



# LE SALON INTERNATIONAL DES CANCERS DE L'ENFANT

« SICE 2024 »



## LE LYMPHOME de BURKITT Modèle de recherche clinique et de progrès thérapeutique

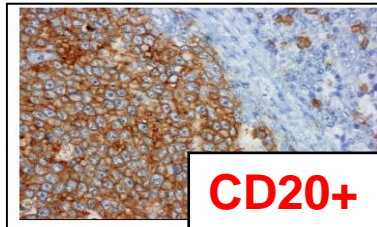
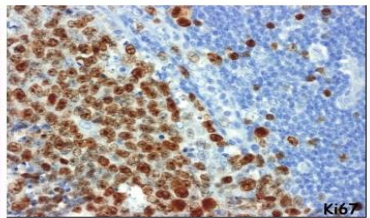
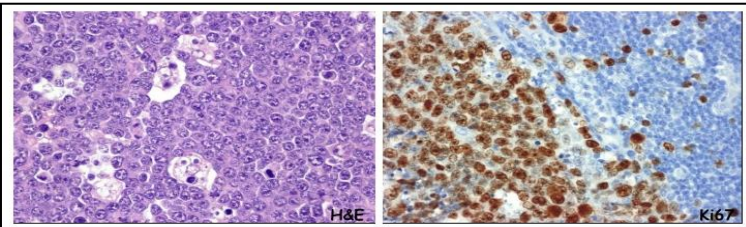
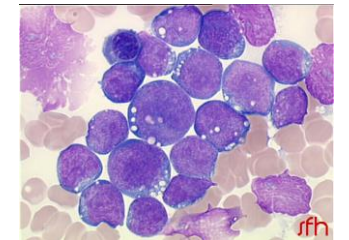
C Patte



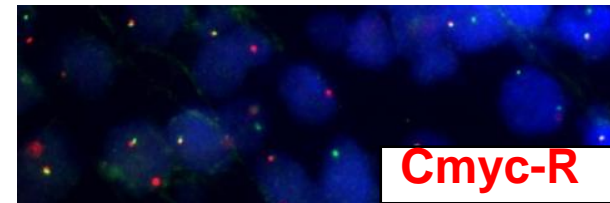
# LE LYMPHOME de BURKITT

Lymphome le plus fréquent de l'enfant

- taux de prolifération très élevé,
- tumeurs souvent volumineuses,
- dissémination rapide, en particulier dans la moelle osseuse et le SNC
- rechutes précoces < 1 an



CD20+



Cmyc-R

# Augmentation spectaculaire des taux de guérison en 20 ans

10-20% au début des années 70

35-40% dans les années 70 (protocole "COPAD")

individualisation des Burkitt

→ 70-90% dans les années 80-90 (études LMB)

Pendant les années suivantes, l'identification de facteurs pc avec adaptation des traitements a permis de **diminuer la toxicité** des Tts **tout en maintenant des taux de guérison élevés**

Les études **PROSPECTIVES LMB** de la **SFOP/SFCE** ont **largement contribué à ces progrès**



# ETUDES LMB de la SFOP/SFCE

Depuis 1981

- **7 études prospectives** dont
  - deux "pionnières" : **LMB81**, suivie du **LMB86** pour st très avancés
  - une randomisée: **LMB84**, 216 pts, Bu st avancés CNS-
  - une « pivot » : **LMB89**, 561 pts
  - une internationale randomisée: **FAB LMB96**, 1107 pts, 3 pays
  - une internationale randomisée: **Inter B-NHL 2010 ritux** pour les stades avancés de haut risque, 462 pts, 12 pays

C Patte, SICE2024

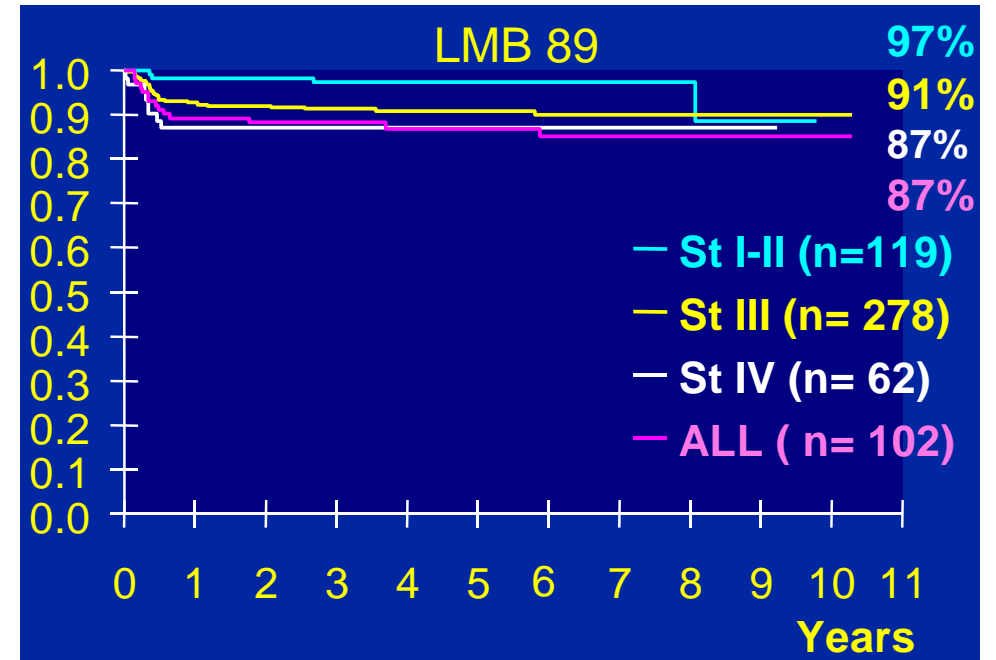
# SCHEMA GENERAL DES PROTOCOLES LMB

- préphase : COP
- 2 cures d'induction (COPAD M) avec
  - **endoxan fractionné** toutes les 12h pendant 3 jrs
  - **MTX HD** ( $\geq 3$  g/m<sup>2</sup>) en perfusion courte (~ 3h)
- 2 cures de consolidation basées sur **ara-C** en perf **continue**
- **prophylaxie neuro-méningée** précoce avec **MTX HD** et IR
- Tt d' "entretien" progressivement diminué
- Pas de radiothérapie, pas de chirurgie

# **Conclusions principales des études LMB**

**(81, 84, 86, 89, FAB 96, 2001)**

- **EFS ~ 90%** pour l'ensemble des patients, tout stade et toute histologie confondus



- efficacité du **MTXHD (3 g/m<sup>2</sup> en 3h) + IT** pour la prophylaxie neuro-méningée (LMB81: taux de rechute NM isolée: <1% vs 15%)
- efficacité de **Ara-C HD + VP16** (cures de **CYVE**) dans les rechutes, ainsi que dans les formes très avancées en association avec MTXHD à 8g/m<sup>2</sup> (SNC+, LA B) (LMB86)

## ■ Identification de facteurs pc au fur et à mesure des études:

- l'atteinte du SNC, puis la présence de blastes dans le LCR
- l'atteinte leucémique
- la mauvaise réponse à J7, la RP après la consolidation
- le taux de LDH > Nx2 dans les st III

→ 3 groupes thérapeutiques ds LMB 89 (+2 sous-groupes ds l'inter B)

A (~10% pts) = bas risque: T. réséquées (st 1 et st 2 abdominaux)

C (~ 22%) = haut risque: leucémie B et SNC+ (selon LCR)

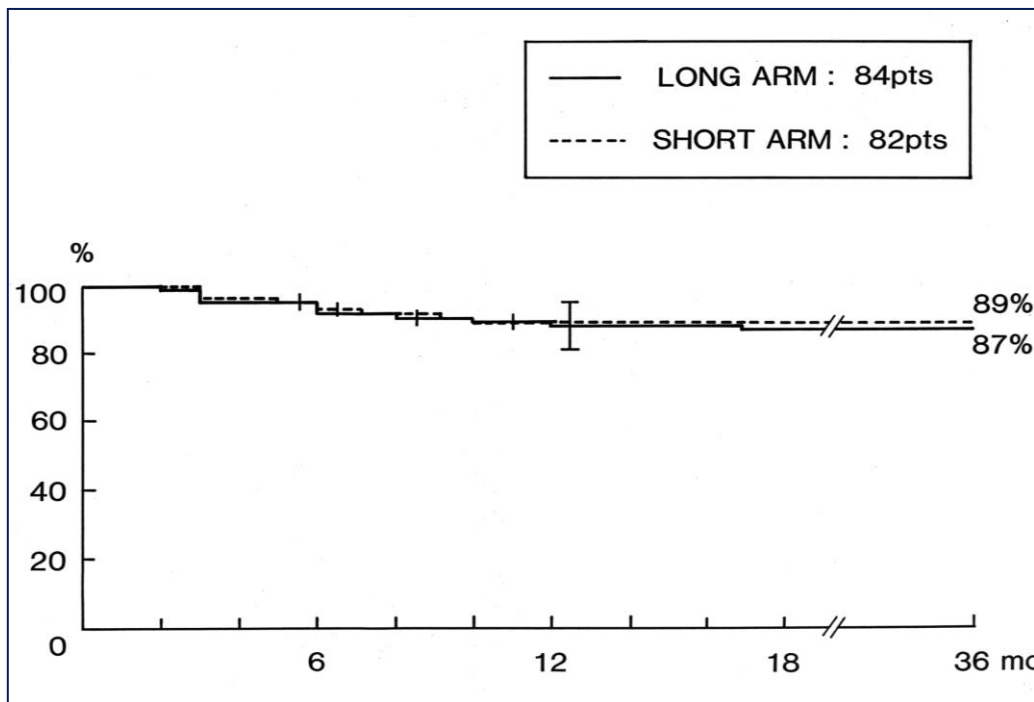
B (~ 66%) = risque intermédiaire: les autres

avec possibilité → groupe C si réponse insuffisante

(stade III selon taux de LDH)

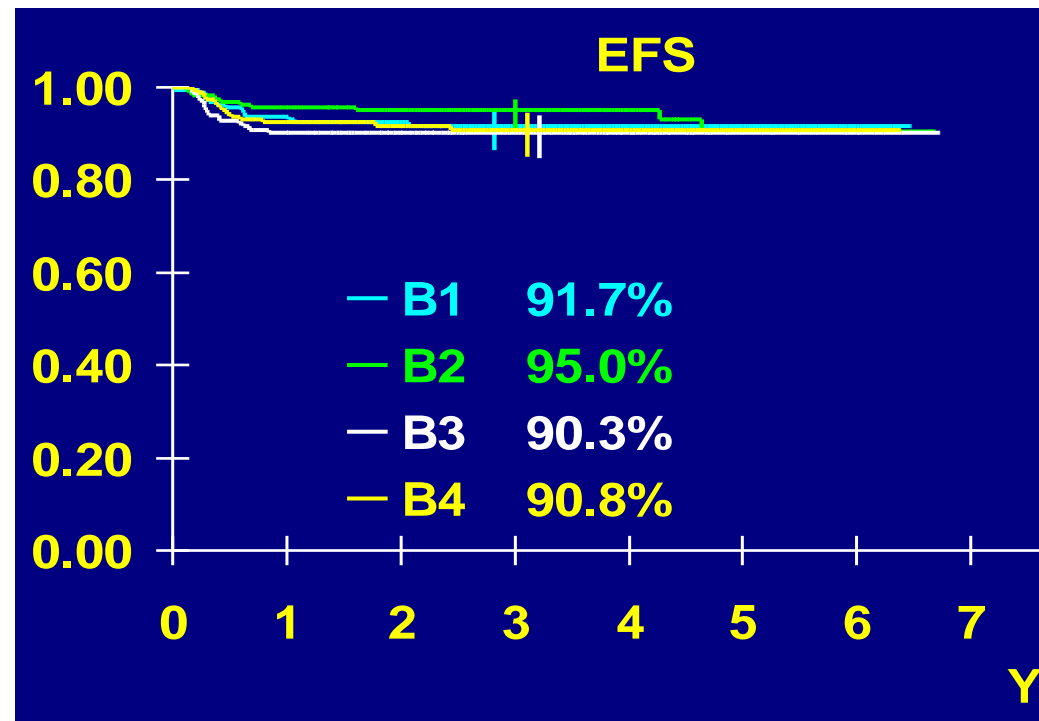


- **DESESCALADE** pour les pts de risque intermédiaire (~ 2/3 pts), réduction de la durée du Tt de 12 à 4 cures, et des doses totales d'endoxan à 3,3g/m<sup>2</sup> et de d'adriamycine à 120 mg/m<sup>2</sup> (LMB84 et 96)



**LMB 84:**

Bras court : 5 cures vs 12 cures  
 endoxan: 5,8 g/m<sup>2</sup> vs > 9,5  
 Suppression BCNU

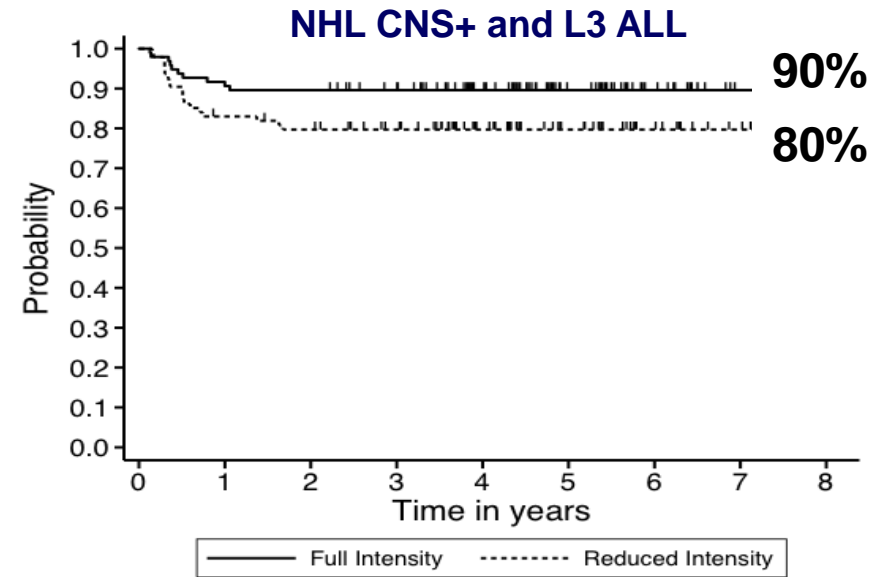
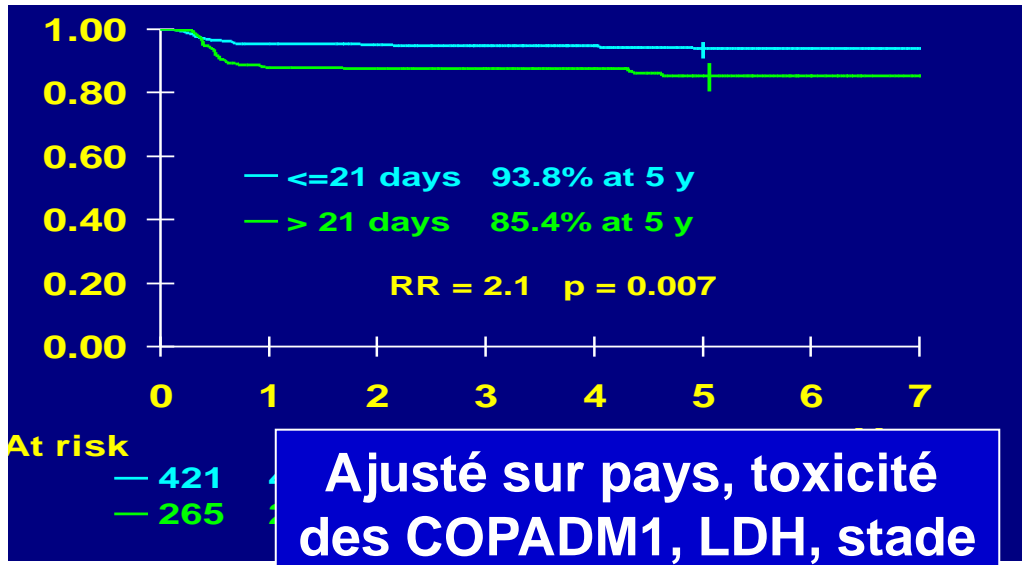


**FAB LMB 96:**

B4: - 4 cures vs 5  
 - endoxan: 3,3 g/m<sup>2</sup> vs 5,8  
 - adria: 120 mg/m<sup>2</sup>

■ Mais la **dose intensité précoce** est essentielle:

- Délai entre COPADMs ds risque intermédiaire (FAB LMB96)



- Dose intensité pdt consolidation ds gr C (FAB LMB96)

CYVE → miniCYVE  
Ara-C: 3 → 2 g/m<sup>2</sup>/j x 4  
VP16: 200 → 100 mg/m<sup>2</sup>/j x 4

## ■ **Importance de la qualité des soins de support +++**

- **courbe d'apprentissage**: taux de décès toxiques a diminué  
// expérience des investigateurs (10% LMB81 à 1% LMB89)
- **Prise en charge adaptée+++ du syndrome de lyse, de l'aplasie, de la mucite**
- **Rigueur dans l'administration du MTX HD** (initialement fait sans dosage de la méthotrexatémie)
- **utilisation de cures de "COP d'attente" dans les situations difficiles**

# Désescalade thérapeutique ds les stades III

	taux de survie	% mort toxique	DT endoxan g/m <sup>2</sup>	DT Adria mg/m <sup>2</sup>	RTH CNS	RTH Locale
<b>COPAD (74 - 80)</b>	<b>40 %</b>	<b>5 %</b>	<b>&gt; 9</b>	<b>&gt; 480</b>	<b>oui</b>	<b>--&gt; 1977</b>
<b>LMB81 (81 - 84)</b>	<b>75 %</b>	<b>10 %</b>	<b>8,8</b>	<b>360</b>	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>LMB89 gr B (89 - 96)</b>	<b>90 %</b>	<b>&lt; 1 %</b>	<b>5,8</b>	<b>180</b>	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>LMB 96 (1996 - 2001)</b>	<b>90 %</b>	<b>&lt; 1 %</b>	<b>3,3</b>	<b>120</b>	<b>non</b>	<b>non</b>

**AUCUNE NOUVELLE DROGUE DEPUIS 1975**  
**Bilan initial: écho abdo, Rx thorax, myélogramme, LCR**

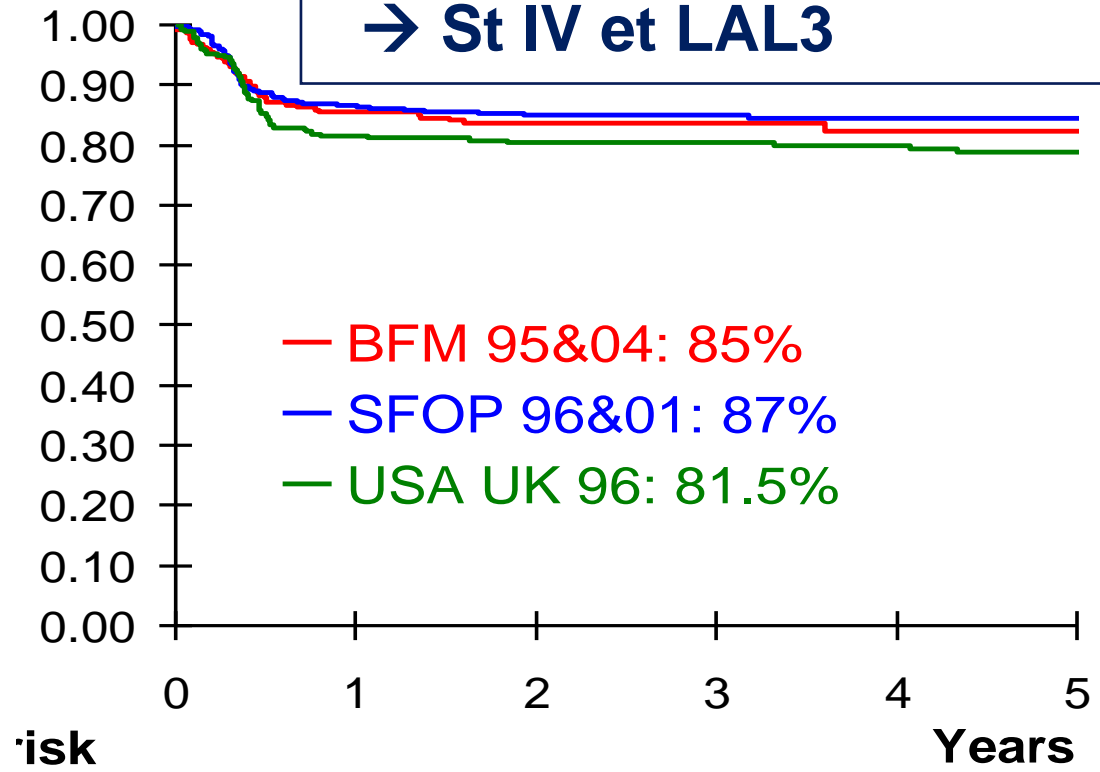
# Nouveau médicament: le RITUXIMAB

- Anticorps mono clonal **anti-CD20**
- Largement utilisé avec succès dans les lymphomes B de l'adulte
- N'a pas les complications de la chimiothérapie,  
mais entraîne une déplétion en lymphocytes B et en Ig,  
et donc augmente potentiellement les risques infectieux

→ **quelle utilisation dans les lymphomes B de l'enfant?**

# Qui sont les pts de "haut risque" qui pourraient bénéficier du rituximab?

- St III avec LDH élevées
- St IV et LAL3



Pour EFS 84% → 92%  
Etude randomisée  
nécessitant 301 pts/bras

— 247	208	193	149	91	60
— 366	315	298	253	168	100
— 276	224	218	196	135	85

→ Pour ces pts de "haut risque"

# Inter-B-NHL Ritux 2010 : Etude académique

Avec un médicament "EXPERIMENTAL" et un PIP demandé par l'EMA

## Collaboration intergroupe

**eicnhl**  
European Inter-Group for Childhood  
Non-Hodgkin Lymphoma

8 pays européens

Hong Kong

**CHILDREN'S  
ONCOLOGY  
GROUP**

USA, Canada, Australie

Japon:  
Étude parallèle

**Sponsor**

**GUSTAVE  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS

Partenaire

**Roche**

12 pays  
350 sites

640 patients en 5 ans  
jq'à Janvier 2017

**Randomisation** pour recevoir ou non  
**6** injections de rituximab

**3 groupes**

Groupe **B "high"**: st III avec LDH > Nx2  
st IV SNC -

Groupe **C**: leucémie B et SNC +

**C1** sans blaste ds le LCR

**C3** avec blastes ds le LCR

Schéma statistique: 3 analyses intermédiaires  
DMC (data monitoring committee): 4 membres



# 1<sup>ère</sup> période: Etude randomisée arrêt après la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire (Nov 2015) 164 pts dans chaque bras

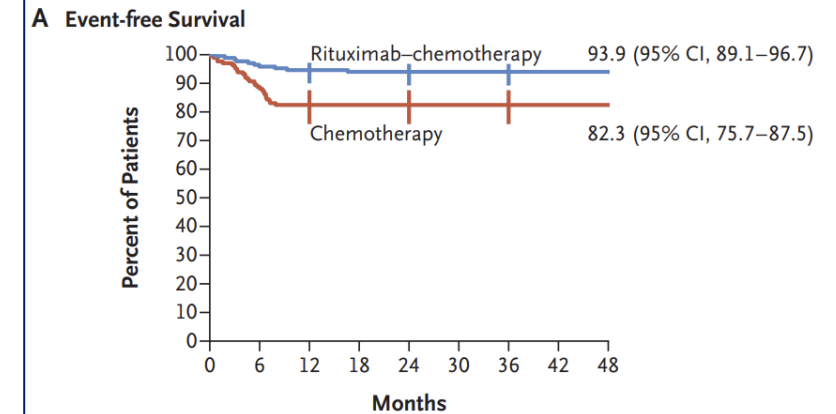
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 382;23 NEJM.ORG JUNE 4, 2020

## ORIGINAL ARTICLE

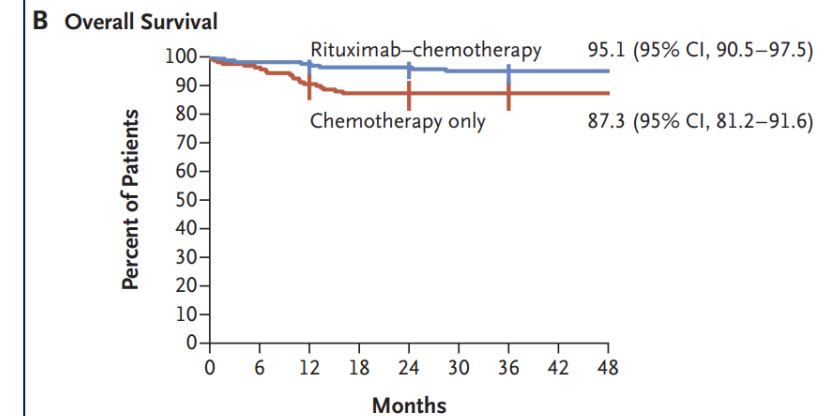
### Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children

V. Minard-Colin, A. Aupérin, M. Pillon, G.A.A. Burke, D.A. Barkauskas, K. Wheatley, R.F. Delgado, S. Alexander, A. Uyttebroeck, C.M. Bollard, J. Zsiros, M. Csoka, B. Kazanowska, A.K. Chiang, R.R. Miles, A. Wotherspoon, P.C. Adamson, G. Vassal, C. Patte, and T.G. Gross, for the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma and the Children's Oncology Group\*



**No. at Risk**

Rituximab-chemotherapy	164	157	155	154	150	138	102	74	42
Chemotherapy	164	140	128	127	122	112	82	52	38



**No. at Risk**

Rituximab-chemotherapy	164	161	160	158	154	140	103	75	43
Chemotherapy	164	152	141	135	130	119	89	57	42

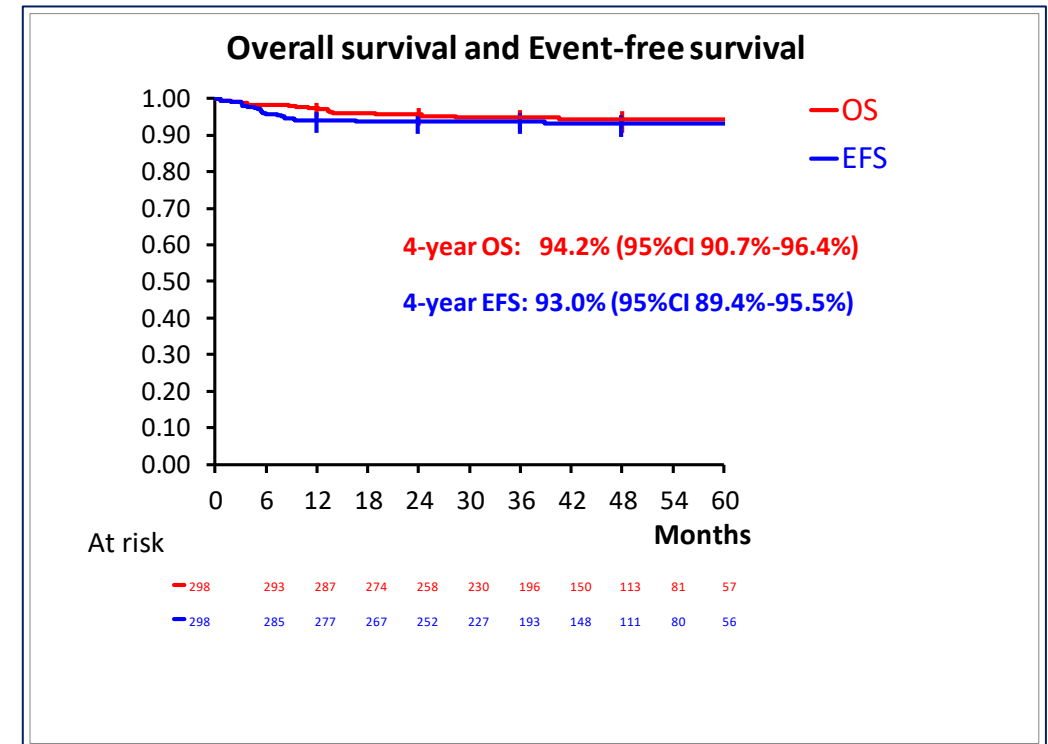
## 2<sup>ème</sup> période:

Poursuite après la fin de la randomisation: + 134 pts CT+ritux

→ **AU TOTAL** (Déc 2011 à Juin 2017)  
**298** patients ont reçu CT + rituximab

- 5 dc toxiques (1,3%) ds groupe C
- Toxicités autres (gr 3-4-5)

	LMB + R N=293	LMB N=153
FUO (gr≥4)	93% (11%)	91% (7%)
Infection (gr≥4)	58% (18%)	49% (11%)
Mucite (gr≥4)	78% (10%)	75% (5%)
Entérite (gr≥4)	28% (2%)	16% (0%)



A moyen terme: lymphopénie < 100/mm<sup>3</sup> : 11% à 1 an, 3 % à 2 ans

hypoG : 59% à 1 an, 38% à 2 ans C Patte, SICE2024

**Et en AFRIQUE Sub-Saharienne?**

**Où le Burkitt est très fréquent**

alors que les ressources sont moindres

(pas de prise en charge, délais dg importants et taux d'abandons élevé)



## Expérience du GFAOP

3 études prospectives terminées, une en cours  
prenant en compte les conditions locales

➤ **1ère étude (2001-2004)** (incluant le Maghreb) ,  
**basée sur le protocole LMB +/- adria**

- Possibilité de faire une étude prospective (343 pts)
  - Importance l'**apprentissage** et des **soins de support**:
  - en 3 ans: dc toxiques: 27% → 10%, survie: 54% → 73%
- à noter survie dans les 3 unités SS: 44%

➤ **2e étude (2005-2008): "cyclo Burkitt"**

**Traitement par endoxan seul (178 pts)**

→ Echec pour les stades avancés, même avec un "Tt de rattrapage" précoce

### ➤ 3e étude LMB GFA 2009 (2009-2015) *Bouda, JGO 2019*

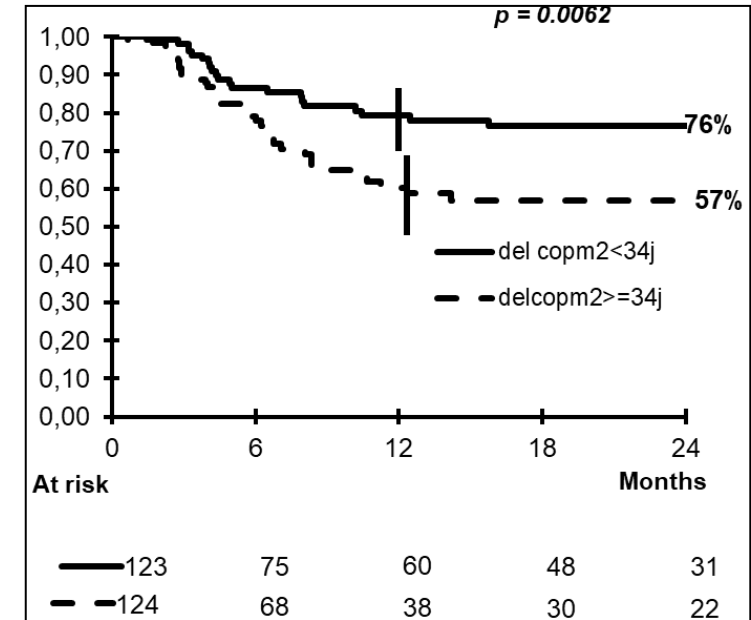
basée sur protocole LMB sans adria  
400 pts, stades avancés, 7 unités SS

→ taux de guérison ~ 60%

→ taux d'abandon: 22%

→ taux de "dc toxiques" : 12% (3/4 pdt le 1<sup>er</sup> mois)

→ Importance de la **dose intensité**



### ➤ 4e étude LMB GFA 2019, en cours

Même protocole LMB sans adria

CNIL : 23/03/2020,  
Clinical trials.gov: LMBGFA2019 NCT04425421

→ Améliorer le dg, la prise en charge initiale, les soins de support,

→ Diminuer le taux d'abandon

→ introduction « contrôlée » du **rituximab**

# CONCLUSION

- **Grace aux études PROSPECTIVES** de la SFCE, **DÉSESCALADE T<sub>x</sub>** pour la **majorité** des patients, aujourd'hui **guéris** grâce à une **CT certes intensive**, mais **courte** et source de **pas/peu de séquelles** à long terme
  - **Le rituximab**, associé à la chimiothérapie améliore le pronostic des **stades avancés de haut risque**:
    - **question de son utilisation (avec nécessité de montrer un bénéfice) ds les pays aux ressources moindres** chez des pts aux nombreux **pb associés**.
  - **MAIS PAS DE DÉSESCALADE** sur la **qualité de la prise en charge**: les excellents résultats dépendent aussi :
    - d'un diagnostic et d'un staging initial corrects
    - **de soins de support de qualité +++**
    - d'un traitement conduit avec rigueur et maintien de **la dose intensité**
- **Maintenir la rigueur et la vigilance, car survie après rechute < 20%**

**Merci pour votre attention**

**et merci à tous ceux, nombreux, qui ont participé  
à cette aventure collective**

