

Les Lymphomes T-NK Extraganglionnaires de Type Nasal : Expérience du CHU de Nancy.

A Propos de 9 Cas

Chetcha Chemegni B, Hulin C, Feuget P, Bordigoni D ; Lederlin P

1 : Service d'hématologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy-France

RÉSUMÉ

Cette étude rétrospective et prospective a pour but de décrire les aspects cliniques, biologiques et évolutifs du lymphome T-NK extraganglionnaire de type Nasale de stade I et IV chez 9 patients au CHU de Nancy sur une période de 4 ans (Décembre 2001 à Avril 2005). Chez ces patients âgés de plus de 19 ans (19 et 78 ans), le nasosinus était la localisation la plus fréquente (56%). Les signes B rencontrés chez 6 patients étaient par contre absents chez les 3 autres patients. On note à l'analyse une médiane du taux sérique des LDH à 742 UI/L. La recherche du virus d'Epstein Barr par la méthode...montre une positivité à Ig G chez 5 patients soit 56% des cas. Le dosage biochimique de la bêta2microglobuline montre un taux moyen de ...chez 6 patients tandis que 3 patients affichaient un taux normal moyen de... On note à l'immunophénotypage 8 cas l'antigène CD3+, 4 cas de CD7+, 2 cas de CD45 et 3 cas de CD56+. Plusieurs protocoles thérapeutiques de la chimiothérapie avec des méthodes d'intensification par autogreffe après irradiation corporelle totale, à la radiothérapie ont été utilisés. Parmi les 9 patients mis sous traitement, 2 étaient en RC, 6 patients étaient considérés en échec thérapeutique, un décès lié à la toxicité médicamenteuse a été constaté. La médiane de survie de nos patients était de 6 mois avec des extrêmes de 3 à 15 mois. En date de pointe 100% des patients étaient décédés. La récurrence est apparue chez 2 patients. Notre étude suggère que la combinaison de la chimiothérapie à haute dose et les méthodes d'intensification thérapeutique par autogreffe peut être salvatrice pour améliorer la survie des patients.

Mots clés : LNHT-NK, clinique, biologie et évolution, France.

SUMMARY:

This retrospective and prospective study was aimed at describing the clinical, biological and evolutionary aspect of T-NK extra-ganglionic lymphoma of the nasal type of stage I and IV in 09 patients at CHU Nancy over a four year period (December 2001-April 2005). In these patients aged above 19 years (19 to 78 years, the nasal sinus was the most frequent localization (56%). The B signs were found in 6 patients but were absent in the 3 others. We noted on analysis of an average of LDH (742 UI/L). The research of the Epstein Barr virus showed 6 patients were positive for Ig G in 5 patients (56%). The biochemical dosage of beta 2 microglobuline showed an average of 4.25 in 6 patients meanwhile 3 patient had average levels of 1.75 In immunophenotypage showed 8 cases of antigen CD3+, 4 cases of CD7+, 2 cases of CD45 and 3 cases of CD56+. Many chemotherapeutic protocols with the intensification method by auto-transplant after total body irradiation, and radiotherapy were used. Amongst the 9 patients put on treatment, 2 were RC, 6 patients were considered not responding to therapy and one death due to drug toxicity was noted. The median of follow up of our patients was 6 months range was 3 to 15 months. At the 100% of the patients died. Recurrence occurred in 2 patients. Our study suggests that the combination of high chemotherapy and the therapeutic intensification methods by auto-transplant can be salvaging to help ameliorate patient follow-up.

Key words: LMH T-NK, clinic, biology and evolution, France.

INTRODUCTION

Les lymphomes T et NK périphériques constituent un groupe hétérogène de néoplasie d'origine lymphocytaire sur les plans cliniques, histologie et immunologiques. Ils représentent environ 15% des lymphomes non hodgkiniens [1,2] dans les pays occidentaux.

Leur définition repose sur des critères morphologiques et immunologiques : phénotype T post-thymique (CD1-, TdT-) et morphologie de lymphome non lymphoblastique [1,2]. La description des lymphomes dérivant de la cellule *natural killer* (NK) ont été rapportés. Ceux-ci expriment également des antigènes T.

Les classifications histologiques des lymphomes T périphériques restent l'objet de controverses. Non individualisés dans la Formulation Internationale [3], ils sont décrits dans la classification de Kiel et dans la récente classification REAL [1,2].

Les outils modernes d'immunophénotypage et de biologie moléculaire ont permis de classer les différents types de lymphomes et de leucémie en fonction de leur degré de différenciation, correspondant aux divers stades de maturation des lymphocytes normaux.

L'application de ces techniques aux leucémies et lymphomes lymphoblastiques T a ainsi permis de distinguer, au sein d'une entité morphologiquement uniforme, des entités de pronostic très différentes.

Au fil des années, des classifications toujours plus complexes de ces lymphomes ont été proposées [3,4]. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [4] constitue aujourd'hui la référence et forme la base des nouvelles revues.

Le principe qui a présidé à son établissement a été la reconnaissance d'entités séparées non plus seulement en fonction de leurs caractéristiques histologiques, mais en fonction d'un faisceau de données cliniques, histologiques, immunophénotypiques et génétiques.

La valeur pronostique défavorable de l'immunophénotypage T est aujourd'hui reconnue par la plupart des auteurs rapportant des séries importantes de malades, malgré les résultats plus discordants des premières études [5,6].

Dans l'ensemble, les lymphomes T périphériques gardent un pronostic grave même si les traitements actuels permettent d'obtenir des rémissions de longue durée, laissant espérer des guérisons.

L'évolution est souvent difficile à prévoir et doit faire rechercher d'autres marqueurs pronostiques comme la cytogénétique.

Dans cette étude préliminaire, nous nous proposons de décrire et d'analyser chez des patients porteurs d'un lymphome T-NK extra-ganglionnaires de Type Nasales au CHU de Nancy les aspects cliniques, biologiques et évolutifs.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude à la fois rétrospective et prospective a porté sur 9 patients traités dans le service d'hématologie du CHU de Nancy, de Décembre 2001 à avril 2005. Tous

ces patients âgés de 19 à 78 ans étaient constitués de 4 hommes et de 5 femmes. A l'étude des dossiers tous ces patients présentaient un lymphome T-NK extraganglionnaire de type nasal de stade I et IV dans la classification d'Ann Arbor.

Le traitement des patients a consisté à l'administration d'une polychimiothérapie (avec ou sans intensification par autogreffe), d'une radiothérapie ou les deux.

RÉSULTATS

Sexe et âge

La population étudiée se compose de 4 hommes et de 5 femmes soit un sex ratio de 0,8. L'âge moyen au diagnostic est de 48,24 ans et l'âge médian est de 48 ans avec des extrêmes allant de 19 à 78 ans

Le nasosinus est la localisation la plus fréquemment rencontrée. Elle est présente chez 5 patients dont 4 ont une localisation extraganglionnaire unique auquel il faut ajouter un patient avec une localisation gastrique, rénale, pancréatique et testiculaire.

Chez 2 patients la tumeur initiale était à point de départ ganglionnaire. La découverte de la maladie chez un autre patient s'est faite sur la biopsie de la rate. Le dernier patient avait une localisation digestive.



Figure 2 Localisation. Infiltration tumorale (pansinusite nécrosante)

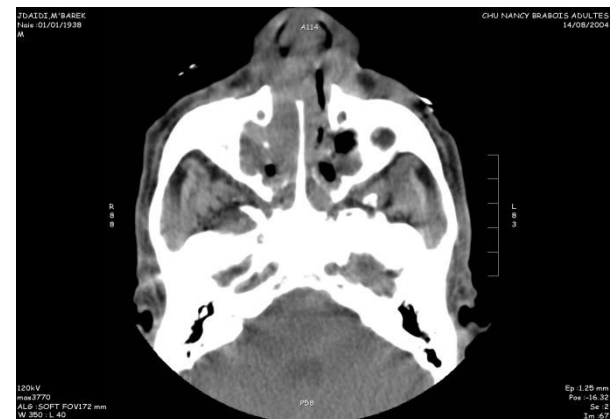


Figure 1: Diminution de l'infiltration tumorale après une 1ère cure de chimiothérapie



Figure 3: Révolution tumorale en fin de 1ère cure de chimiothérapie

Localisation	Nombre de patients	Pourcentage
Nasosinus	5	56%
Extraganglionnaire	4	44%
Total	9	100%

Stade

Des adénopathies unilatérales cliniquement palpables se retrouvaient chez 2 patients. Cependant 4 cas d'adénopathies profondes abdominales et 1 cas d'adénopathie médiastinale infracentrimétrique ont été diagnostiqués.

Selon la classification d'Ann Arbor, seul un patient était au stade I chez qui la tumeur initiale était à localisation nasale. Les autres patients classés au stade IV et avaient une infiltration médullaire du lymphome T-NK associée à une localisation de la tumeur primitive soit extraganglionnaire type nasal, ganglionnaire ou digestive.

Signes généraux

On notait les signes B chez 6 patients soit 67% des cas.

Taux sérique des LDH

La médiane du taux sérique des LDH est de 742 UI/l avec des extrêmes de 144 à 2365. On s'aperçoit qu'il existe un pic pour des taux sériques de 500 UI/l.

Sérologie EBV

La recherche d'anticorps Ig G du virus d'Epstein Barr était positive chez 5 patients.

Bêta2microglobuline

Chez 3 patients la valeur de la bêta2microglobuline était normale et comprise entre 1,1 et 2,4 mg/l. Elle était supérieure à 3mg chez les 6 patients.

Immunohistologie

Chez 8 patients l'antigène CD3+ était présent, 4 cas de CD7+, 2 cas de CD45 et 3 cas de CD56+.

La valeur pronostique de l'immunophénotypage T n'a pas pu être évaluée dans ce travail, du fait du manque de données immunophénotypiques disponibles.

3. THERAPEUTIQUE

Séquences thérapeutiques

La séquence thérapeutique a été :

- chimiothérapie exclusive : 6 patients ; il s'agit des patients ayant bénéficié d'une ligne thérapeutique pour les un et pour les autres de plusieurs lignes thérapeutiques.
- chimiothérapie première puis autogreffe : 1 patient.
- chimiothérapie initiale puis radiothérapie : 1 patient.
- Radiothérapie première puis traitement standard à une monochimiothérapie : 1 patient.

Radiothérapie

Deux patients ont été traités par radiothérapie.

Chimiothérapie

Les chimiothérapies utilisées ont été :

-de type alternance CHOP/ESHAP comportant Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, prednisone / Etoposide, Cisplatine, Doxorubicine, Prednisone chez 5 patients parmi lesquels 2 ont reçu en troisième ligne thérapeutique le type IVAM comportant Ifosfomide, Veposide, Aracytin et Methotrexate et un le type BEAM sans EA comportant Bicnu, Etoposide, Aracytine, Methotrexate.

-de type R-CHOP comportant Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone chez 1 patient.

-de type GRAALL-b-induction chez 1 patient comportant Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide.

-de type standard comportant Chlorambucil chez 1 patient.

-De type hyper CVAD comportant Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone chez 1 patient.

Le nombre moyen de cure a été de 4,3; les extrêmes sont de 1 cure (deux patients) à 8 cures (1 patient). 55% des patients eurent 5 à 8 cures et 45% eurent 1 à 3 cures de chimiothérapie.

REPONSE AU TRAITEMENT

Parmi les 9 patients qui avaient bénéficié la stratégie thérapeutique, deux ont été mis en RC :

Six patients étaient considérés comme en échec thérapeutique.

Le dernier patient après le premier cycle de la chimiothérapie est décédé. Décès lié à la toxicité des médicaments.

EVOLUTION

Survie

La médiane de survie de nos patients était de 6 mois avec des extrêmes de 3 mois à 15mois.

Décès

En date de point, on a enregistré 100% de décès. Deux sont décédés après RC puis une deuxième ligne thérapeutique. Nous avons observé le décès de six patients après traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie ou les deux et le décès d'un patient par toxicité médicamenteuse.

Rechute

La récurrence est apparue chez deux patients et généralement au niveau du site de la tumeur initiale. Chez un patient la rechute était digestive tandis que chez l'autre la récurrence était sinusale avec une infiltration médullaire.

DISCUSSION**ASPECT CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE****Age et sexe**

L'âge moyen des patients de notre série est de 48 ans. Ce résultat est comparable à celui de la littérature où on trouve un âge moyen de 48,5 ans [7,8]. Seul la série de KIM [11] retrouve une population plus jeune avec un âge moyen de 41 ans et qui pourrait s'expliquer par l'origine Coréenne des patients, pays où l'âge moyen de la population est nettement plus jeune par rapport aux occidentaux [7,8].

L'analyse du sexe montre une prédominance féminine soit 56% des cas des lymphomes T-NK. L'absence des données de la littérature ne nous permet pas de conclure une telle observation surtout quand les lymphomes T-NK sont à localisation nasale. [7, 8, 9,10, 11]

Localisation

La localisation nasale était présente chez 5 patients. Cette localisation est la plus fréquente de toutes les séries rapportées. [11,12, 13]

Stade clinique

Une large proportion des patients (8) étaient classées au stade IV avec des signes B, ce qui ne correspondait pas à ce qui a été retrouvé dans les autres séries [14]. Dans notre série les patients ont bénéficié des examens complémentaires le plus large possible alors que qu'ils ne sont pas détaillés dans les séries de la littérature. Certains auteurs estiment que le stade clinique et les signes B sont des facteurs pronostiques significatifs pour la réponse au traitement et le taux de survie global [11].

ASPECT BIOLOGIQUE

CHOR-SANG [8] rapporte dans sa série une médiane du taux des LDH à 434 UI/l avec des extrêmes allant de 144 à 2090 chez 67 patients, contrairement à notre étude qui trouvait une médiane à 742 dont les extrêmes correspondaient à celles de CHOR-SANG [8]. Ceci pourrait s'expliquer par la petite taille de notre série.

L'immunohistochimie contrairement à l'immunophénotypage plus spécifique dont avaient bénéficié 3 patients sur 9, avait retrouvé l'expression des antigènes CD3+, CD7+, CD45+, CD56+. Nos résultats corroborent avec les données de la littérature [15,16]

L'infection par l'EBV à Ig G positif était présente aussi bien dans les localisations nasales qu'extranodales dans notre série. By MI et YH KO [17,9] confirment l'association. Selon RODRIGUEZ [18], parce que l'EBV est associé à 90-100% des cas au lymphome T-NK induisant des mauvais pronostics, des innovations thérapeutiques doivent être essayées incluant l'immunothérapie qui vise l'expression de l'EBV avec ou sans procédé myéloablatif.

ASPECT THERAPEUTIQUE

Cette étude a rapporté l'une des petites séries en date des lymphomes T-NK. Dans notre étude comme dans la plupart des séries de la littérature nos patients ont été traités par polychimiothérapie [19, 20, 21, 22, 11] à l'exception d'un seul patient au stade IV médullaire à localisation nasale, qui avait reçu en première ligne la radiothérapie (22gray) puis un traitement standard à base de chlorambucil.

Deux patients avaient été mis en rémission complète (RC) dont un, leucémique, au stade IV à localisation digestive avait plusieurs cycles de chimiothérapie et une intensification thérapeutique par autogreffe après conditionnement par irradiation corporelle totale (12 gray). La rechute est survenue 6 mois plus tard. L'autre patient avait bénéficié de plusieurs lignes thérapeutiques (3). Ce patient avait une localisation ganglionnaire, un stade IV médullaire avec un taux sérique de LDH égal à 2365 UI/L. La rechute est intervenue 2 mois après la deuxième ligne thérapeutique. Les deux patients n'ont pas accompli leur rémission complète.

6 patients étaient en échec thérapeutique parmi lesquels un, avec une localisation nasale, au stade IV médullaire, avait reçu des radiations suivi d'un traitement standard à base de chlorambucil. Un au stade IV médullaire, leucémique à localisation splénique avait bénéficié de plusieurs lignes thérapeutiques. Un patient classé au stade I avec une présentation nasale avait reçu une combinaison de chimiothérapie et radiothérapie. Un patient leucémique au stade IV médullaire et à localisation ganglionnaire avait été traité par chimiothérapie. Le décès était lié à la toxicité des médicaments. Les autres patients (2) en échec thérapeutique avaient bénéficié uniquement d'une polychimiothérapie.

Nos résultats sont médiocres. Nous constatons que la chimio ou la radiothérapie seule ne sont pas satisfaisantes dans le traitement des lymphomes T-NK nasal.

Le taux de survie moyen de nos patients était de 6 mois. Tous les patients étaient décédés. Ce résultat montre que les lymphomes T-NK gardent un pronostic grave même si les traitements actuels permettent

d'obtenir des rémissions de longue durée, laissant espérer des guérisons. L'évolution est souvent difficile à prévoir.

La rareté de cette pathologie limite des études randomisées à grande échelle. Les lymphomes T-NK extra-ganglionnaires de type nasal représente une entité d'affection unique caractérisée par la destruction progressive des structures nasales ou faciales. Notre étude suggère que la chimiothérapie à haute dose associée aux méthodes d'intensification thérapeutique avec autogreffe peut être salvatrice pour améliorer le taux de survie globale des patients. Ce plan thérapeutique a été administré à deux patients dans cette présente étude. De bons résultats ont été obtenus et devront être explorés dans le futur.

CONCLUSION

La population observée dans cette étude est l'une des plus petites séries en date des lymphomes T-NKextraganglionnaires de type nasal et est comparable à celle retrouvée dans la littérature.

Le suivi moyen de l'ensemble des patients a été de 6 mois avec un maximum de 15 mois.

La survie des patients traités par chimiothérapie conventionnelle puis des méthodes d'intensification thérapeutiques par autogreffe meilleure par rapport aux protocoles thérapeutiques.

Un avantage de survie est retrouvé pour les patients traités par plyphimiothérapie.

Par contre la survie beaucoup plus courte est retrouvée pour les patients avec l'association signes B, taux sérique des LDH élevé et l'infection à l'EBV qui sont des facteurs de mauvais pronostic.

De nos jours les auteurs pensent que les lymphomes T-NK ont un mauvais pronostic. C'est la raison pour laquelle ils sont généralement traités comme les autres lymphomes agressifs. Le traitement devra être rigoureux, et l'étude de la littérature montre l'intérêt d'une combinaison depolychimiothérapie intensive et radiothérapie pour les formes localisées.

Notre étude suggère que la combinaison de la chimiothérapie à haute dose et les méthodes d'intensification thérapeutique par autogreffe peut être salvatrice pour améliorer la survie des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. STANSFELD AG, DIEBOLD J, KAPANCI T et al. Update kielclassificationforlymphoma. *Lancet*;i:292-293, 1988.
2. LENNERT K, FELLERT AC. *Histopathologie of non-hodgkin'lymphomas*. Berlin,spinger-verlag, deuxièmeédition, 1992.
3. Anonyme. Non-hodgkin'slymphoma pathologie classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-hodgkin'slymphomas : summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 49:212-2135, 1982
4. HARRIS N, JAFFE ES, STEIN H et al. A revised European-American classification of lymphoid neo-plasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361-1392, 1994.
5. LIPPMAN SM, MILLER TM, SPIER CM, SLYMEN DJ, GROGAN TM. The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-phenotype. *Blood* 72: 436-441, 1988.
6. ANSEILSM, HABERMANN TM, KURTINPI, WITZIG TE, CHEN MG, LI CY et al. Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with perpheral t-cell lymphoma. *J ClinOncol*15: 2296-2479, 1997.

7. CHI-CHENG LI, HWEI-FANG TIEN, JIH-LUH TANG, MING YAO, YAO-CHANG CHEN, IH-JEN SU, SU-MING HSU, RUEY-LONG HONG. Treatment Outcome and Pattern of Failure in 77 Patients with Sinonasal Natural Killer/T-Cell or T-Cell Lymphoma. *Cancer*.100: 366-75, 2004.
8. CHOR-SANG, CHING-YAN MA, WING-YAN AU, CAROLYN CHOY, ALBERT KW, LIE, RAYMOND LIANG, CHUN-CHUNG YAU, and YORK-LAM KWONG. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood*.103: 216-221, 2004.
9. KO YH, REEJH, KIM WS, CHOI WH, MOON WS, KIM SW. Clinicopathologic and Genotypic Study of Extranodal Nasal-Type Nasal Killer/T-Cell Lymphoma and Natural Killer Precursor Lymphoma among Koreans. *Cancer* 89: 2106-16, 2000.
10. RIBRAG V, ELL HAJJ M, JANOT F, GIRINSKY T, DOMENGE C, SCHWAAB G, FENAUX P and BOSQ J. Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx. *Leukemia* 15: 1123-1126, 2001.
11. KIM WS, SONG SY, AHN YC, KO YH, BAEKDY, KIM DY, YOON SS, LEE HG, KANG WK, PARK CH, LEE HJ et PARK K. CHOP followed by involved field radiation: Is it optimal for localized nasal natural killer/t-cell lymphoma? *Ann. Oncol.* 12: 349-352, 2001.
12. JAFFE ES, KRENACS L, KUMAR S et al. Extranodal Peripheral T-cell and NK- cell neoplasms. *Am J ClinPathol* 111 (suppl 1): S46-55, 1999.
13. LIANG R, CHEN F, LEE CK et al. Autologous bone marrow transplantation for primary nasal T/NK cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 19: 91-3, 1997.
14. ROSS CW, SCHNITZER B, SHELDON S et al. Gamma/delta T-cell post transplantation lymphoproliferative disorder rising primarily in the spleen. *An J ClinPathol* 102: 310-315, 1994.
15. TAKENAKA K, SHINAGAWA K, MAEDA Y, MAKITA M, KOZUKA T et al. High- dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation is effective for nasal-type CD56+ natural killer cell lymphoma. *Leuk lymphoma*. 42: 1297-303, 2001.
16. KO YH, REEJH, KIM WS, CHOI WH, MOON WS, KIM SW. Clinicopathologic and Genotypic Study of Extranodal Nasal-Type Nasal Killer/T-Cell Lymphoma and Natural Killer Precursor Lymphoma among Koreans. *Cancer* 89: 2106-16, 2000.
17. BY MI, GUTIERREZ, SPANGLER, KINGMA D, RAFFELD M, GUERRERO I et al. Epstein-Barr virus in Nasal Lymphomas Contains Multiple Ongoing Mutations in the EBNA- GENE. *Blood* 92: 600-606, 1998.
18. MELNYK A, RODRIGUEZ A, PUGH WC, CABANNILLAS F. Evaluation of the revised European-American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of agressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89 4514-4520, 1997.
19. COIFFIER B, BROUSSE N, PEUCHMAUR M, BERGER F, GISSELBRECHT C, BRYON Paet al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas : a prospective study of 361 immunophenotype patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des lymphomes agressifs). *Ann Oncol* 1 : 45-50, 1990.
20. TILLY H, LEPAGE E, COIFFIER B, BLANC M, HERBRECHT R, BOSLY A et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 102: 4284-4289, 2003.
21. COIFFIER B. Fourteen year of high-dose CHOP (ACBV regimen): Preliminary conclusions about the treatment of aggressive-lymphoma patients. *Ann. Oncol.* 6: 211-7, 1995.
22. SHIPP MA, HARRINGTON DP, KLATT MM et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphomatreated with m-BACOD or M-BACOD. *Ann. Intern. Med.* 104: 757-65, 1986.