



HAL
open science

Analyse rétrospective des données cliniques et de survie des patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire à la première ligne d'immunochimiothérapie

Lauriane Filliatre-Legras

► To cite this version:

Lauriane Filliatre-Legras. Analyse rétrospective des données cliniques et de survie des patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire à la première ligne d'immunochimiothérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931929

HAL Id: hal-01931929

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931929>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Lauriane FILLIATRE-LEGRAS

Née le 12/06/1986

le 05/10/2017

ANALYSE RETROSPECTIVE DES DONNEES CLINIQUES ET DE SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES REFRACTAIRE A LA PREMIERE LIGNE D'IMMUNOCHIMIOThERAPIE

Membres du jury :

Président :

M. FEUGIER Pierre, Professeur

Juges :

M. GHESQUIERES Hervé, Professeur

Mme PERROT Aurore, Maître de Conférences

Mme SARKOZY Clémentine, Docteur en Médecine

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude

PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

A. PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

B. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

C. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE

GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

D. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

E. MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

F. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER, Professeur d'hématologie et Président du jury,

Pour me faire l'honneur de juger ce travail, dans l'espoir qu'il sera à la hauteur de vos attentes,

Pour votre soutien dans cette longue aventure qu'est l'internat d'hématologie,

Pour la confiance que vous me témoignez en me permettant de poursuivre prochainement mes projets à Nancy.

Et enfin pour avoir enrichi ma culture hémato-géographico-historico-politique le mardi matin.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A Monsieur le Professeur Hervé GHESQUIERES, Professeur d'hématologie et juge

Pour avoir accepté de juger cette thèse, vous obligeant à vous déplacer jusqu'à Nancy, en espérant que ce travail sera à la hauteur de vos attentes,

Pour votre soutien, votre accueil, votre accessibilité, votre bienveillance,

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Aurore PERROT, Maître de conférences des universités et juge

Pour ton soutien, pour ta patience, tes mots justes, pour être 'mentor',

Pour les apéro-hémato, pour le whisky doré imbuvable,

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon admiration.

A Madame le Docteur Clémentine SARKOZY, Directrice de thèse et juge

Merci de m'avoir confié ce travail, 'pas si facile au final',

Pour ta disponibilité, pour tes réponses rapides à mes interrogations, pour ta patience,

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Gilles SALLES

Pour votre accueil, pour votre aide dans ce travail de thèse, pour votre expertise précieuse.

Au plaisir de continuer à collaborer avec vous,

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma gratitude.

A Madame le Professeur Delphine MAUCORT-BOULCH,

Pour votre aide, votre travail rapide, et votre expertise dans cette thèse,

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma gratitude.

A ceux que j'ai pu rencontrer au détour de mes stages, qui m'ont enseigné avec passion, avec lesquels j'ai appris et partagé tant de bons moments,

A Elodie Collomb, pour ce premier stage en hématologie et pour l'accueil dijonnais (on connaît le chemin désormais).

A mes maîtres durant cet internat et désormais futurs collègues : Agnès Guerci-Bresler, Gabrielle Roth-Guepin, Caroline Bonmati, Dana Ranta, Maud d'Aveni. Et à celles qui ont rejoint plus récemment cette fabuleuse équipe nancéienne : Faiza Keddar, Marie Detrait, Pr. Marie thérèse Rubio,

A l'équipe d'anapath et surtout au Dr Claire Bastien, pour son enseignement de l'hémato-anatomopathologie et plus encore.

A la RMB, au Dr Emmanuel Novy et au Dr Simon Lemoine pour leur enseignement, leur bonne humeur, leur dévouement, leur force tranquille, et à Antoine Kimmoun pour son enseignement dynamique et survolté de la réanimation médicale.

A tous 'les Juliens' de l'hématologie biologique : à Julien Broseus pour son aide depuis toujours dans nos projets et à Julien Perrin pour son accompagnement dans l'analyse des anémies hémolytiques aux poppers.

Aux infirmières et infirmiers, auprès desquels j'ai grandi depuis mes premiers pas en hématologie : Sabine, Marie-Cata, Vivien, Dom, Véro, Manu, Arnaud, paupiette et boudin et tous les autres, heureuse de travailler à nouveau avec vous.

A l'équipe lyonnaise : à Mesdames et Messieurs les Dr Lionel Karlin, Violaine Safar, Emmanuelle Ferrant, Clémentine Sarkozy, Emmanuel Bachy, et à mes co-internes de ces 5 derniers mois

Aux infirmières de MB3. Merci pour votre accueil, et pour votre indulgence devant mon inaptitude à CristalNet.

A tous mes co-internes d'hématologie, devenus bien plus que cela pour la plupart : Godelieve (merci pour ton accueil parisien, pour tes connaissances d'oenologie, je te souhaite une bonne continuation où que tu sois), Arnaud, Luciane,

Samantha (non mais les gens...), Anne béatrice - licorne, Marion, Charline, Hélène (ne change surtout rien), Caroline, Romain, Emma.

A ma famille,

A mes parents, pour avoir respecté mes choix, pour le soutien logistique durant toutes ces années, pour votre inquiétude permanente.

A mon pépère, à ma mamy 'd'Archettes' pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mes beaux parents Claudine et Laurent (ou plutôt Claudin et Léon), merci pour votre confiance, pour votre soutien, pour vos talents de bricolage.

A mes beaux-frères et belles-sœurs : Julien, Bénédicte, Mathieu, Marion pour nos peines et nos joies partagées depuis ces 11 ans.

A Jeannine, Jérôme, Elodie et Adrien. Ma deuxième famille.

A Cosette et Daniel pour leur accueil régulier durant ce semestre lyonnais.

A mes amis,

A ceux que j'ai connus à l'époque où je ne savais pas que je mettrais un jour les pieds à la faculté de médecine : à Alison et ses alisonnades (merci d'être là quand il faut), à Anne lise (à tes retards, à tes expressions échancrées) et à Jimmy (qui aurait pu sauver cette thèse par passion pour R) et grâce à vous, nous avons pu découvrir des territoires français oubliés. A Antony diplomate souvent et anthropologue passionné, continue de nous surprendre.

A ceux que la fac m'a permis de rencontrer et sans qui ces années n'auraient pas été les mêmes : du quatuor de P1 (Marcellin, Jérém, Thomas). Aux soirées fiches, à la préparation de l'ECN, aux soupes et aux tisanes, à la Gentilhommière, aux calculs de dilution, à la dyspnée, aux mariages et aux enfants : en bref à Julie. A

ce stage de chirurgie digestive sans que nos chemins ne se seraient pas croisés, et cela aurait été bien regrettable : à Amandine, continue de nous hypnotiser.

A ceux que le classement ECN a amené dans le grand nord : à Morgane de la cardio pédiatrie à aujourd'hui, et pour toujours (allez, le TGV Lorraine-Ardèche c'est pour demain), à Fanny (merci de déculpabiliser toutes les jeunes mères), à Hélène et à sa vie sentimentale alambiquée, à Mathilde (merci pour l'apprentissage de la distinction bobo / bourgeois et pour les illustrations anapath de cette thèse), à Jay* (merci pour ce stage hors du commun, les points p, et les samedis matins) à Anaëlle (et à ses problèmes durant la canicule), et à nos soirées que j'espère encore nombreuses à la Cerise ou ailleurs. A Laure-aléa et Julien pour leur générosité. A Laurène et Jean Baptiste qui se sont trompés de voie mais on les aime quand même. A Albane, pour ces quelques mois partagés au prot.

A Constance (merci pour la relecture de l'anglais), à Clémence (merci pour la découverte de Lyon)

A Thomas,

Pour ton soutien depuis ces 10 années rythmées par nos longues études (surtout les tiennes, et dire que tu as fini avant moi ...), pour ton sens de l'humour et du jeu de mot décallé, pour ton réconfort, et parce qu'on est une équipe.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Liste des abréviations

ABC : Activated B Cell

ECOG PS : Eastern Coopérative Oncology Group Performans Status

GC : Germinal Center

IPI : international pronostic index

LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

LDH : Lactate deshydrogénase

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PEG : Profill d'expression génique

PS : Performans status

RC : Rémission complète

RP : Rémission partielle

TEP scanner : Tomoscintigraphie par Emission de Positrons couplé au scanner

TABLES DES MATIERES

Introduction.....	18
Contexte médical et scientifique.....	21
I. Facteurs pronostiques pré-thérapeutiques.....	21
A. IPI score	21
B. Statut GC ou non GC	22
C. Autres marqueurs biologiques	24
II. Traitements de première ligne et évaluation de la réponse au traitement	25
III. Echec du traitement de première ligne	27
A. Incidence et définitions.....	27
B. Traitements de rattrapage	29
a. Patients 'fit' pouvant bénéficier d'une intensification par autogreffe.....	29
b. Patients 'Unfit'.....	31
c. Echec du premier traitement de rattrapage	32
C. Pronostic des patients réfractaires.....	32
IV. Problématiques.....	35
Article	36
Discussion / Conclusion.....	66
I. Survie des patients réfractaires	66
II. Prise en charge thérapeutique et facteurs pronostiques	68
III. Conclusion.....	70
Bibliographie.....	71

FIGURES ET TABLES

Table 1 : score IPI	21
Table 2 : IPI ajusté à l'âge	22
Table 3 : critères de Cheson 2007	26
Table 4 : Echelle en 5 points de DEAUVILLE	27
Table 5 : Etudes comparant différents traitements de rattrapage chez les patients éligibles à une autogreffe	30
Table 6 : études récentes du pronostic des patients réfractaires primaires ou en réponse partielle au traitement de première ligne par immuno-chimiothérapie ..	34
Figure 1 : Lymphome B diffus à grandes cellules en anatomopathologie. Coloration HES x20	18
Figure 2 : Marquage CD3 soulignant quelques lymphocytes T normaux x 10	19
Figure 3 : Marquage CD20 positif sur les cellules B x10	19
Figure 4 : maturation de la cellule B. D'après pathogenesis of Human B Cell Lymphomas. Annu Rev Immunol. 2012	23

Crédit photo : Mathilde TREFFEL – Service d'anatomopathologie - CHRU Nancy

Introduction

Le lymphome est une pathologie hématologique maligne liée à une prolifération incontrôlée de lymphocytes anormaux. La classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2016, reposant sur les caractéristiques cliniques, morphologiques, immuno-histochimiques, cytogénétiques et moléculaires, permet de distinguer plus de 60 entités (1) parmi lesquelles le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC).

Sur le plan anatomopathologique, le LBDGC se caractérise par de grandes cellules lymphoïdes matures B dont le noyau est plus grand que celui d'un macrophage ou plus de deux fois celui d'un lymphocyte normal. Le diagnostic est orienté grâce au profil B des cellules en immunohistochimie : classiquement CD20 positive, CD79a positive, CD3 négative, CD5 négative (2).

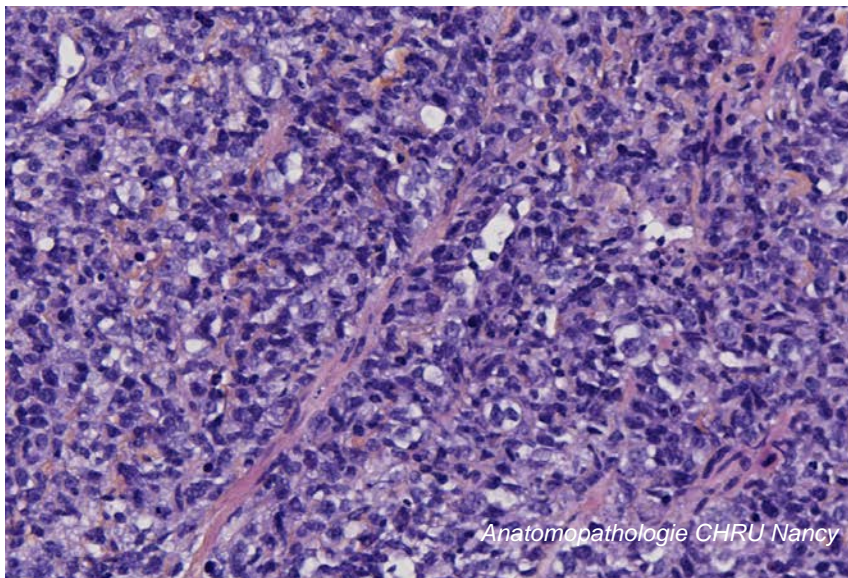


Figure 1 : Lymphome B diffus à grandes cellules en anatomopathologie. Coloration HES x20.

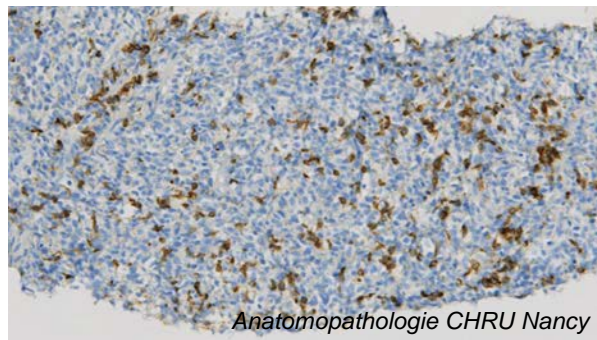


Figure 2 : Marquage CD3 soulignant quelques lymphocytes T normaux x 10

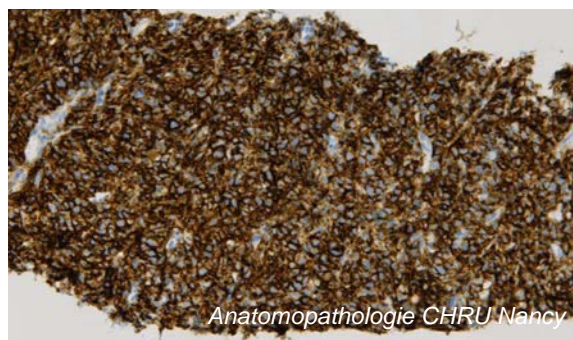


Figure 3 : Marquage CD20 positif sur les cellules B x10

Le LBDGC représente environ 40% des lymphomes malins non hodgkinien (LNH) (3). Son incidence est actuellement estimée à 3,8 pour 100 000 par an en Europe. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans. Il touche 1,2 fois plus souvent les hommes que les femmes (4,5).

Actuellement, la survie globale des patients atteints de LBDGC est de 80% à 2 ans. Pour les patients sans événement dans les 2 ans suivant le diagnostic, la survie est comparable à celle d'une population contrôle (de même sexe et du même âge) non atteints de lymphomes (6). Cet excellent pronostic est le résultat de l'utilisation depuis les années 2000 de molécules d'immunothérapie ciblant le CD20 (exprimé par les cellules B tumorales) comme le RITUXIMAB en association à une chimiothérapie.

Les patients en rémission complète à la fin du traitement de première ligne représentent 65-75% des cas et près de 10% n'atteignent qu'une réponse partielle

(7–11). La survie globale à 2 ans dépend grandement de la qualité de la réponse : atteignant plus de 90% pour les patients en rémission complète et moins de 50% pour ceux en rémission partielle. Dans près de 10 à 15% des cas la maladie va être primo-réfractaire à l'immuno-chimiothérapie initiale (ou progresser durant le traitement) ou réévoluer très précocement dans les 6 mois suivant la fin du traitement ou dans l'année suivant le diagnostic, après une réponse initiale (6). Ces patients réfractaires primaires ou en rechute précoce constituent un peu moins de la moitié des rechutes globales. Seulement 7% des rechutes surviennent à 5 ans du diagnostic, la majorité des événements survenant durant les deux premières années (12–14).

Le pronostic des patients n'atteignant qu'une réponse partielle est certes moins bon que celui de ceux qui n'atteignent qu'une réponse complète mais semble meilleur que celui des patients progressifs ou en rechute dans l'année suivant le diagnostic (15,16).

Dans la littérature, si des travaux récents se sont intéressés aux patients réfractaires à l'ère du Rituximab, la définition du caractère réfractaire du lymphome B diffus à grandes cellules n'est pas homogène. Par ailleurs, même si le mauvais pronostic de ces patients est souligné, les différentes stratégies thérapeutiques sont, elles, moins souvent étudiées.

L'objectif du travail présenté est de décrire l'incidence, les caractéristiques cliniques, les traitements reçus et la survie des patients traités pour un LBDGC et réfractaires à une première ligne d'immuno chimiothérapie comprenant Rituximab et anthracyclines au Centre hospitalier Lyon Sud.

Contexte médical et scientifique

II. Facteurs pronostiques pré-thérapeutiques

A. IPI score

Le score IPI (International Pronostic Index) a été développé dans les années 90 dans le but de classer les patients en groupe de risque à partir de données clinico-biologiques validées. Il est basé sur l'âge, le score ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status), le taux de LDH (Lactate deshydrogenase), le nombre de sites extra ganglionnaires envahis et le stade Ann Arbor (17).

Age	60 ans >60 ans	0 1
ECOG	0-2 3-4	0 1
LDH	normal élevée	0 1
nombre de sites extra ganglionnaires envahis	0-1 >1	0 1
stade Ann Arbor	I/II III/IV	0 1
TOTAL		0 à 5

Table 1 : score IPI

Ce score IPI a permis de déterminer 4 groupes pronostiques tous âges confondus, dont la survie globale à 5 ans pour le score IPI varie de 75% (IPI 0-1), 51% (IPI2), 43% (IPI3), à 26 % (IPI 4-5) et pour le score IPIaa (moins de 60 ans) de 83% (IPI0), 29% (IPI1), 46% (IPI2) à 32% (IPI3)(17).

Ce score développé avant l'utilisation d'immuno-chimiothérapie reste valide à l'ère du Rituximab (18). Toutefois les données de survie ont été réévaluées grâce au score R-IPI développé dans l'étude rétrospective de Sehn et.al. qui distingue 3 groupes dont la survie globale à 4 ans varie de 94% (IPI0), 79%(IPI1-2) à 55%(IPI3-5)(19).

Le score IPI age ajusted (IPIaa) propose une redistribution des facteurs sans tenir compte de l'âge ni du nombre de site extra ganglionnaire envahis (validés chez les patients de moins de 60 ans) utilisé en pratique quotidienne (17):

ECOG	0-2	0
	3-4	1
LDH	normal	0
	élevée	1
stade Ann Arbor	I/II	0
	III/IV	1
TOTAL		0 à 3

Table 2 : IPI ajusté à l'âge

B. Statut GC ou non GC

L'évolution très hétérogène de cette même maladie entre les patients suggère une hétérogénéité biologique.

L'analyse de profil d'expression génique (PEG) a permis la mise en évidence de 3 groupes de différents : ABC (activated B cell), GC (Germinal center) et non classifiable.

Sur le plan physiopathologique, ces données de PEG mettent en évidence que le LBDGC de sous-type GC dérive d'une cellule B issue du centre germinatif et que le LBDGC de sous type ABC dérive d'une cellule plasmablastique activée en cours de différenciation vers une cellule plasmocytaire.

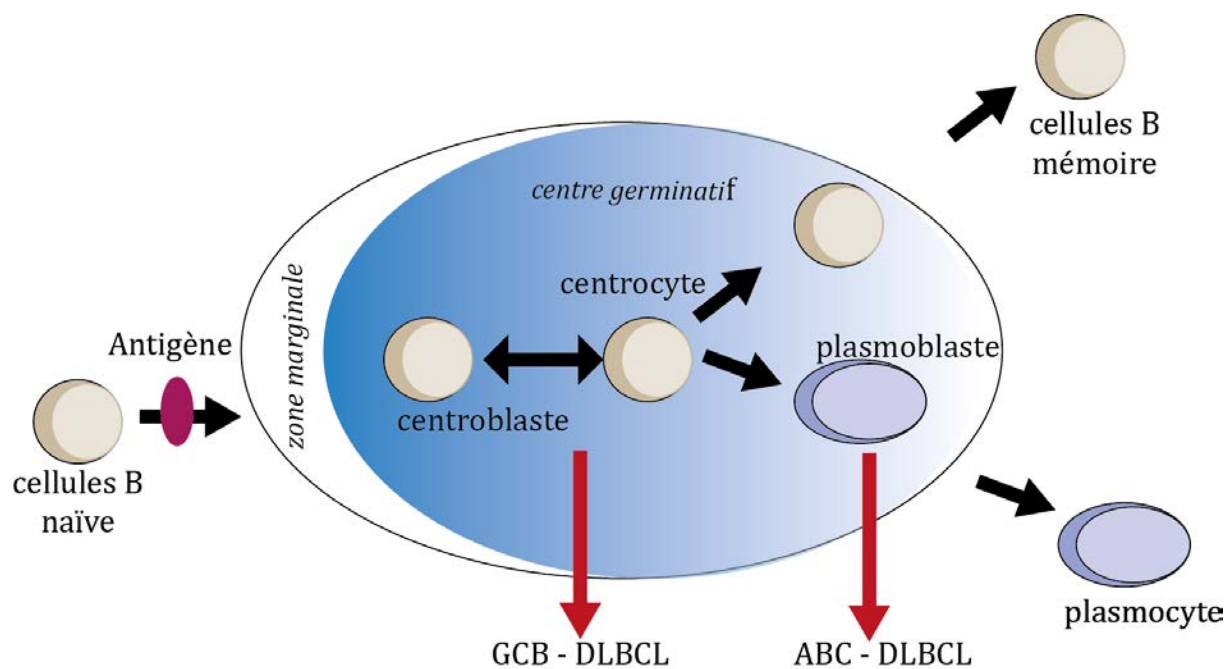


Figure 4 : maturation de la cellule B. D'après pathogenesis of Human B Cell Lymphomas. Annu Rev Immunol. 2012 (20)

Rosenwald et. al (21) ont démontré une corrélation entre la survie globale des patients et le profil d'expression génique. Les patients GC ont un meilleur pronostic que les patients ABC puisque la survie globale à 5 ans est de 60 % (GC) versus 35% (ABC), $p > 0,001$.

L'étude du PEG étant difficilement réalisable en routine, Hans et al. proposent en 2006 d'utiliser la combinaison de marqueurs immuno-histochimique (CD10, MUM1, BCL6) en anatomopathologie pour permettre de distinguer les 2 classes GC/nonGC (22) correspondant respectivement à GC/ABC en PEG.

T. Molina et. al ont évalué de manière rétrospective l'intérêt pronostic de l'algorithme de Hans au sein des patients inclus dans le protocole LNH03-2B (R-CHOP versus R-ACVBP en première ligne de traitement chez les sujets jeunes). La survie sans progression et la survie globale à 3 ans étaient plus élevées chez les patients non GC traités par R ACVBP par rapport au non GC traités par R CHOP : respectivement 93% versus 74% $p = 0,0074$ et 97% versus 83% $p = 0,067$ (23).

Ceci est à nuancer par de nouvelles données obtenues à partir de 414 échantillons de patients inclus prospectivement ne mettant pas en évidence de différence de pronostic entre les patients GC et ABC traités par immuno – chimiothérapie (pas de différence de survie globale pour les patients traités par R CHOP HR : 1.3 ; IC95% (0,8 : 2,2), $p = 0,36$)(24).

C. Autres marqueurs biologiques

En dehors des sous types GC/ABC d'autres facteurs biologiques influençant le pronostic des patients atteints de LBDGC ont été étudiés dans la littérature.

Parmi lesquels la présence concomitante du réarrangement des locus des gènes *BCL2* (fonction anti apoptotique) ou *BCL6* et *MYC* (nombreuses fonctions dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN), nommés lymphome B diffus à grandes cellules 'double hit' (25) ou 'triple hit', si les 3 gènes sont impliqués.

La présence d'un LBDGC double hit est un facteur de mauvais pronostic comme ont pu le démontrer différentes études rétrospectives menées sur des cohortes de patients ayant reçus une immuno-chimiothérapie. La médiane de survie globale était de 5 mois dans l'étude de S.Legouil et al. (26), de 21,9 mois dans l'étude de Petrich et al.(27) de 1,4 ans dans l'étude de Johnson et al. (28).

En immunohistochimie il peut également exister une surexpression de myc associée à une expression de bcl2, définissant les LBDGC 'double protéine'. L'expression en immuno-histochimie n'est pas forcément corrélée à la présence de l'anomalie en FISH (28). Le pronostic est également mauvais en cas de double expression protéique puisque la survie globale à 5 ans était de 36% dans l'étude de Johnson et al. et de 30% dans l'étude de Hu et al., mais semble être légèrement meilleur qu'en cas de double hit (28,29).

Ces données réalisées sur des données rétrospectives nécessitent toutefois une évaluation prospective.

III. Traitements de première ligne et évaluation de la réponse au traitement

Le traitement de référence de première ligne du LBDGC comporte une immuno – chimiothérapie associant un anti CD20 (Rituximab) et une polychimiothérapie à base d’anthracyclines CHOP (Cyclophosphamide, Anthracycline, Oncovin, et prednisolone) ou plus intensive de type ACVBP (Anthracycline, Cyclophosphamide, Vindesine, Bléomycine, prednisolone).

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur six cures de R-CHOP pour les patients présentant une maladie localisée et un score IPI à 0 (30).

Pour les patients dont la maladie est plus avancée, la stratégie dépend des comorbidités et surtout de l’âge du patient.

Chez les patients âgés (c’est à dire plus de 65 ans), ou chez qui les comorbidités contre-indiquent une stratégie intensive, le traitement standard consiste en huit cures de R-CHOP (7).

Chez les patients de moins de 65 ans dont l’IPI est égal à 1 au diagnostic, le traitement repose sur une immuno-chimiothérapie (plutôt R-ACVBP), sans indication d’autogreffe en première ligne.

Chez ces patients jeunes, c’est à dire capable de subir un traitement agressif, une intensification par autogreffe de cellules souches peut être proposée en première réponse complète pour les patients ayant un score IPI avancé (2 ou 3 facteurs). Actuellement les données du TEP-scanner (Tomoscintigraphie par Emission de Positron couplée à la tomодensitométrie) à deux cures permettent d’adapter la stratégie thérapeutique pour ne proposer une autogreffe qu’aux patients en réponse insuffisante après les deux premières cures d’immunochimiothérapie (31).

En effet, l'estimation de la réponse au traitement repose actuellement sur l'évaluation en médecine nucléaire par TEP scanner selon une évaluation visuelle (32) ou selon l'échelle en 5 points de Deauville (33,34) permettant de définir les patients en réponse complète, en réponse partielle ou en progression.

Réponse	Définitions	Lésions
Réponse complète	Régressions de toutes les lésions	a) Si TEP scanner au diagnostic positif : TEP scanner négatif, peu importe la taille de la lésion b) si TEP scanner négatif au diagnostic : régression des lésions à leur taille normale
Réponse partielle	Régressions des lésions mais restent mesurables, et pas d'apparition de nouvelles lésions	Régression de plus de 50% de la somme des 6 plus grands diamètres. Pas d'augmentation de la taille des autres ganglions a) Si TEP scanner au diagnostic positif : persistance d'au moins un site toujours positif b) si TEP scanner négatif au diagnostic : régression au TDM
Maladie stable	Pas de réponse partielle ni de réponse complète mais pas de progression	a) Si TEP scanner au diagnostic positif : persistance d'au moins un site toujours positif et apparition de nouvelles lésions positives b) si TEP scanner négatif au diagnostic ; pas de modification de taille des lésions au TDM
Rechute ou progression de la maladie	Nouvelle lésion ou augmentation de plus de 50% d'une lésion	Apparition de nouvelles lésions de 1,5 cm, augmentation de plus de 50% de la somme des plus grands diamètres de plus d'un ganglion, ou augmentation de plus de 50% du diamètre d'un ganglion inférieur à 1 cm auparavant. PET scanner positif

Table 3: critères de Cheson 2007

Score	Résultat	Catégorie
1 : Absence de fixation supérieure au bruit de fond	TEP négatif	1 Réponse métabolique complète
2 : Fixation inférieure au médiastin	TEP négatif	1 Réponse métabolique complète
3 : Fixation supérieur au médiastin mais inférieure au foie	TEP négatif	1 Réponse métabolique complète
4 : Fixation modérée comparée à la fixation du foie	TEP positif	2 Réponse métabolique partielle
5 : Augmentation prononcée de la fixation comparée à la fixation du foie	TEP positif	3 absence de réduction significative ou apparition de nouvelles lésions.

Table 4 : Echelle en 5 points de DEAUVILLE

IV. Echec du traitement de première ligne

A. Incidence et définitions

Si 60% à 65% des patients guérissent du LBDGC avec un traitement de première ligne comportant R-CHOP ou R-ACVBP, un tiers vont avoir une maladie réfractaire ou rechuter (7,30).

L'incidence des patients n'atteignant pas une rémission complète a diminué avec l'administration systématique de Rituximab. Dans la série prospective de Coiffier et al. parmi les 202 patients ayant reçu un traitement par R CHOP : 52% atteignaient une RC, 23% une RC incertaine, 7% étaient en réponse partielle, 1% en maladie stable, 9% progressifs à l'issue du traitement de première ligne (7) versus 37%, 26%, 6%, 1%, 22% pour les patients n'ayant pas reçu de R. Dans la série prospective de Pfreundschuh et al. 5% des patients présentaient une maladie progressive précoce (c'est à dire en progression immédiatement ou dans les 3 mois suivant la fin du traitement par immuno chimiothérapie)(30).

Dans la littérature, plusieurs situations cliniques de maladie réfractaire peuvent être rencontrées et la définition n'est pas univoque entre les différentes séries rétrospectives. Celle-ci est modifiée au cours du temps et de l'avènement de nouveaux critères d'évaluation de la réponse en TEP scanner notamment.

L'analyse rétrospective de Tarella et al. objectivait 13,6% de patients réfractaires à l'ère du Rituximab (13). Ils étaient définis par une réponse initiale puis une rechute dans les 6 mois ou par une maladie stable ou progressive à l'issue de la première ligne d'immuno-chimiothérapie. Dans celle de Rovira et al. 15% des patients étaient non répondeurs ou en réponse partielle au traitement de première ligne comportant une R-chimiothérapie à base d'anthracycline (14). Hitz et al. définissaient les patients réfractaires comme ceux n'atteignant pas une réponse complète ou partielle dans les 3 mois suivant la fin du traitement par RCHOP et parmi eux 61% étaient réfractaires primaires (en progression ou maladie stable) (35).

Les analyses rétrospectives de Lee et al. et de Hung et al. s'intéressaient particulièrement aux patients obtenant une réponse partielle au traitement de première ligne par R-CHOP. Ceux ci représentaient respectivement 11,8% et 25,4 % des patients dans leurs séries. La différence entre les deux séries étant en partie due aux critères d'évaluation. Lee et al. se basaient uniquement sur une évaluation TEP scannographique et incluaient dans les RP les patients ayant un score de Deauville de 2 à 4 (16)(15), alors que dans la série de Hung et al. seulement 45% des patients étaient évalués par TEPscanner.

Dans d'autres séries, les patients en rémission partielle et ayant nécessité un traitement de rattrapage sont parfois considérés comme réfractaires primaires et inclus comme tels dans les analyses de survie (36,37).

B. Traitements de rattrapage

La possibilité de réaliser une intensification thérapeutique par autogreffe conditionne grandement la survie à long terme des patients en restant à l'heure actuelle la meilleure option thérapeutique en rechute.

Le bénéfice de l'autogreffe a été mis en évidence dans l'étude PARMA de phase III prospective, comparant 2 stratégies avec ou sans autogreffe avant l'ère du Rituximab chez 215 patients en rechute et en réponse après un traitement de rattrapage. La survie globale à 5 ans était de 53% dans le groupe transplantation versus 32% dans le groupe chimiothérapie (38).

Avec la réalisation d'immuno-chimiothérapie en première ligne, ces données de survie se sont améliorées. Dans la série de Mounier et al. les patients en RC réalisant une intensification par autogreffe avaient une survie globale à 5 ans de 63% (39) et de 68% dans l'étude CORAL(40). En revanche, les patients en rechute ne pouvant pas bénéficier d'autogreffe avaient une survie à 3 ans inférieure à 18% dans la série de Coiffier et al. (41).

a. Patients 'fit' pouvant bénéficier d'une intensification par autogreffe

L'European Society for Medical Oncology (ESMO) recommande l'utilisation de chimiothérapie à base de sels de platines : R-DHAP ((Rituximab, Dexaméthasone, Cytarabine, Cisplatine), R-DHAox (Rituximab, Dexaméthasone, Cytarabine, Oxaliplatine), R-ICE (Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide) ou R-GPD (Rituximab, Gemcitabine, Platine, Dexaméthasone) en traitement de rattrapage chez les patients éligibles à une autogreffe (4).

Les études qui se sont intéressées à l'efficacité de chacun de ces traitements n'ont pas montré la supériorité de l'un par rapport à l'autre à l'heure actuelle.

Références	Traitements comparés	Survie globale	Survie sans événements	Réponse au traitement
Gisselbrecht et al., JCO, 2010	R-DHAP Versus R-ICE	51% à 3 ans Versus 47% à 3 ans $p=0,04$	35% à 3 ans Versus 26% à 3 ans $p=0,06$	62.8% (55.6% -69.7%) Versus 63.5% (56.8%-70.7%)
Crump et al., JCO, 2014	GDP (Gemcitabine - Dexamethasone, et Cisplatine) Versus DHAP	Environ 40% à 2 ans, $p=0,78$ Pas de différence : HR : 1.03 ; IC95% (0,83-1,28), $p=0,78$	Environ 30 % à 2 ans, $p=0,95$ Pas de différence : HR : 0.99 ; IC95% (0,82-1,21), $p=0,95$	46,1% Versus 44,7% $p=0,004$

Table 5 : Etudes comparant différents traitements de rattrapage chez les patients éligibles à une autogreffe

L'étude CORAL comparaît deux traitements de rattrapage permettant d'obtenir une réponse complète avant autogreffe, R-DHAP et R-ICE. Il n'existait pas de différence en termes de réponse globale au traitement, d'obtention d'une rémission complète et de survie sans événement entre les 2 traitements. A noter que la réponse au traitement était significativement différente selon le délai de rechute : 88% de réponse chez les patients en rechute à plus de 12 mois versus 46% chez ceux en rechute à moins de 12 mois ou primo-réfractaire ($p<0,0001$). Selon la même étude, il n'y a pas de gain en survie à l'ajout d'un traitement par RITUXIMAB en entretien (42).

L'étude de phase III de Crump et al., chez 619 patients réfractaires ou en rechute et candidat à l'autogreffe, comparaît un traitement par gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine (GDP) versus dexaméthasone, cytarabine, et cisplatine (DHAP), associé au Rituximab. A 53 mois de suivi, il n'y avait pas de différences entre les 2 groupes en survie sans événements (HR : 0.99 ; IC95%(0,82-1,21), $p=0,95$) et en survie globale (HR : 1.03 ; IC95%(0,83-1,28), $p=0,78$) (43).

Le bénéfice sur la survie d'un traitement de rattrapage par autogreffe n'est obtenu que si le patient est en rémission complète avant la réalisation d'une telle

intensification (44). En effet dans l'étude de Robinson et al. la survie globale à 4 ans de patients en rechute après immuno-chimiothérapie traités par chimiothérapie de rattrapage et autogreffe était de 60% chez les patients chimiosensible (au moins en RP avant autogreffe) et de 30% chez les chimioréfractaires (45). Dans l'étude de Sauter et al., la survie sans progression et la survie globale à 3 ans étaient respectivement de 77% et 86% chez les patients dont le TEP scanner avant autogreffe objectivait un score de Deauville 1 à 3 versus 49% et 54% chez les patients Deauville 4 ($p < 0,001$) (46).

Cependant, seuls 15% à 40% des patients obtiennent une réponse complète et 25 à 30% une réponse partielle à la chimiothérapie de rattrapage, ce qui ne conduit que 27% des patients dans la série de Hitz et al., 52% des patients dans l'étude de Gisselbrecht et al., 52,1% dans la série de Crump et al. à réaliser une autogreffe en deuxième ligne thérapeutique (35,43,47).

Dans ces différentes études s'intéressant aux patients primo-réfractaires, le bénéfice d'associer ou non un traitement par Rituximab à la chimiothérapie de rattrapage a été peu évalué. Dans la série de Feugier et al. l'ajout de Rituximab à une chimiothérapie de rattrapage améliorerait la survie globale à 2 ans chez les patients qui n'en avaient pas bénéficié à la première ligne (58% versus 24%, $p = 0,00067$). Ce bénéfice n'était pas retrouvé chez les 9 patients en ayant reçu en première ligne et au rattrapage (48).

b. Patients 'Unfit'

En raison de leur âge ou de leurs comorbidités, de nombreux patients (dit unfit) restent inéligibles à une intensification par autogreffe.

L'European Society for Medical Oncology (ESMO) recommande l'utilisation de chimiothérapie à base de sels de platines et/ou de gemcitabine en traitement de rattrapage chez ces patients (4). La place des nouvelles drogues et des essais cliniques est également prépondérante.

Il n'y a pas d'études randomisées qui comparent les traitements possibles chez ces patients non éligibles à la greffe.

L'utilisation du Gemox (Gemcitabine et oxalipatine) permettait, dans l'étude de Mounier et al. d'obtenir une survie globale de 4 mois et une survie sans progression de 8 mois chez les patients qui avaient reçu du Rituximab en 1^{ère} ligne (49).

D'autres études se sont intéressées à l'utilisation de la Bendamustine combinée au Rituximab. La survie sans progression variait de 3,6 mois (50) à 6,7 mois (51) et le taux de réponse complète était de 37%.

c. Echec du premier traitement de rattrapage

En cas de nouvel échec après un premier traitement de rattrapage, le pronostic des patients s'assombrit encore. Dans l'étude CORAL, 203 patients n'ayant pas pu bénéficier d'autogreffe en deuxième ligne thérapeutique ont bénéficié d'une troisième ligne thérapeutique. Leur réponse globale au traitement était de 39%. Parmi eux 56 ont ensuite pu être transplantés et leur survie globale à 1 an atteignait 41,6%(52).

Plusieurs options thérapeutiques prometteuses sont actuellement possibles dans le cadre d'essais cliniques. Si les possibilités d'inclusion dans des protocoles de phase I ou II sont nombreuses, aucune étude rétrospective n'a évalué le bénéfice en termes de survie d'un traitement dans le cadre d'un essai clinique pour les patients réfractaires.

C. Pronostic des patients réfractaires

Le pronostic des patients primo-réfractaires (maladie progressive ou stable après un traitement par R-chimiothérapie) par rapport à celui des patients dont la maladie rechute dans l'année suivant le diagnostic est débattu. Il en est de même,

concernant la survie des patients en réponse partielle pour qui un traitement de rattrapage a été initié afin d'obtenir une meilleure réponse.

En effet Hamadani et al. ont démontré que les patients rechutant après une réponse initiale avaient une survie globale après autogreffe plus courte que ceux ayant une maladie primo-réfractaire (59% versus 41% à 3 ans) (53). A contrario, d'autres séries ont démontré que les patients primo réfractaires avaient une survie moins longue que les patients rechutant dans l'année (36,37,54) *Table 6*.

Enfin les études concernant les patients en rémission partielle après une première ligne d'immuno-chimiothérapie ont démontré sur des analyses rétrospectives que la survie globale à 3 ans était plus élevée que chez les autres patients réfractaires. Elle variait de 30% à 67% selon les séries (15,16). Toutefois la définition de la réponse partielle reste problématique et la possibilité de faux positifs à l'évaluation en imagerie, même par TEP scanner non négligeable.

Références	Nombre de patients	Survie globale (OS)			
		Rechute après RC	Rémission partielle	Stable	Progressif
Luciano J Costa et al. Am J of hematology , 2016	<u>331 patients</u> : -144 (43%) patients progressifs dans les 6 semaines après la fin du traitement -92 (28%) patients en réponse partielle / maladie stable après 5 cures -95 (29%) patients en rémission complète et en rechute dans les 6 mois après la fin du traitement	45,5% à 2 ans	30,6% à 2 ans	18,5% à 2 ans	
Vardhana et al. BJH, 2016	<u>82 patients, éligibles à la greffe</u> : -28 patients (34%) en réponse partielle -54 patients (66%) progressifs	-	60% à 2 ans	30 % à 2 ans	
Crump et al., blood, 2017	<u>636 patients</u> : -178 (28%) patients réfractaires à la 1 ^{ère} ligne - 318 (50%) patients réfractaires à la 2 ^{ème} ligne ou plus -140 (22%) patients en rechute dans les 12 mois suivant l'autogreffe	-	-	24% à 2 ans	
Farooq et al. BJH, avril 2017	<u>244 patients</u> : -93 patients (38%) réfractaires primaires -86 patients (35%) rémission complète et rechute dans les 12 mois après le diagnostic -65 patients (27%) en rechute après 12 mois après le diagnostic	30% à 4 ans		14% à 4 ans	
Lee et al. Annals of Hematology, 2017	<u>88 patients</u> en réponse partielle	-	67,8% à 3 ans	-	-

Table 6 : Etudes récentes du pronostic des patients réfractaires primaires ou en réponse partielle au traitement de première ligne par immuno-chimiothérapie

V. Problématiques

Les problématiques pour le clinicien concernant les patients atteints de LBDGC réfractaires ou n'atteignant pas une rémission complète à l'issue de la première ligne sont multiples.

La définition du caractère réfractaire de la maladie n'est pas consensuelle. Certaines études considèrent les patients en rechute à moins d'un an du diagnostic, d'autres à moins de 6 mois de la fin du traitement. De même, les critères permettant de définir la réponse partielle et la progression de la maladie ne sont pas unanimes.

Les patients en réponse partielle après une première ligne d'immuno-chimiothérapie ont un pronostic qui semble supérieur. Mais est-ce aussi le cas de ceux pour lequel un traitement de rattrapage a été instauré par le clinicien au lieu d'une surveillance initiale ? Faut-il alors les prendre en charge comme les autres patients réfractaires ?

Se pose la question de la stratégie thérapeutique à adopter. La réalisation d'une autogreffe est la meilleure option mais le traitement de rattrapage permettant d'y mener n'est pas consensuel. Une des questions concerne l'utilisation du Rituximab en deuxième ligne chez ces patients réfractaires à une première ligne d'immuno-chimiothérapie : celui-ci apporte-t-il un bénéfice réel ?

Concernant le pronostic de ces patients, ceux ayant obtenus une réponse initiale ont-ils une meilleure survie ? Peut-on espérer obtenir une rémission longue voire une guérison ? Et si oui, quelle stratégie thérapeutique faut-il appliquer ?

Article

Refractory diffuse large B cell lymphoma after first line immuno-chemotherapy: treatment options and outcome?

Authors: L Clement-Filliatre^{1,2}, D Maucort-Boulch³, E Bourbon¹, L Karlin¹, V Safar¹, E Bachy^{1,4}, A Dony¹, E Ferrant¹, F Bouafia¹, A Lazareth¹, D Ghergus¹, B Coiffier^{1,4}, A Traverse Glehen^{1,4}, G Salles^{1,4}, H Ghesquieres^{1,4}, C Sarkozy^{1,4}

1. Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Service d'Hématologie, 69495 Pierre Bénite Cedex, France.
2. Service d'hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
3. Service de Biostatistique-Bioinformatique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; Université de Lyon, Lyon, France; Université Lyon 1, Villeurbanne, France; CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Équipe Biostatistique-Santé, Villeurbanne France
4. INSERM1052, CNRS 5286, Université Claude Bernard, Faculté de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux Lyon-1, 69495 Pierre Bénite Cedex, France.

Word count abstract: 328

Word count: 3051

Tables: 5

Figures: 3

Key words: diffuse large B cell lymphoma, refractory, partial response, relapse, rituximab

Abstract:

Background: In the rituximab era one third of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) patients will experience a relapse after 1st line immune-chemotherapy. Almost half of them, called refractory patients, will present a progressive disease or an early relapse within the first year after diagnosis. Their optimal management and outcome according to clinical and chemosensitivity characteristics remains unclear.

Methods: We performed a retrospective analysis including patients treated at Lyon Sud University hospital, from January 2002 to January 2017, and presenting a R-anthracycline based chemotherapy refractory disease. Refractoriness was defined as: progressive or stable disease during 1st line (primary refractory), partial response after the end of 1st line requiring a subsequent treatment (residual disease), or relapse within 1 year from diagnosis after an initial complete response (CR) (early relapse).

Results: The 2 years overall survival (OS) and event free survival (EFS) rates of primary refractory (N=47), early relapse (N=38) and a residual disease patients (N=19) were 27%, 25% and 52% and 13 %, 13% and 42%, respectively. In univariate prognostic analysis, LDH, Ann Arbor stage, ECOG-PS, high aalPI score at time of refractoriness, and older age (> 65 years) were associated with a shorter OS. Salvage therapy including intensive platinum based regimen and rituximab was associated with a longer 2 years OS (p=0.038, HR: 0.49 and p<0.001, HR: 0.4 respectively). In an exploratory Cox model younger age and the use of rituximab (with chemotherapy) at salvage were associated with a prolonged OS, whereas platinum based regimen and aalPI score were not. Among the 27 patients younger than 65y who reached a CR during salvage, 19 underwent an autologous stem cell transplant (ASCT) and had prolonged 2 years OS of 95% vs 62% for the 8 others patients who had no ASCT, (p=0.011).

Conclusion: Patients with a primary refractory disease or an early relapse have a very poor outcome. However, the use of rituximab with chemotherapy and of ASCT for young chemosensitive patients is associated with a prolonged OS.

Introduction

Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL) represent the most common subtype of lymphoma¹. Since 2002, anti CD20 immuno-chemotherapy based regimen (rituximab plus anthracycline) became the standard of care for patients in first line of treatment. If five years disease-free survival reach 60 to 70 % in the rituximab era²⁻⁴, 30% to 40% of the patients will experience relapse or progressive disease^{3,5} and, 10 to 15% within the first year (called refractory disease). These patients in first relapse benefit of high dose therapy and autologous stem cell transplant (ASCT), more particularly if they are in response to salvage chemotherapy, with a 4 years OS of 60 to 65%⁶. However, only half of the patients for whom an ASCT is planned will present a chemosensitive disease and finally be able to proceed to this consolidation⁷. For fit relapsing patients, salvage therapies based on platinum regimen are the most commonly used offering 55-65% of overall response (OR)⁸⁻¹¹. However, different studies showed that patients with a refractory disease had a worse outcome than patients relapsing after 1 year from diagnosis^{12,13} and therefore might benefit from a different salvage strategy. The definition of refractoriness can vary from a study to another and the outcome of patients according to initial chemo-sensitivity (existence of a first complete response (CR) or partial response (PR)) is debated¹³⁻¹⁸; whether initial partial responder's patients should be included or not in this subgroup of refractory patients is also debated. Indeed, some reports showed for these patients a 2 years OS shorter than for CR patients, but longer than for patients with a refractory disease^{17,19}.

The different studies reporting on the outcome of refractory patients included few information on the different salvage strategies before ASCT and more particularly on the benefit or not of rituximab in association with salvage chemotherapy. The aim of our retrospective analysis was to provide data on the outcome of refractory patients according to their pattern of refractoriness, to their clinical evaluation at relapse and to different salvage options.

Methods:

- Patients selection

In this retrospective analysis, patients ≥ 18 years, diagnosed with DLBCL from January 2002 to January 2017 and presenting a refractory disease to front line therapy including anthracycline and monoclonal anti CD20 antibody were eligible. Patients with a history of indolent lymphoma, or with immunosuppressive related lymphoma were excluded.

Refractory disease was defined as progressive or stable disease during first line (primary refractory patients), partial response after the end of first line with a subsequent treatment decided by the physician at time of disease evaluation (Residual disease patients, RD), or relapse within 1 year from diagnosis and after an initial CR (Early relapse patients, ER).

Clinical characteristics (sex, age, age adjusted International Prognostic Index score (aaIPI), Ann arbor stage, Performans Status (PS), LDH (lactate Deshydrogenase)), treatment information's (type of chemotherapy regimen, rituximab, number of line of therapy, inclusion in a clinical trial, ASCT) were retrospectively recorded in patient file and uniformly coded.

The study was conducted in accordance with declaration of Helsinki and with the approval of Lyon Sud Hospital institutional review board.

- Statistical analysis

The endpoints were overall survival (OS) and event free survival (EFS). OS was defined as the time from first relapse, or progression, to death from any cause. EFS was defined as the time from first relapse, or progression, to the first event among second relapse/progression, change of therapy, death from any cause. Patients who didn't experience event were censored at the last follow-up time. The Kaplan Meier estimator was used to estimate survival OS and EFS probabilities. Log rank tests were performed to compare the groups of patients. Univariate and multivariate hazard ratios, with their 95% confidence intervals, were estimated using Cox proportional hazard model. The Schoenfeld residuals were tested and graphically studied to check the proportionality assumption. P-values under 5% were considered as statistically significant. Analyses were performed using the R software (software

3.0.2, 2013) (ref: R Development Core Team. R: A Language Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. URL: <http://www.R-project.org> 2013)

Results:

- Patients' selection and characteristics:

Among the 817 patients with a diagnosis of DLBCL treated at LSUH between January 2002 and January 2017, 143 patients had a refractory disease according to our definition. Among these 143 patients, 27 had not received full dose of anthracycline at first line and 10 had not received monoclonal antiCD20 antibody and were excluded from further analysis. Two other patients with an HIV related lymphoma were also excluded. Finally, 104 (13%) patients were included (see flow chart, supplementary data). A histological probe at time of refractoriness was available for 40 patients (39%). For the remaining patients, the diagnosis of refractoriness was based on Cheson criteria with CT scan²⁰ for 25 patients (24%) or PET CT scan for 34 patients (33%)²¹. Five patients (4%) were assessed by other imaging technique or clinical evaluation showing a progressive disease of site(s) initially involved.

Among these 104 patients, 47 (45%) had a primary refractory disease, 19 (18%) a residual disease, and 38 (37%) an early relapse. At time of diagnosis, median age was 62 years old (21-88) and 58% were less than 65 years. At time of refractoriness, 75% (76/102) had a disseminated disease (Ann arbor stage (3-4)) and 63% (60/95) a high aalPI (2-3) score.

- Outcome

After a median follow up of 88 months for the living patients (range 5-161 months), the 2 years and 5 years EFS rates estimation since refractoriness were 18% and 14% respectively, and the 2 years and 5 years OS were 30% and 28% respectively. Median OS and EFS were 9 (IC95%: 6-13) and 3 (IC95%: 2-5) months respectively. We observed that EFS and OS differed according to the features of refractoriness and that 2 groups could be defined. Indeed, the 2 years EFS rate were comparable (14% and 13% respectively) for early relapse and primary refractory patients

whereas patients with a residual disease had prolonged 2 years EFS of 42% ($p=0.062$, figure 1A). Similarly, the 2 years OS rates of patients with a primary refractory disease, early relapse and a residual disease were 27%, 25% and 52%, respectively ($p=0.062$, figure 1B). Among the 76 deaths, 48 (63%) were due to lymphoma evolution, 10 (13%) to treatment related toxicities and for 18 (24%) patients we were not able to obtain the record.

- Salvage therapy:

All the patients, but one, had a second line of chemotherapy and 79/103 received rituximab in association (77%). One patient received palliative care due to poor performance status. Chemotherapy salvage regimens were classified as intensive platinum-based regimen (DHAP: Dexamethasone, Cytarabine and Cisplatin, DHAOX: Dexamethasone, Cytarabine and Oxaliplatin, ESHAP: Etoposide, Cisplatin, Cytarabine, and Prednisolone, ICE: Ifosfamide, Etoposide and Carboplatin; administered in 55 patients) or less intensive chemotherapy (Ifosfamid-VP16, Gemox: Gemcitabine and Oxaliplatin, target therapy and others; administered in 48 patients). Patients received a median of 2 lines of salvage (range 1-10). Eighteen patients (17%) were included in a clinical trial during their disease evolution and 23 (22%) (all younger than 65 years) had an ASCT. Among the 103 treated patients, 37 reached a CR as best response after salvages therapies, 39 a PR and 28 progressed or had a stable disease after salvage. Among the 37 patients in CR, 19 had an ASCT. Treatment data and responses rate are exposed in table 3.

We then looked at the outcome according to salvage regimen and therapeutic options. Among 103 patients treated with chemotherapy at time of refractoriness, those specifically treated with an intensive platinum based regimens ($N=55$) at 1st line of salvage had a longer 2 years OS than patients treated with other salvage treatment ($N=48$) (40% vs 19%, $p=0.002$, HR: 0.49; IC95%: 0.31-0.77, (Figure 2a)). This result was also observed for the group of patients with a primary refractory disease and an early relapse (2 years OS rates: 31% vs 19%, $p=0.038$, HR: 0,61; IC95%: 0.38-0.98). Importantly, patients treated with platinum based regimen were younger than the others (56 years old vs 73 years old). For these refractory patients (all previously treated by rituximab in first-line), we observed that the administration of rituximab in combination with the first salvage chemotherapy was associated with a prolonged OS (2 years OS 36% vs 14%, for patients retreated with and without

rituximab respectively $p < 0.001$, HR: 0,4; IC95%: 0,24-0,67; Figure 2b). Similar results were found in the specific population of patients with a primary refractory disease and an early relapse (2 years OS, 30% vs 12%, $p = 0.002$, for patients retreated with and without rituximab respectively HR: 0,43; IC95%: 0,25-0,73, $p = 0.002$).

Among patients younger than 65 years, 27 reached a CR as best response during salvage and 19 of them (70%) had an ASCT. These 19 patients had a 2 years OS rate of 95% as compared to 63% for the 8 CR patients who did not received ASCT ($p = 0.011$). Furthermore, among 48 patients younger than 65 years with a primary refractory disease or early relapse, 19 reached a CR (39%) and 13 of them had an ASCT. These 13 patients had a prolonged 2 years OS of 92% versus 50% for the 6 others that reached a CR but did not received an ASCT ($p = 0.019$).

The 18 patients treated in a clinical trial with a targeted therapy had a similar 2 years OS than the others although a trend towards a prolonged survival could be observed with targeted therapies (2 years OS 34% vs 28% $p = 0.175$, with and without targeted therapy respectively).

- Prognostic factors and Cox model

In univariate prognostic analysis, older age (HR: 2,89; IC95%: 1,83-4,57, $p < 0.001$), high aalPI score (HR: 1,7; IC95%: 1,03-2,83, $p = 0.039$), LDH upper the normal value (HR: 2.19; IC95: 1.32-3.63, $p = 0.002$), ECOG ≥ 2 (HR: 1.84; IC95%: 1.13-2.99, $p = 0.014$) and 3-4 Ann Arbor stage (HR: 1.8; IC95%: 1.02-3.17, $p = 0.042$) were associated with a shorter OS. We then performed an exploratory Cox model including clinical variable (age, aalPI score) and treatment strategy (platinum based intensive treatment, rituximab). As aalPI score includes LDH, ECOG and Ann Arbor stage, these variables were not included in the model. Age (HR: 2.06; IC95%: 1.20-3.54, $p < 0.001$) and rituximab (HR: 0.54; IC95%: 0.30-0.95, $p = 0.034$) were independently associated with OS whereas aalPI score and platinum based treatment were not (Table 5).

- Patients with a prolonged OS (supplementary data)

Twenty-seven patients (26%) had a prolonged OS since refractoriness (> 24 months), 23 (85%) of them without evidence of disease. For these patients, the median follow-up was 95 months (range 28-161 months). Twenty of them had a

primary refractory disease (N=12) or an early relapse (N=8) and 7 a residual disease after first line. Most of them, 23/27 (85%), were younger than 65 years old, 56% (14/25) presented a high aalPI score at time of refractoriness. As first line of salvage, 19 (70%) received a platinum based intensive chemotherapy regimen and 8 (30%) a less intensive regimen. Sixteen (70%) had only one line of salvage, 11 two lines or more (6 two lines and 5 three or more) with a disease that remained refractory after the first and second line of salvage for 10 and 5 patients respectively. Nineteen patients (82%) underwent ASCT and 5 received target therapy during disease evolution. Their clinical characteristics and treatment history are presented in supplementary data.

Discussion

We report here a retrospective analysis of 104 patients with refractory DLBCL representing 13% of all DLBCL treated in our centre, an incidence that is comparable to other reports^{16,22}. To further analyse the outcome of these patients, we defined 3 types of refractoriness: patients with a primary refractory disease (progressive or stable disease, N=47), with a residual disease after 1st line (N=19) and with a relapse within one year after diagnosis (N=38). Their outcome was globally poor with a median OS post refractoriness of only 9 months, but was clearly depending on the initial chemosensitivity of the disease or pattern of refractoriness.

Indeed, patients with primary refractory disease and those with an early relapse had a similar outcome (2 years OS of 27% and 25% respectively), in contrast to those with a residual disease that had a much better OS of 52% at 2 years. These data suggest that patients with a residual disease but with an initial partial response remain chemosensitive and clearly benefit from a salvage therapy allowing prolonged OS for half of them. The discrepancy in OS between these two groups of patients presented in our report is in agreement with the literature data. Indeed, in the SCHOLAR-1 study, the 2 years OS of primary refractory patients was 24%, and in other reports varies from 15% to 30%, depending on the definition of refractoriness (progressive or stable disease) and on patients age and eligibility to ASCT^{10,18,19}. On the contrary to other reports, we observed that patients with an early relapse and

those with a primary refractory disease had comparable outcome. Nevertheless, the literature data was not uniform on that point. Indeed, Hamadani et al²³ reported that patients with an early relapse had a shorter OS than those with a primary refractory disease (59% vs 41% after ASCT). Whereas, Costa et al, Farooq et al showed that patients with an early relapse had a better OS than those with a primary refractory disease^{13,18}. Regarding patients with an initial partial response, the literature shows an OS ranging from 30% at 2 years¹⁸ to 60% or even more than 65%^{17,18}. The difference might be related to patients' characteristics, as age and eligibility to receive an ASCT, but also to the inclusion criteria. Indeed, Lee et al who reported that 58% of their patients in partial response had a Deauville score of 3 or less, corresponding to CR according to the current definition¹⁷. In our report, the physicians considered all the patients with residual disease as requiring a subsequent line of therapy. Twelve of them had a positive PET CT (3 were biopsied), 7 were evaluated with TDM (and 3 were biopsied).

Regarding the management of these patients, our results support the benefit of ASCT in this population when a response to salvage can be reached and when age and performance status allow it. Indeed, in the population of young (<65 years) primary refractory or early relapse patients, the 2 years OS rate of 92% for patients in CR before ASCT suggest that these patients might be cured. This result should be taken with caution given the low number of patients and the retrospective feature of our study but are in line with other reports also showing a "plateau" on OS curves for patient in CR before ASCT^{19,23,24}. The second message regarding salvage options is the benefit of rituximab observed in multivariate analysis, independently from age and aalPI score as well as chemotherapy regimen. A high aalPI score at time of refractoriness was associated with a poor outcome in univariate prognostic analysis, but not in multivariate analysis including age and treatment features. These data should be validated by others and in prospective trial, however, they suggest that rituximab should be added to chemotherapy at salvage, even in the patients with a primary refractory disease or an early relapse, whatever the age and patient's characteristics at time of salvage. If the benefit of rituximab in addition to chemotherapy has been studied by others^{2,25-29}, its value in this specific refractory population to an initial immune-chemotherapy regimen has not been reported so far. Feugier et al showed that for 9 patients treated with R-CHOP that there was no

benefit of retreatment with rituximab ². The low number of patients might explain this difference with our report. The benefit of a more intensive platinum based salvage regimen on OS is less clear and disappeared when adjusted with age, aalPI score and rituximab. This result is biased by the fact that these platinum-based regimens are applied preferentially to young and fit patients salvaged with a curative intent including an ASCT. Finally, patients treated in a clinical trial or with a targeted therapy only had a trend through a prolonged OS, but the difference was clearly not significant. Different biases are associated with this observation, first, patients included in clinical trial have to be fit enough but second, these patients are included after 2 or 3 lines of salvage, which create a bias of selection towards patients with a poorer outcome.

Interestingly, 27/104 (26%) patients had a prolonged OS of more than 2 years after refractoriness, 20 of them without evidence of disease. This prolonged OS can be explained by the persistence of chemosensitivity (and a consolidation followed by ASCT) in many cases, but also by a continuous therapeutic pressure (with more than 3 lines of therapy) applied in 30% of these long survivors that presented a double or even triple refractory disease.

The retrospective nature of our study implies some limitations. First, the evaluation criteria of our patients varied with time and the definition of refractoriness was sometimes based on physician evaluation and not on functional imaging. Nevertheless, to be included all these patients were to have received a second line of therapy at time of refractoriness and not being observed. Second, evaluation of secondary and third response to treatment was not homogenous as done retrospectively. Third, at time of refractoriness, treatment's choice was dependent on clinical characteristics as age and performans status, mainly for the administration or not of platinum based regimen and ASCT, but less for the administration or not of rituximab. Finally, the low numbers of patients included here and their heterogeneity precludes from firm conclusion on the efficacy or not of salvage options, but can only provide a trend requiring further validation in prospective trial.

In conclusion, data reported here suggest that DLBCL with an early relapse and primary refractory disease have a poor and similar outcome, but that half of the

patients with a residual disease after first line have a prolonged OS. All of these patients seems to take advantage from the addition of rituximab to a chemo based salvage strategy. Furthermore, they might benefit from an intensive salvage strategy, as long as the age and performans status allows it, leading to prolonged OS. Further biological studies are clearly warranted to explain the evolution of these patients. More particularly the clonal evolution analysis at time of refractoriness might explain the differential evolution and chemosensitivity in these populations³⁰.

References:

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-3918.
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-4126. doi:10.1200/JCO.2005.09.131.
3. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
4. Jaeger U, Trneny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica*. 2015;100(7):955-963. doi:10.3324/haematol.2015.125344.
5. Coiffier B, Thieblemont C, Neste EVD, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.
6. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in First Relapse for Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Rituximab Era: An Analysis Based on Data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(5):788-793. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.010.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-57. doi:10.1038/bmt.2015.213.
8. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-1545. doi:10.1056/NEJM199512073332305.
9. Hagberg H, Gisselbrecht C. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol*. 2006;17(suppl 4):iv31-iv32. doi:10.1093/annonc/mdj996.
10. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and

cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593.

11. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl_5):v116-v125. doi:10.1093/annonc/mdv304.

12. Hagberg H, Gisselbrecht C, CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006;17 Suppl 4:iv31-32. doi:10.1093/annonc/mdj996.

13. Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA, et al. Clinical heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy. *Br J Haematol*. 2017. doi:10.1111/bjh.14813.

14. Hung M-H, Yu Y-B, Huang Y-C, et al. Patients with diffuse large B cell lymphoma in partial response or stable disease after first-line R-CHOP: the prognostic value of the absolute lymphocyte count and impact of autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2012;91(12):1907-1915. doi:10.1007/s00277-012-1536-9.

15. Tarella C, Gueli A, Delaini F, et al. Rate of primary refractory disease in B and T-cell non-Hodgkin's lymphoma: correlation with long-term survival. *PLoS One*. 2014;9(9):e106745. doi:10.1371/journal.pone.0106745.

16. Rovira J, Valera A, Colomo L, et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol*. 2015;94(5):803-812. doi:10.1007/s00277-014-2271-1.

17. Lee H, Kim YR, Kim S-J, et al. Clinical outcomes in patients with diffuse large B cell lymphoma with a partial response to first-line R-CHOP chemotherapy: prognostic value of secondary International Prognostic Index scores and Deauville scores. *Ann Hematol*. August 2017. doi:10.1007/s00277-017-3107-6.

18. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol*. 2017;92(2):161-170. doi:10.1002/ajh.24615.

19. Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, et al. Outcomes of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with salvage chemotherapy and intention to transplant in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2017;176(4):591-599. doi:10.1111/bjh.14453.

20. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244-1244. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1244.

21. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586. doi:10.1200/JCO.2006.09.2403.
22. Hitz F, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment. *Ann Hematol.* 2015;94(11):1839-1843. doi:10.1007/s00277-015-2467-z.
23. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1729-1736. doi:10.1016/j.bbmt.2014.06.036.
24. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2015;125(16):2579-2581. doi:10.1182/blood-2014-10-606939.
25. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood.* 2000;96(7):2399-2404.
26. Sieniawski M, Staak O, Glossmann J-P, et al. Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2007;86(2):107-115. doi:10.1007/s00277-006-0210-5.
27. Vellenga E, van Putten WLJ, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood.* 2008;111(2):537-543. doi:10.1182/blood-2007-08-108415.
28. Martín A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica.* 2008;93(12):1829-1836. doi:10.3324/haematol.13440.
29. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618.
30. Melchardt T, Hufnagl C, Weinstock DM, et al. Clonal evolution in relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma is characterized by high dynamics of subclones. *Oncotarget.* 2016;7(32):51494-51502. doi:10.18632/oncotarget.9860.
31. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* January 2017;blood-2017-03-769620. doi:10.1182/blood-2017-03-769620.

Tables legend :

Table 1: recent studies on refractory diffuse large B cell lymphoma patients.

Patients characteristics and results for 2 years overall survival, in recent prior studies.

Table 2: clinical and biological characteristics at the time of diagnosis and refractoriness of the 104 refractory patients.

47 patients (45%) had a primary refractory disease, 19 (18%) a residual disease and 38 (37%) an early relapse.

Abbreviations: aalPI *Age Ajusted International Pronostic Index*, PS *performans status*, LDH *Lactate deshydrogenase*, TRM *treatment related mortality*

Table 3: Salvage therapy and outcome according to the different pattern of refractoriness

Among the 103 patients who received a salvage therapy: 55 received intensive chemotherapy and 48 less intensive treatment, one patient benefit of best supportives cares. Seventy-nine patients received Rituximab in association with chemotherapy. Thirty-seven patients reached a CR as best response to salvage therapy, and 19 had ASCT.

Abbreviations: BSC *Best supportives care*, EFS *Event free survival*, OS *overall survival*, ASCT *Autologous steem cell transplant*, PR *Partial response*, CR *Complete response*.

Table 4: Clinical characteristics of the 103 patients treated with or without platinum based regimen.

Rituximab was associated with chemotherapy for 91%, and 33% underwent ASCT. Patients treated with platinum based regimen (intensive chemotherapy) were younger (56 vs 73 years old, and 80% < 65 years old).

Abbreviations: aalPI *Age Ajusted International Pronostic Index*, PS *performans status*, ASCT *Autologous steem cell transplantation*

Table 5: Univariate and multivariate prognostic factor analyses.

Cox model included clinical variable (age, aalPI score) and treatment strategy (platinum based regimen, rituximab) but LDH, PS and Ann arbor stage are component of iaalPIscore, so they were not included in the model.

Abbreviations: aalPI *Age Ajusted International Pronostic Index*, PS *Performans status*, LDH *Lactate deshydrogenase*

Figures Legend

Figure 1

a: Event free survival (EFS) for different pattern of 103 treated refractory patients.

Median EFS since refractoriness of 3 months (IC95%: 2-5): 3 months for primary refractory (IC95%: 2-5), 9 months for residual disease (IC95%: 2- NR) and 3 months for early relapse (IC95%: 2-6).

b: Overall survival (OS) for different pattern of 103 refractory patients after salvage therapy. OS is calculated from relapse.

Median OS of 9 months (IC95%: 6-13): 8 months for primary refractory (IC95%: 5-15), Not reached (NR) for residual disease (IC95%: 9-NR) and 6,5 months for early relapse (IC95%: 5-12)

Figure 2

a: Overall survival (OS) since relapse or progression according to salvage therapy of the 103 treated patients.

Patients treated with intensive chemotherapy (N=55) at time of refractoriness have a longer 2 years OS as compared to patients treated with other salvage treatment (N=48) of 40% versus 19%

b: Overall Survival (OS) according to Rituximab association with chemotherapy in first salvage therapy.

Patients treated with Rituximab at first relapse (N=79) have a better outcome than the other (N=25) with 2 year OS rates of 36% versus 14%.

Figure 3: Overall Survival (OS) according to autologous stem cell transplant (ASCT) for patients < 65 years and who reached a complete response as best response to salvage.

Among 27 patients who reached complete response as best response during salvage therapy, 2 years OS rate is 95% versus 63% for patients whom didn't benefit of ASCT.

Tables :
Table 1 :

Study	Number of patients	Median age at diagnosis	ASCT*	2 years Overall survival (OS)			
				Early relapse	Partial response	Stable disease	Progressive disease
Hitz et al ²²	N=273	55y (20-69)	27%	–	–	15% (N=166)	
Costa et al ¹⁸	N=331 ^(a)	58y (48-65)	39,9%	45,5% (N=95)	30,6% (N=92)	18,5% (N=144)	
Vardhana et al ¹⁹	N=82 ^(b)	57y (25-73)	40%	–	60% (N=28)	30% (N=54)	
Crump et al ³¹	N=178 ^(c)	55y (19-81)	27%	–	–	24% (N=178)	
Farooq et al ¹³	N = 244 ^(d)	61y (19-89)	42%	35% (N=86)	–	22% (N=93)	
Lee et al ¹⁷	N=88	53.5y (21-88)	25%	–	70% (N=88)	–	–
Our series	N=104 ^(e)	62y (21-88)	23%	25% (N=47)	52% (N=19)	27% (N=38)	

*ASCT : proportion of patients who underwent ASCT in the cohort.

(a) 331 patients : 95 patients with complete response and relapse 6 months after the end of treatment, 92 patients with partial response or stable disease, 144 patients with progressive disease 6 weeks after end of treatment,

(b) 82 patients : all eligible for ASCT : 28 patients (34%) in partial response, 54 patients (66%) with progressive disease

(c) 636 patients : 178 primary refractory patients, 318 patients with refractory disease after 2nd line or more and 140 patients in relapse ≤ 12 months post ASCT

(d) 244 patients : 86 in CR and relapse within 12 from diagnosis, 93 primary refractory (progression or refractory patients), 65 patients in relapse beyond 12 months from diagnosis

(e) 104 patients : 47 in CR and relapse within 12 from diagnosis, 19 patients with partial response and received subsequent treatment, 38 patients with stable or progressive disease after 1st line therapy.

Table 2 :

	All patients	Primary refractory	Residual disease	Early relapse
	N= 104	N = 47	N = 19	N = 38
Gender				
Male	62 (60%)	30 (64%)	10 (53%)	22 (58%)
Female	42 (40%)	17 (36%)	9 (47%)	16 (42%)
Age (years old)				
Median at diagnosis	62 (21-88)	62 (21-88)	61 (27-85)	64 (28-88)
>65 years	44 (42%)	21 (45%)	7 (37%)	16 (42%)
≤ 65 years	60 (58%)	26 (55%)	12 (63%)	22 (58%)
aalPI at diagnosis				
Low (0-1)	24 (23%)	8 (17%)	3 (16 %)	13 (34%)
High (2-3)	78 (75%)	38 (81%)	16 (84%)	24 (63%)
Unknown	2 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)
aalPI at refractoriness				
Low (0-1)	35 (34%)	13 (28%)	10(53%)	12 (32%)
High (2-3)	60 (58%)	28 (60%)	7(37%)	25 (66%)
Unknown	9 (8%)	6 (12%)	2(10%)	1 (2%)
Ann arbor stage at diagnosis				
	21 (21%)	7 (15%)	3 (16%)	11 (29%)
(1-2)	82 (78%)	39(83%)	16 (84%)	27 (71%)
(3-4)	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Unknown				
Ann arbor stage at refractoriness				
	26 (25%)	8(17%)	8 (42%)	10 (26%)
(1-2)	76 (73%)	38(81%)	10 (53%)	28 (74%)
(3-4)	2 (2%)	1 (2%)	1 (5%)	0 (0%)
Unknown				
PS at refractoriness				
0-1	70 (67%)	32 (68%)	14 (74%)	24 (63%)
2-4	29 (28%)	11 (23%)	5 (26%)	13 (34%)
Unknown	5 (5%)	4 (9%)	0 (0%)	1 (3%)
LDH at refractoriness				
Within normal limits	38 (36%)	18 (38%)	11 (58%)	9 (24%)
Elevated	59 (57 %)	24 (51%)	6 (32%)	29 (76%)
Unknown	7 (7%)	5 (11%)	2 (10%)	0 (0%)
Death				
Yes	76 (73%)	35(74%)	9 (47%)	32 (84%)
No	28 (27%)	12(36%)	10 (53%)	6 (16%)
Cause of death				
Lymphoma	48 (63%)	25	6	17
TRM	10 (13%)	2	1	7
Unknown	18 (24%)	8	2	8
Median of follow up (months) since refractoriness (for living patients)	88 (5-161)	91(5-159)	69(13-161)	88 (7-123)

aalPI Age Adjusted International Pronostic Index, LDH Lactate deshydrogenase, PS Performans status, TRM Treatment related mortality

Table 3:

	All patients	Primary refractory	Residual disease	Early relapse
	N= 104	N = 47	N = 19	N = 38
Rituximab				
Yes	79 (76%)	41(87%)	15 (79%)	23 (61%)
No	25 (24%)	6 (13%)	4 (21%)	15 (39%)
Chemotherapy				
Intensive	55 (53%)	28 (60%)	9 (47,5%)	20 (53%)
Less intensive	48 (46%)	19 (40%)	9 (47,5%)	18 (47%)
BSC	1(1%)	0	1 (5%)	0
Median number of therapies lines since refractoriness				
	2 (1; 10)	2 (1; 6)	1 (1; 5)	2 (2; 10)
ASCT at salvage				
Yes	23 (22%)	11 (23%)	7 (37%)	5 (13%)
No	81 (78%)	36 (77%)	12 (63%)	33 (87%)
Best response after salvages				
Stable or progressive disease	28 (27%)	4 (9%)	0 (0%)	24 (63%)
PR	39 (37%)	26 (55%)	9 (47%)	4 (11%)
CR	37 (36%)	17 (36%)	10 (53%)	10 (26%)
Median of OS since refractoriness (months)				
	9 (IC95%: 6-13)	8 (IC95%: 5-15)	NR (IC95%: 9-NR)	6,5 (IC95% : 5- 12)
Median of EFS since refractoriness (months)				
	3 (IC95%: 2-5)	3 (IC95%: 2-5)	9 (IC95%: 2- NR)	3 (IC95%: 2-6)

ASCT Autologous steem cell transplant BSC Best supportive care, CR Complete response
EFS Event free survival, NR Not reached, PR Partial response, OS Overall survival

Table 4:

	All treated patients	Intensive Chemotherapy with platinum based regimen	Less intensive chemotherapy
	N= 103	N=55	N=48
Gender			
Male	61 (59%)	32 (58%)	29 (60%)
Female	42 (41%)	23 (42%)	19 (40%)
Pattern of refractory			
Primary Refractory	47 (46%)	28 (51%)	19 (39%)
Residual disease	18 (18%)	9 (16%)	9 (19%)
Early relapse	38 (37%)	18 (32%)	20 (42%)
Age (years old)			
Median at diagnosis	62 (21-88)		73 (41-88)
>65 years	43 (42%)	56 (21-79)	32 (67%)
≤ 65 years	60 (58%)	11 (20%)	16 (33%)
		44 (80%)	
aalPI at refractoriness			
Low (0-1)	35 (34%)	22 (40%)	13 (27%)
High (2-3)	59 (58%)	28 (51%)	31 (65%)
Unknown	9 (8%)	5 (9%)	4 (8%)
Ann arbor stage refractoriness			
(1-2)	26 (25%)	20 (36%)	6 (13%)
(3-4)	75 (73%)	35 (64%)	40 (83%)
Unknown	2 (2%)	0	2 (4%)
PS at refractoriness			
0-1	70 (68%)	42 (77%)	28 (58%)
2-4	28 (27%)	10 (18%)	18 (38%)
Unknown	5 (5%)	3 (5%)	2 (4%)
Rituximab			
Yes	79 (77%)	50 (91%)	29 (60%)
No	24 (23%)	5 (9%)	19 (40%)
ASCT			
Yes	23 (22%)	18 (33%)	5 (10%)
No	80 (78%)	37 (67%)	43 (90%)
Death			
Yes	75 (73%)	34 (62%)	41 (85%)
No	28 (27%)	21 (38%)	7 (15%)
Median of follow up (months) since refractoriness (for living patients)	88 (5-161)	88 (5-161)	95 (7-159)

aalPI Age Adjusted International Prognostic Index, ASCT Autologous stem cell transplant, PS Performans status

Table 5:

Characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Hazard ratio (HR)	IC95%	p value	Hazard ratio (HR)	IC95%	p value
Age > 65 years old	2.89	1,83: 4,57	<0.001	2.06	1,2: 3,54	0.009
Platinum base regimen	0.49	0,31: 0,77	0.002	0.77	0,44: 1,35	0.36
Rituximab association with chemotherapy	0.4	0,24: 0,67	<0.001	0.54	0,3: 0,95	0.034
aaIPI	1.7	1,03: 2,83	0.039	1.61	0,95: 2,73	0.077

aaIPI Age Adjusted International Pronostic Index

Figures

Figure 1a:

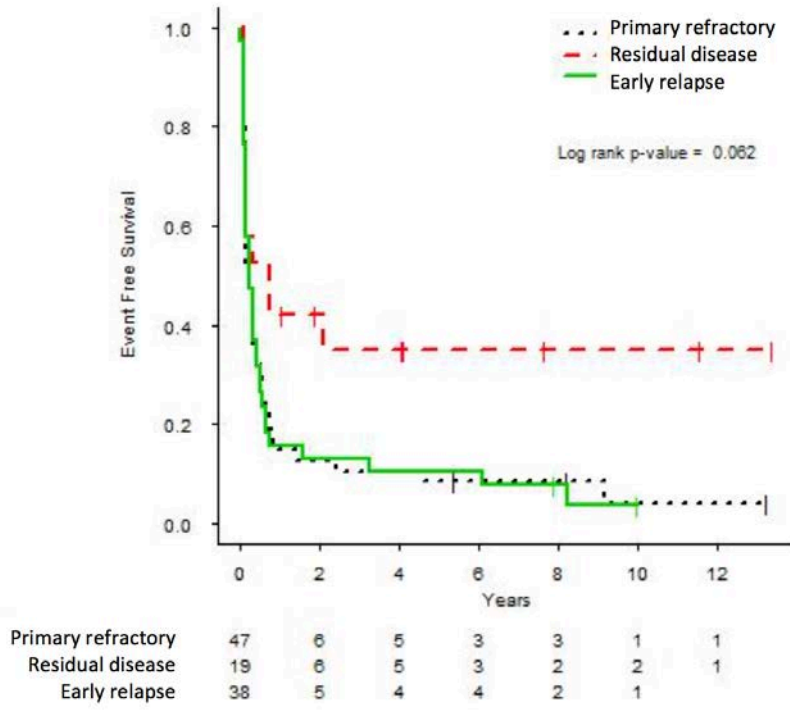


Figure 1b:

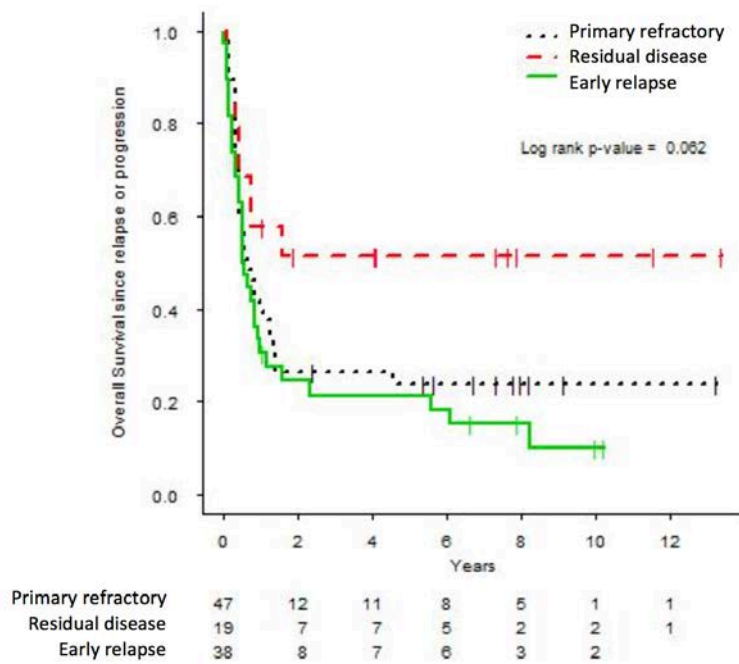


Figure 2a:

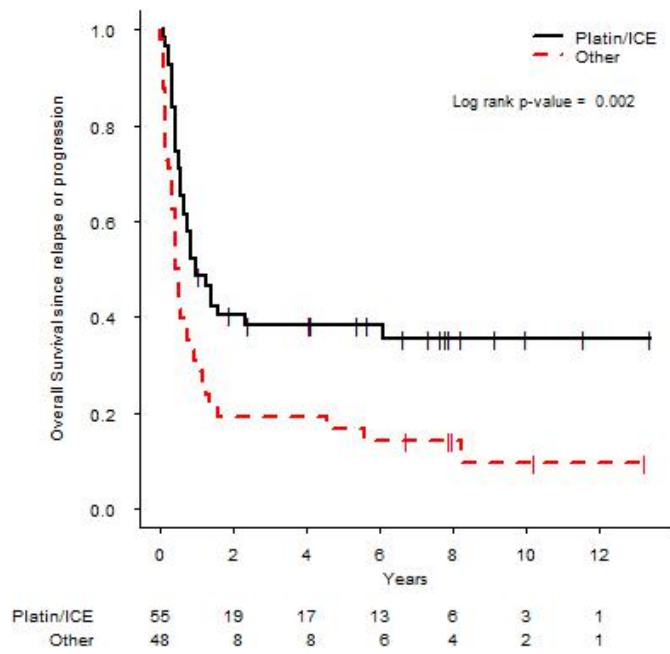


Figure 2b:

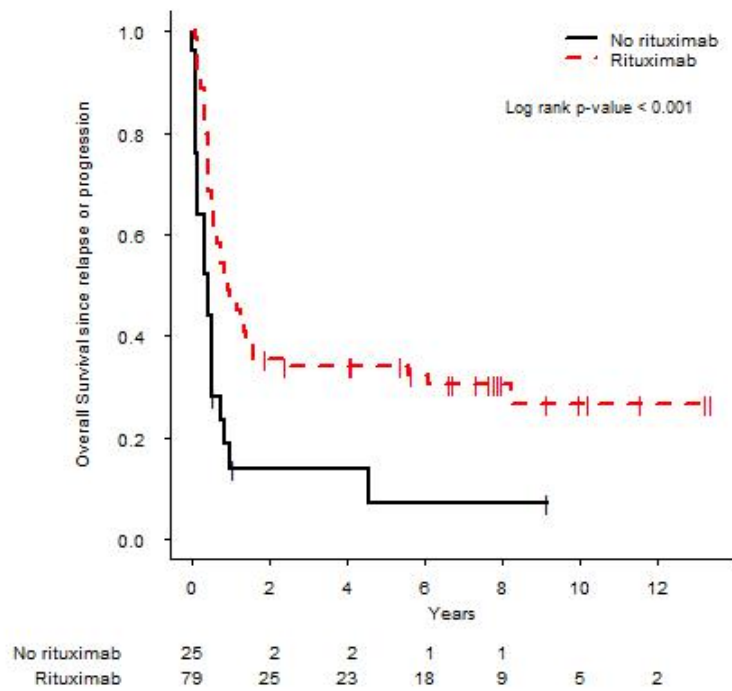
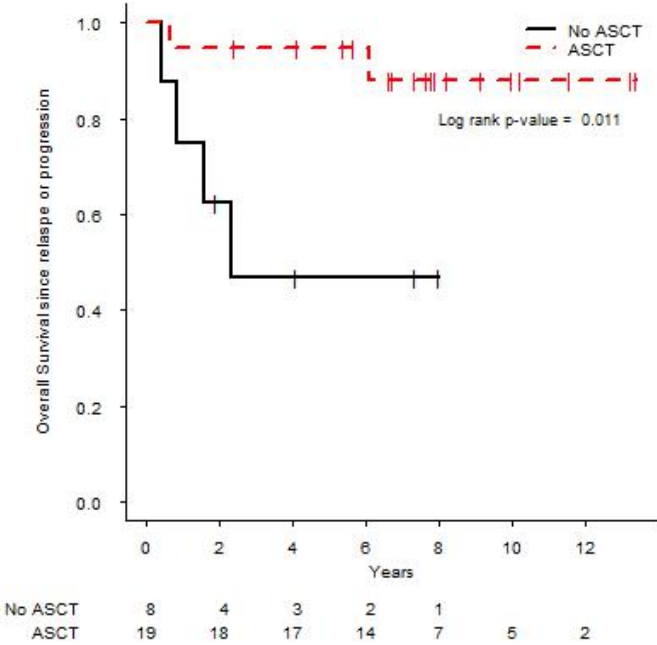
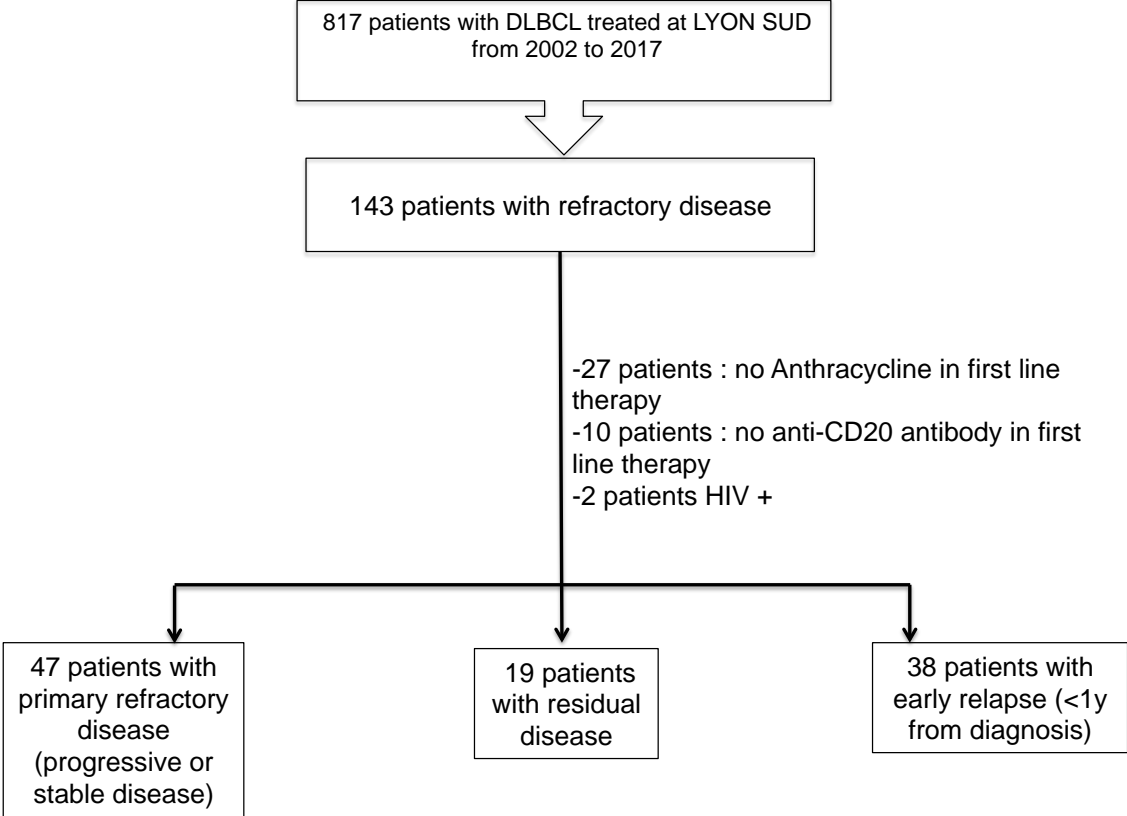


Figure 3:



Supplementary data 1: flow chart



Supplementary data 2: Characteristics of 27 patients with OS after 2nd line therapy > 24 months

		Number of patients (%) N=27
Age		
	>65 years	23 (85%)
	≤ 65 years	4 (15%)
aalPI at refractoriness		
	Low (0-1)	11 (40%)
	High (2-3)	14 (52%)
	Unknown	2 (8%)
Ann Arbor stage at refractoriness		
	Localized (1-2)	9 (33%)
	Advanced (3-4)	17 (63%)
	Unknown	1 (4%)
Subtype of initial refractory disease		
	Primary refractory	12 (44%)
	Residual disease	7 (26%)
	Early relapse	8 (30%)
First salvage therapy		
	Intensive	20 (74%)
	Less intensive	7 (26%)
ASCT		
	Yes	19 (70%)
	No	8 (30%)
Death		
	No	22 (82%)
	Yes	5 (18%)
Cause of death		
	Related to lymphoma	1
	TRM	2
	Unknown	2
Median of follow up (months) since refractoriness for living patients		95 (29-161)

aalPI *Age Adjusted International Pronostic Index*, ASCT *autologous stem cell transplant*, TRM *treatment related mortality*

Patients n°	Lines of salvage	Salvage n°1	EFs* (months)	n°2	n°3	n°4	n°5	n°6	n°7	n°8	n°9	n°10	OS**	SD***
62	ER 1	R-ICE + ASCT	→ 120										120	F
79	ER 1	R-DHAP + ASCT	→ 95										95	F
57 †	ER 1	R-DHAP + ASCT	→ 73										73	F
55 †	ER 1	R-IFM-VP16	→ 99										99	F
37	PR 1	R-DHAP + ASCT	→ 99										99	F
51	PR 1	R-DHAP + ASCT	→ 65										65	F
83	PR 1	IFM-VP16 + ASCT	→ 159										159	F
13	PR 1	R-DHAP + ACST	→ 110										110	F
1	PR 1	R-DHAox + ACST + RT	→ 29										29	F
45	PR 1	RCOPADM/CYVE/ CYME	→ 96										96	F
12	RD 1	R-ICE + ACST	→ 161										161	F
111	RD 1	R-ICE + ASCT	→ 139										139	F
96	RD 1	R-DHAP + ASCT	→ 92										92	F
73	RD 1	R-DHAox + ASCT	→ 50										50	F
70	RD 1	RDHAP	→ 49										49	F
49	ER 2	R-DHAP	→ 2	R-MIV + RT +	→ 78								80	F
10 †	ER 2	R	→ 24	R	→ 43								67	F
32	PR 2	R-MIV	→ 2	R-DHAP + ASCT	→ 79								81	F
42 †	PR 2	IFM-VP16	→ 2	BSC	→ 53								55	P
18	PR 2	R-DHAox + ASCT	→ 9	Ab CD79	→ 59								68	F
92	PR 2	R-DHAP	→ 2	R-MIV	→ 108								110	F
81	RD 2	R-DHAP	→ 2	MIV+ ASCT	→ 86								88	F
31	PR 3	R-DHAP	→ 2	R-MIV	→ 1	Rev + ASCT	→ 91						94	F
22	PR 4	R-ICE + RT	→ 4	R-Ozo	→ 3	Gemox	→ 78						88	F
105	RD 5	R-MIV + ASCT	→ 24	R-DHAox	→ 24	Ab CD22	→ 41	Taz	→ 3	R-IFM	→ 3		95	P

patients	Lines of salvage	Salvage n°1	EFS months	n°2	n°3	n°4	n°5	n°6	n°7	n°8	n°9	n°10	OS*	DS*																
41 †	ER	6	R-DHAP	→	3	R + Rev	→	5	Aktli	→	4	Ab CD79	→	6	BSC	→	4	RT	→	6	→	10	IFM- VP16	→	3	CC- →	122	23	28	P
19	ER	10	R-Gemox and IFM-VP16 + ASCT	→	7	Cyclo	→	5	R	→	6	Nov	→	12	Rev	→	50	R	→	4	Nov	→	10	→	3	→	122	23	123	P

Supplementary data 3: patients with OS since refractoriness > 24 months

PR: primary refractory, RD: residual disease, ER: early relapse,

Ab: antibody, ASCT: Autologous stem cell transplant, BSC: best supportives care, COPADM: cyclophosphamide, Vincristin, prednisolone, doxorubicin, methotrexate, Cyclo: cyclophosphamide, CYME: Cytarabine, Methotrexate, CYVE: Cytarabine, Etoposide, DHAox: Dexamethasone, Cytarabine and Oxaliplatin, DHAP: Dexamethasone, Cytarabine and Cisplatin, IFM: ifosfamide, Gemox: Gemzar and Oxaliplatin, ICE: ifosfamide, Etoposide and Carboplatin, MIV: Mitoxantrone, Ifosfamide, Etoposide, Nov: Novantrone, Ozo: Ozogamicin R: Rituximab, Rev: Revlimid, RT: Radiotherapy, Taz: Tazemetostat

† : death

* EFS: Event free survival (months) between each event (relapse, last follow up)

** OS: Overall survival since refractoriness (months)

***SD: Status disease at last follow up: F free of disease, P persistence of disease

Discussion / Conclusion

Nous avons pu analyser de façon rétrospective 104 patients atteints de LBDGC traités en première ligne par immuno-chimiothérapie au centre hospitalier Lyon Sud entre janvier 2002 et janvier 2017 et qui présentaient une maladie réfractaire. Dans notre série, l'incidence de ces patients réfractaires était de 13% soit une incidence superposable à celle des autres séries de la littérature (14,35). Quarante-sept patients (45%) avaient une maladie stable ou progressive, 19 patients (18%) une réponse partielle à l'issue du traitement de première ligne et nécessitaient une ligne de traitement supplémentaire et 38 patients (37%) étaient en rechute dans l'année suivant le diagnostic. Après un suivi médian de 88 mois (1-161), depuis l'évolution ou changement de ligne de traitement, la survie sans événement des patients de notre étude était de 18% à 2 ans et 14% à 5 ans, et la survie globale à 2 ans de 30 % et à 5 ans de 28%. La survie globale était dépendante du caractère réfractaire ou résiduel de la maladie. En effet, les patients qui présentaient une maladie stable ou progressive avaient un pronostic superposable à ceux en rechute dans la première année suivant le diagnostic après une rémission complète initiale (survie globale à 2 ans respectivement de 27% versus 25% et survie sans événement à 13% dans les deux groupes). En revanche, les patients qui obtenaient une rémission partielle mais nécessitaient un traitement de rattrapage avaient une survie globale à 2 ans de 52%, soulignant une évolution différente pour ce sous-groupe de patients.

I. Survie des patients réfractaires

Comparativement aux données récentes de la littérature, il semble que les patients en rechute précoce dans notre série avaient une survie globale légèrement moins bonne. En effet, dans l'étude de Costa et al.(36) la survie globale à 2 ans des patients en rémission complète rechutant dans les 6 mois post RC était de 45,5% (versus 25 % dans notre étude, avec une définition légèrement différente). Ceci peut s'expliquer en partie par une durée de suivi des patients plus longue dans notre étude (88 mois versus 23,6 mois). Dans la série de Hitz et al., cette survie était

inférieure à celle observée dans notre analyse puisqu'elle était de 15% avec une médiane à 10 mois. Toutefois, ils y incluaient des patients jeunes (de moins de 70 ans) en rechute à moins de 3 mois du traitement, mais également avec une maladie stable ou progressive. Farooq et al. (37), quant à eux obtenaient une survie globale à 4 ans de 30% pour les patients ayant obtenu une RC en rechute 12 mois après le diagnostic, donc très proche de celle observée ici.

Dans notre étude, la survie globale à 2 ans des patients primo-réfractaires (maladie stable ou progressive à la fin du traitement par immuno-chimiothérapie) atteignait 27%, similaire à celle observée par Vardhana et al. ou Crump et al. dans l'étude SCHOLAR-1 (54,55). Costa et al. ont observé une survie globale à 2 ans moins élevée, de 18,5% pour les patients progressifs à l'issue du traitement mais sans inclure les patients en maladie stable. Cette différence de survie peut refléter des critères de sélection des patients mais également une différence de prise en charge et notamment une pression thérapeutique plus importante dans certains centres. En effet, comme en atteste la prise en charge des patients double ou triple réfractaires, une survie prolongée peut être obtenues chez certains de ces patients, parfois au prix de nombreuses lignes de traitements.

Le pronostic des patients qui présentaient une maladie résiduelle ou une réponse partielle et nécessitaient un traitement complémentaire à la fin de l'immuno-chimiothérapie était plus favorable puisque que la survie globale à 2 ans était de 52%. Celle-ci est identique à celle observée dans la série de Vardhana et al. (55) mais inférieure à celle mise en évidence par Lee et al. de 67,8% à 3 ans (16). Dans cette dernière analyse, les patients inclus étaient sélectionnés selon des critères visuels du TEP scanner : 51 patients (58%) avaient un score de Deauville à 2-3 et 37 patients (42%) un score de Deauville à 4. Actuellement nous ne considérons en RP que cette dernière catégorie.

Au total, dans notre étude, les patients en rechute après une rémission complète ont une survie comparable à celle des patients primo-réfractaires vrais. L'émergence d'un clone sélectionné par la chimiothérapie initiale peut être évoquée pour expliquer ce mauvais pronostic de patients initialement sensibles à la chimiothérapie. Cette hypothèse repose sur le fait que les maladies plus agressives à la rechute pourraient

être le fait d'une prolifération d'un clone, présent dès le diagnostic mais qui ne prédomine qu'à la rechute (56,57). La meilleure survie des patients avec une maladie résiduelle à la fin de la première ligne, par rapport à ceux ayant une maladie totalement réfractaire ou en rechute précoce, est la preuve d'une persistance de chimio-sensibilité avec une meilleure réponse au traitement de rattrapage. Même si l'on ne peut pas éliminer que dans certains cas il puisse s'agir de faux positifs puisque seulement 6 patients sur les 19 avaient une preuve anatomopathologique formelle de la rechute.

II. Prise en charge thérapeutique et facteurs pronostiques

Concernant la prise en charge thérapeutique de ces patients réfractaires, tous les patients, excepté un, avaient bénéficié d'une chimiothérapie de rattrapage. Il apparaît qu'une chimiothérapie intensive, suivie d'une autogreffe permette d'obtenir une meilleure survie à long terme. En effet, dans notre série, chez les patients de moins de 65 ans en rémission complète, l'autogreffe permettait d'obtenir une survie globale à 5 ans de 95% versus 62% pour les patients qui n'en bénéficiaient pas. Ces chiffres sont comparables à ceux obtenus par Sauter et al. de 86% de survie globale à 3 ans pour les patients en rémission complète avant l'autogreffe .

Concernant le rôle du Rituximab, nous avons pu démontrer que son association à une chimiothérapie de rattrapage était un facteur indépendant sur la survie chez les patients primo-réfractaires. Cette donnée n'a pas encore été rapportée dans la littérature. En effet, Kewalramani et al. constataient dans leur analyse rétrospective une amélioration du taux de réponse complète après un traitement par R-ICE versus ICE chez les patients en rechute (peu importe le délai de rechute) mais pas chez les patients réfractaires (31% versus 19%, $p=0,46$). Sieniawski et al. mettaient en évidence une différence de survie globale à 2 ans chez les patients qui recevaient une immuno-chimiothérapie plutôt qu'une chimiothérapie seule en traitement de rattrapage de 74% versus 33%, $p=0,0424$. Cependant seulement 16% dans le groupe R-chimiothérapie et 10% des patients dans le groupe chimiothérapie avaient bénéficié de Rituximab en première ligne (58). Enfin, Feugier et al. faisaient le même

constat : l'ajout de Rituximab à une chimiothérapie de rattrapage améliorerait la survie chez les patients qui n'en avaient pas bénéficié à la première ligne, mais n'était pas prouvé chez ceux qui en avaient reçu en première ligne. Il existait une différence de survie en faveur des patients qui recevaient du Rituximab pour ceux qui rechutaient à plus d'un an du traitement de première ligne ($p=0,016$), mais qui n'existait chez les patients réfractaires (48).

Dans notre étude, les patients réfractaires primaires avaient tous bénéficié en première ligne d'un traitement par Rituximab et conservaient tout de même une sensibilité à ce traitement puisque la survie globale à 2 ans des patients qui en avaient reçu était significativement supérieure, confirmée en analyse multivariée (36% versus 14%, $p < 0,001$, HR : 0.54 ; IC95%(0.30-0.95), $p=0,034$) ainsi que la survie sans progression à 2 ans (12% versus 20% $p=0,055$). De plus, ceci restait vrai au sein de la population présentant une maladie réfractaire primaire ou en rechute précoce (HR : 0,48 ; IC95%(0,27-0,86), $p=0,014$). Cela souligne la possibilité d'un effet qui serait plus dominant chez les patients réfractaires primaires et en rechute précoce et nécessite donc de nouvelles analyses.

Un avantage à un traitement par chimiothérapie intensive (comportant des sels de platine) était observé en analyse univariée dans toute la population (HR : 0.49 ; IC95 (0.31-0.77), $p=0,002$) et dans la population des patients réfractaires ou en rechute précoce (HR : 0.61 ; IC95%(0.38-0.98), $p=0,041$) mais pas en analyse multivariée.

Concernant les variables cliniques et biologiques, l'âge inférieur à 65 ans, un performans status inférieur à 2, un stade Ann Arbor inférieur à 2, un taux de LDH dans la norme, avaient une valeur pronostic en analyse univariée.

En analyse multivariée, seul l'âge et l'ajout du Rituximab influençaient la survie de façon significative. Le bénéfice apporté par une chimiothérapie intensive n'était plus significatif dans le modèle incluant l'âge, le score IPIaa et le Rituximab. Ceci souligne l'existence de facteurs confondant et notamment les biais de prescription d'un traitement plus intensif à base de platine pour les sujets jeunes et avec un meilleur performans status. En revanche, ce modèle souligne également l'intérêt du

Rituximab dans cette population, quelque soit l'âge et le score IPIaa (HR : 0.54, IC95%(0.30-0.95), $p=0,034$)

Enfin, il existe un intérêt au maintien de la pression thérapeutique comme l'indique le nombre de patients long survivants. Onze patients sur les 27 dont la survie globale dépassait 24 mois avaient reçu plus de 2 lignes de traitement pour obtenir ce résultat, et jusqu'à 10 lignes de traitement. Parmi ces 27 patients, 20 (74%) sont en vie sans maladie active ce qui est bien supérieur aux 7/75 (9%) patients dans la série de Hitz et al.(35).

III. Conclusion

Le pronostic des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules réfractaires à une première ligne d'immuno-chimiothérapie est défavorable, avec une médiane de survie de 9 mois et une survie globale de 30,2% à 2 ans et 27,8% à 5 ans. Toutefois, il existe des hétérogénéités de pronostic selon le type de réfractaire : les patients en rémission partielle à la fin de cette première ligne ayant un pronostic plus favorable avec une survie globale à 5 ans de 50%.

La meilleure option thérapeutique chez ces malades repose sur une immuno-chimiothérapie suivie d'une autogreffe si l'âge et les comorbidités le permettent. Les patients de moins de 65 ans autogreffés atteignent une survie globale à 2 ans de près de 90%. Quelque-soit l'âge et le choix de la chimiothérapie, l'ajout du Rituximab à cette première ligne de rattrapage est associé à un bénéfice en termes de survie globale et doit donc être envisagé pour chaque patient.

L'existence de patients long survivant malgré une maladie parfois double ou triple réfractaire souligne le fait qu'une pression thérapeutique continue peut finalement permettre l'obtention d'une réponse.

L'hétérogénéité clinique observée dans cette étude entre les patients réfractaires est certainement le reflet d'une hétérogénéité biologique qu'il sera important d'étudier.

Bibliographie

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–90.
2. Molina TJ. Physiopathologie des lymphomes diffus à grandes cellules B. *Hématologie*. 2009 Jun 1;15(3):214–22.
3. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep 1;26(suppl_5):v116–25.
5. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011 Nov 22;105(11):1684–92.
6. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1066–73.
7. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235–42.
8. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3121–7.
9. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008 Feb;9(2):105–16.
10. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet Lond Engl*. 2013 May 25;381(9880):1817–26.
11. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised

phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):525–33.

12. Larouche J-F, Berger F, Chassagne-Clément C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2094–100.

13. Tarella C, Gueli A, Delaini F, Rossi A, Barbui AM, Gritti G, et al. Rate of primary refractory disease in B and T-cell non-Hodgkin's lymphoma: correlation with long-term survival. *PloS One*. 2014;9(9):e106745.

14. Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodríguez S, Martínez-Trillos A, et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol*. 2015 May;94(5):803–12.

15. Hung M-H, Yu Y-B, Huang Y-C, Liu H-T, Hong Y-C, Hsiao L-T, et al. Patients with diffuse large B cell lymphoma in partial response or stable disease after first-line R-CHOP: the prognostic value of the absolute lymphocyte count and impact of autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2012 Dec;91(12):1907–15.

16. Lee H, Kim YR, Kim S-J, Park Y, Eom H-S, Oh SY, et al. Clinical outcomes in patients with diffuse large B cell lymphoma with a partial response to first-line R-CHOP chemotherapy: prognostic value of secondary International Prognostic Index scores and Deauville scores. *Ann Hematol*. 2017 Aug 22;

17. Project TIN-HLPF. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987–94.

18. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2373–80.

19. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1857–61.

20. III ALS, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of Human B Cell Lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012;30(1):565–610.

21. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20;346(25):1937–47.

22. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):275–82.

23. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, et al. Young Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell

Lymphoma Benefit From Intensified Chemotherapy With ACVBP Plus Rituximab Compared With CHOP Plus Rituximab: Analysis of Data From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/Lymphoma Study Association Phase III Trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3996–4003.

24. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd H-W, et al. Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2515–26.

25. Kanungo A, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Lin P. Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/c-MYC translocation generally have a poor prognosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2006 Jan;19(1):25–33.

26. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, Garand R, Juge-Morineau N, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1335–42.

27. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2354–61.

28. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3452–9.

29. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4021–4031; quiz 4250.

30. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1013–22.

31. Casasnovas R-O, Ysebaert L, Thieblemont C, Bachy E, Feugier P, Delmer A, et al. A FDG-PET driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: Final results of a randomized phase II study. *Blood*. 2017 Jul 12;

32. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):571–8.

33. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in

lymphoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:21S–30S.

34. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):1824–33.

35. Hitz F, Connors JM, Gascoyne RD, Hoskins P, Moccia A, Savage KJ, et al. Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment. *Ann Hematol*. 2015 Aug 7;94(11):1839–43.

36. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol*. 2017 Feb 1;92(2):161–70.

37. Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA, Thanarajasingam G, Inwards DJ, Micallef I, et al. Clinical heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 9]; Available from: <http://www.readcube.com/articles/10.1111/bjh.14813>

38. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1540–5.

39. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in First Relapse for Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Rituximab Era: An Analysis Based on Data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 May;18(5):788–93.

40. Hagberg H, Gisselbrecht C. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol*. 2006 May 1;17(suppl 4):iv31-iv32.

41. Coiffier B, Thieblemont C, Neste EVD, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040–5.

42. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, FMedSci DL, Trneny M, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients Failing Second-Line R-DHAP Or R-ICE Chemotherapy Included In The Coral Study. *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):764–764.

43. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus

dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3490–6.

44. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):406–13.

45. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poiré X, Nicolas-Virelizier E, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Mar;51(3):365–71.

46. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, Schoder H, Ulaner GA, Migliacci JC, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015 Apr 16;125(16):2579–81.

47. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4184–90.

48. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4117–26.

49. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R-O, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1726–31.

50. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014 Mar 1;93(3):403–9.

51. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun 10;31(17):2103–9.

52. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):51–7.

53. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, Carreras J, Akpek G, Aljurf MD, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell

lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Nov;20(11):1729–36.

54. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Neste EVD, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Jan 1;blood-2017-03-769620.

55. Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, Zelenetz AD, Galasso N, Woo KM, et al. Outcomes of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with salvage chemotherapy and intention to transplant in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(4):591–9.

56. Broséus J, Chen G, Hergalant S, Ramstein G, Mounier N, Guéant J-L, et al. Relapsed diffuse large B-cell lymphoma present different genomic profiles between early and late relapses. *Oncotarget*. 2016 Dec 20;7(51):83987–4002.

57. Melchardt T, Hufnagl C, Weinstock DM, Kopp N, Neureiter D, Tränkenschuh W, et al. Clonal evolution in relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma is characterized by high dynamics of subclones. *Oncotarget*. 2016 Jun 6;7(32):51494–502.

58. Sieniawski M, Staak O, Glossmann J-P, Reineke T, Scheuss H, Diehl V, et al. Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2007 Feb;86(2):107–15.

VU

NANCY, le 05 septembre 2017
Le Président de Thèse

Professeur Pierre FEUGIER

NANCY, le 12 septembre 2017
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10 005

NANCY, le 21 septembre 2017

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT