

LYMPHOMES DU MANTEAU (MCL)

A - PRESENTATION GENERALE, EPIDEMIOLOGIE

Les MCL sont des lymphomes rares, leur incidence étant évaluée à 2/100.000/an. Ils représentent 6% des lymphomes malins non Hodgkiniens dans les pays occidentaux. Il s'agit d'une pathologie de l'adulte, généralement après sont restreints aux adultes après 45 ans. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans. Le sex ratio est de 3 hommes pour une femme.

Ce sont des lymphomes habituellement disséminés d'emblée au stade IV, avec des localisations ganglionnaires et une atteinte myélo-sanguine. Des localisations extraganglionnaires, notamment ORL et digestives, sont fréquentes. Il existe une forme rare de type polypose lymphomatoïde disséminée sur l'ensemble du tube digestif, y compris le colon. Les formes strictement localisées au stade I sont rarissimes. Enfin, il existe une rare présentation exclusivement sanguine et médullaire, sans syndrome tumoral hormis parfois une splénomégalie isolée. Ces formes leucémiques avec t(11 ;14) pourraient être de meilleur pronostic.

Classiquement classés dans les lymphomes indolents, ils sont pourtant de mauvais pronostic avec une médiane de survie de 3-4 ans quel que soit l'âge, et constituent une des hémopathies lymphoïdes les plus graves.

Même si les stratégies thérapeutiques globales sont aujourd'hui mieux définies notamment chez les sujets de moins de soixante cinq ans, il n'existe pas de consensus sur la chimiothérapie de première ligne.

Récemment, un index pronostique a été proposé par le MCL Network Européen, le MIPI score (MCL International Prognostic Index) intégrant l'âge, le taux de LDH, l'état général selon l'ECOG, le nombre de leucocytes. L'index de prolifération Ki67 est probablement un facteur prédictif de la survie très important et son évaluation fait l'objet actuellement d'un effort de standardisation.

B - BILAN DIAGNOSTIQUE

Il repose sur l'analyse multidisciplinaire d'une pièce biopsique. Deux types histologiques sont reconnus, les formes communes à petites cellules clivées de type centrocytique et les formes blastoïdes de type blastique ou pleïomorphe.

Il est très utile de pouvoir disposer d'une étude du phénotype des cellules tumorales analysées par cytométrie en flux (CMF) sur des cellules en suspension obtenues à partir d'un ganglion, sur sang (si forme leucémique) ou sur moelle osseuse. Ce sont des lymphomes B exprimant une forte densité d'Ig de membrane composée d'une chaîne lourde M (ou M et D) et d'une chaîne légère le plus souvent lambda. Par ailleurs le profil phénotypique caractéristique associe une positivité

du CD20 et du CD5, les CD10 et CD23 étant habituellement négatifs. Le score de Matutes est donc habituellement inférieur ou égal à 3, avec une expression forte du CD20 et une positivité du CD79a contrairement à la leucémie lymphoïde chronique.

La signature cytogénétique de la maladie est la t(11;14)(q13;q32), mise en évidence par cytogénétique conventionnelle ou par FISH sur un prélèvement de sang, de moelle ou de ganglion (suspension cellulaire). Cette translocation réciproque place le gène bcl1 en amont du locus du gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines, en 14q32, ce qui entraîne une hyperexpression du produit du gène bcl1 : la cycline D1 régulatrice de la phase G1 du cycle cellulaire. La cycline D1 est repérable en immunohistochimie et représente donc un élément incontournable du diagnostic. Enfin, le facteur de prolifération Ki67 constitue un facteur pronostique important et son expression mérite d'être évaluée au diagnostic. Cependant l'absence de standardisation et de reproductibilité actuelle de l'expression de Ki67 invite à réserver son utilisation dans le cadre de protocoles prospectifs.

C - BILAN D'EXTENSION

Il comprendra un examen physique complet avec une tomодensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne. Il existe peu de données concernant la sensibilité et la spécificité de la tomographie par émission de positons (TEP) dans les MCL. La sensibilité de la TEP semble plus élevée que la TDM essentiellement pour les formes agressives blastiques [1]. Cet examen n'est cependant pas recommandé en dehors de travaux prospectifs, tant pour le bilan d'extension que comme élément d'analyse de la réponse au traitement.

La recherche du clone B circulant pourra se faire sur un frottis sanguin et/ou par immunophénotypage en CMF. Il est habituel d'explorer la moelle par une biopsie ostéomédullaire mais une aspiration médullaire pour un examen cytologique et immunologique en CMF pourrait revêtir la même sensibilité.

Un examen ORL et digestif (fibroscopie et coloscopie) est nécessaire devant tout signe clinique d'appel.

Les atteintes neuroméningée restent rares au diagnostic dans les MCL et l'exploration méningée n'est donc pas obligatoire sauf dans les formes blastiques très proliférantes en cas de suspicion clinique. En revanche, ces atteintes sont plus fréquentes lors des rechutes, ce qui justifie une prophylaxie dans certains cas (cf. ci-dessous). La recherche d'une atteinte neuroméningée est basée principalement sur l'examen cytologique (voire par CMF, plus sensible) du LCR.

D – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. Abstention thérapeutique et surveillance

Dans certaines formes dont la présentation est jugée plus indolente, il est parfois possible de proposer une simple attitude de surveillance vigilante en l'absence de syndrome tumoral initial et de signes généraux. Dans les formes exclusivement spléniques, certaines équipes réalisent une

splénectomie d'emblée, ce qui permet parfois de repousser de plusieurs années la première ligne de chimiothérapie.

2. Première ligne de traitement

L'association R-Chimio (rituximab-chimiothérapie) est admise comme référence pour la première ligne de traitement. Cependant, il n'existe pas de réel consensus sur la chimiothérapie à utiliser et, même si le rituximab augmente habituellement les taux de réponse, cela ne se traduit pas de façon évidente en termes de survie [2,3].

Concernant les diverses chimiothérapies, le protocole CHOP a été largement utilisé [4-6] et entraîne des taux de réponse globale (OR) et de réponse complète (RC) respectivement de 57-92% et de 7-30%. L'augmentation de la dose intensité du CHOP (mégaCHOP du Nordik group [7]) n'améliore pas ces taux de réponse (OR: 75% et RC: 25%), contrairement aux protocoles recourant des fortes doses d'aracytine. Ainsi, les taux d'OR et de RC du schéma hyperCVAD/Mtx-araC [8] sont respectivement de 92% et 68% et ceux du schéma DHAP [6] de 92% et 84%. Ces résultats sont contrebalancés par les effets toxiques hématologiques de grade 3-4 qui oscillent entre 50% pour le DHAP et 100% pour l'hyper-CVAD, limitant leur utilisation aux sujets jeunes. L'hyperCVAD de plus est responsable de dysmyélopoïèses [9]. D'autres schémas offrent un rapport efficacité/toxicité intéressant comme le schéma VAD associé au Chlorambucil (VAD+C) qui permet l'obtention de taux d'OR et de RC de 73% et 46% moyennant une toxicité hématologique de grade 3-4 de seulement 5%. Par ailleurs, pour les 70% de patients présentant moins de 2 facteurs péjoratifs (LDH>N, ECOG≥2, lymphocytose>5g/L), les taux d'OR et de CR sont proches de ceux obtenus avec les chimiothérapies les plus agressives (OR: 85% et RC: 58%) [10].

3. Apport des anticorps monoclonaux

Le rituximab (Mabthera^R) en monothérapie permet l'obtention de 20 à 40% de réponse au diagnostic ou en rechute [11,12], dont 0 à 15% de RC. La durée médiane de réponse est de 1 an et dépend de la réponse initiale (RC vs RP).

Cet anticorps monoclonal a un effet habituellement synergique avec les chimiothérapies. Les taux d'OR des R-CHOP [2], R-hyperCVAD [13] et R-DHAP [14] sont respectivement de 94%, 99% et 96% et les taux de RC de 34%, 87% et 92%. De façon étonnante il n'est pas synergique avec le schéma VAD+C, les taux de réponse du R-VAD+C étant les mêmes que ceux du VAD-C (OR: 72% et RC: 44%) [10]. L'impact sur la survie globale du rituximab associé au CHOP n'est pas démontré en première ligne [21]. Par contre, en rechute, l'association R-FCM (R-fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) est supérieure à FCM (OR: 58% vs 46% et RC: 29% vs 0%), ceci se traduisant par une amélioration significative de la survie globale [15].

En France un consensus existe aujourd'hui pour l'utilisation du R-DHAP en première ligne notamment chez les sujets jeunes.

4. Intensification avec autogreffe

Les chimiothérapies myéloablatives suivies d'autogreffe, possibles chez les patients de moins de 65 ans chimiosensibles, permettent des taux de survie à 3 ans de 80-90% et des taux de survie sans progression de 53-72% [7,14,16-19]. Sur la seule étude de phase III disponible actuellement, l'autogreffe améliore significativement la survie sans progression avec une tendance non significativement démontrée pour la survie globale [17]. Récemment, le Nordik group a publié, avec une séquence R-maxiCHOP alternée avec R-HDAraC suivie d'autogreffe conditionnée par R-BEAM, une survie globale et une survie sans progression de respectivement 70% et 66% à 6 ans avec, pour la première fois, aucune rechute après 5 ans[18]. Cependant, certains auteurs rapportent avec des médianes de suivi plus longues des rechutes plus tardives, laissant planer le doute sur un réel pouvoir curatif de l'autogreffe [20].

Les conditionnements de l'autogreffe incluant une irradiation corporelle totale (ICT) ont été initialement privilégiés (Endoxan-ICT [17], TAM [16], Alkeran-ICT [18] mais aucun n'a fait la preuve de sa supériorité. La tendance se fait vers l'abandon de l'ICT et vers des conditionnements incluant le rituximab comme le R-BEAM [18]. En effet l'addition du rituximab aux conditionnements permet une amélioration de la survie sans événement soulignée par le groupe italien avec une stratégie d'autogreffes séquentielles dans le schéma R-HDS [19], et confirmée par le groupe allemand qui délivre deux doses de rituximab avant Endoxan-ICT à 12 grays après un CHOP ou un RCHOP [21].

L'intérêt de la purge in vivo par rituximab avant recueil de Cellules souches périphériques est discuté, le niveau de contamination du greffon évalué par RQ-PCR ne semblant pas influencer la survie sans avènement pour le groupe allemand [22]. Pour le Nordik group par contre la non contamination permettrait une amélioration de la survie [18].

5. Traitement d'entretien

Aucune étude à ce jour n'a évalué l'intérêt d'un tel traitement en première ligne comme en rechute. Il n'y a donc pas lieu, hors essai thérapeutique, de proposer une telle alternative aux patients.

6. Evaluation de la réponse au traitement

Elle se fait habituellement selon les critères de Cheson de 1999 avec une évaluation clinique, tomodensitométrie et médullaire. La TEP de fin de traitement ne semble pas revêtir une valeur pronostique supérieure à la TDM pour la seule étude disponible actuellement sur 37 patients [1]. On ne peut donc pas recommander la TEP comme élément de surveillance en dehors d'études prospectives. L'intérêt de l'évaluation de la maladie résiduelle est encore en cours d'analyse.

7. Surveillance post-thérapeutique

Une surveillance des patients tous les 3-4 mois dans l'année qui suit la fin du traitement semble raisonnable, puis tous les 6 mois. Elle comprendra une surveillance clinique et tomodensitométrie. La surveillance par TEP n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques.

8. Traitement des rechutes

Aucun traitement n'est référencé comme consensuel actuellement. L'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques est donc souhaitable.

Monothérapies sans rituximab : les taux de réponse globale (OR) oscillent entre 10% à 50% pour les drogues qui ont fait l'objet de publications avec de faibles effectifs (fludarabine, thalidomide, temsirolimus, zevalin). L'étude Pinnacle, incluant 141 patients traités par le bortezomib (Velcade^R) rapporte des taux de réponse de 43% avec 8% de RC ; ces malades ont reçu 4 cycles de bortezomib à 1.3 mg/m² aux J1, 4, 8 et 11 pour des cycles de 21 jours. Cette drogue est étudiée actuellement dans des associations de première ligne.

Associations sans rituximab : des taux d'OR entre 42% et 75% sont rapportées avec les schémas VAD+/-C, gemcitabine+/-platine, fludarabine+ cyclophosphamide+/-mitoxantrone.

Associations avec rituximab : des taux d'OR de 50% à 92% sont rapportés avec les schémas R-thalidomide, R-chloraminophène, R-lenalidomide, R-bortezomibvelcade-dexa(BoRiD) , R-bendamustine+/- mitoxantrone, R-gem-oxa.

9. Allogreffe

Elle a certainement une place en rechute. Les quelques études publiées rapportent des résultats intéressants avec des conditionnements non myéloablatifs [23,24]

REFERENCES

1. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, et al. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1693-1701.
2. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23:1984-1992.
3. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:706-714.
4. Majlis A, Pugh WC, Rodriguez MA, Benedict WF, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J Clin Oncol*. 1997;15:1664-1671.
5. Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R, et al. Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:1922-1930.

6. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia*. 2002;16:587-593.
7. Andersen NS, Pedersen L, Elonen E, et al. Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. *Eur J Haematol*. 2003;71:73-80.
8. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM, et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:77-85.
9. Gill S, Lane S, Crawford J, et al. Prolonged Hematologic Toxicity from the Hyper-CVAD Regimen; Manifestations, Frequency, and Natural History in a Cohort of 125 Consecutive Patients. *Blood*. 2006;108.
10. Gressin R, Caulet Maugendre S, Deconinck E, et al. The (R)VAD+C regimen is a good preparative regimen before PBSC transplantation for MCL patients treated in first line and KI67 appears as an effective independent factor of survival: ten years experience of the french GOELAMS group. *Haematologica*. 2008;93:a259.
11. Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, et al. Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann Oncol*. 2000;11:117-121.
12. Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of Single-Agent Rituximab Given at the Standard Schedule or As Prolonged Treatment in Patients With Mantle Cell Lymphoma: A Study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol*. 2004;14:14.
13. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005;23:7013-7023.
14. De Guibert S, Jaccard A, Bernard M, Turlure P, Bordessoule D, Lamy T. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:425-426.
15. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104:3064-3071.
16. Lefrere F, Delmer A, Levy V, Delarue R, Varet B, Hermine O. Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. *Haematologica*. 2004;89:1275-1276.
17. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-

free survival in mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood*. 2005;105:2677-2684.

18. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008;14:14.

19. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood*. 2003;102:749-755.

20. Murali S, Winton E, Walker E, et al. long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:529-534.

21. Dreger P, Rieger M, Seyfarth B, et al. Rituximab-augmented myeloablation for first-line autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: effects on molecular response and clinical outcome. *Haematologica*. 2007;92:42-49.

22. Pott C, Schrader C, Gesk S, et al. Quantitative assessment of molecular remission after high-dose therapy with autologous stem cell transplantation predicts long-term remission in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006;107:2271-2278.

23. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:4407-4412.

24. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Fludarabine and 2 Gy Total Body Irradiation for Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2004;10:10.