

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 septembre 2021 à Poitiers

par Anthony LEVY

**Impact pronostique d'une préphase dans les lymphomes B
diffus à grandes cellules traités en 1^{ère} ligne**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier LELEU

Membres : Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

Madame le Docteur Emilie CAYSSIALS

Monsieur le Docteur Vincent DELWAIL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas SYSTCHENKO

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 septembre 2021 à Poitiers

par Anthony LEVY

Impact pronostique d'une préphase dans les lymphomes B diffus à grandes cellules en 1^{ère} ligne

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier LELEU

Membres : Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

Madame le Docteur Emilie CAYSSIALS

Monsieur le Docteur Vincent DELWAIL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas SYSTCHENKO

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULET Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUOIA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, Immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Remy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAFAARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jihad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORJOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Remy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGAUD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (retraite 01/03/2021)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Amaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (en mission 2020/21)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (en cours d'intégration PH)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c nov.2020)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Remy, réanimation
- CREMINIER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Veronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelynne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 1 an)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCOQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A mes maîtres et jurés,

Monsieur le Professeur Xavier LELEU,

C'est pour moi un grand honneur de vous avoir comme président de ce jury. Vous m'avez appris le travail et la persévérance. Grâce à vous, le myélome multiple est devenu une pathologie agréable à prendre en charge. Je vous remercie pour votre confiance. Soyez assuré de ma profonde estime.

Monsieur le Professeur Pierre INGRAND,

Je suis très honoré de vous compter parmi les membres de mon jury, sans qui ce projet n'aurait pas pu voir le jour. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Madame le Docteur Emilie CAYSSIALS,

Tu me fais un grand honneur d'accepter de juger cette thèse. Merci beaucoup pour ton honnêteté et ta bonne humeur rafraichissante. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi. Sois assurée de toute mon amitié.

Monsieur le Docteur Vincent DELWAIL,

Pour avoir accepté de faire partie des membres de mon jury, je te remercie. Sois assuré de toute mon amitié et gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Thomas SYSTCHENKO,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de m'avoir encadré durant ce travail qui nous tenait à cœur tout deux. Merci pour ton amitié également. Nous avons été co-internes puis j'ai été ton interne avec fierté. Merci de ta confiance pour Châtelleraut aussi. Tu es un très bon médecin mais aussi un très bon ami. Trouve ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A ceux qui ont contribué à construire ma vie professionnelle,

A mes chefs du service d'hématologie du CHU de Poitiers,

A Niels, Florence, Cécile G et Déborah, mes nouveaux chefs, mes anciens co-internes, mes amis je vous remercie de tout ce que vous avez pu m'apporter dans ma vie d'interne. Nous avons travaillé dur

mais toujours dans l'entraide et la bienveillance. Je suis très content de vous avoir rencontrés puis connus. L'avenir du service d'hématologie du CHU de Poitiers est largement assuré avec vous et j'espère avoir un jour l'honneur de pouvoir travailler avec vous et de vous revoir. Soyez assurés de toute ma gratitude.

A Jose, Cécile T, Stéphanie, Pilar, Natacha, et à Christine, merci pour votre enseignement, votre disponibilité et de votre patience. Vous m'avez beaucoup appris. Merci aussi pour toutes ces petites pauses café et staff du matin, rafraichissants. Cela a toujours été très agréable de travailler avec vous malgré la charge de travail importante. Soyez assurés de toute ma gratitude et de mon amitié.

Je quitte le service avec tristesse. Je ne vous remercierai tous jamais assez de tout ce que vous avez pu m'apporter. Vous me manquerez tous et j'espère vous revoir prochainement au cours de ma vie professionnelle.

Au service d'hématologie biologique du CHU de Poitiers,

A Sabrina, Caroline, Laura, Ouda, Elodie, Stéphanie et François, merci de m'avoir habilité à pouvoir passer 4 mois avec vous et de m'avoir permis de réaliser mon master 1 et 2 dans les meilleures conditions. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés.

Au service de Réanimation du CH de Girac,

Merci à toute l'équipe, c'était un vrai plaisir de travailler avec vous, merci de votre bonne humeur et de votre humour.

Au service de Néphrologie du CH de Girac,

Merci à toute l'équipe pour votre enseignement et votre gentillesse. Je n'étais qu'en deuxième semestre mais j'ai beaucoup appris à vos côtés. Soyez assurés de ma profonde estime.

Au service de Soins Palliatifs du CHU de Poitiers,

A Mathilde, Matthieu, Laure, Camille et Laurent, merci infiniment de m'avoir si bien accueilli et de m'avoir enseigné l'empathie avec laquelle vous prenez en charge tous vos patients. J'étais un bébé interne, j'écrivais des courriers à rallonge. J'ai beaucoup appris à vos côtés. C'était l'un de mes meilleurs stages, grâce à vous et à l'équipe. J'espère vous revoir et à nouveau échanger avec vous à l'avenir. Soyez assurés de toute mon estime.

A mes co-internes d'hématologie,

A Arthur, un véritable coup de cœur depuis qu'on a pris la première fois le train ensemble pour aller à Paris, mon ami, si tu étais présent à mon mariage, ce n'est pas un hasard et je suis fier que tu aies pu assister à ce moment important de ma vie. Je suis très heureux d'avoir pu mieux te connaître, tu es un médecin brillant et une très bonne personne, fais toi confiance et j'espère te revoir avec Charlène rapidement malgré la distance.

A Helene et Laly, nous avons partagé beaucoup de stages ensemble mais malheureusement jamais la même salle. Je suis vraiment très heureux de vous avoir rencontrées. Vous êtes de très bonnes personnes et médecins et j'espère vous revoir prochainement.

A Laura et Mathilde, mes jeunes co-internes. Nous avons partagé la même salle ensemble, nous avons beaucoup ri, partagé et souffert ensemble. Je suis très heureux de vous avoir rencontrées. Merci pour votre bonne humeur quotidienne et votre aide en toute circonstance. Travailler avec vous est un plaisir. Vous êtes de très bons médecins et aussi personnes, faites-vous confiance. J'espère vous revoir dans un avenir très proche.

A mes co-internes d'autres horizons,

A Florent, merci beaucoup pour tous ces moments qui m'ont permis de bien mieux apprécier le M2. Tu as le cœur sur la main et restes comme tu es. Ton entourage a de la chance de t'avoir. A Marine, Désiré, Laura, merci pour ces bons moments et votre bonne humeur. A tous mes co-internes d'oncologie (Paul, Mélanie, Hortense, Benoit, Margaux, Arnaud, Alice, Clémence, Justine, Marjorie, Matthieu) je vous ai beaucoup titillé sur votre spécialité mais vous savez que c'était le témoignage de ma grande estime et amitié pour vous. A Clément et Johanne, mes co internes pendant le premiers confinement covidien, vous êtes pour moi une très belle rencontre et je suis fier et heureux d'avoir partagé ces moments particuliers avec vous. A Hélène, j'ai eu la chance d'avoir 1 an d'internat en commun avec toi. Je ne sais pas si cette ville et cet hôpital ont pris conscience de la chance qu'ils ont de t'avoir pour leurs enfants. Nous nous en avons conscience pour Noé. J'espère que tu pourras t'épanouir comme tu le souhaites, rapidement dans ta vie personnelle comme professionnelle. N'hésite pas à venir travailler vers chez nous. Ce sera un grand plaisir de savoir que tu es près de nous. A Clément et Matthieu, merci énormément pour un de mes semestres les plus drôles et aussi festifs, votre humour n'a d'égal que votre intelligence et c'est un énorme compliment de ma part. A Kamel, j'ai appris à te connaître et tu es vraiment une personne en or même si tu râles un peu. Merci pour ces grands moments de réanimations, de fous rire. A Chloé, une de mes meilleures rencontres dans mon internat, nous avons passé une année de stage ensemble et je n'ai que des bons souvenirs avec toi. Angoulême était notre siège. Je suis vraiment très heureux de t'avoir connue et j'espère que l'on pourra se revoir malgré la distance. Tu es un très bon médecin et une très bonne personne (notes le bien, je ne le redirai pas plusieurs fois). Vous avez assisté avec Kamel à la préparation de mon mariage, vous aurez toujours une place à part dans mon cœur d'hématologue. A François, Minh, Morgane, Guillaume et pleins d'autres qui ont pu partager mon quotidien, je vous remercie de votre bonne humeur et de votre entraide.

Je vous souhaite à tous beaucoup de bonheur dans votre vie personnelle et de vous épanouir dans votre vie professionnelle.

Au registre des cancers de la Faculté de Poitiers,

Merci à tous pour votre aide sans qui ce projet n'aurait pas pu voir le jour. Soyez assurés de toute ma gratitude.

A mes amis,

A Jordan, tu es mon plus fidèle ami depuis le lycée. Les années sont passés, tu as grandi, muri mais tu as toujours été une personne en or, au cœur énorme et un de mes soutiens les plus importants. J'ai beaucoup de chance de t'avoir rencontré. Tu as été mon témoin de mariage et tu auras toujours une place dans mon cœur. A Eva, je te connais depuis moins longtemps mais tu es la meilleure personne pour Jordan. Tu es une très bonne personne avec un grand cœur. Je suis heureux et fier d'avoir pu te rencontrer. J'espère vous revoir plus régulièrement rapidement. Vous faites partie de nos vies.

A Guigui, merci pour ton amitié fidèle et ton soutien sans faille. Tu m'as permis de rencontrer Myriam et c'est à partir de ta rencontre où ma vie a basculé dans le bonheur. Il était évident que tu sois un de mes témoins de mariage. Tu as toujours été là pour moi et j'ai hâte de venir à Clermont pour pouvoir faire de même avec toi.

A Auriane et David, je suis heureux de vous avoir rencontrés en début d'internat. Votre amitié compte beaucoup pour moi. Votre famille est un modèle pour la nôtre. Malgré la distance, j'espère continuer à vous voir régulièrement.

Aux amis de mimi que j'ai appris à connaître et à beaucoup apprécier :

A Florie, Bertille, Lucile, Cyrielle, Tilda, Laurene, Domitille, Hélinie, Sophie, Cynthia, merci d'avoir partagé les moments importants de notre vie et j'espère continuer à les partager ensemble, prochainement.

A ma belle-famille,

A Souad et à Youssef, merci de m'avoir si bien intégré dans votre famille. C'est toujours un grand bonheur de vous pouvoir être avec vous.

A ma famille,

A Myriam, ma femme, merci de ton amour, de ta patience et pour ta générosité. Je n'aurais pu survivre à mon internat sans ta présence à mes côtés, à chaque instant. Il n'y a pas de mots assez puissants pour

t'exprimer toute la gratitude et l'amour que j'ai pour toi. Tu m'as permis d'être, avec fierté, ce que je suis actuellement. C'est un bonheur et une chance de partager ta vie.

A Noé, mon tout petit, ma thèse étant finie tu vas pouvoir profiter plus de ton papa. Tu es mon bonheur de tous les jours et nuits aussi (vu que dormir est pour le moment une option pour toi). J'ai hâte de te voir grandir et de partager avec toi et ta maman, pleins de futurs moments de bonheur.

A mes Parents, merci pour vos sacrifices et de votre amour. Si j'en suis là, c'est aussi grâce à vous.

Tables des matières

I. Introduction	10
II. Article Original	13
III. Conclusions	32
IV. Références	33
V. Résumé	35
VI. Serment d'Hippocrate	36

Liste des abréviations

En Français :

ESMO: European society for medical oncology

GELF: Groupe d'étude des lymphomes folliculaires

ICT : Immunochimiothérapie

IPI: International prognostic index

IPIaa: International prognostic index ajusté à l'âge

LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules

LDH: Lactate deshydrogénase

PS : Performans status

SG: Survie globale

SPP : Survie sans progression

RCHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

En Anglais:

aaIPI: Age-adjusted international prognostic index

CTACAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CI : Confidence interval

CT: Chemotherapy

CNS : Central nervous system

DLBCL : Diffuse large B cell lymphoma

ESMO: European society for medical oncology

GELF: Groupe d'étude des lymphomes folliculaires

HR : Hazard ratio

ICT: Immunotherapy

IPI: International prognostic index

LDH: lactate deshydrogénase

OS: Overall survival

PSM : Propensity score matching

PSW: Propensity score weighting

PFS: Progression free survival

PS : Performans status

RD RCHOP : Reduced dose RCHOP

RCHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

I. INTRODUCTION

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est la 2^{ème} plus fréquente hémopathie maligne en France avec plus de 5000 nouveaux cas en 2018¹. L'utilisation du Rituximab associée à une polychimiothérapie (R-CHOP) depuis le début des années 2000, a permis d'améliorer significativement la prise en charge des patients atteints d'un LBDGC avec un espoir de guérison pour la majorité d'entre eux ^{2,3}.

Malheureusement, de nombreuses toxicités relatives aux traitements ont été observées notamment au cours du premier cycle d'immuno-chimiothérapie, décrites dans la littérature comme « l'effet premier cycle » ^{4,5}. « L'effet premier cycle » est défini comme un excès de morbi-mortalité en lien avec des effets indésirables, survenant dans les 30 jours suivant la première cure de traitement spécifique. Historiquement, de nombreuses méthodes ont été tentées pour limiter cette toxicité. La préphase est une chimiothérapie de faible dose qui permet de réduire la masse tumorale avant de réaliser la ligne thérapeutique de référence. Elle a été introduite la première fois par l'hématologue allemand Pfreundschuh en 2004 dans l'essai non-Hodgkin lymphoma (NHL) - B2 ⁵. Il a été montré que la réalisation d'une préphase permettait de diminuer la toxicité précoce induite par le traitement et améliorer le performans status initial (PS) ^{5,6}. Depuis de nombreux essais (MinT⁷, RICOVER⁸, LNH09-7B⁹) ont introduit la préphase comme un élément important de la prise en charge initiale. Par ailleurs, la réalisation d'une préphase est hautement recommandée (grade Ia) dans les dernières recommandations de l'ESMO¹⁰ en 2016 pour éviter un syndrome de lyse chez des patients présentant une forte masse tumorale.

Cependant, aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature quant à un bénéfice en survie globale de l'utilisation d'une préphase avant une première ligne spécifique dans le LBDGC. Connaissant l'impact pronostique péjoratif de diminuer la dose intensité d'immuno-chimiothérapie ¹¹⁻¹⁴, il nous semblait important d'évaluer l'impact pronostique en survie globale d'une préphase sous la forme d'une étude de cohorte historique. Le but est de vérifier l'absence d'effet délétère en débutant par une chimiothérapie moins intensive et ainsi avoir des arguments supplémentaires pour intégrer la préphase dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un LBDGC.

Dans ce travail, nous avons défini comme préphase, tout traitement d'attente avant la réalisation d'une première ligne spécifique de traitement, en excluant l'utilisation d'anthracycline ou d'une immunothérapie. L'utilisation d'une préphase est au choix de l'hématologue, qui compte réduire « l'effet premier cycle » quand celui-ci risque d'être trop important notamment, en cas de forte masse tumorale ou d'une altération significative de l'état général (PS>1). Cela conduit à réaliser une préphase chez les sujets ayant une maladie plus agressive et donc de plus mauvais pronostic. Le risque est alors de comparer 2 groupes non équilibrés notamment sur des variables pronostiques entraînant une conséquence directe sur la survie globale que nous cherchons à étudier. Afin de lever ce biais important, ce travail propose l'utilisation d'un appariement par un score de propension^{15,16}. Ce score de propension est la probabilité qu'un patient reçoive une préphase en fonction de caractéristiques, qui motivent l'utilisation de celle-ci. En vie réelle, les caractéristiques motivant la réalisation d'une préphase, serait la notion d'une forte masse tumorale, ou d'une altération significative de l'état général (PS > 1). On calcule donc, en utilisant un modèle de régression logistique, pour chaque patient un score unique traduisant la probabilité qu'avait ce patient de recevoir une préphase ou non en fonction de ces facteurs de confusions potentiels. L'utilisation de cet appariement par le score de propension a pour but d'imiter une randomisation en créant un échantillon d'unités qui ont reçu une préphase, comparable sur un certain nombre de covariables définies, à un échantillon d'unités n'ayant pas reçu ce traitement.

La notion de forte masse tumorale n'est pas définie dans les recommandations du lymphome B diffus à grandes cellules. Le taux de LDH, le stade Ann Arbor, et la présence ou non d'une masse « bulky » semblent être des paramètres intéressants afin d'apprécier la masse tumorale. Concernant la masse « bulky », nous avons pris empiriquement le seuil de 7 cm pour définir celle-ci, comme décrite dans les critères GELF d'indication de traitement pour les lymphomes folliculaires¹⁷ ou par certaines publications s'intéressant aux LBDGC localisées¹⁸.

Enfin, certaines caractéristiques pronostiques connues¹⁰ telles que l'âge, le sexe, le score pronostique IPI ajusté à l'âge (IPIaa qui comprend d'ailleurs le stade Ann Arbor, le PS et le taux de LDH) seront pris en compte dans l'analyse statistique finale afin de ne pas méprendre un effet pronostic qui ne serait pas en lien avec l'utilisation ou non d'une préphase.

Enfin pour vérifier nos données de survies, nous utiliserons une autre méthode de score de propension, par pondération. L'utilisation de la pondération permet de contrôler l'influence des participants en pondérant leurs réponses en fonction de leur score de

propension, nous permettant ainsi d'inclure l'ensemble de notre effectif initial, ce qui n'est pas le cas avec l'appariement, qui exclut de fait les valeurs extrêmes.

Dans ce manuscrit, nous rapportons les résultats de notre étude de cohorte historique, qui a la force d'inclure 416 patients ayant un LBDGC de 2014 à 2017 inclus, demeurant dans l'ancienne région Poitou-Charentes, identifiés par le registre du cancer sur 17 centres différents dont 5 centres hospitalo universitaires. Ce travail fera l'objet d'une publication ultérieure.

II. ARTICLE ORIGINAL

Original article.

Complete title: Prognostic impact of prephase treatment prior to first line in diffuse large B cell lymphomas: a cancer registry study.

A. Levy¹, G. Defossez^{2,3}, V. Delwail^{1,3}, S. Guidez^{1,3}, C. Laurent⁴, S. Chaubard⁵, C. Nuno Gomez⁶, L. Cailly¹, V. Letailleur⁷, A. Machet⁸, X. Leleu^{1,3}, P. Ingrand^{2,3}, T. Systchenko^{1,2,3}

¹Haematology Departement, CHU de Poitiers, Poitiers, France.

²Poitou-Charentes General Cancer Registry, Université de Poitiers, Poitiers, France.

³INSERM CIC 1402, CHU de Poitiers, Poitiers, France.

⁴Anatomy-pathology Department, CHU de Toulouse, Réseau Lymphopath, Toulouse, France.

⁵Haematology Departement, CHU de Limoges, Limoges, France.

⁶Haematology Departement, CHU de Angers, Angers, France.

⁷Haematology Departement, CHU de Nantes, Nantes, France.

⁸Haematology Departement, CHU de Tours, Tours, France.

⁹Anatomy-pathology Department, CHU de Poitiers, Poitiers, France.

Corresponding Author: Mr Anthony LEVY

Haematology Departement, CHU de Poitiers

2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers Cedex, France.

+33.7.68.91.26.81; anthony.levy@chu-poitiers.fr

Running title: Prephase in diffuse large B cell lymphoma

ABSTRACT

Background. Prephase (PP) decreases the first cycle effect and is recommended to avoid tumour lysis syndrome prior to first line in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). Knowing the negative prognostic impact of decreasing the immunochemotherapy (ICT) intensity dose, we aim to evaluate overall survival according to PP.

Patients/methods. All DLBCL cases diagnosed between 2014 and 2017 in Poitou Charentes area and aged between 18 and 80 years old were identified by the General Cancer Registry. Only patients with at least one cycle of ICT were included. The main risk is to compare unbalanced groups on the tumor characteristics because PP is recommended for patients with high tumour load. To compensate for this bias, we propose to perform a propensity score matching (PSM).

Results. 341 patients received first line ICT: 126 (37%) with prephase (PP) and 215 (63%) without prephase (NPP). After PSM, 2 groups each with 94 patients had not significant difference on patients' characteristics at diagnosis. With a median follow-up of 4.4 years, 2-year OS was 71% [63-82] for PP patients and 80% [73-89] for NPP patients respectively ($p = 0.14$). and 2-year PFS was 62% [51-71] for PP patients and 75% [64-82] for NPP patients respectively ($p = 0.06$). Grade III-IV toxicities after the first cycle of ICT were not significantly different in both groups.

Conclusion(s). PP in all DLBCL patients seems to have a limited negative prognostic impact but does not decrease the "first-cycle effect". Based on our results, we do not suggest using prephase treatment for all DLBCL patients. Further studies are needed to evaluate the efficacy and safety of prephase treatment especially for patients with high tumour load or elderly patients.

Keywords. prephase, real life, diffuse large B-cell lymphoma, R-CHOP.

Words count: 3569 ; **Abstract:** 279 ; **Tables:** 4 ; **Supplementary table:** 1 ; **Figures:** 3 ; **References:** 24

Prognostic impact of prephase treatment prior to first line in diffuse large B cell lymphomas: a cancer registry study.

Introduction.

In the early 2000, R-CHOP had significantly improved the outcome of diffuse large B cell lymphomas (DLBCL) and majority of patients are cured ^{1,2}. A significant early morbidity is observed in the first cycle (first cycle effect) ^{3,4}. Prephase treatment decreases therapy-related toxicities and improves performance status (PS) ^{4,5}. Prephase treatment is included in many studies (MinT ⁶, RICOVER-60 ⁷, LNH09-7B ⁸) as an essential component of therapy and is recommended (grade Ia) by the latest ESMO guidelines to avoid tumour lysis syndrome ⁹. However, no available data studies overall survival (OS) with prephase treatment prior to first line in DLBCL.

Knowing the negative prognostic impact of decreasing the immunochemotherapy (ICT) intensity dose ¹⁰⁻¹³, it seemed important to evaluate the prognostic impact of prephase treatment and thus have additional arguments to integrate prephase treatment prior to first line in DLBCL. The main objective was to compare overall survival according to using prephase treatment prior to first line. The secondary objectives were progression-free survival and prevention of grade III-IV toxicities during the first cycle.

Methods.

Methods-patients

All DLBCL cases newly diagnosed in Poitou-Charentes area (1.8 million inhabitants) between January 1, 2014 and December 31, 2017 were exhaustively collected in the population-based Poitou-Charentes General Cancer Registry. Cases were classified according to the International Classification of Diseases for Oncology 3rd edition ¹⁴ and the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) ¹⁵ primary effusion lymphoma (9678/3), mediastinal large B-cell lymphoma (9679/3), diffuse large B cell lymphoma (9680/3) and immunoblastic large B-cell lymphoma (9684/3). All diagnosis of DLBCL had to be proven histologically and reviewed by the French Lymphopath Network. Patients with primary central nervous system lymphoma were excluded, as patients under 18 and over 80 years old, because standard first line treatment is undefined and/or different of standard R-CHOP ^{16,17}. A medical source file review was performed to supplement data for patient, tumor and treatment characteristics. Only patients who had at least one cycle of first line immunochemotherapy, with or without prephase treatment, were included in the final analysis. We defined prephase as any treatment prior to first line, excluding the use of anthracycline or immunotherapy (Rituximab®). Two groups were finally

defined according to the initial decision to use or not prephase treatment: Prephase (PP) group and non prephase group (NPP).

This study was conducted in accordance with “good clinical practice” and all applicable regulatory requirements, including the 2008 version of the Declaration of Helsinki. In compliance with French law, the collection and analysis of medical data by the General Cancer Registry of Poitou-Charentes received the approval of the French regulatory authorities. Patients were informed of their data registration and given the right to deny access or to rectify their personal data.

Methods-materials

This is a retrospective cohort and multicenter study.

Prephase treatment is recommended for patients with high tumour burden ⁹. The main risk is to compare two unbalanced groups on the tumor characteristics. To compensate for this bias, we propose to perform a propensity score matching (PSM). The propensity score, defined as the probability of receiving a prephase treatment, will be calculated for each patient with covariates identified as significant by a logistic regression model ^{18,19}. Then, patients will be matched 1:1, using this score. Baseline characteristics and outcomes will be compared between cohorts as described previously. The definition of bulky mass is not clear in the literature and does not have a standardized value in the latest DLBCL guidelines. We empirically considered a bulky mass, any mass greater than or equal to 7cm, as described in the GELF criteria for indication of treatment for follicular lymphomas ²⁰ or by certain publications focusing on localized DLBCL ²¹. The 2 cohorts will also be compared on the adjusted age international prognostic index which includes the level of LDH, Ann Arbor stage and PS ^{22,23}. Patients’ characteristics were compared with Chi2 or Fisher exact test for nominal variables and Wilcoxon non-parametric test for quantitative variables.

Overall survival was measured from the histological diagnosis of DLBCL to death from any cause. Progression-free survival was measured from the histological diagnosis of DLBCL to disease progression or death from any cause. The notion of progression will be defined according to the RECIL 2017 criteria ²⁴. Vital status was obtained from the National Directory of Identification of Physical Persons maintained by the National Institute of Statistics and Economic Studies. The follow-up of living patients is censored as of December 31, 2020.

Survival rates were estimated by the Kaplan-Meier method after propensity score matching (PSM). PSM excludes the extremes of each group. To verify our OS and PFS data including these extremes, we will use another propensity score method, by weighting. Propensity scores weighting is to control patients’ characteristics by weighting the decision to perform prephase treatment based on their propensity score. One advantage compared to matching is that all

the individuals in the sample are used rather than only matched cases. Survival rates were compared by univariate Cox proportional hazards models after propensity score weighting.

We compare the occurrence of grade III-IV toxicities after the first cycle of ICT, based on Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.

The main results are given with their 95% confidence interval (95% CI). The significance level $p = 0.05$ was used for the final comparative analyzes. Statistical analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results.

Patients' characteristics.

Between 2014 and 2017, 416 DLBCLs were diagnosed in Poitou-Charentes in 17 different hospital centers. Seventy-five patients were excluded: 42 central nervous system (CNS) lymphomas, 21 without specific treatment and 12 unexplored. The population analyzed was composed of 341 patients (82%) treated with first line treatment: 126 (37%) with prephase treatment prior to first line (PP) and 215 (63%) without prephase (NPP) (Figure 1).

The median age at diagnosis was 66 years [18-80] and the sex ratio (male/female) was 1.5 (205/136). Patients' characteristics before and after PSM, are summarized in table 1. Before PSM, PP patients more frequently had stage III-IV (84% vs 67%, $p = 0.0004$), elevated LDH (75% vs 52%, $p < 0.0001$), PS > 1 (48% vs 13%, $p < 0.0001$) and bulky mass (53% vs 33%, $p = 0.0003$). PP patients had a disease of worse prognosis with an aaIPI > 1 at 76% against 46% in the NPP group ($p < 0.0001$). Eighty-nine patients had PS > 1 : 60 (67%) PP patients and 29 (33%) NPP patients. Prephase treatment was not used only if PS > 1 ; 52% of PP patients had PS < 1 .

Covariates identified as significant by a logistic regression model for performing PSM were bulky mass, PS and LDH level. After PSM, 94/126 patients remain in the PP group and 94/215 patients in the NPP group. The 2 groups newly formed by the PSM had not significant difference on all characteristics of interest.

Prephase and first line regimens.

Prephase drugs were corticosteroids (97%), cyclophosphamide (72%) and vinca alkaloids (52%, especially vincristine and vindesine). Prephase treatment was mostly a combination of 3 drugs (72%) (Supplementary table 1).

Before PSM, there was no significant difference for first line regimens by the 2 groups ($p=0.65$). RCHOP like regimen was used for 87% of PP patients and 85% of PP patients (Figure 2). After PSM, there was also no significant for first line regimens by the 2 groups ($p = 0.06$). However, RCHOP like regimen was more frequently used for PP patients (89%) vs

NPP patients (79%) and reduced dose RCHOP was more frequently used for NPP patients (18%) vs PP patients (7%).

Response at first line regimens.

After PSM, overall response rate was 81% for PP patients including 67% complete response and 82% for NPP patients including 76% complete response ($p = 0.16$) (Figure 3). Thirty-nine PP patients (41%) and 26 NPP patients (28%) relapsed respectively ($p = 0.046$). This higher relapse rate in the PP group is associated with a non-significant increase in salvage therapy (37% vs 26%, $p=0.08$). Thirty-three PP patients (35%) and 24 NPP patients (26%) died respectively ($p = 0.15$).

Overall Survival.

The median follow-up was 4.71 years [0.05-6.94] before PSM and 4.40 years [0.05-6.94] after PSM.

After PSM, 2-year overall survival was 71% [63-82] for PP patients and 80% [73-89] for NPP patients respectively ($p = 0.14$) (Figure 2).

After propensity score weighting (PSW), the risk of death for NPP patients reduced by 27% as compared of PP patients (HR 0.73[0.49,1.08], $p = 0.12$).

Progression free survival.

After PSM, 2-year progression-free survival was 62% [51-71] for PP patients and 75% [64-82] for NPP patients respectively ($p = 0.06$) (Figure 3).

After PSW, the risk of progression for NPP patients reduced by 37% as compared of PP patients (HR 0.63[0.43-0.91], $p = 0.013$).

Grade III-IV toxicities after the first cycle of ICT.

Before PSM, 92 patients (27%) had grade III-IV toxicities after the first cycle of ICT without significant difference in both groups ($p = 0.13$). For all patients, the 3 most frequent toxicities were: neutropenia (22%), infection (8%) and febrile neutropenia (7%). Febrile neutropenia and severe infection were more frequent for PP patients vs NPP patients (12% vs 4% ($p = 0.004$) and 15% vs 4% ($p = 0.0004$) respectively).

After PSM, 29 PP patients (31%) and 23 NPP patients (24%) had grade III-IV toxicities ($p = 0.33$). The frequency distribution of toxicities most often remains the same as before PSM. Febrile neutropenia and severe infection were not significantly different between PP patients and NPP patients ($p = 0.12$ and $p = 0.06$ respectively).

Discussion.

After propensity score matching, patients' characteristics at diagnosis were comparable for patients with or without préphase. Overall survival was not significantly different between patients with or without préphase after propensity score matching and weighting. Progression-free survival tended to be lower after PSM ($p = 0.06$) and was significantly lower after PSW ($p = 0.013$) for patients with préphase. Grade III-IV toxicities after the first cycle of ICT were not significantly different in both groups. Préphase treatment prior to first line of DLBCL is recommended (grade Ia) by the latest ESMO guidelines to avoid tumour lysis syndrome in cases with high tumour burden⁹. Therefore préphase is used in DLBCL initially more aggressive and patients' characteristics in our cohort before PSM confirm this clinical practice. AaIPI score predicts survival in de novo DLBCL²² and was upper for PP patients. Thus, before PSM, patients' characteristics at diagnosis in our cohort impact overall survival independently to use préphase treatment.

To control this indication bias, we performed a propensity score matching. PSM allows one to design and analyze an observational study so that it mimics a randomized controlled trial. In particular, the propensity score is a balancing score: conditional on the propensity score, the distribution of observed baseline covariates will be similar between both groups.¹⁹ The propensity score was defined as the probability of receiving a préphase treatment. Covariates identified as significant by a logistic regression model for performing PSM were bulky mass, PS and LDH level. High tumour load is not defined in the recommendations, but we might consider that elevated LDH and / or bulky mass are the reflection of a high tumour load. Préphase treatment is recommended to improve the performance status⁴. So, these 3 covariates identified to perform PSM are consistent to good clinical practice.

Préphase treatment is a reduced intensity treatment. Knowing the negative prognostic impact of lower dose of ICT¹⁰⁻¹³, it seemed important to evaluate the prognostic impact of préphase treatment prior to first line in DLBCL. We used two propensity score method to perform OS and PFS data, by matching or weighting. Overall survival was not significantly different between patients with or without préphase after propensity score matching and weighting. Progression-free survival tended to be lower after PSM ($p = 0.06$) and was significantly lower after PSW ($p = 0.013$) for patients with préphase. No data is available to compare these results. The lower PFS after PSW may suggest a power defect for other results. Increasing follow-up time does not appear to be the solution in front of the substantial median follow-up (4.71 years). Increasing the study population may be the solution because PSW included all

patients. However, OS was not significant after PSW. Therefore, negative prognostic impact of prephase treatment prior to first line in DLBCL is probably limited.

After PSM, grade III-IV toxicities after the first cycle of ICT were not significantly decreased for PP patients. On the contrary, grade III-IV toxicities were more frequent for PP patients especially febrile neutropenia and severe infection. Our results are discordant compared to other studies. Pfreundschuh, et al. introduced prephase treatment in the non-Hodgkin lymphoma (NHL)-B2 trial⁵ to prevent the "first-cycle effect" (described as deepest ANC nadir, longest duration of neutropenia, and highest rate of therapy-associated deaths)⁴. But this clinical trial is for "elderly patients" between 61 and 75 years old whereas our study had 65% patients over 61 years old. Lakshmaiah et al. ⁵ also showed in a recent prospective and randomized study, that prephase treatment reduce febrile neutropenia and grade III-IV neutropenia. Prophylactic growth factor was given to 22 patients (22%) whereas they were systematic in our study. Only 23/341 patients (7%) had febrile neutropenia in our study, versus 25/100 patients in the Lakshmaiah's study. The significance of their results can be explained by this difference in population size, and we believe that the systemic use of G-CSF in the first cycle of ICT is a better prevention to limit the occurrence of febrile neutropenia. Prephase regimen can also explain this difference. Originally, prephase treatment consisted of a single injection of 1 mg vincristine and 7 days of oral prednisone and was used by Pfreundschuh, et al. ⁴ and Lakshmaiah et al. ⁵. More recently, Pfreundschuh, et al. skipped the vincristine without affecting the positive prephase treatment effect³. In our study, our prephase was mostly a tri-therapy (72%) and most often combined: corticosteroids, a vinca alkaloid (vincristine or vindesine) and cyclophosphamide. The addition of cyclophosphamide and the use of a triple therapy could explain an excess of haematological and infectious toxicities.

The main limitation of our study is that a clinical trial would remain the best study to explore the efficacy and safety of prephase treatment. However, we believe that propensity scores are a robust method to analyze an observational study so as to mimic some of the characteristics of a randomized study. Our study had a population-based design, allowing a high degree of completeness of case collection, and the representativeness of our population. Systematic medical source file review limited information biases by completeness of the characteristics and treatments of DLBCL. This is a multicenter study which include patients who are treated in 17 hospital centers, including 5 university hospital centers.

Conclusion.

In our study, prephase treatment prior to first line in all DLBCL patients seems to have a limited negative prognostic impact but does not decrease the "first-cycle effect". Based on our results, we do not suggest using prephase treatment for all DLBCL patients. Further studies are needed to evaluate the efficacy and safety of prephase treatment especially for patients with high tumour burden or elderly patients.

Acknowledgments: The authors would like to thank the entire team of Poitou-Charentes General Cancer Registry, the French Lymphopath Network, the Clinical Investigation Center of Poitiers University Hospital, the University of Poitiers and the Regional Health Agency of Nouvelle-Aquitaine.

No funding and disclosure.

Contribution of authors.

Conception and design: AL, TS, GD, PI, VD, PI

Collection and assembly of data: AL, TS, SC, CL, VL, NG, LC, AM

Data analysis and interpretation: AL, TS, GD, PI

Manuscript writing: AL, TS, VD, XL, PI.

References.

- ¹ Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. Mayo Clin Proc. 2012;87(2):161-171
- ² Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002; 346(4):235-242
- ³ Pfreundschuh M. How I Treat Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood. 2010; 116(24):5103–5110
- ⁴ Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104(3):634-641
- ⁵ Lakshmaiah KC, Asati V, Babu KG, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2018;100(6): 644-648
- ⁶ Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like Chemotherapy plus Rituximab versus CHOP-like Chemotherapy Alone in Young Patients with Good-Prognosis Diffuse Large-B-Cell Lymphoma: A Randomised Controlled Trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006;7(5):379-391
- ⁷ Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, 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;9(2),105-116
- ⁸ Peyrade F, Serge B, Delwail V, et al. Pre-phase chemotherapy followed by ofatumumab (OFA) and reduced dose CHOP (OFA-mini-CHOP) for patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – a lymphoma study association (LYSA) prospective phase II study (LNH09–7B). Blood. 2014;124(21):3042–3042

- ⁹ Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-25
- ¹⁰ Terada Y, Nakamae H, Aimoto R, et al. Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009; 28: 116
- ¹¹ Hirakawa T, Yamaguchi H, Yokose N, et al. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2010;89(9):897-904
- ¹² Długosz-Danecka M, Szmit S, Ogórka T, et al. The average relative dose intensity of R-CHOP is an independent factor determining favorable overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Cancer Med.* 2019; 8(3):1103-1109
- ¹³ Eyre TA, Salisbury R, Eyre DW, et al. Results of a large retrospective analysis of the effect of intended dose intensity of R-CHOP on outcome in a cohort of consecutive, unselected elderly patients with de novo diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173(3):487-491
- ¹⁴ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth edition. Lyon: IARC Press; 2008
- ¹⁵ Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood.* 2007;110:695-708.
- ¹⁶ Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27 (Suppl 5):v91-102
- ¹⁷ Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. *Ann Oncol.* 2018;29 (Suppl 3):544-562

- ¹⁸ Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41–55
- ¹⁹ Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424
- ²⁰ Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):83-90
- ²¹ Lamy T, Damaj G, Delwail V et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(2):174-181
- ²² Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994
- ²³ Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, 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;109:1857-1861
- ²⁴ Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017;28(7):1436-1447

Tables and Figures.

Tables :

Table 1. Patient and tumor characteristics at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma.

Table 2. First line regimens of diffuse large B-cell lymphoma.

Table 3. Response at first line of diffuse large B-cell lymphoma.

Table 4. First cycle effect: toxicities grade III-IV after the first line regimens of diffuse large B-cell lymphoma.

Supplementary Table 1. Prephase regimens.

Figures:

Figure 1. Flowchart of prephase treatment prior to first line in diffuse large B cell lymphomas

Figure 2. Overall survival (OS)

Figure 3. Progression free survival (PFS)

Table 1. Patient and tumor characteristics at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma.

	All patients (N=341)	Before propensity score matching		After propensity score matching	
		With Prephase (N=126)	Without Prephase (N=215)	With Prephase (N=94)	Without Prephase (N=94)
Age (median [min-max]), years	66 [18-80]	67 [20-80]	65 [18-80]	67 [24-80]	67 [18-80]
Sex ratio (Male/Female)	1.5 (205/136)	1.7 (80/46)	1.4 (125/90)	1.7 (59/35)	1.6 (58/36)
Stage					
I-II	92 (27%)	20 (16%)	72 (33%)	20 (21%)	21 (22%)
III-IV	249 (73%)	106 (84%)	143 (67%)	74 (79%)	73 (78%)
Stage B	127 (37%)	65 (52%)	62 (29%)	44 (47%)	37 (39%)
Bulky (X)	138 (40%)	67 (53%)	71 (33%)	52 (55%)	50 (53%)
Serum LDH > normal	200 (60%)	92 (75%)	108 (52%)	65 (69%)	67 (71%)
PS					
0-1	252 (74%)	66 (52%)	186 (87%)	65 (69%)	65 (69%)
>1	89 (26%)	60 (48%)	29 (13%)	29 (31%)	29 (31%)
IPIaa score					
0	60 (18%)	10 (8%)	50 (24%)	10 (11%)	9 (10%)
1	82 (25%)	19 (16%)	63 (30%)	19 (20%)	22 (23%)
2	123 (37%)	48 (39%)	75 (36%)	46 (49%)	42 (45%)
3	67 (20%)	46 (37%)	21 (10%)	19 (20%)	21 (22%)

LDH: lactate dehydrogenase, PS: performance status, IPIaa: international prognostic index

Table 2. First line regimens of diffuse large B-cell lymphoma.

	All patients (N=341)	Before propensity score matching		After propensity score matching		P
		With Prephase (N=126)	Without Prephase (N=215)	With Prephase (N=94)	Without Prephase (N=94)	
Multidisciplinary team meeting	330 (97%)	122 (97%)	208 (97%)	91 (97%)	92 (98%)	1.00
First line regimens						0.06
RCHOP like	291 (85%)	109 (87%)	182 (85%)	84 (89%)	74 (79%)	
RD-RCHOP	38 (11%)	13 (10%)	25 (12%)	6 (7%)	17 (18%)	
Intensive CT	8 (3%)	3 (2%)	5 (2%)	3 (3%)	3 (3%)	
Others	4 (1%)	1 (1%)	3 (1%)	1 (1%)	-	

R (rituximab), CHOP (doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, prednisone), RD-RCHOP (Reduced dose RCHOP), CT (chemotherapy).

Table 3. Response at first line of diffuse large B-cell lymphoma.

	With Prephase (N=94)	Without Prephase (N=94)	<i>P</i>
Response rate			0.16
Complete response	63 (67%)	71 (76%)	
Partial response	13 (14%)	6 (6%)	
Stable disease	6 (6%)	2 (2%)	
Progressive disease	12 (13%)	15 (16%)	
Relapsed	39 (41%)	26 (28%)	0.046
Salvage regimens	35 (37%)	24 (26%)	0.08
ASCT	9 (10%)	6 (6%)	0.42
Deaths	33 (35%)	24 (26%)	0.15

ASCT: autologous stem cell transplantation.

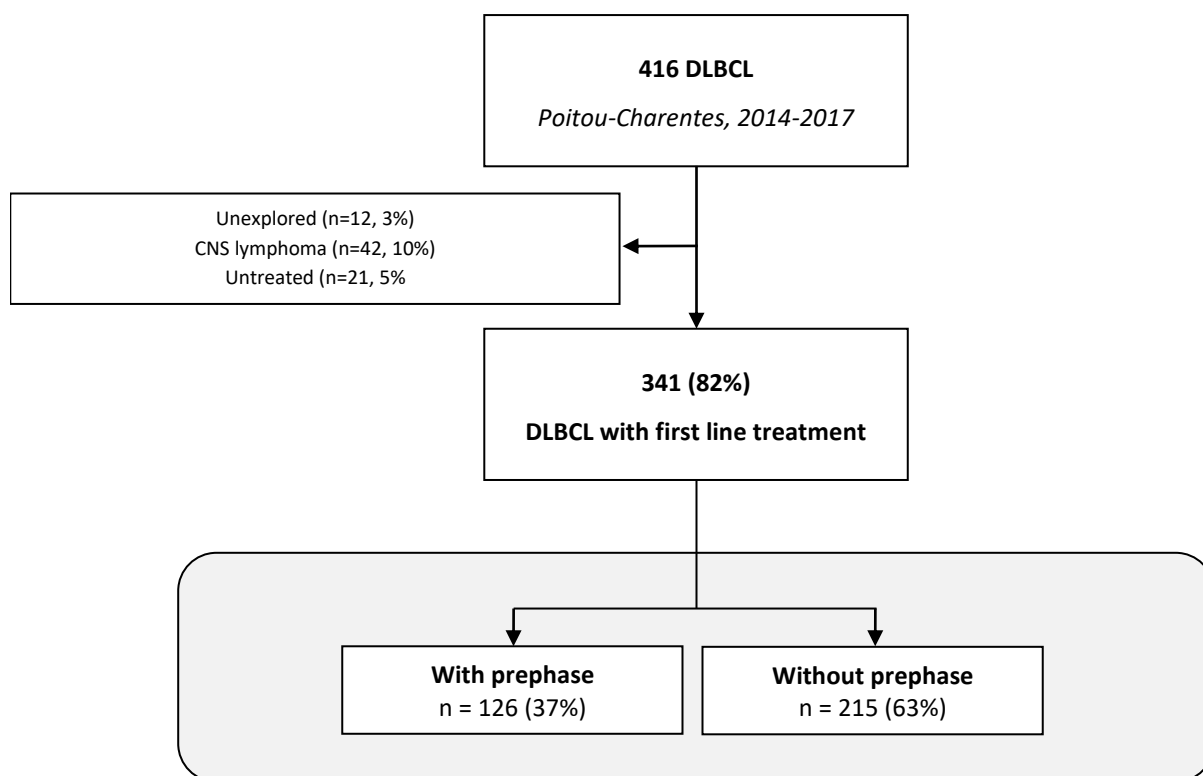
Table 4. First cycle effect: toxicities grade III-IV after the first line regimens of diffuse large B-cell lymphoma.

	All patients (N=341)	Before propensity score matching			After propensity score matching		
		With Prephase (N=126)	Without Prephase (N=215)	<i>P</i>	With Prephase (N=94)	Without Prephase (N=94)	<i>P</i>
All toxicities	92 (27%)	40 (32%)	52 (24%)	0.13	29 (31%)	23 (24%)	0.33
Febrile neutropenia	23 (7%)	15 (12%)	8 (4%)	0.004	11 (12%)	5 (5%)	0.12
Neutropenia	74 (22%)	34 (27%)	40 (19%)	0.07	25 (27%)	18 (19%)	0.22
Anemia	13 (4%)	8 (6%)	5 (2%)	0.08	5 (5%)	1 (1%)	0.21
Thrombocytopenia	10 (3%)	5 (4%)	5 (2%)	0.51	4 (4%)	2 (2%)	0.68
Infection	28 (8%)	19 (15%)	9 (4%)	0.0004	14 (15%)	6 (6%)	0.06
Cardiac toxicity	4 (1%)	2 (2%)	2 (1%)	0.63	2 (2%)	1 (1%)	1.00
Neurologic toxicity	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1.00	1 (1%)	1 (1%)	1.00

Supplementary Table 1. Prephase regimens.

	With Prephase (N=126)
Prephase drugs	
Corticosteroids	123 (98%)
Cyclophosphamide	91 (72%)
Vinca alkaloids	70 (56%)
Etoposide	25 (20%)
Combination of drugs	
1	33 (26%)
2	3 (2%)
3	90 (72%)

Figure 1. Flowchart of prephase treatment prior to first line in diffuse large B cell lymphomas



DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, CNS: central nervous system

Figure 2. Overall Survival

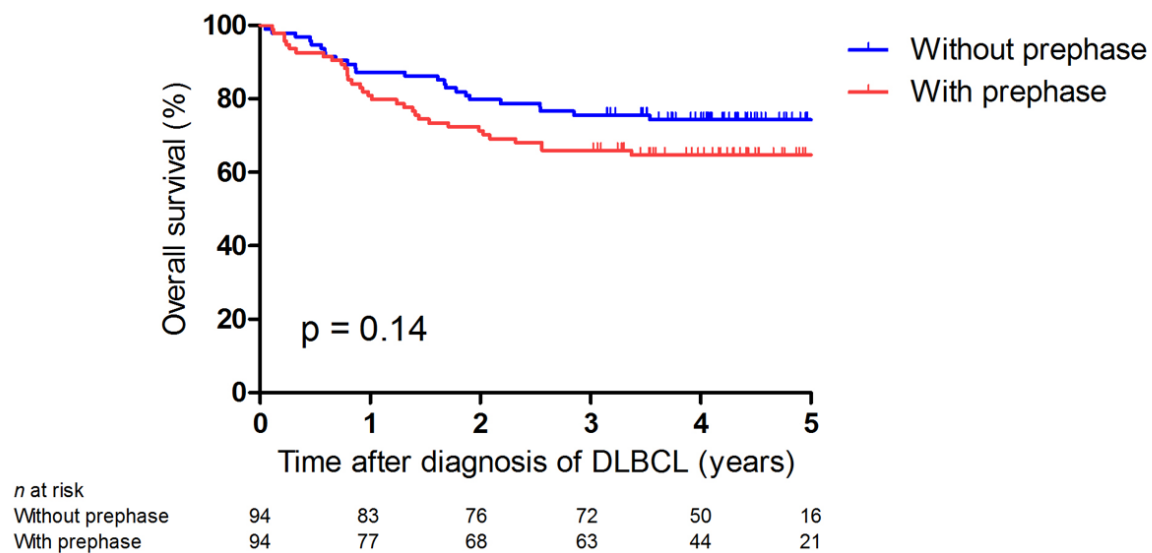
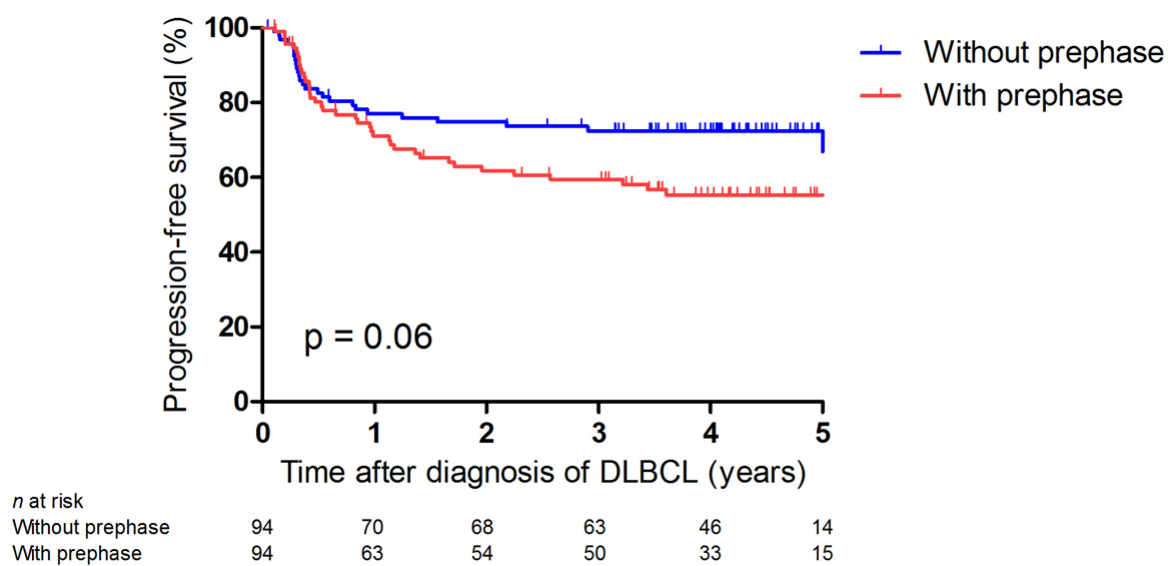


Figure 3. Progression free Survival



III. CONCLUSIONS

Parmi les 341 patients qui ont été inclus dans notre analyse finale, 126 patients avaient reçu une préphase (37%). Dans ce groupe, les patients présentaient un IPIaa plus élevé, et donc une maladie initiale plus agressive et de moins bon pronostic. L'utilisation d'un appariement par le score de propension a permis de rendre comparable nos 2 groupes sur les caractéristiques initiales du lymphome. Ainsi, il pouvait être mis en évidence un impact pronostic indépendant de l'utilisation d'une préphase.

Notre objectif principal était l'impact d'une préphase sur la survie globale (SG). Après appariement par le score de propension, la SG n'était pas significativement différente entre les patients avec ou sans préphase, ce que l'on retrouve avec la méthode de pondération. La survie sans progression (SPP) avait tendance à être plus faible après appariement par le score de propension ($p = 0,06$) et était significativement plus faible après pondération par le score de propension ($p = 0,013$) pour les patients avec préphase. Par conséquent, l'impact pronostique négatif d'une préphase avant une première ligne dans le LBDGC est probablement limité. La SSP significativement plus faible après la méthode de pondération, peut suggérer un défaut de puissance de nos résultats, nécessitant possiblement une étude avec un effectif total plus important.

Les toxicités de grade III-IV après le premier cycle d'ICT n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes dans notre étude, contrairement aux données disponibles de la littérature. Notre étude est une étude de vie réelle, la population d'étude et la nature de la préphase étaient aussi différentes ce qui peut en partie, expliquer ces différences.

Ainsi, sur la base de nos données, nous ne suggérons pas l'utilisation régulière d'une préphase en 1^{ère} ligne chez les patients présentant un LBDGC. Elle ne semble pas apporter une meilleure efficacité du traitement, ni même une meilleure tolérance du patient au premier cycle d'immunochimiothérapie. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une préphase, en particulier chez les patients présentant une charge tumorale élevée ou chez les patients âgés.

IV. REFERENCES

- ¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. National estimates of cancer incidence and mortality in metropolitan France between 1990 and 2018. Overview. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.
- ² Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):161-171.
- ³ Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.
- ⁴ Pfreundschuh M. How I Treat Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2010;116(24):5103-10.
- ⁵ Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):634-41.
- ⁶ Lakshmaiah KC, Asati V, Babu K G, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018;100(6):644-648.
- ⁷ Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-91.
- ⁸ Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, 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;9(2):105-16.
- ⁹ Peyrade F, Bologna S, Delwail V, and al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label,

multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e46-e55.

¹⁰ 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.

¹¹ Terada Y, Nakamae H, Aimoto R, et al. Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:116.

¹² Hirakawa T, Yamaguchi H, Yokose N, et al. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2010;89(9):897-904.

¹³ Długosz-Danecka M, Szmit S, Ogórka T, Skotnicki AB, Jurczak W. The average relative dose intensity of R-CHOP is an independent factor determining favorable overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Cancer Med.* 2019;8(3):1103-1109.

¹⁴ Eyre TA, Salisbury R, Eyre DW, et al. Results of a large retrospective analysis of the effect of intended dose intensity of R-CHOP on outcome in a cohort of consecutive, unselected elderly patients with de novo diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173(3):487-491.

¹⁵ Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41–55.

¹⁶ Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.

¹⁷ Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5): v83-v90.

¹⁸ Lamy T, Damaj G, Delwail V et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;131(2):174-181.

V. RESUME

Impact pronostique d'une préphase dans les lymphomes B diffus à grandes cellules en 1^{ère} ligne.

Introduction. La préphase (PP) diminue l'effet du premier cycle et est recommandée pour éviter le syndrome de lyse tumorale avant la première ligne d'immunochimiothérapie (ICT) chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), dans les cas de forte masse tumorale. Connaissant l'impact pronostique négatif de la diminution de la dose d'intensité de l'ICT, nous avons pour objectif d'évaluer la survie globale en fonction de la PP.

Patients/méthodes. Tous les cas de DLBCL diagnostiqués entre 2014 et 2017 dans la région Poitou Charentes et âgés de 18 à 80 ans ont été identifiés par le Registre général du cancer. Seuls les patients ayant bénéficié d'au moins un cycle de ICT ont été inclus. Le risque principal est de comparer des groupes déséquilibrés sur les caractéristiques de la maladie initiale car la PP est recommandée pour les patients ayant une charge tumorale élevée. Pour compenser ce biais, nous proposons de réaliser un appariement par score de propension.

Résultats. 341 patients ont reçu une ICT de première ligne : 126 (37%) avec préphase (PP) et 215 (63%) sans préphase (NPP). Après appariement, 2 groupes comprenant chacun 94 patients, ne présentaient pas de différence significative sur les caractéristiques des patients au moment du diagnostic. Avec un suivi médian de 4,4 ans, la survie globale à 2 ans était de 71% [63-82] pour les patients PP et 80% [73-89] pour les patients NPP respectivement ($p = 0,14$) et la survie sans progression à 2 ans était de 62% [51-71] pour les patients PP et 75% [64-82] pour les patients NPP respectivement ($p = 0,06$). Les toxicités de grade III-IV après le premier cycle d'ICT n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes.

Conclusion(s). La PP chez tous les patients DLBCL semble avoir un impact pronostique négatif limité mais ne diminue pas l'"effet premier cycle". Sur la base de nos résultats, nous ne suggérons pas d'utiliser une préphase de manière large. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement de préphase, en particulier pour les patients présentant une charge tumorale élevée ou les patients âgés.

VI. SERMENT D'HIPPOCRATE



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie

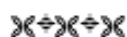


SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Impact pronostique d'une préphase dans les lymphomes B diffus à grandes cellules en 1^{ère} ligne.

Introduction. La préphase (PP) diminue l'effet du premier cycle et est recommandée pour éviter le syndrome de lyse tumorale avant la première ligne d'immunochimiothérapie (ICT) chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), dans les cas de forte masse tumorale. Connaissant l'impact pronostique négatif de la diminution de la dose d'intensité de l'ICT, nous avons pour objectif d'évaluer la survie globale en fonction de la PP.

Patients/méthodes. Tous les cas de DLBCL diagnostiqués entre 2014 et 2017 dans la région Poitou Charentes et âgés de 18 à 80 ans ont été identifiés par le Registre général du cancer. Seuls les patients ayant bénéficié d'au moins un cycle de ICT ont été inclus. Le risque principal est de comparer des groupes déséquilibrés sur les caractéristiques de la maladie initiale car la PP est recommandée pour les patients ayant une charge tumorale élevée. Pour compenser ce biais, nous proposons de réaliser un appariement par score de propension.

Résultats. 341 patients ont reçu une ICT de première ligne : 126 (37%) avec préphase (PP) et 215 (63%) sans préphase (NPP). Après appariement, 2 groupes comprenant chacun 94 patients, ne présentaient pas de différence significative sur les caractéristiques des patients au moment du diagnostic. Avec un suivi médian de 4,4 ans, la survie globale à 2 ans était de 71% [63-82] pour les patients PP et 80% [73-89] pour les patients NPP respectivement ($p = 0,14$) et la survie sans progression à 2 ans était de 62% [51-71] pour les patients PP et 75% [64-82] pour les patients NPP respectivement ($p = 0,06$). Les toxicités de grade III-IV après le premier cycle d'ICT n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes.

Conclusion(s). La PP chez tous les patients DLBCL semble avoir un impact pronostique négatif limité mais ne diminue pas l'"effet premier cycle". Sur la base de nos résultats, nous ne suggérons pas d'utiliser une préphase de manière large. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement de préphase, en particulier pour les patients présentant une charge tumorale élevée ou les patients âgés.