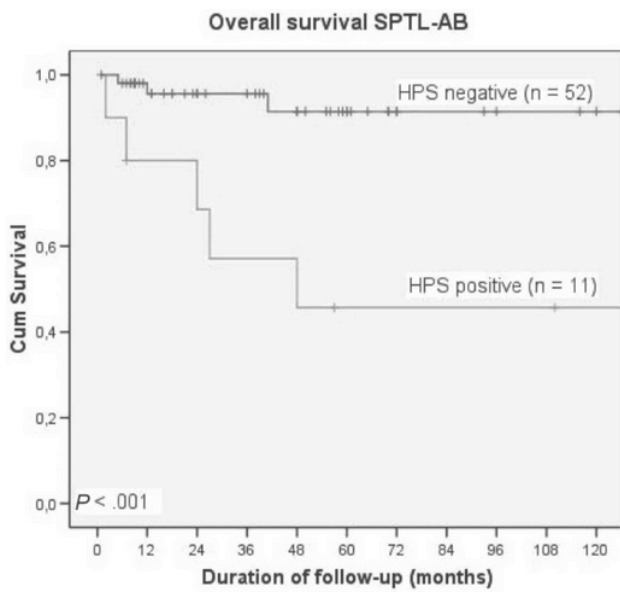
LYMPHOME T SOUS CUTANÉ TYPE PANNICULITE (LTSTP)

EPIDÉMIOLOGIE

- Environ 1/10 000 000 par an en Europe
- Légère prépondérance féminine
- Age médian 40 ans
- Asie

PRONOSTIC

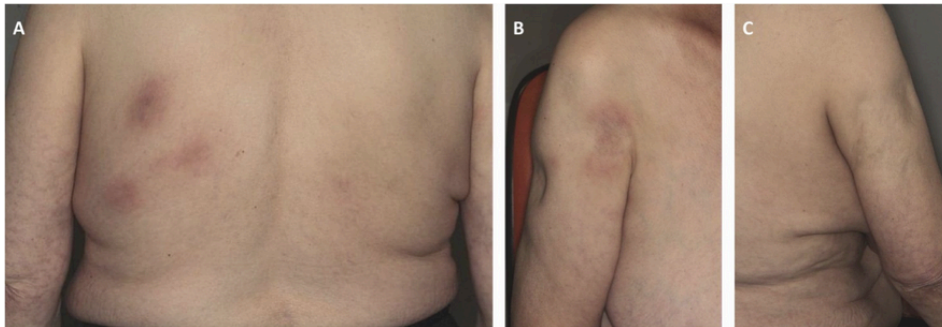
- Expression d'un TCR $\alpha\beta$ = bon pronostic
- \neq TCR $\gamma\delta$ du lymphome T cutané primitif
- Plus grave si syndrome hépato pulmonaire ?



Les mutations germinales perte de fonction d'HAVCR2 (25%) codant la protéine immunorégulatrice TIM-3 entraînent une activation immunitaire incontrôlée aboutissant à une cytotoxicité de lymphocytes T CD8.

PRÉSENTATION CLINIQUE

- Plaques ou nodules sous-cutanés érythémateux, solitaires ou multiples (prolifération de lymphocytes T et de macrophages dans le lobule adipeux sous-cutané), en amas sur les membres ++
- Manifestations systémiques possibles (fièvre, frissons, malaises, perte de poids, hépatosplénomégalie, ulcères des muqueuses et épanchements séreux)
- SAM dans 30 à 40% des cas (mauvais pronostic)
- Auto immunité 2/3 des cas



TRAITEMENT 1ÈRE LIGNE

Immunosuppresseurs plutôt que polychimiothérapie

- Méthotrexate ou ciclosporine (4mg/kg/j) en 1ère intention
- RC 81,2% vs 28,5%
- Durée médiane RC 29,7 mois (0–22 ans)
- Environ 30% de rechute

TRAITEMENTS ULTÉRIEURS

- Inhibiteurs de JAK1/2 (ruxolitinib) chez les patients porteurs de mutations du gène HAVCR2
- Place de l'allogreffe ? (a priori pas de place pour autogreffe)

RÉFÉRENCES

1. Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, et al. Epidemiology of Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Systematic Review 39 D. Michonneau, M. Bagot, M. Beylot-Barry et al. and Meta-Analysis of 16,953 Patients. *Cancers* 2020;12
2. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111:838–45
3. Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang D-A, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. *Nat Genet* 2018;50:1650–7
4. Sonigo G, Battistella M, Beylot-Barry M, et al. HAVCR2 mutations are associated with severe hemophagocytic syndrome in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Blood* 2020, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019003811>
5. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N, et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy. *Acta Derm Venereol* 2017;97:358–64
6. Polprasert C, Takeuchi Y, Kakiuchi N, et al. Frequent germline mutations of HAVCR2 in sporadic subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Blood Adv* 2019;3:588–95
7. Lévy R, Fusaro M, Guerin F, et al. Efficacy of ruxolitinib in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv* 2020;4:1383–7
8. Alsomali, Dunya Yunusa; Bakshi, Nasira; Kharfan-Dabaja, Mohamedb; El Fakih, Riada, *; Aljurf, Mahmouda. Diagnosis and Treatment of Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: A Systematic Literature Review. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 16(2):p 110-116, Apr–Jun 2023. | DOI: 10.1016/j.hemonc.2021.04.001

LNH T HÉPATOSPLÉNIQUES (HSTCL)

GÉNÉRALITÉS

Présentation Clinique

- Cytopénies
- Symptômes B
- Hépatosplénomégalie
- SAM

Caractéristiques	Patients
Âge médian, y	34 (5-68)
H/F ratio	2:1 – 3:1
Symptômes B	50-90
Splénomégalie, %	97-100
Hépatomégalie, %	40-80
Adénopathie, %	0-13
Thrombopénie, %	45-95
Neutropénie, %	36-85
Envahissement médullaire, %	75-90
Syndrome hémophagocytaire, %	20-40
LDH élevée, %	55-62
Enzymes hépatiques anormales, %	38-43

Morphologie et Immunophénotype

- Morphologie
 - Sinusoidal pattern
 - Cellules atypiques, de petite taille pouvant ressembler à des blastes
 - Erythrophagocytose possible
- Phenotype
 - 80% $\gamma\delta$ T-cell ; 20% $\alpha\beta$ T-cells
 - CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD4-/CD8-, CD56+, CD57, TIA+, Perforin-

Anomalies Génomiques

- Anomalies chromosomiques
 - Isochromosome 7q [i(7q)]
 - Trisomie 8
- Mutations géniques
 - JAK/STAT pathway : STAT3 et STAT5
 - Chromatin modifying genes : SETD2, INO80, TET3, et SMARCA2

Epidémiologie

20-57% des HSTCL surviennent dans le contexte d'une immunosuppression chronique ou d'une dérégulation immunitaire.

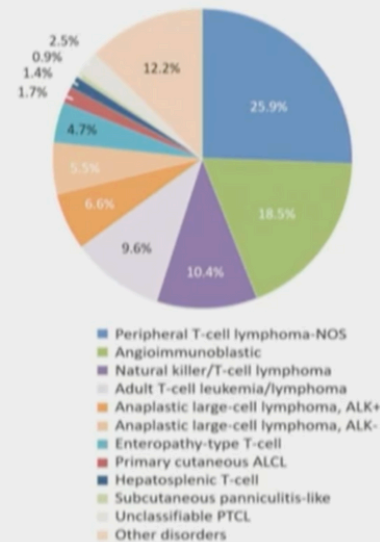
- Maladie de Crohn, PR... sous traitement avec des inhibiteurs de TNF, mercaptopurine, azathioprine
- Transplantation d'organes
Pro et al, Blood, 2020

PTCL

HSTCL: Décrit en 1990*,
apparu dans REAL en 1994
Env. 250 cas rapportés

- NK/T cell lymphoma comprise 10-15% of all NHL diagnosis
- Most common are the “nodal” subtypes
- Rare subtypes
 - Enteropathy-associated TCL
 - Monomorphic Epitheliotropic ITL
 - Hepatosplenic TCL
 - Subcutaneous panniculitis-like TCL
 - Primary Cutaneous $\gamma\delta$ TCL

International T cell Lymphoma Project
N=1314



T cell Project
N=1553

Subtype	N	%
HSTCL	31	2
Enteropathy- type	65	4.2
Subcutaneous panniculitis-like	24	1.5
Gamma-delta	19	1.2

Vose J et al. J Clin Oncol 2008 ; Foss FM et al. AJH 2020

*Farcet et al., 1990

Diagnostic Différentiel

Diagnostic	Age	Symptômes communs	Signes morphologiques	CMF	Génomique
HSTCL	32	Symptômes B, splénomégalie, cytopénie	T atypiques de taille petite à intermédiaire, Infiltrat intra-sinusal	CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD4-/CD8-, CD56+, CD57-, EBV-	i(7q), trisomie 8, STAT3/STAT5B, mutations CMG
$\gamma\delta$ T-LGL	62	Indolent initialement, Neutropénie, anémie splénomégalie +/-	LGL, Infiltrat intra-sinusal	CD3+, CD2+, CD5-/dim, CD7+, CD4-/CD8-, CD56+/-, CD57+, EBV-	Aberrations STAT3/STAT5B
Leucémie à cellules NK	40	Symptômes B, splénomégalie, cytopénie, lymphadénopathie +/-	T atypiques de moyenne à grande taille	Surface CD3-, CD2+, CD5-, CD56+, CD16+, CD57-, EBV+	Del(6q), del(11q)
MEITL	59	Symptômes gastro-intestinaux	Cellules monomorphes de taille moyenne	CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8+, CD56+, CD103+/-, marqueurs cytotoxiques+, EBV-	le gain 8q24 (MYC gène), STAT5B mutation
CAEBV	19	Symptômes B, cytopénie, splénomégalie, lymphadénopathie	T de taille petits à intermédiaire sans atypie	EBV+: T/NK (Asian) ou B (Western); sans anomalies phéno	Mutations somatiques rares de la perforine

CAEBV : chronic active EBV disease

CMG : chromatin-modifying gene

MEITL : monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma

Pro et al, Blood, 2020

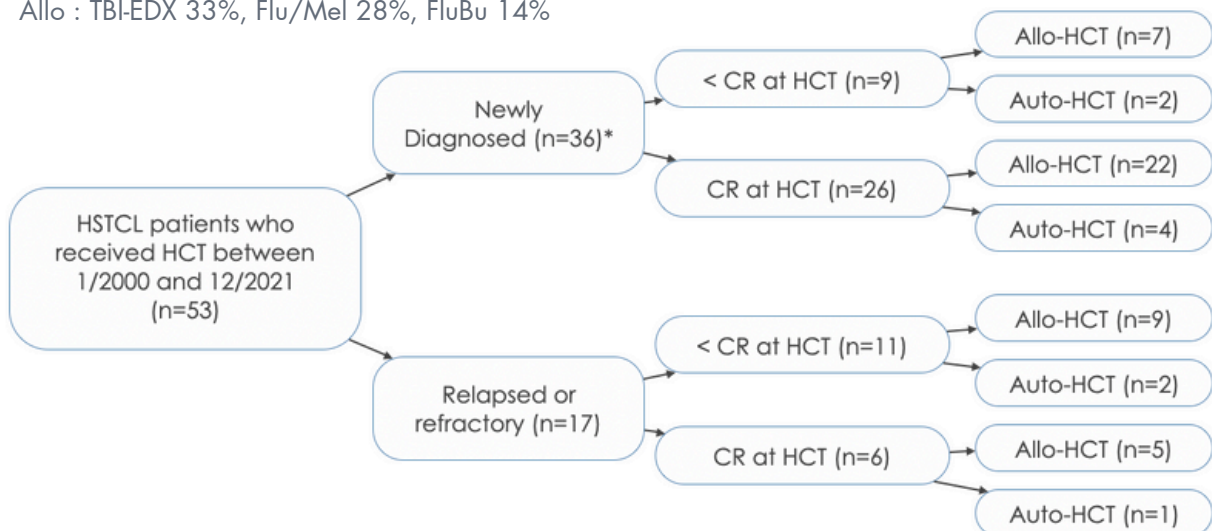
Principes du Traitement

- Induction
- Transplantation en 1ère réponse (allogreffe si possible)

Reference	N	Traitement	Greffe	Reponse	Resultats
<i>Macon et al, 2001</i>	14	None (5), CHOP (2) HDT + auto-SCT (2) Autres chimio intensives (2)	autoSCT (2)	N/A	Médiane de SG : 6 mois 11 décès, dont 8 dans l'année suivant le diagnostic. 2 en rémission à long terme : 1 après SCT, 1 après un régime intensif.
<i>Belhadj et al, 2003</i>	21	CHOP/CHOP-like (19) Platinum/Ara-C (2)	autoSCT (6) alloSCT (2)	CR (11), PR (2) PD (6), PR (2)	Tous les patients sont DCD, sauf 2 traités avec des agents à base de platine + SCT.
<i>Falchook et al, 2009</i>	15	CHOP/CHOP-like (6) HyperCVIDDMTX/Ara-C (4) Autres (4)	autoSCT (5) alloSCT (2)	50% CR	Médiane de la durée de RC : 8 mois. Tous les patients ayant reçu SCT sont en vie et en RC.
<i>Voss et al, 2013</i>	14	CHOP (4) Splénectomie 8/14 ICE/IVAC (8) Pentostatin/2-CDA (2)	autoSCT (4) alloSCT (8)	1 CR, 2 PR, 1 PD 4 CR, 2 PR, 2 PD 2 PD	7 patients restent en vie (médiane de suivi : 65,6 mois). 6 des 7 vivants ont reçu un traitement non-CHOP + SCT.
<i>Rashidi and Cashen, 2015</i>	44	alloSCT, TBI-based 71%	allo (44)	Pre-alloSCT réponse : 41% CR, 43% PR, 16% PD	42% 3-y RFS 56% 3-y OS
<i>Yabe et al, 2016</i>	27	HyperCVAD (15) CHOP-like (9) Other (19) Pentostatin (6) Alemtuzumab (6)	autoSCT (7) alloSCT (5)	CR (4)	Médiane de survie globale : 28,3 mois. SCT est associée à une durée de SSP plus longue, mais pas à une SG. Tous les patients sont DCD.
<i>Foss et al, 2020</i>	31	Nonanthracycline 40% Anthracycline 60%	auto (1) allo (7) : 4 in CR1, 3 in salvage	40% CR	Médiane de survie : 13 mo 3-y OS 40% 3-y PFS 40%

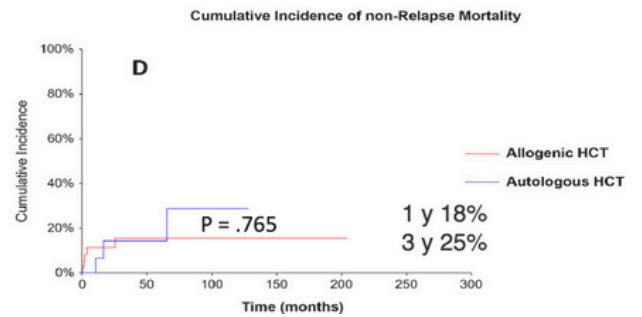
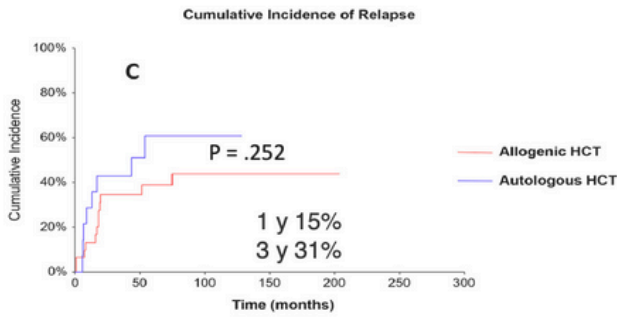
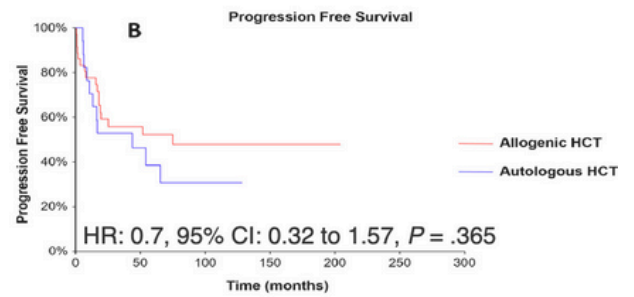
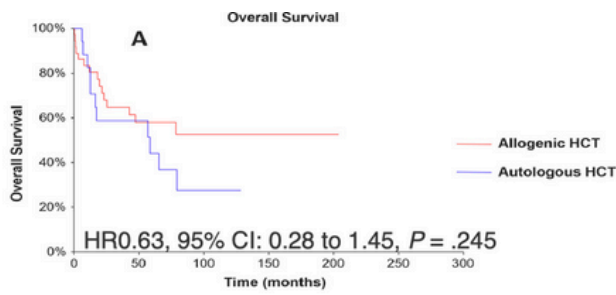
Étude Rétrospective / 12 Centres Américains

- Âge médian 38 (2-64 ans)
- Gamma-delta 89%
- Splénomégalie 90%
- Splénectomie 48% (!)
- Suivi médical 6 ans avec 51% de pts en vie
- CHOP/CHOEP 38%, Hyper-CVAD 21%, ICE 13%, Autres 28%
- Avant greffe : CR 60%, RP 37%, stable 2%, inconnu 1%
- Nombre de lignes précédentes 1 (1-4)
- Auto : BEAM 70%
- Allo : TBI-EDX 33%, Flu/Mel 28%, FluBu 14%



RÉSULTATS

Cohorte Entière : mOS 78,5m, mPFS 54m



Splénectomie – aucun effet sur la SG

RC vs < RC avant greffe

- Meilleure SG dans l'ensemble de la cohorte (p=0.032)
- Autogreffe : 65m vs 7m (p<0.001)
- Allogreffe : NR vs 47m (p=0.17)

Moustafa MA, et al. *Transplantation and Cellular Therapy*. May 2024

Patient Characteristics at transplantation

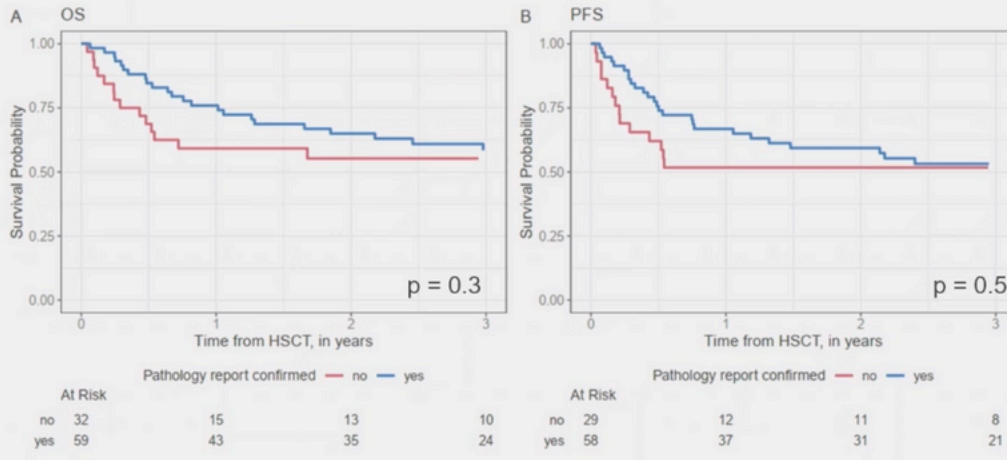
Variable	Total cohort N = 94 (100%)
Status at transplantation	
CR	41 (53%)
PR	7 (9%)
PD	30 (38%)
Missing	16
Donor type	
Matched related	36 (38.3%)
Unrelated	45 (47.8%)
Haploidentical	13 (13.9%)

Variable	Total cohort N = 94 (100%)
Stem cell source	
BM	10 (11%)
PB	78 (83%)
BM + PB	4 (4.3%)
CB	2 (2.1%)
Myeloablative conditioning	
Yes	69 (73%)
No	25 (27%)
TBI-containing regimen	44 (47%)

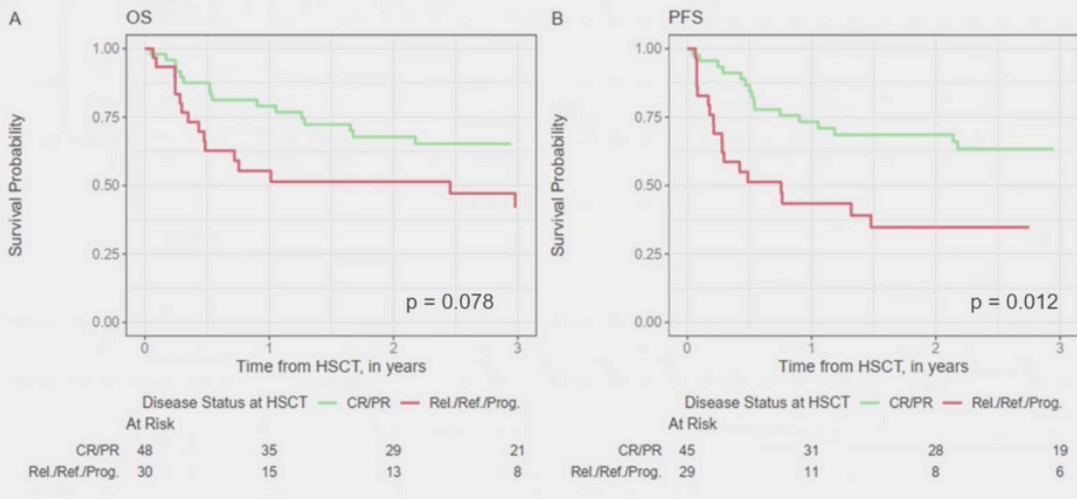
Survival after alloHSCT

Difference between confirmed and non-confirmed cases?

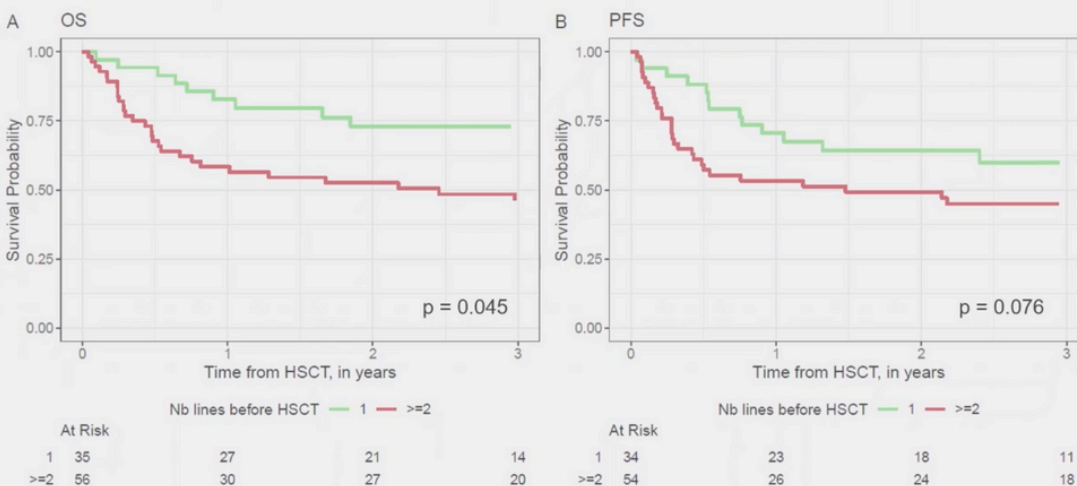
➤ no significant difference



Survival according to Remission Status



Survival by number of prior treatment lines



TRAITEMENT

PROPOSITION EN 1ÈRE LIGNE

Induction

- HyperCVAD/MTX-AraC
- ICE

Splénectomie à envisager si thrombopénie empêchant le début ou poursuite de la chimiothérapie.

Recherche de donneur en début de traitement.

Consolidation

- Intensification et autogreffe si RC mais pas de donneur (GemBuMel si <60 ans et fit sinon BEAM)
- Allogreffe si RP ou RC avec donneur disponible (avec la possibilité de DLI)

PROPOSITION POUR LES PATIENTS R/R

- Essai clinique si possible à prioriser

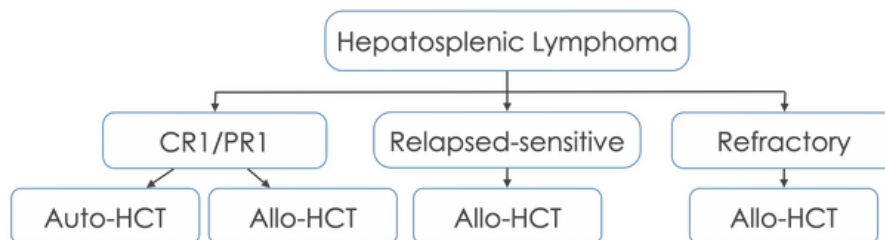
Allogreffe des sujets jeunes en maladie stable voire progressive à considérer! (patients jeunes, faible volume, bon état général, LDH basses).

Rechute Précoce (< 1an) ou Réfractaire

- GCD (Gemcitabine - Carboplatine - Dexamethasone)
- GEM-P (Gemcitabine - Cisplatine - Methylprednisolone)
- ESHAP (Etoposide, HD-Ara-C, Cisplatine et Methylprednisolone)
- BeGeV (Bendamustine - Gemcitabine - Vinorelbine)
- Alemtuzumab +/- Cladribine (mais pas d'accès Alemtuzumab pour cette histologie)
- Pralatrexate +/- Romidepsine (mais pas d'accès Pralatrexate pour cette histologie)

Rechute Tardive

- Possibilité de refaire le même traitement d'induction



RÉFÉRENCES

1. Kharfan et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Nov;23(11):1826-1838
2. Philippo Bagnoli, et al. Bendamustine in Combination with Gemcitabine and Vinorelbine As Salvage Regimen for Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphomas: A Retrospective Single Center Experience. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 1681. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-203287>
3. Moustafa MA, et al. A US Multicenter Collaborative Study on Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation in Hepatosplenic T-Cell Lymphoma. Transplant Cell Ther. 2024 May;30(5):516.e1-516.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2024.02.021. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38431075
4. Rashidi, A., Cashen, A. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. Blood Cancer Journal 5, e318 (2015). <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.43>
5. Yabe, Mariko MD et al. Prognostic Factors of Hepatosplenic T-cell Lymphoma: Clinicopathologic Study of 28 Cases. The American Journal of Surgical Pathology 40(5):p 676-688, May 2016. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000000614
6. Foss FM, Horwitz SM, Civallero M, et al. Incidence and outcomes of rare T cell lymphomas from the T Cell Project: hepatosplenic, enteropathy associated and peripheral gamma delta T cell lymphomas. Am J Hematol. 2020; 95: 151–155. <https://doi.org/10.1002/ajh.25674>
7. Imke E. Karsten, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Retrospective Analysis of the EBMT Lymphoma Working Party. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 399. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-210100>

LNH T Type ATLL

GÉNÉRALITÉS

- Hémopathie T agressive
- Précédée par une période d'infection asymptomatique chronique à HTLV1
- Le plus souvent l'infection à HTLV1 est acquise dans l'enfance
- Prévalence la plus importante au Japon/Continent africain/Caraiïbes/Amérique du Sud
- Médiane d'âge au diagnostic au Japon de 60 à 70 ans, aux USA, Europe, Amérique centrale du Sud de 40 à 55 ans
- Le risque de développer 1 ATLL est de 1% à 5% parmi les porteurs du virus. Ce risque augmente à plus de 20% chez les patients ayant plus de 4% de cellules mononucléées infectées.
- Il existe plusieurs sous-type d'ATLL

Diagnostic et Classification de l'ATLL

Sous Type	Porteur Asymptomatique	Smoldering	Chronique	Aigu	Lymphome
Sérologie HTLV 1	+	+	+	+	+
Intégration provirale monoclonale	-	+	+	+	+
Lymphocytes (G/L)	normal	normal	élevé	élevé	normal
% de lympho anormaux circulants	<5%	≥5% Ou <5% si atteinte peau ou poumon	≥5%	≥5%	≤1%
Hypercalcémie				normal ou élevé	normal ou élevé
LDH	normal	normal ou ≤1.5%	normal ou <2%	normal ou élevé	normal ou élevé
Atteinte peau ou poumon	-	+	+	+	+
Atteinte moelle ou rate	-	-	+	+	+
Atteinte os, gut ou SNC	-	-	-	+	+

DIAGNOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Examen Clinique

- Antécédents personnels et origine
- Antécédents familiaux notamment d'infection à HTLV
- Existence d'une fratrie/enfants

Bilan Biologique

- Hémogramme
- TP, TCA, fibrinogène, CRP
- Bilan hépatique
- Ionogramme sanguin
- Calcémie, phosphorémie, LDH, uricémie
- Sérologie HTLV1/2
- Sérologie HIV, VHB, VHC, syphilis
- Sérologie strongiloides recommandée

Bilan Diagnostique

- TEP scanner injecté
- Biopsies d'une localisation avec immunohistochimie CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD30
- PCR quantitative HTLV 1/2
- Immunophénotypage lymphocytes circulants
- Dans certaines circonstances
 - Récepteur IL-2 soluble, FOGD
 - Evaluation SNC (PL et IRMc)

Bilan Pré Thérapeutique

- Échocardiographie
- Préviation consultation allogreffe (potentiellement urgente)
- Typage HLA du patient et des donneur potentiels

Score Pronostique

Facteurs de Risque	Groupes
Sous type clinique	Bas 0-1
CRP ≥2,5mg/dL	Intermediaire 2-3
ECOG PS 2-4	Haut 4-5
sIL-2R>5000U/mL	
Calcémie corrigée ≥12mg/dL	

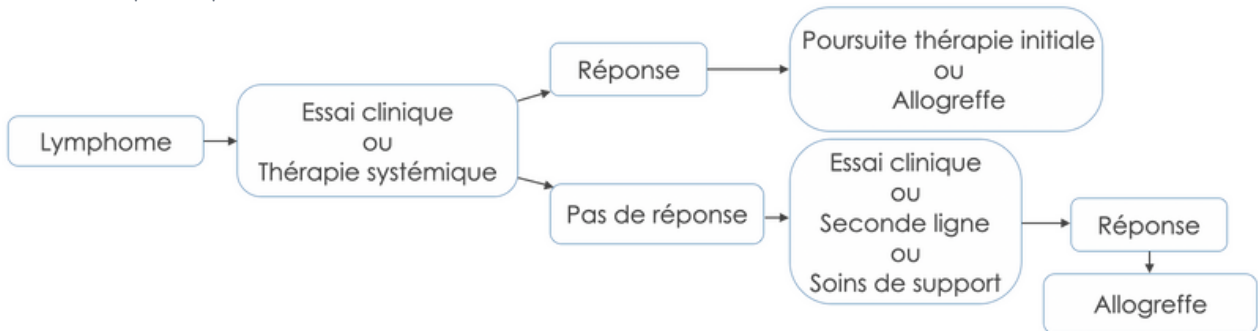
FORME LYMPHOME

TRAITEMENT 1ÈRE LIGNE

- Essai clinique (rare)
- Polychimiothérapie
 - BV-CHEP pour les CD30+ recommandé
 - CHOEP
 - DA-EPOCH
 - Hyper-CVAD
- CHOP (par défaut, si options précédentes non réalisables)
- Prophylaxie CNS pour tous les patients : PL, ou MTX HD
- Allogreffe pour tous les patients capables de recevoir le traitement (si possible <100 jours)
- Pour les patients éligible à allo : zidovudine+IFNa maintenance

TRAITEMENT 2ÈME LIGNE

- Mogamulizumab (Pour CCR4+/Utilisable en accès compassionnel/À arrêter 50j avant allogreffe pour risque de GVH)
- DHAOX, MIVE, ICE



FORME CHRONIQUE

FACTEURS PRONOSTIQUES

- LDH élevées/Uricémie élevée/Albumine basse/IL 2s élevée
- Si présence d'au moins un de ses facteurs maladie considérée agressive ou mauvais pronostic

TRAITEMENT 1ÈRE LIGNE

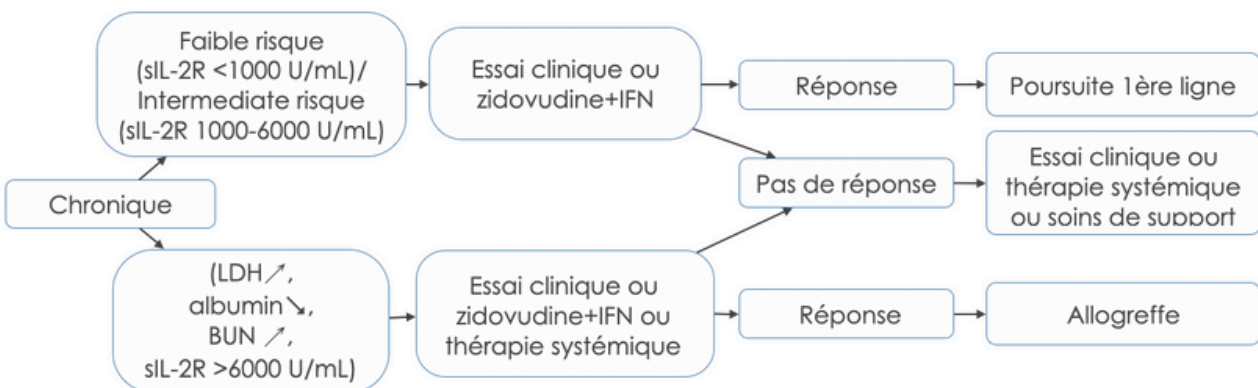
- ZDV/IFN-α
- Pas de allogreffe si réponse et faible risque

SOUS TYPE ATLL

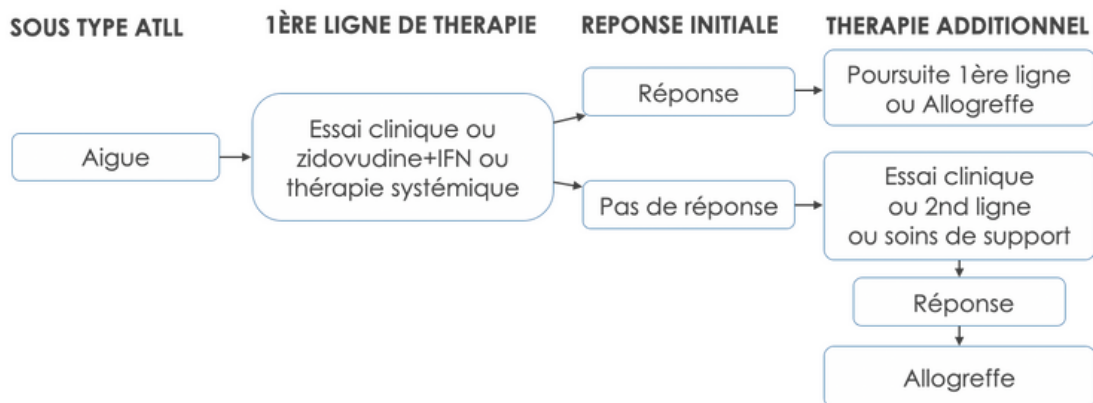
1ÈRE LIGNE DE THERAPIE

REPONSE INITIALE

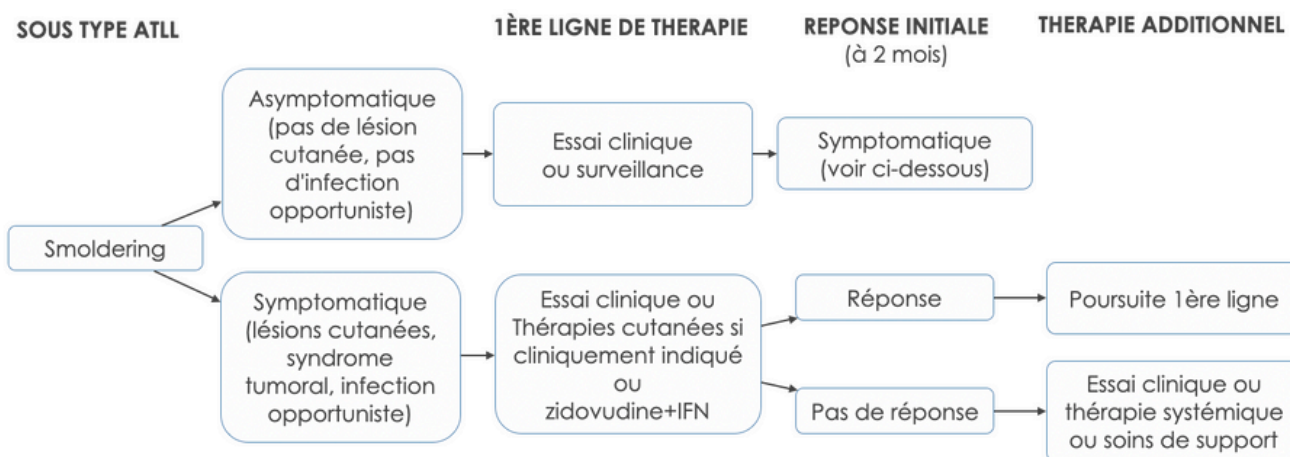
THERAPIE ADDITIONNEL



FORME AIGUE



FORME SMOLDERING



CRITÈRES DE RÉPONSE

Réponse	Définition	Adénopathie	Masse Extranodale	Rate, Foie	Peau	Sang	Moelle
Rémission complète	Disparition de la maladie	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Rémission complète Non certifiée	Maladie stable	↘ ≥75%	↘ ≥75%	Normal	Normal	Normal	Normal
Rémission partielle	Régression	↘ ≥50%	↘ ≥50%	Pas d'augmentation	↘ ≥50%	↘ ≥50%	N/A
Maladie stable	Échec d'atteinte	Pas de modif. de taille	Pas de modif. de taille	Pas de modif. de taille	Pas de modif. de taille	Pas de modif. de taille	Pas de modif. de taille
Rechute ou maladie progressive	Nouvelle lésions ou progression	Nouvelle ou ≥50%	Nouvelle ou ≥50%	Nouvelle ou ≥50%	Nouvelle ou ≥50%	Nouvelle ou ≥50%	réapparition

RÉFÉRENCES

1. Cook LB et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 10;37(8):677-687. doi: 10.1200/JCO.18.00501. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30657736; PMCID: PMC6494249
2. Tsukasaki K et al. Diagnostic Approaches and Established Treatments for Adult T Cell Leukemia Lymphoma. *Front Microbiol*. 2020 Jun 19;11:1207. doi: 10.3389/fmicb.2020.01207. PMID: 32636814; PMCID: PMC7317092
3. Christopher Dittus et al. Final Results of a Multicenter Pilot Study Evaluating Brentuximab Vedotin with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, and Prednisone (BV-CHEP) for the Treatment of Aggressive Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 1692. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-173822>
4. Patricia Lopez Pereira et al. Outcome of Patients with HTLV-1 Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL) after Allogeneic SCT: Results of the EBMT LWP, *Blood*, Volume 144, Supplement 1, 2024, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2024-207307>
5. Katsuya, H. Current and emerging therapeutic strategies in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 117, 512–522 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03572-4>
6. Ureshino H, Kamachi K, Kimura S. Mogamulizumab for the Treatment of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Jun;19(6):326-331. doi: 10.1016/j.clml.2019.03.004. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30981611

INSCRIVEZ-VOUS À NOS ÉDITIONS DE FLASH INFO :

Flash info Molécules innovantes
Flash info Recherche clinique et innovation
Flash info Onco-hématologue



SUIVEZ-NOUS SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX !



OncoPaca-Corse
270 boulevard de Sainte-Marguerite
13009 MARSEILLE
Tél : 04 91 74 49 56/58
Mail : secretariat@oncopacacorse.org