

Référentiel régional GRANULOMATOSE LYMPHOMATOIDE



SOMMAIRE

- Granulomatose Lymphomatoïde
 - Généralités
 - Traitement

AUTEUR

Anne CALLEJA

GRANULOMATOSE LYMPHOMATOIDE

GÉNÉRALITÉS

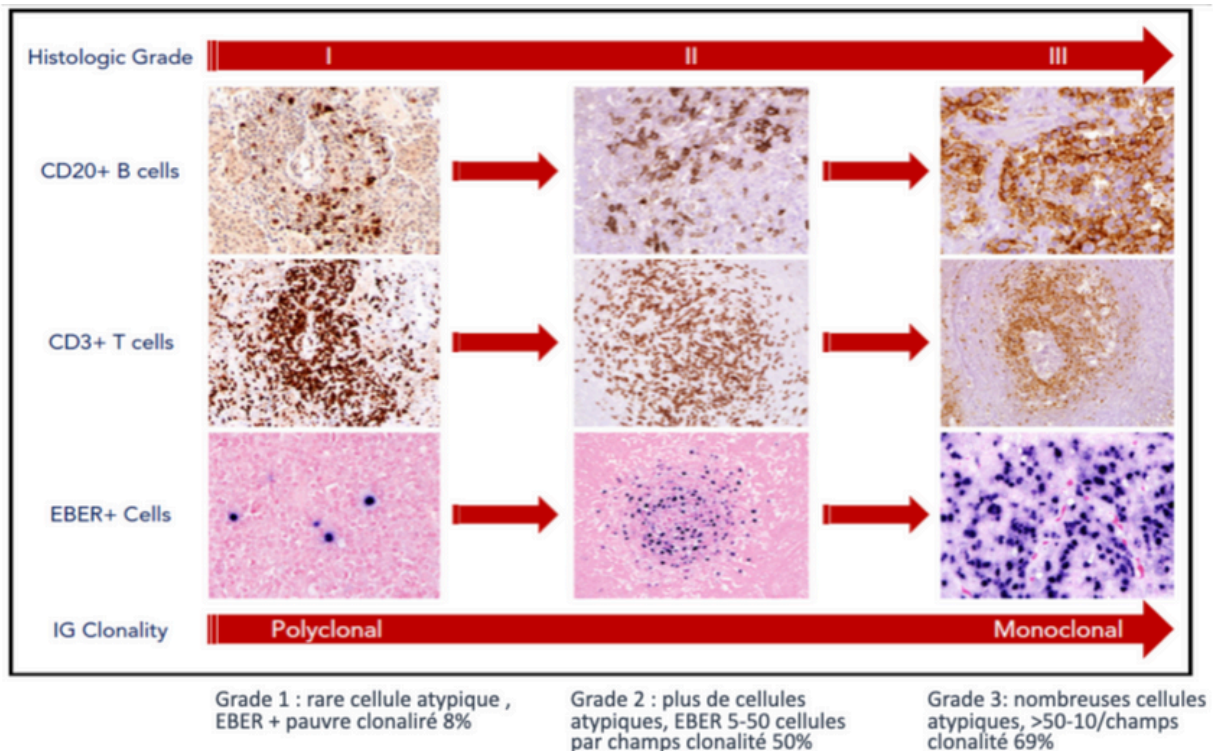
Epidémiologie

- Liebow 1972
- Syndrome lymphoprolifératif rare EBV induit
 - Réplication EBV dans les LB atypiques
- Prolifération B avec un infiltrat T
- Depuis 2001 OMS
 - Lymphome B mature

Infectious mononucleosis	Primary effusion lymphoma (HHV-8 and EBV)
Posttransplant and other iatrogenic B-cell LPDs Monomorphic, polymorphic, plasmacytic, or HL-like variants	Germinotropic B-LPD (HHV-8 and EBV)
Lymphomatoid granulomatosis	Plasmablastic lymphoma
EBV+ DLBCL associated with chronic inflammation Fibrin-associated DLBCL Pyothorax-associated lymphoma	Primary CNS lymphoma Immunocompromised patients (e.g. HIV)
EBV+ mucocutaneous ulcer	EBV+ DLBCL, NOS
Hodgkin's lymphoma Subset of classic and HIV-associated Mainly mixed cellularity and lymphocyte depleted	Burkitt lymphoma All endemic and a subset of sporadic and HIV associated

Diagnostic Anapath

- Grading histologique repose sur
 - Nombre et densité des cellules EBV+ atypiques
 - Grade 1-2 vs grade 3
 - Infiltrat inflammatoire, nécrose dans les grades 2-3



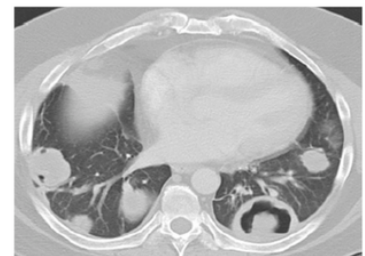
Diagnostic

- Adulte 40-60 ans
- Plutôt des hommes 2 :1
- Terrain sous-jacent ?
- Atteintes extra nodales souvent (poumon quasiment systématique)
- Polymorphe

Characteristic	All patients (N = 70)
Median age (range), y	46.2 (14.9-67)
Male sex, n (%)	45 (64)
Histologic grade, n (%)	
I	19 (27)
II	24 (34)
III	27 (39)
Disease sites, n (%)	
Lung	70 (100)
CNS	28 (40)
Skin	24 (34)
Kidney	13 (19)
Liver	12 (17)
Spleen	7 (10)
LN	4 (6)
Other	13 (19)
Prior therapy, n (%)	
None	23 (33)
Steroids	32 (46)
Chemotherapy with/without rituximab	21 (30)
Rituximab	13 (19)

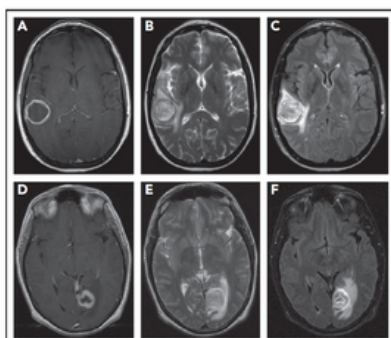
Poumon

- 100% des patients
- 1 à 2/3 sont symptomatique
- Toux, dyspnée, douleurs thoraciques +/- symptômes d'ordre généraux
- Masses multifocales et bilatérales, plutôt milieu/bas des champs pulmonaires
- Un nodule unique est possible
- Nécrose centrale avec cavité possible également



SNC

- 1/3 patients
- Spectre clinique large
- Lésions IRM : hypersignal T2 et FLAIR non spécifique
- 1/3 des patients avec des lésions ont des cellules dans le LCR



Peau

- 1/3 des patients présentent des lésions cutanées
- Infiltrat histiocytaire, granulome sans nécrose, nécrose focale
- EBER+ dans 25% des cas (plutôt les lésions papuleuses que les plaques)
- Papule/nodule +/- ulcéré
- Plaques indurées et érythémateuses
- Sur le corps, moins commun sur les extrémités



TRAITEMENT

- Pas de consensus
- Corticothérapie, anti CD20, chimiothérapie
- Pronostic péjoratif avec le décès de 2/3 patients dans la 1ère année
- Dépend du grade
 - **Bas grade** : Grade 1 et 2 potentiellement sensible à une réponse immune contre l'EBV (car polyclonal)
 - **Haut grade** : Grade 3 (monoclonal) : processus autonome qui ne permet pas la réponse à un traitement anti EBV. Chimiothérapie.

Bas Grade

- Si faible masse : surveillance
- En cas d'immunosuppression iatrogène, la levée de l'immunosuppression peut traiter les LYG
- Corticothérapie ou monochimiothérapie : échec de contrôle de la maladie sur le long terme avec 10-20% d'évolution en maladie de haut grade ou lymphome (décès <1 an)
- Rituximab : quelques réponses mais dans la plupart des cas transitoires
- Agents connus pour majorer la réponse immunitaire
 - Interféron gamma en monothérapie (traitement le mieux documenté et recommandé ; SSP 5 ans 62%). INF alfa 7,5 mUI SC 3/semaine. Augmentation progressive des doses, poursuite 1 an dès la réponse.
- +/- association avec IgIV : effet anti prolifératif et anti viral EBV

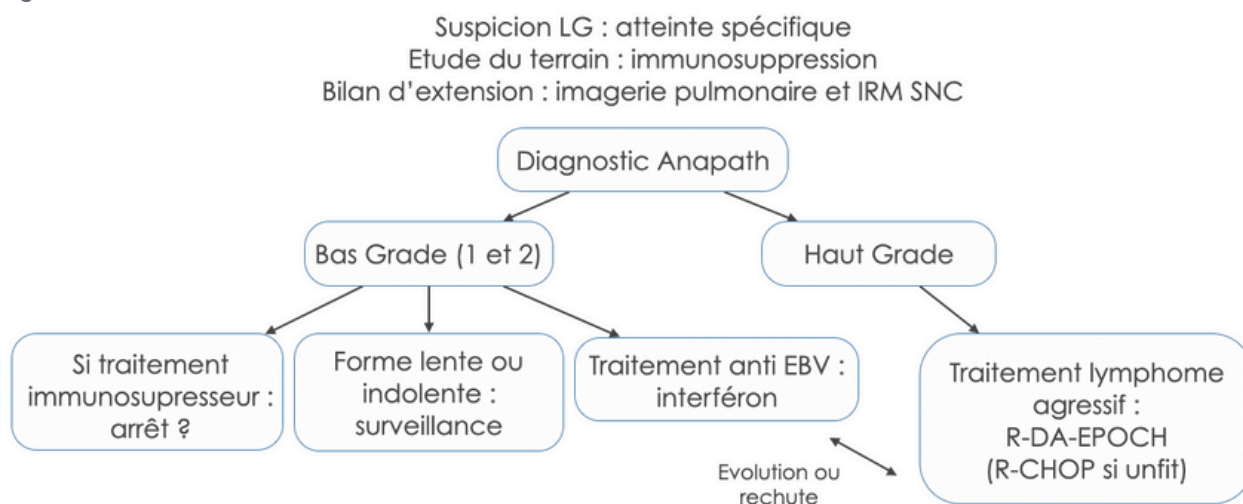
Haut Grade

- Traitement similaire LBDGC
- Combinaison : R-DA-EPOCH 6 cycles (traitement le mieux documenté ; *Melani C et al.*)
 - RG 77% RC 41% SSP 5 ans 25-50% SG 66%. Rechute en bas grade souvent.

Chez les Patients en Rechute ou Réfractaire

- Soins palliatifs à discuter selon la situation car SG courte
- RCP+++
- Reprise immunochimiothérapie selon algorithme LBDGC. Place de l'autogreffe ?
- Au delà de la chimiothérapie
 - L' "up-régulation" de PD L1 est un mécanisme d'échappement à la surveillance immunitaire des maladies induites à l'EBV
 - Traitement anti PD 1 peut restaurer la réponse anti tumorale ?
 - En cours
 - Etudes avec le Nivolumab
 - CTL anti EBV

Algorithme



RÉFÉRENCES

1. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol.* 1972
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016
3. Melani et al Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis a rare EBV driven disorder *blood* 2020
4. Melani C, Roschewski M, Pittaluga S, et al. Phase II Study of Interferon-Alpha and DA-EPOCH1/2R in Lymphomatoid Granulomatosis [abstract]. *Blood.* 2018; 132(suppl 1). Abstract 785
5. Melani C et al. Interferon alfa-2b in patients with low-grade lymphomatoid granulomatosis and chemotherapy with DA-EPOCH-R in patients with high-grade lymphomatoid granulomatosis: an open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023 May;10(5):e346-e358. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00029-7. Epub 2023 Mar 31. PMID:37011643
6. Hernandez-Marqués C, Lassaletta A, Torrelo A, et al. Rituximab in lymphomatoid granulomatosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014
7. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W, et al. Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alfa and intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1988
8. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2012

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