



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

L'effet du rituximab fractionné sur l'incidence du syndrome de lyse tumorale chez les lymphomes B de haut grade

Mohamad, Jasmine

How to cite

MOHAMAD, Jasmine. L'effet du rituximab fractionné sur l'incidence du syndrome de lyse tumorale chez les lymphomes B de haut grade. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:178866

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:178866>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:178866](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:178866)

Section de médecine clinique

Département d'Oncologie

Service d'Oncologie

Thèse préparée sous la direction de la Dre Noémie Lang et du Prof. Jérôme Tamburini-Bonnefoy

"L'effet du rituximab fractionné sur l'incidence du syndrome de lyse tumorale chez les lymphomes B de haut grade"

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jasmine MOHAMAD

de

Genève

Thèse n° 11217

Genève

2024

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Jasmine MOHAMAD

originnaire de Genève (GE), Suisse

Intitulée :

L'effet du rituximab fractionné sur l'incidence du syndrome de lyse tumorale chez les lymphomes B de haut grade

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 4 juin 2024

Thèse n° 11217

Antoine Geissbühler

Doyen



N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des matières

1	Résumé en français de l'article	2
2	Généralités et épidémiologie des maladies lymphoprolifératives.....	2
3	Lymphomes de haut grade :	3
3.1	Présentation clinique	3
3.2	Bilan d'investigation et stadification	4
3.3	Facteurs pronostiques	5
3.4	Pathogenèse	6
3.5	Principes thérapeutiques.....	8
4	Rituximab	10
5	Syndrome de lyse tumorale	11
6	Article : Effectiveness of Fractionated Rituximab in Preventing Tumor Lysis Syndrome in Aggressive B-Cell Lymphoma: Insights from Real-Life Clinical Practice.....	13
7	Discussion.....	33
8	Références	36

1 Résumé en français de l'article

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une complication potentiellement mortelle résultant de la destruction rapide des cellules malignes, entraînant des déséquilibres électrolytiques et des complications graves, telles qu'une insuffisance rénale aiguë, des arythmies ou encore des crises convulsives. Le SLT peut être prévenu grâce à une hyperhydratation et des traitements réduisant les taux plasmatiques d'acide urique administrée avant le traitement d'immuno-chimiothérapie. Cette étude explore l'impact du rituximab fractionné, un anti-CD20, sur la survenue et la gravité du SLT lors du cycle initial chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien à cellules B agressif (B-NHL). Les patients inclus ont un diagnostic histologique de lymphome à cellule B de haut grade, ont été traités avec au minimum deux doses consécutives de rituximab fractionné à moins de 24 heure d'écart pendant le premier cycle de traitement. Les patients de moins de 18 ans, dialysés et sans consentement écrit ont été exclus de l'étude. Les données ont été extraites des dossiers médicaux de 94 patients parmi un total de 186, présentant un âge médian de 51 ans. Ces patients étaient atteints de lymphome à grandes cellules B diffuses (75%), de lymphomes de Burkitt (14%), d'autres lymphomes B de haut grade (8%) ou d'autres sous-types (3%). Les patients inclus dans l'étude étaient principalement à un stade avancé de la maladie (93%) avec un indice pronostique international (IPI) élevé (75%). La majorité a suivi des schémas thérapeutiques incluant une anthracycline (72%), avec une prophylaxie par allopurinol (83%) et/ou rasburicase (26%). Une prophase par corticostéroïdes été administrée à 82% des participants. L'étude a identifié un cas de SLT clinique et six cas de SLT biologiques. Les facteurs significatifs du SLT comprenaient l'histologie de type Burkitt, un taux de LDH élevé à la base ($>500\text{U/l}$), et l'utilisation de rasburicase. Les réactions à l'infusion étaient rares (3%). La survie sans progression médiane était de 2.6 ans, et la survie globale à 2 ans était de 33%, indépendamment de la survenue du SLT.

En conclusion, dans cette étude en vie réelle, l'incidence du SLT était basse (1%). Bien que le SLT semble plus fréquent chez les lymphomes de Burkitt, il n'a pas montré d'impact sur la survie globale. L'administration de rituximab fractionné, associée à des stratégies préventives, s'avère une approche réalisable pour prévenir le SLT clinique, nécessitant une exploration par des études prospectives.

2 Généralités et épidémiologie des maladies lymphoprolifératives

Les maladies lymphoprolifératives sont des hémopathies malignes dont la classification de référence est celle de l'Organisation mondiale de la santé (WHO). La version utilisée pour ce

travail est celle de 2016 intégrant l'immunophénotypage et le génotypage en sus de l'histologie conventionnelle. Les lymphomes y sont classés en quatre grands groupes : les néoplasies des cellules B matures, les néoplasies des cellules T et NK matures, les lymphomes de Hodgkin et les maladies lymphoprolifératives survenant après transplantation.

Une classification plus historique, mais communément utilisée dans la pratique fait la distinction entre les lymphomes non Hodgkiniens (NHL, pour non-Hodgkin lymphoma) et les lymphomes de Hodgkin (HL pour Hodgkin lymphoma). Le HL a été découvert en 1832 par M. Thomas Hodgkin et se distingue des autres types lymphomes par la présence d'un petit nombre de cellules malignes caractéristiques, dites de Hodgkin et Reed-Sternberg (H-RS). Il représente 10% de tous les lymphomes (1). Les NHL représentent plus de 540'000 diagnostics par années dans le monde (2) et plus de 8'300 par années en Suisse (3); 86% des NHL ont pour origine les cellules B et 14% des NHL dérivent des cellules T et NK (1). Ils sont également classés en fonction de leur évolution : « indolente » ou « agressive », respectivement en cas de prolifération tumorale lente ou rapide.

Nous nous intéressons pour ce travail aux lymphomes B agressifs dits aussi de « haut grade ». Parmi ceux-ci figurent : les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL, pour diffuse large B-cell lymphoma) représentant 32.5% des NHL, les lymphomes folliculaires (FL, pour follicular lymphoma) représentant 17.1% des NHL, certains variants de lymphomes du manteau (MCL, pour Mantle cell lymphoma) représentant 4.1% des NHL, les lymphomes de Burkitt (BL, pour Burkitt lymphoma) représentant 1.6% des NHL et d'autres lymphomes plus rares, tels que les lymphomes plasmablastiques (PBL, pour Plasmablastic Lymphoma) ou les lymphomes primaires du médiastin (PMBL, pour Primary Mediastinal large B-cell Lymphoma) qui représentent moins de 1% des NHL (4).

3 Lymphomes de haut grade :

3.1 Présentation clinique

Dans plus de 60% des cas, les patients présentent une ou plusieurs adénopathies et/ou une splénomégalie ; une atteinte primaire de sites extra-ganglionnaires est présente dans moins de 30% des cas, se situant le plus fréquemment au niveau du tractus gastro-intestinal, de la peau mais également au niveau du système nerveux central, des os et des testicules (5). De plus, les patients peuvent décrire la présence de symptômes associés tels que des états fébriles à plus de 38.3°C inexpliqués, des sudations nocturnes et une perte de poids involontaire de plus de 10% en moins de 6 mois, ces symptômes sont également nommés « symptômes B ». Leur présence

est liée à la réaction inflammatoire que provoque le lymphome et varie en fonction du type et de l'agressivité du lymphome. À titre d'exemple, ceux-ci se retrouvent chez environ 30% des patients atteints d'un DLBCL (6).

3.2 Bilan d'investigation et stadification

Le diagnostic de lymphome B agressif est établi par analyse d'une biopsie d'un ganglion lymphatique ou d'un tissu extranodal et actuellement basé sur la classification de l'Organisation mondiale de la santé de 2022 récemment mise à jour (7). Néanmoins, pour cette étude, nous nous sommes basés sur la classification de l'Organisation mondiale de la santé de 2016, la version de 2022 n'étant pas encore disponible à son commencement (8). Cette dernière incorpore non seulement des critères morphologiques mais également les immunophénotypes étudiés par immunohistochimie avec un panel d'anticorps (IHC) et en cytométrie en flux (CMF), ainsi que les génotypes étudiés par cytogénétique moléculaire (FISH).

Un bilan biologique complet doit être réalisé initialement comprenant notamment un hémogramme, un bilan de coagulation, une évaluation de la fonction hépatique et de la fonction rénale ainsi que des électrolytes. Des sérologies à la recherche d'une immunisation contre les virus de l'hépatite B et C, du virus de l'immunodéficience humaine, du virus d'Epstein-Barr et du cytomégalo virus sont également nécessaires avant de débiter un traitement (9).

Pour la majorité des lymphomes agressifs, l'imagerie de référence pour la réalisation du bilan d'extension initial au diagnostic et pour l'évaluation de la réponse au traitement est le 18F-FDG-PET-CT (10). Il s'agit d'une technique d'imagerie où la tomographie par émission de positron (PET pour positron emission tomography), permet de mesurer l'activité métabolique des cellules grâce au 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG), un radiotraceur émetteur de positron ciblant le métabolisme du glucose et administré au patient en amont de l'examen. Le PET est combiné dans le même temps d'acquisition à un scanner (CT pour computed tomography) qui permet de déterminer la position anatomique précise du radiotraceur (11). L'évaluation de la réponse métabolique est réalisée après 2 cycles d'immunochimiothérapie pour évaluer la chimiosensibilité de la tumeur avec une valeur pronostique toutefois limitée (12,13) ou à 4 cycles de traitement avec une valeur prédictive négative élevée, *EFS* (pour *event free survival*, définit comme la durée depuis la fin d'un traitement et la survenue d'une complication ou d'un évènement que le traitement a pour objectif de prévenir ou retarder) ou *PFS* (pour *progression free survival*, définit comme la durée pendant laquelle un patient vit avec la maladie sans aggravation clinique ou radiologique) à 2 ans de 76-97%. L'évaluation à 4 cycle permet ainsi

de déterminer un échec de traitement (10,14). Le score de Deauville est une échelle qui permet de classer l'évolution métabolique de la tumeur de 1 à 5 points en fonction du métabolisme de référence médiastinal et hépatique. Un score de Deauville entre 1 et 3 en fin de traitement est synonyme d'une réponse métabolique complète, un score à 4 est synonyme d'une réponse métabolique partielle, un score à 5 est synonyme d'une maladie stable ou progressive, et donc primordialement réfractaire (9).

En cas d'atteinte osseuse ou médullaire présente au PET-CT, il n'est pas recommandé de réaliser une biopsie médullaire, la sensibilité et la spécificité du PET-CT étant supérieure à celle de la ponction de moelle avec des valeurs allant dans certaines études jusqu'à respectivement 94% et 100% pour le PET-CT contre 40% et 100% pour la ponction de moelle (15–18). Elle peut toutefois avoir sa place dans le bilan initial en cas de suspicion d'atteinte concomitante par un lymphome de bas grade. (19)

De plus, une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec cytologie et cytométrie en flux et une IRM cérébrale sont recommandées au diagnostic dans certaines situations notamment en cas de score CNS-IPI supérieur à 4 (cf chapitre 3.3 : Facteurs pronostiques), en présence de sites extra-ganglionnaires multiples ou certains sites particuliers, chez les patients séropositifs pour le HIV et ceux atteints par un HGBCL ou certains sous-types de DLBCL (20).

La stadification des NHL se fait sur la base de la classification de Lugano qui est une version révisée du système de stadification de Ann Arbor développé initialement pour les patients atteints d'un lymphome Hodgkinien (9). On définit quatre stades basés sur le nombre et la localisation des ganglions lymphatiques touchés ainsi que l'atteinte de sites extra-nodaux. La version révisée conserve donc la classification en 4 stades et ajoute la définition de l'atteinte « bulky » par une masse mesurée entre 5 et 10 cm de plus grand diamètre, variable selon les études (21).

3.3 Facteurs pronostiques

L'international pronostic index (IPI) est un score prédictif de la survie globale et de la survie sans progression des lymphomes non-hodgkiniens (NHL). Initialement développé en 1993, celui-ci a été validé rétrospectivement depuis l'utilisation standardisée du rituximab pour le traitement de première ligne des DLBCL, nommé « revised-IPI » ou « R-IPI » (22). Plus récemment, le NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network IPI ou *enhanced* IPI) a permis d'affiner la stratification du risque à l'ère du Rituximab (23). Les paramètres pris en compte pour la mesure du score IPI sont la présence de: i) un âge supérieur à 60 ans, ii) un stade

avancé de la maladie selon Lugano (stades III ou IV), iii) une élévation du taux de LDH (>210 UI aux HUG), iv) un état général diminué correspondant à un score de performance ECOG ≥ 2 (ce dernier reflétant le niveau de fonctionnement et l'autonomie du patient codé de 0 à 4 points), et v) l'implication de plus d'un site extra-nodal ; un point étant administré pour chaque item. Le score IPI a été ajusté à l'âge du patient (aaIPI) et ne tient uniquement compte de trois paramètres : i) le stade de la maladie (III ou IV), ii) le score de performance ECOG et iii) le taux de LDH (24).

Il existe également un score de prédiction du risque de rechute neuro-méningé appelé CNS-IPI comprenant les cinq paramètres du score IPI tenant compte de surcroît de la présence ou non d'une atteinte rénale ou surrénalienne (25). Les patients avec un CNS-IPI > 4 sont à risque élevé de récurrence méningée (>10%) (26). Ce score ne tient pas en compte certaines atteintes extra-nodales à haut risque, telles que les atteintes testiculaires, utérines, mammaires ou les sites anatomiquement proches du système nerveux central (20,26), ni de la biologie du lymphome ; les lymphomes de haut grade avec réarrangement MYC, BCL2 et/ou BCL6 présentent un risque de récurrence méningé supérieur à 10% (27). De même, certains sous-types histologiques tels que les lymphomes intravasculaires ou *leg-type* sont à risque plus élevés d'atteintes neuro-méningées (20,28).

Le score IPI et sa variante ajustée ont été validés pour les DLBCL et sont communément utilisés pour évaluer le pronostic des autres NHL, néanmoins le pronostic des BL doit être évalué différemment. Le BL-IPI pour *Burkitt lymphoma international prognostic index* a été développé en 2021 pour permettre de mieux stratifier le risque chez ces patients (29). En clinique, les catégories de risque des lymphomes de Burkitt diffèrent selon le régime thérapeutique choisi et tiennent compte notamment de l'atteinte ou non du système nerveux central et de la moelle osseuse, du stade de la maladie, du score de performance ECOG, du taux de LDH et de la taille de la tumeur (30,31).

3.4 Pathogenèse

3.4.1 *Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) et lymphomes de haut grade (HGBCL)*

Les DLBCL représentent un sous-groupe de lymphome hétérogène comprenant plusieurs entités diagnostiques distinctes. Ils peuvent survenir de novo, mais également être le fruit d'une transformation d'un lymphome B de bas grade (FL, lymphome de la zone marginale, MZL pour *marginal zone lymphoma*, ou encore lymphome lymphoplasmocytaire, LPL pour

lymphoplasmocytic lymphoma) (32). Lorsqu'une transformation agressive survient à partir d'une leucémie lymphocytaire chronique (LLC), elle est alors nommée « syndrome de Richter » et associée à un très mauvais pronostic. Le risque de transformation est de 0.5% par année d'observation pour les LLC et de 1 à 2% pour les lymphomes indolents (33,34).

D'un point de vue histologique, on retrouve une destruction complète de l'architecture normale des ganglions lymphatiques, remplacée par des plans de cellules lymphoïdes atypiques (35). Une classification moléculaire permet également de déterminer les cellules d'origine du DLBCL, ces derniers pouvant provenir directement du centre germinatif dans 70% des cas, ou dérivés des cellules B activées dans 25 à 35%. Des algorithmes réalisés sur la base des résultats d'immunohistochimie ont été validés, tels que l'algorithme de Hans basé sur la présence ou non des marqueurs CD10, BCL6 et MUM-1 afin de déterminer la provenance du lymphome et ainsi le pronostic de la maladie (36).

Pour chaque nouveau diagnostic de lymphome se présentant avec une morphologie de grandes cellules B, il est impératif de déterminer la présence de réarrangements des gènes *MYC*, *BCL2* et *BCL6* par hybridation in situ (ISH pour *in situ hybridation*). En effet, ces lymphomes forment une catégorie distincte des DLBCL selon la classification WHO 2016 : les lymphomes de haut grade avec réarrangement *MYC* / *BCL2* et/ou *BCL6* (HGBCL pour *high-grade B-cell lymphoma*) (1). Ils représentent jusqu'à 14% des lymphomes B de haut grade nouvellement diagnostiqués (35). Par ailleurs, les FL de grade 3B s'apparentent morphologiquement aux DLBCL et sont également classés en lymphomes B de haut grade (37).

3.4.2 Lymphome de Burkitt (BL)

Les BL sont caractérisés par un effacement complet de l'architecture habituelle avec un niveau de prolifération et de cellules apoptotiques extrêmement élevé, reflété par un marquage par Ki-67 retrouvé sur presque 100% des cellules. L'IHC est positive pour les marqueurs associés aux centres germinatifs tels que le CD 10 et BCL6 (38). La translocation typiquement retrouvée par ISH, est celle impliquant l'oncogène *MYC* localisé sur le chromosome 8 et le gène de chaînes lourdes sur le chromosome 14 : la t (8 ; 14) est présente dans environ 80 % des cas. Dans 15 % des cas, il s'agit d'une translocation impliquant le chromosome 8 et le gène des chaînes légères kappa sur le chromosome 2, t (2 ; 8), et 5 % des cas sont des translocations entre le site de *MYC* et le gène des chaînes légères lambda, t (8 ; 22) (39) (40).

3.4.3 *Autres entités plus rares*

Les PBL sont des variants extrêmement agressifs avec des caractéristiques pathologiques à cheval entre les myélomes et les lymphomes, ils surviennent fréquemment chez les patients immunosupprimés (41). Les PMBL, quant à eux, partagent des caractéristiques communes aux DLBCL et aux HL sclérosants (42). Enfin, les MCL peuvent présenter à la fois un comportement de lymphomes indolents et de lymphomes agressifs, en particulier la variante blastoïde (43).

3.5 Principes thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique des lymphomes B de haut grade varie en fonction du type de lymphome, du stade de la maladie, des facteurs pronostiques et des comorbidités de chaque patient.

3.5.1 *Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et lymphomes de haut grade (HGBCL)*

Le traitement de première intention pour les DLBCL est l'immunochimiothérapie de R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). Pour les patients présentant un stade localisé (I et II) et un pronostic favorable (IPI 0), le traitement de choix consiste en l'administration de quatre cycles de R-CHOP suivie d'un contrôle de la réponse par FDG PET-CT (44). Ce traitement est complété par deux cycles supplémentaires de rituximab en cas d'obtention d'une réponse métabolique complète. En ce qui concerne les patients diagnostiqués d'un stade localisé (I ou II) avec facteur de risque (IPI ≥ 1) ou d'un stade avancé (III ou IV), la stratégie de prise en charge comporte alors six cycles de R-CHOP avec évaluation de la réponse par FDG-PET-CT après deux et / ou quatre cycles (45) (33,35). Une prophylaxie de rechute du SNC doit être proposée chez les patients avec un risque de récurrence neuro-méningée élevé ($\geq 10\%$). Celle-ci est réalisée avec de hautes doses de méthotrexate intraveineuses administrées en combinaison au traitement de R-CHOP ou au terme de celui-ci (46). Pour les patients jeunes avec un stade avancé présentant des facteurs de risque, une immunochimiothérapie plus intensive de R-ACVBP (rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone) a montré de meilleurs résultats en survie globale que le R-CHOP (47). Plus récemment, un anticorps conjugué ciblant le CD79b, le polatuzumab vedotin administré en remplacement de la vincristine (R-CHP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone) a démontré sa supériorité en survie sans progression face au R-CHOP, les données de survie globale restent toutefois encore immatures

(48). Pour les patients plus âgés et / ou fragiles, un traitement de R-CHOP à doses réduites est préférable (49,50).

Chez les patients avec une maladie réfractaire ou en rechute, représentant respectivement 10 - 15 % et 20-25% des patients à deux ans (51), la réalisation d'une nouvelle biopsie est recommandée afin de confirmer histologiquement la récurrence. Le traitement dit « de rattrapage » consiste en divers régimes d'immuno-chimiothérapie (R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplastine, etoposide), R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) R-DHAox (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, oxaliplatine), R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine) ou R-ESHAP (rituximab, etoposide, cytarabine, cisplatine, méthylprednisolone) d'efficacité similaire, permettant l'obtention d'une réponse dans environ 50 % des cas (52,53). Pour les patients présentant une rechute neuro-méningée avec ou sans atteinte systémique, le régime MATRix-RICE (rituximab, méthotrexate, cytarabine, thiotépa, etoposide, ifosfamide, carboplastine, carmustine-thiotépa) est préféré, car il comporte des molécules de chimiothérapie traversant la barrière hémato-encéphalique (54). Pour les patients de ≤ 70 ans en bon état général obtenant une réponse complète ou partielle à la thérapie de sauvetage, une consolidation par une transplantation de cellules hématopoïétiques autologues est indiquée et permet la guérison de 25-35% de ces patients (55,56). En cas d'absence de réponse complète au traitement de rattrapage, de rechute précoce (<12 mois après la fin de la première ligne de thérapie) ou d'inéligibilité à une transplantation de cellules hématopoïétiques autologues, une thérapie cellulaire de type CAR-T (pour *chimeric antigen receptor-T cells*) est proposée permettant une réponse complète chez 39 à 58% selon les études (57–59). Cette thérapie est également approuvée aux Etats-Unis chez les patients avec une maladie primairement réfractaire (60) et proposée en priorité pour les cas primairement réfractaires ou pour les rechutes précoces en Suisse. Il s'agit d'une approche thérapeutique permettant la modification génétique des lymphocytes T du patient pour qu'ils expriment à leur surface un récepteur antigénique chimérique qui reconnaît et se lie avec une forte affinité à une protéine ou un antigène présent à la surface des cellules tumorales, dans le cas des DLBCL, il s'agit du CD 19.

Pour les patients atteints d'un lymphome de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 (HGBCL), des études rétrospectives ont montré qu'une immunochimiothérapie intensifiée comme alternative à un traitement de R-CHOP améliore le pronostic de ces patients (61). Le traitement actuel est une immunochimiothérapie de DA-EPOCH-R (etoposide,

prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, rituximab) pour 6 cycles (62). De plus, une prophylaxie neuro-méningée est recommandée (26,63).

Pour les patients atteints d'un FL de grade 3B ou ceux atteints d'un lymphome transformé des lymphomes indolents, la prise en charge est en général similaire à celle proposée au patient atteint d'un DLBCL de novo.

3.5.2 *Lymphomes de Burkitt*

Le traitement de choix pour les patients de moins de 60 ans, sans comorbidités et à faible risque (absence d'atteinte du système nerveux central ou de la moelle osseuse, un stade de la maladie $\leq$ II, un score de performance ECOG $\leq$ 1, un taux de LDH normal et une tumeur de taille $\leq$ 7cm) est une immunochimiothérapie intensifiée de R-COPADEM (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisone, methotrexate) (64,65), de DA-EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, rituximab) (30) ou de R-HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthosone, rituximab) (67) avec administration intrathécale de méthotrexate, quelle que soit la catégorie de risque. Une prophylaxie du syndrome de lyse tumorale est obligatoire.

Dans les cas de rechutes ou les cas réfractaires, le pronostic est très sombre et les chimiothérapies de rattrapage ne sont généralement pas efficaces. Toutefois, si une réponse est obtenue, elle devrait être consolidée par une transplantation de cellules souches autologues (68,69).

4 Rituximab

Le rituximab (Mabthera®, Swissmedic 54378) est un anticorps monoclonal chimérique humain-souris d'isotype IgG1 kappa actuellement largement utilisé pour la prise en charge des NHL à cellules B. Il se lie avec une haute affinité aux cellules exprimant l'antigène CD20 très fortement exprimé à la surface des cellules B physiologiques et malignes (70).

Les mécanismes d'action menant à la destruction des cellules B exprimant l'antigène CD 20 ne sont que partiellement compris et restent très discutés. Quatre d'entre eux au moins sont identifiés (Figure 1) : i) la cytotoxicité directe dépendante de l'anticorps, ii) celle médiée par l'activation du complément lors de la réaction avec la fraction constante du CD20, iii) la phagocytose cellulaire médiée par l'anticorps et, iv) la mort cellulaire par induction d'apoptose ou par activation de voies de signalisation de mort cellulaire (71)(72).

Son administration en clinique par voie intraveineuse a pour la première fois été approuvée en 1997 aux États-Unis et en 1998 en Europe pour les cas de rechutes et réfractaires des NHL de bas grade exprimant le CD20 (72). Depuis, plusieurs études ont démontré son impact favorable pour les autres hémopathies malignes à lymphocytes B (73).

Concernant les DLBCL, plusieurs essais cliniques randomisés de phase III ont démontré le bénéfice de l'addition du rituximab au CHOP. Le premier d'entre eux évaluait le bénéfice de l'addition du rituximab à huit cycles de CHOP chez des patients âgés de 60 à 80 ans et s'est avérée largement positive avec un bénéfice de survie sans progression de la maladie à deux ans de 58% contre 38% et de survie globale de 70% contre 57%, en faveur du RCHOP (74). Ces résultats ont été ensuite validés dans une population de moins de 60 ans (45).

Plusieurs études ont également démontré l'efficacité du rituximab dans le traitement des FL, en combinaison avec la chimiothérapie ou la lénalidomide (75) mais aussi en maintenance afin de prolonger la survie sans progression de la maladie (76–79).

Initialement administré selon un schéma hebdomadaire pour un total de 4 à 8 perfusions, le rituximab est actuellement perfusé en concomitance aux autres agents cytotoxiques, en général toutes les 3 à 4 semaines ou en maintenance aux deux mois (80). Il est généralement administré par voie intraveineuse à la dose de 375 mg/m² pour les NHL et 500 mg/m² pour les LLC (81).

5 Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (SLT ou en anglais TLS, *tumor lysis syndrome*) est une complication métabolique importante de la destruction rapide de cellules malignes de survenue spontanée ou dans les jours à semaines suivants l'administration d'un traitement cytotoxique, de radiothérapie ou d'immunothérapie chez les patients atteints d'hémopathies malignes hautement prolifératives. À titre d'exemple, le SLT a été signalé comme le deuxième effet secondaire le plus fréquent après l'administration de rituximab en 1998 (80).

La définition couramment utilisée est celle modifiée par Cairo et Bishop en 2004 qui fait la distinction entre le syndrome de lyse biologique (LTLS pour *laboratory tumor lysis syndrome*), défini par des valeurs sériques augmentées d'acide urique, de potassium, de phosphore et/ou de

calcium, et le syndrome de lyse clinique (CTLS pour *clinical tumor lysis syndrome*) défini par une insuffisance rénale aiguë, la survenue de convulsions ou encore d'arythmie cardiaque (82).

Syndrome de lyse biologique	Syndrome de lyse clinique
Acide urique $\geq 476 \mu\text{mol/l}$ ou + 25% de la valeur de base Potassium $\geq 6.0 \text{ mmol/l}$ ou + 25% de la valeur de base Phosphate $\geq 1.45 \text{ mmol/l}$ ou + 25% de la valeur de base Calcium $\leq 1.75 \text{ mmol/l}$ ou — 25% de la valeur de base	Créatinine ≥ 1.5 valeur limite supérieure Arythmies cardiaques / mort subite Crise épilepsie

Figure 2 : Critères de Cairo et Bishop (82)

L'un des mécanismes supposés du SLT est le dépôt de cristaux d'acide urique ou le dépôt de sels phosphocalciques dans les tubules et le parenchyme rénal, entraînant une uropathie obstructive aiguë et, de facto, une insuffisance rénale aiguë, réduisant ainsi la capacité du rein à éliminer les électrolytes et les métabolites libérés par la lyse cellulaire (83).

Cairo et ses collègues ont également classé le risque de développer un SLT en 3 catégories en fonction du type de maladie tumorale, de la leucocytose, du stade de la maladie, du taux de LDH, de la masse tumorale et de la fonction rénale du patient : risque élevé, intermédiaire ou faible. L'incidence du SLT varie considérablement selon la catégorie de risque ; à titre d'exemple, l'incidence rapportée de SLT dans le lymphome de Burkitt, classé à haut risque, est de 14,9 %, alors qu'elle est classée comme malignité à risque intermédiaire d'entraîner un SLT pour le DLBCL (6%) (84).

La survenue d'un SLT augmente significativement la morbidité et la mortalité des patients (85). La stratification précoce du risque et l'initiation d'un traitement préventif sont donc indispensables. La prise en charge du SLT comprend l'hydratation et la diurèse, le contrôle de l'hyperuricémie avec des inhibiteurs de la xanthine oxydase bloquant la production endogène d'acide urique (allopurinol) ou d'agents uricolytiques (rasburicase) et suivi attentif des électrolytes (84).

Avec l'utilisation plus fréquente d'agents uricolytiques tels que la rasburicase, les données suggèrent une diminution de l'incidence du SLT. Il y a toutefois peu de données de niveau de preuve 1 étudiant l'impact d'un tel traitement sur l'incidence du LTLS ou du CTLS, et encore moins sur la mortalité ou la mise en dialyse des patients. Son utilisation en clinique est fondée principalement sur la preuve d'une nette diminution du taux d'acide urique, souvent utilisée dans les études comme résultat indirect (86–88). L'étude menée par Cortes et al. ayant mené à l'approbation de l'utilisation de la rasburicase chez les adultes par la *food and drug*

administration aux Etats-Unis rapporte une diminution du taux d'acide urique chez 87% des patients traités par rasburicase (89). Une étude Européenne montre une diminution avec normalisation du taux d'acide urique chez tous les patients bénéficiant d'un traitement de rasburicase pendant 3 à 7 jours (90). L'utilisation d'allopurinol avant le début de la chimiothérapie prévient quant à elle l'augmentation sérique d'acide urique chez 93% des adultes (91,92). D'autres stratégies sont également utilisées pour réduire la masse tumorale progressivement et réduire ainsi le risque de survenue de SLT et d'effets secondaires indésirable. L'utilisation de corticothérapie, de chimiothérapie de préphase (93) ou d'immunothérapie font partie de ses stratégies de réduction de masse tumorale. A titre d'exemple, dans une étude portant sur la LLC, après deux cycles d'obinutuzumab, le risque de survenue de SLT est passé de moyen ou élevé à bas chez 92% des patients initialement concernés (94).

6 [Article : Effectiveness of Fractionated Rituximab in Preventing Tumor Lysis Syndrome in Aggressive B-Cell Lymphoma: Insights from Real-Life Clinical Practice](#)

Jasmine Mohamad¹, Antonin Bouroumeau², Thomas A. McKee², Nicolas Mach³, Kaveh Samii⁴, Martine Chamuleau⁵, Frank Stenner⁶, Jerome Tamburini^{1,2}, Noémie Lang^{1,2}

¹University of Geneva, Geneva, Switzerland

²Department of Patho-Immunology, Geneva University Medical Centre, Switzerland

³Department of Oncology, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland

⁴Department of Hematology, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland

⁵Department Hematology, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, location VU, Amsterdam, Netherlands

⁶Department Oncology, University Hospital Basel and SAKK, Basel, Switzerland

Corresponding author:

Noémie Lang, MD

Department of Oncology

Hôpitaux Universitaires de Genève

Rue Gabrielle Perret-Gentil, 4

1205 Geneva, Switzerland

Email: noemie.lang@hcuge.ch

Tel: +41795532406

ORCID #: 0000-0003-1243-4888

Running title

Fractionated rituximab to prevent tumour lysis syndrome

NCT trial number: NCT05840289

Key-words: tumour lysis syndrome, aggressive B lymphoma, rituximab

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abstract

Tumor lysis syndrome (TLS) is a potentially life-threatening condition resulting from the rapid destruction of malignant cells, leading to electrolyte imbalances and severe complications, such as acute kidney injury, arrhythmias, and seizures. TLS can be managed through hyperhydration and urate-lowering treatments. This study explores the impact of fractionated rituximab, an anti-CD20 antibody, on the occurrence and severity of TLS during the initial cycle in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). Data was collected from 94 of 186 patients,

with a median age of 51, diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (75%), Burkitt lymphoma (BL) (13%), or high-grade B-cell lymphoma (8%). The majority were at an advanced stage (93%) with a high IPI score (75%). Most patients received anthracycline-containing regimens (72%) and prophylactic allopurinol (83%) and/or rasburicase (26%). Steroid prophylaxis was administered to 82% of patients. The study identified one clinical TLS case and six laboratory TLS cases. Significant TLS factors included BL histology, elevated baseline LDH (>500 U/l), and rasburicase usage. Infusion reactions were rare (3%). Median progression-free survival was 2.6 years, and 2-year overall survival was 33%, irrespective of TLS occurrence. In this real-life study, clinical TLS occurrence was low (1%). TLS appeared more frequent in BL but did not impact overall survival. Fractionated initial rituximab dosing in addition to preventive strategies is a feasible approach in preventing clinical TLS, warranting further prospective investigation.

Introduction

Tumor lysis syndrome (TLS) is a potentially life-threatening condition caused by the rapid destruction of malignant cells leading to imbalances in various electrolytes, and posing risks such as acute kidney injury (AKI), arrhythmia, seizures, and potentially fatal outcomes if not managed appropriately [1]. TLS primarily occurs in highly-proliferative hematological malignancies such as acute leukemia and high-grade non-Hodgkin lymphomas (NHL), while its occurrence in solid tumors is less common [2]. TLS is burdened with significant morbidity and mortality, and may occur spontaneously and/or shortly after treatment initiation [3]. Even though TLS can lead to fatal outcome, there have been limited studies focused on this condition.

TLS contributes to the formation of uric acid crystals and/or calcium phosphate salts, which deposit in renal tubules, resulting in acute obstruction and kidney failure [4]. The precise occurrence of TLS remains uncertain, with historical reports indicating rates as high as 48%, including 6% clinically significant TLS in NHL [5]. However, recent retrospective studies including various highly-proliferative onco-hematological malignancies reported TLS occurrence rates ranging from 5% to 16% [3,6,7]. In approximately one-quarter of cases, hemodialysis and intensive care unit interventions were required, while TLS-related mortality ranged from 14% to 21% [3,7,8]. Recognized clinical risk factors for TLS development include high tumor burden and proliferation index, increased sensitivity to chemotherapy, elevated white blood cell count and preexisting renal impairment of the patient [1,9]. The estimated risk of TLS is 15% for Burkitt lymphoma (BL) and 6% for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [1].

Early risk stratification based on tumor burden evaluation is required to efficiently prevent TLS. Intravenous hyperhydration along with urate-lowering treatments such as xanthine oxydase inhibitors or uricolytic agents like the recombinant urate oxidase enzyme rasburicase have shown significant reduction in TLS occurrence [8–11]. Additionally, preemptive debulking approaches, involving steroids and/or low-dose chemotherapy prophase, as well as ramp-up dose schedule are used dependent on malignant condition and clinical assessment of tumor burden [7, 11-13].

Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody is commonly used in combination with cytotoxic chemotherapy for the treatment of B-cell malignancies[14–18]. Early studies used fractionated rituximab to mitigate the risk of infusion reactions and TLS during the initial administration in low-grade B-cell malignancies[19–22]. Notably, TLS was reported as the second significant safety signal after rituximab administration in 1998[19]. This approach is still utilized for bulky indolent lymphomas, including chronic lymphocytic leukemia, and is also extended to other CD20 antibodies, such as Obinutuzumab[19–22].

In this study, we present a retrospective analysis of a single-center experience on the use of fractionated rituximab as a debulking strategy in 94 patients with B-cell malignancies at high-risk for TLS over a ten-year period.

Methods

Patient cohort

A total of 186 charts of patients treated at the Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) with rituximab met the following inclusion criteria of newly diagnosed histologically proven aggressive B-cell lymphoma and treated with at least two consecutive doses of fractionated rituximab 24 hours apart during the first cycle of treatment. Patients were excluded if they had non-B-cell lymphoma histology, administration of a single dose of rituximab, required chronic dialysis, were under 18-year-old and in the absence of written informed consent. The Ethics Committee of Geneva (CCER 2020-01659) approved the study. Written informed consent was obtained in accordance with the declaration of Helsinki from alive patients (hospital general consent for clinical data use), and a waiver was applied for deceased patients when obtaining consent was not possible.

Data collection

Clinical data were extracted from electronic medical record system of the HUG, anonymized using a study-specific patient identifier and collected in electronic certified clinical database management system software (REDCap™), an application compliant with the requirements of the Swiss clinical trial requirements. De-identified data were analyzed and stored following Swiss legal requirements for data protection using ISO 9001/2008 standards. Health related personal data were accessible only by investigators. We employed the well-established Cairo and Bishop criteria to define laboratory TLS (LTLS) or clinical TLS (CTLS)[18], even though different algorithm management of TLS were recently proposed [23]. LTLS involved 25% changes with baseline or upper normal value at two separate occasions (between three days before and seven days after treatment onset) of uric acid, potassium, phosphorous and calcium. CTLS was defined as serum creatinine increasing 1.5 times the upper normal values and/or seizure and/or cardiac arrhythmia [18]. The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) provided data from the

Swiss BL cohort. Comparative clinical dataset from CALGB 50303 study were available through the NCI platform.

Endpoints

The primary endpoint of this study was to evaluate the occurrence of CTLS in patients with high-grade B-cell lymphoma treated with a fractionated rituximab schedule. Secondary endpoints were to report the occurrence of LTLS and other adverse events of interest (e.g. infusion reactions), explore clinical risk factors related with CTLS and report progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of the whole cohort, by TLS / no TLS and IPI subgroups.

Statistics

Binary and categorical variables were analyzed by calculating proportions, while continuous variables were assessed by calculating median and range. Missing data or irrelevant responses were excluded from the P value calculations. Fisher's exact test and χ^2 test were employed for categorical variables, while t-tests were utilized for continuous variables. Significance was determined at a P value <0.05. Survival analyses were presented using Kaplan-Meier curves. All calculations were performed using STATA software (v. 17.0).

Results

We identified 186 patients who received rituximab between 2011 and 2020 at our Institution, of whom, 94 met the study eligibility criteria. Patients with histologically unproven B-NHL (n=4), non-B-NHL (n=8), indolent B-NHL (n=76) or high-grade B-NHL who only received a single dose of rituximab (n=4), either because of reaction at infusion (n=3) or cardiac arrhythmia (n=1) were excluded from this analysis (Figure 1).

Patients' characteristics (Tables 1 and S1)

Median age was 51 years, ranging from 18 to 75 years with a predominance of male (70%). The histological subtypes were: 75% diffuse large B cell lymphoma (DLBCL, n=70), 14% Burkitt lymphoma (BL, n=13), 8% high-grade B-cell lymphoma (HGBCL, n=8), and the remaining 3% were categorized in other subtypes. Most patients were diagnosed at advanced stage III/IV (n=88, 93%) were high risk based on the international prognostic index (IPI) score (n=70, 75%). A bulk defined as tumor size larger than 10 cm along the longest axis was present in a quarter of patients[24,25]. Extranodal disease was present in most patients (n=74, 80%), including central nervous system (CNS) and bone marrow involvement in 13 and 23 patients, respectively. Despite most patients having a good performance status score of 0-1 (n=59, 63%), a significant proportion displayed a Charlson comorbidity index (CCI) of more than 8 points (n=23, 25%). It is noteworthy that 33% of patients (n=31) exhibited abnormal glomerular filtration rate (GFR) values. The primary treatment approach utilized for most patients involved anthracycline-containing regimens (n=66, 72%) (Table S1).

Occurrence of TLS, infusion reactions and preventive therapies (Tables 2, 3 and S2)

The median doses of rituximab were 224 mg (125-570 mg, 125 mg/m²), 224 mg (125-264 mg, 125 mg/m²) and 224 mg (125-574 mg, 125 mg/m²) on days 1, 2 and 3, respectively (Table S2). Allopurinol, given to most patients (77; 84%), was administered at a median dose of 300 mg/day (range: 50-300 mg/day). The average duration was found to be 13 days (range 0 - 107 days).

Allopurinol initiation typically occurred 3 days before the first rituximab infusion (range Day -22 to Day +9). Rasburicase was given to 24 patients (26%) at a median dose of 15 mg/day (range: 7.5-22.5 mg/day). The average duration was found to be 4 days (range 0 - 15 days). Rasburicase initiation typically occurred 2 days before the first rituximab infusion (range Day -4 to Day +8). A large majority of patients received steroid prophylaxis (n= 77, 82%). A single patient received just two doses of rituximab. Out of the entire cohort, seven patients (7.3%) experienced TLS. Among them, six cases (6%) were classified as LTLs, while one case (1%) was a CTL. This CTL case defined by stage 3 acute kidney injury resolved following extensive fluid hydration. Among the LTL cases, dialysis was required for one patient with BL due to severe metabolic alterations. Detailed characteristics of patients experiencing TLS are presented in Table 2. No significant associations were observed between TLS occurrence and factors such as elevated CCI scores (>8), elevated International Prognostic Index (IPI) scores (3-5), presence of bulky disease, use of allopurinol, use of steroid prophylaxis, or the initial dose of rituximab infusion. However, TLS occurrence was significantly higher in cases with BL histology compared to those with DLBCL subtype, in patients with elevated LDH levels exceeding 500 U/L, in individuals with impaired glomerular filtration rate (GFR) below 45 ml/min, and in patients who received rasburicase (Table 3). This last point indirectly reflects a high risk of TLS assessed by the clinician, considering factors such as a substantial tumor burden, renal insufficiency, or other elements placing the patient at risk of developing TLS. Infusion-related reactions (IRR) to rituximab were reported in three cases, all of which were classified as mild or moderate.

Survival outcomes

The 2-year overall survival (OS) of the whole cohort was 33% (Figure 2A). When assessing the impact of clinical factors on survival, it was found that an elevated IPI score ranging from 3 to 5 was indicative of a poorer outcome ($p= 0.017$, Figure 2B). Despite the limited number of events ($n=7$), there appears to be no significant association between the occurrence of TLS and altered survival outcomes ($p= 0.64$, Figure 2C).

Comparison of TLS occurrence between datasets of lymphoma patients (Tables S3)

To assess the occurrence of TLS, we conducted a comparative analysis of our cohort with other datasets. Firstly, we examined the Swiss Burkitt lymphoma (BL) dataset consisting of 20 cases [26] (Table S3A). In our cohort, which included 13 cases of BL, no CTLS cases were observed, while four cases of LTLS were documented. In the Swiss BL dataset, CTLS was reported in 5% (1 out of 20 cases), and information regarding LTLS occurrence was not available. Additionally, we compared patients with DLBCL from our cohort (n=78) with the CALGB 50303 (NCT0011820) dataset comprising 473 patients. Patients in CALGB 50303 (NCT0011820) did not receive steroids before immunochemotherapy. Unfortunately, data regarding allopurinol or rasburicase usage is unavailable. Within our cohort, one CTLS case (1.3%) and two LTLS cases were identified. In the CALGB 50303 dataset, CTLS occurred in 0.85% of patients (Table S3B), while no information regarding LTLS cases was reported.

Discussion

In our retrospective study, we observe the occurrence of TLS among a real-world cohort of high-risk aggressive B-cell lymphoma patients, as per the defined criteria [1]. Accordingly, a fractionated rituximab approach was implemented as the initial strategy for TLS prevention in agreement with the guidelines of our Institution. This approach was complemented by usual TLS prophylactic measures, including hyperhydration, and the use of allopurinol or rasburicase, based on the physician's evaluation of TLS risk. Additionally, it's worth noting that most patients received steroids (Table S2). The overall occurrence of TLS in our study was 7% including 1% CTLS and 6% LTLS, aligning with findings from other reports[5–7,23,27–32]. Notably, the occurrence of TLS had no significant impact on overall survival.

In our study population, the prevalence of TLS was higher among BL patients, constituting 57% of all TLS cases. Preliminary findings from the *EudraCT2013-004394-27* BL cohort (n=89) indicated a TLS occurrence of 2.3% (2/89) [26]. Conversely, the LMBA02 trial, which included

only 14% of patients aged 60 or above, did not report any cases of TLS resulting in renal failure higher than grade 2 [33]. In a cohort comprising 113 patients with BL who underwent treatment with the DA-EPOCH-R regimen, the occurrence of TLS was documented at a rate of 5% [28]. This observation is consistent with prior studies where BL patients were included as subsets within diverse histological subtypes[6,7,29–31]. Within the smaller subset of BL patients in our cohort (n=13), we observed no instances of CTLS but four cases of LTLS. Indeed, the occurrence of LTLS is scarcely reported. A study conducted on a cohort of 102 lymphoma patients documented an occurrence of 42% for LTLS and 6% for CTLS. Within this investigation, nine cases of BL were observed, with six instances of LTLS and one case of CTLS, which concurs with our own observation of frequent occurrences of LTLS among BL patients [34]. Furthermore, the incidence of tumor lysis syndrome (TLS) within the subset of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBCL) in our cohort aligns closely with an international dataset of DLBCL patients treated with DA-EPOCH-R or R-CHOP [27]. This is noteworthy, considering that our patient population exhibits a higher incidence of elevated International Prognostic Index (IPI) at 75%, compared to 40% in the comparative cohort. Additionally, the median age of our cohort is 70 years, with a notable range from 31 to 95 years, a factor prominently reflected in the suboptimal 2-year overall survival of 33%. Caution is warranted in making comparisons, given that our study population does not precisely align with the characteristics of the cohorts in the aforementioned clinical trials, however, these findings suggest that employing fractionated rituximab as an initial debulking strategy resulted in a low occurrence of TLS, like the observations made in other cohorts consisting of younger patients with less advanced-stage lymphoma.

The standardization of approaches for preventing TLS remains a challenge. A recent Cochrane review highlighted the effectiveness of urate-lowering agents in normalizing uric acid levels, but their impact on renal failure and mortality remains uncertain [35]. Within our study, 26% of patients received rasburicase, and it was observed that the occurrence of TLS was higher in this subset. This was indicative of an exceptional risk for TLS development within this subset, as the

administration of rasburicase was not mandatory but based on the individual patient TLS risk score in our study. This underscores that urate-lowering agents are just one component of the comprehensive TLS management strategy. Notably, tumor-debulking approaches are concurrently employed. A pre-phase regimen administered before the initial cycle of immuno-chemotherapy, commonly utilizing steroids alone or in combination with vincristine or cyclophosphamide, is widely employed in acute lymphoblastic leukemia and high-risk B-cell lymphoma [7,29,36–45]. This strategy has demonstrated efficacy in reducing TLS and therapy-related mortality [32,33,37–47]. In our cohort, most patients (82%) received a steroid pre-phase, which may have contributed to the observed low occurrence of TLS following subsequent administration of fractionated rituximab. These results underscore the importance of implementing a comprehensive strategy for managing TLS in patients with high-risk B-cell lymphoma.

To the best of our knowledge, our real-life study represents an innovative investigation into the potential of fractionated rituximab as a preemptive strategy for reducing the occurrence of TLS. Our findings indicate that implementing a comprehensive approach involving urate-lowering agents, a steroid pre-phase, and fractionated rituximab tailored to individual patient risk profiles could result in a minimal occurrence of CTLS in high-risk B-cell lymphoma patients. These results highlight the need for further investigations through large-scale prospective studies.

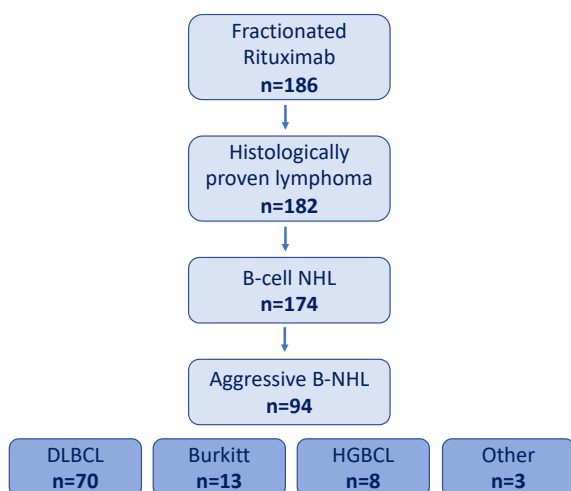
Ethics and dissemination

Ethical approval was obtained from the ethical committees of Geneva (CCER-2020-01659), , Switzerland. All individual deidentified participant data collected during the trial will be shared following publication as per ICMJE statements, no end date.

Authors' contributions

Conceptualization: NL, JT. Methodology: NL, JT. Validation: NL, JT, KS, NM, MC, FS. Formal analysis: NL, JT. Investigation: JM, NL. Writing – original draft preparation: JM, NL. review and editing: NL, JT, TM, AB, KS, MC, FS. Supervision: NL, JT. All authors have approved the final draft of the manuscript.

Figure 1. Flow-chart of the study



Abbreviations: B cell Non-Hodgkin lymphoma; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; HGBCL, high-grade B cell lymphoma with MYC/BCL2/BCL6 rearrangements.

Figure 2. Overall survival in the real-life cohort in 67 evaluable patients. A. Overall survival. The 2-year OS probability is provided. **B. Overall survival stratified per IPI.** IPI score was stratified as low (scores 1-2) or high (scores 3-5). **C. Overall survival stratified per TLS.** P-values (p) are provided.

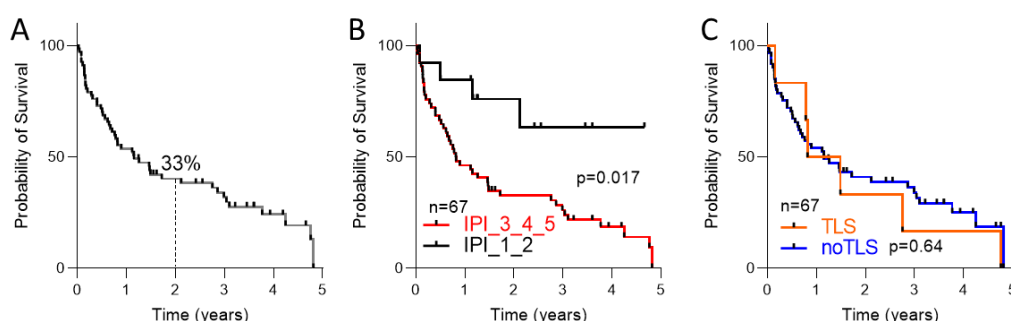


Table 1. Characteristics of the patients (n=94)

Age, median (min-max)	51 (18-75)
Gender, n (%)	
Male / Female	14 (70) / 6 (30)
Stage, n (%)	
Localized (I-II) / Advanced (III/IV)	2 (10) / 18 (90)
B symptoms, n (%)	
Present	34 (36)
Missing	2 (2)
Extranodal disease, n (%)	
Present	74 (80)
Missing	2 (2)
Bulk, n (%)	
Present	25 (26)
Missing	1 (1)
IPI, n (%)	
0-2	22 (23)
3-5	70 (74)
Missing	2 (2)
Baseline LDH level (U/l), n (%)	
<500	48 (51)
500-1000	23 (25)
>1000	16 (17)
Missing	7 (8)
Baseline GFR (ml/min), n (%)	
>60	57 (61)
30-60	27 (29)
<30	4 (4)
Missing	6 (6)
CCI, n (%)	
2-4	22 (23)
5-7	43 (46)
>8	23 (25)
Missing	6 (6)
Aggressive B cell lymphoma subtype, n (%)	
DLBCL	70 (75)
BL	13 (14)
HGBCL	8 (9)
Other†	3 (3)

† Extranodal disease including: bone marrow involvement n=23 (25%) and CNS involvement n=13 (14%)

‡ One follicular lymphoma grade 3B, one grey zone lymphoma and one post-transplant lymphoproliferative disorder

Abbreviations: BL, Burkitt lymphoma; B-NHL, B cell Non-Hodgkin lymphoma; CCI, Charlson Comorbidity Index; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GFR, glomerular

filtration rate; HGBCL, high-grade B cell lymphoma with MYC/BCL2/BCL6 rearrangements; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactate dehydrogenase.

Table 2. Clinical factors associated with TLS.

	TLS	no TLS	p-value
IPI 3-5, n (%)	6 (86)	64 (74)	0.57
Baseline LDH >500 U/l, n (%)	6 (16)	32 (8)	0.007
Impaired baseline GFR (<45 ml/min)	3 (43)	9 (11)	0.043
CCI score (>8)	1 (14)	22 (26)	0.50
Bulk, n (%)	1 (14)	22 (27)	0.67
BL subtype, n (%)	4 (57)	9 (10)	0.004
Allopurinol, n (%)	6 (86)	71 (84)	0.25
Rasburicase, n (%)	4 (57)	20 (24)	0.012
Rituximab dose (mg), mean	220	225	0.37
Steroid prophylaxis use, n (%)	7 (100)	69 (80)	0.342

Abbreviations: BL, Burkitt lymphoma; GFR, glomerular filtration rate; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactate dehydrogenase; TLS, tumour lysis syndrome.

Table S1. Therapeutic regimen of the cohort (n=94)

Chemotherapy regimen, n (%)	
R-CHOP-based	54 (59)
DA-EPOCH-R	8 (9)
R Hyper CVAD	4 (4)
R-bendamustine	12 (13)
Other R-chemo [†]	6 (6)
Rituximab single agent	7 (7)
Missing	1 (1)

[†] Other regimen include : 5 R-CVP and one R-Gemcitabine

Abbreviations: DA-EPOCH-R, dose adjusted: etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-Hyper CVAD, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone, cytarabine, methotrexate

Table S2. Tumor lysis syndrome preventive measures

Steroids prophase use, n (%)	
Yes	77 (82)
Missing	-
Allopurinol use, n (%)	
Yes	77 (84)
Missing	3 (3)
Allopurinol dose (mg), mean (range)	300 (50-300)
Rasburicase use, n (%)	
Yes	24 (26)
Missing	2 (2)
Rasburicase dose (mg), mean (range)	15 (7.5-22.5)
Rituximab dose (mg)	
Day 1, mean (range)	224 (125-570)
Day 2, mean (range)	224 (125-264)
Day 3, mean (range)	224 (125-574)

Table S3. Characteristics of patients experiencing TLS

Age, median (range)	70 (56-93)
BL, n (%)	4 (57)
DLBCL, n (%)	2 (29)
Other‡, n (%)	1 (14)
Stage IV, n (%)	6 (85)
Extranodal, n (%)	7 (100)
IPI 3-5, n (%)	6 (100)
Allopurinol, n (%)	7 (100)
Rasburicase, n (%)	4 (67)
Steroid prophase, n (%)	7 (100)

‡ One Grey zone lymphoma

Table S4. Comparison of the real-life cohort and lymphoma datasets

	BL cases (n=13)	Swiss BL dataset (n=20)
Age, median (range)	60 (45-75)	70 (31-95)
Gender, n (%)		
Male / Female	8 (62) / 5 (38)	48 (51) / 46 (49)
Stage, n (%)		
Localized (I-II) / Advanced (III/IV)	1 (8) / 12 (92)	6 (6) / 88 (94)
ECOG, n (%)		
0-1	6 (46)	15 (75)
2-3	7 (54)	5 (25)
Bone marrow involvement, n (%)		
Present	4 (31)	5 (26)
Missing	3 (23)	1 (5)
Chemotherapy regimen, n (%)		
R-CODOX / M-IVAC	-	11 (55)
DA-EPOCH-R	4 (31)	9 (45)
R-CHOP	2 (15)	-
R-Hyper-CVAD	3 (23)	-
Other [†]	3 (23)	-
	Real-life DLBCL/HGBCL cases	CALGB 50303 dataset (n=473)
Age, median (range)	78 (31-95)	57 (18-86)
Gender, n (%)		
Male / Female	38 (49) / 40 (51)	263 (56) / 209 (44)
ECOG, n (%)		
0-1	51 (65)	408 (87)
2	13 (17)	64 (14)
3-4	9 (12)	-
Missing	5 (6)	-
Stage, n (%)		
Localized (I-II) / Advanced (III/IV)	5 (6) / 73 (94)	90 (20) / 371 (80)
IPI, n (%)		
0-2	18 (23)	273 (60)
3-5	58 (74)	184 (40)
Missing	2 (3)	-
Chemotherapy regimen, n (%)		
R-CHOP-based	49 (63)	238 (50)
DA-EPOCH-R	4 (5)	235 (50)
R-bendamustin	12 (15)	-
Other [‡]	10 (13)	-
Missing	1 (1)	-

[†] Other regimen include: one R-CVP regimen; one R-gemcitabine; one rituximab only as patient deceased shortly thereafter

[‡] Other regimen include: one hyper-CVAD, 3 R-CVP and 6 rituximab monotherapy

Abbreviations: BL, Burkitt lymphoma; DA-EPOCH-R, dose adjusted: etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, International Prognostic Index; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-CODOX / M-IVAC, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide, etoposide, cytarabine.

References

1. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br. J. Haematol.* 2010;149:578-86.
2. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin. Oncol.* 2001;28:3-8.
3. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk. Lymphoma* 2003;44:77-83.
4. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2014;21:18-26.
5. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.* 1993;94:133-9.
6. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007;109:2736-43.
7. Seidemann K, Meyer U, Jansen P, Yakisan E, Rieske K, Führer M, et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and B-ALL. *Klin. Pädiatr.* 1998;210:279-84.
8. Stephanos K, Picard L. Pediatric Oncologic Emergencies. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2018;36:527-35.
9. Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, Sanz J, Perez-Sirvent ML, Martinez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 2008;93:67-74.
10. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2015;26:2155-61.
11. Yu X, Liu L, Nie X, Li J, Zhang J, Zhao L, et al. The optimal single-dose regimen of rasburicase for management of tumour lysis syndrome in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017;42:18-26.
12. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhäuser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *OncoTargets Ther.* 2017;10:597-605.

13. McNeer JL, Nachman JB. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br. J. Haematol.* 2010;149:638-52.
14. Coiffier B, Lepage E, Briere 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;346:235-42.
15. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1044-53.
16. Grillo-López AJ, Hedrick E, Rashford M, Benyunes M. Rituximab: Ongoing and future clinical development. *Semin. Oncol.* 2002;29:105-12.
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:987-94.
18. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br. J. Haematol.* 2004;127:3-11.
19. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998;16:2825-33.
20. Plante M, Garneau L, Laprise-Lachance M, Lemieux P, Dorval M. Impact of Split Dosing the First Rituximab Infusion in Patients with High Lymphocyte Count. *Curr. Oncol. Tor. Ont* 2021;28:4118-28.
21. Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, Boxer M, Kolibaba KS, Carlile DJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:79-86.
22. Sachdeva M, Dhingra S. Obinutuzumab: A FDA approved monoclonal antibody in the treatment of untreated chronic lymphocytic leukemia. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2015;5:54-7.
23. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1844-54.
24. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1989;7:1630-6.
25. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2014;32:3059-68.
26. Chamuleau MED. Chamuleau MED, Stenner F, Chitu D, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt lymphoma: first results of a multi-center randomized HOVON/SAKK trial. Presented at: 2022 EHA Congress; June 9-12, 2022; Vienna, Austria. Abstract LB2370. 2022.
27. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell

- Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2019;37:1790-9.
28. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:2519-29.
 29. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier E, Pacquement H, et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. *Ann. Oncol.* 2002;13:789-95.
 30. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and Safety of Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the Prevention and Treatment of Hyperuricemia During Induction Chemotherapy of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) Study. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:4402-6.
 31. Jha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek™), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005;19:34-8.
 32. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: Report of an International Compassionate Use Study. *Cancer* 2003;98:1048-54.
 33. Ribrag DV. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. 2016;387:10.
 34. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.* 1993;94:133-9.
 35. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2017 [cité 2023 avr 21];2017. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006945.pub4>
 36. Hyman CB, Sturgeon P. Prednisone therapy of acute lymphatic leukemia in children. *Cancer* 1956;9:965-70.
 37. Malpica L, Mufuka B, Galeotti J, Tan X, Grover N, Clark SM, et al. A retrospective study on prephase therapy prior to definitive multiagent chemotherapy in aggressive lymphomas. *Leuk. Lymphoma* 2020;61:1508-11.
 38. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:5103-10.
 39. Lakshmaiah KC, Asati V, Babu K G, D L, Jacob LA, M C SB, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2018;100:644-8.
 40. Amitai I, Gafter-Gvili A, Shargian-Alon L, Raanani P, Gurion R. Obinutuzumab-related adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Hematol. Oncol.* 2021;39:215-21.

41. Courville J, Nastoupil L, Kaila N, Kelton J, Zhang J, Alcasid A, et al. Factors Influencing Infusion-Related Reactions Following Dosing of Reference Rituximab and PF-05280586, a Rituximab Biosimilar. *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* 2021;35:459-68.
42. Cui Y, Li X, Sun Z, Leng C, Young K, Wu X, et al. Safety and efficacy of low-dose pre-phase before conventional-dose chemotherapy for ulcerative gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2015;56:2613-8.
43. Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, Fermé C, et 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:e46-55.
44. Hayama T, Miura K, Uchiike A, Nakagawa M, Tsutsumi D, Sakagami M, et al. A clinical prediction model for infusion-related reactions to rituximab in patients with B cell lymphomas. *Int. J. Clin. Pharm.* 2017;39:380-5.
45. Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019;15:383-9.
46. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2022;387:2220-31.
47. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1107-20.

7 Discussion

Cette étude rétrospective explore l'efficacité de l'administration fractionnée du rituximab dans la prévention du SLT chez les patients souffrant d'un lymphome B agressif. Il s'agit d'une étude monocentrique incluant les patients traités par rituximab pour un diagnostic de lymphome B non Hodgkinien de haut grade de 2011 à 2020 aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG).

Les résultats de notre étude révèlent une incidence de SLT de 7.3% (7/94 patients), comprenant 6% de LTLS (6/94 patients) et 1% de CTLS (1/94 patients). Dans le sous-groupe de patients atteints de BL, aucun n'a développé de CTLS, mais 31% (4/13 patients) ont présenté un LTLS. De plus, notre analyse met en évidence une corrélation entre la survenue d'un SLT, un taux élevé de LDH au diagnostic (>500U/l), et une altération de la fonction rénale au diagnostic (GFR <45ml/min/1.73m²).

Ces données ont été comparées à une base de données suisse de BL dans laquelle 20 patients traités par rituximab non-fractionné combiné à des chimiothérapies de haute intensité sont inclus (95). Dans cette base de données, l'incidence de LTLS n'est pas rapportée, toutefois

l'incidence de CTLS est de 5% (1/20 patients) pour une population plus jeune que la nôtre (âge médian de 70 ans vs 60 ans) et moins fragile (75% vs 46% d'ECOG 0-1).

Une analyse de sous-groupe portant sur les patients atteints de DLBCL ou de HGBCL a été réalisée, montrant une incidence de 2.6% de LTLS (2/78 patients) et 1.3% de CTLS (1/78 patients). Ces données ont été comparées à la base de données CALGB 50303 dans laquelle 473 patients ont été traités par rituximab non-fractionné associé à une chimiothérapie par DA-EPOCH ou CHOP. La population de cette cohorte est considérée comme sensiblement plus jeune (âge médian de 57 ans vs 60 ans) et moins fragile (87% vs 46% d'ECOG 0-1) que celle de notre étude. Dans leur cohorte, une incidence de 0.85% de CTLS (4/473 patients) est mise en évidence (96).

Les résultats de notre étude présentent des similitudes avec ceux rapportés dans la littérature. Par exemple, Cairo et ses collègues ont classifié le risque de survenue de SLT en fonction du type de maladie, de la taille de la masse tumorale au diagnostic, du nombre de globules blancs, du stade de la maladie, et du niveau de LDH. Leur étude indique un risque élevé de SLT pour les patients atteints de BL, avec un taux d'incidence estimé à 14.9%, et un risque intermédiaire pour les patients atteints de DLBCL, avec un taux d'incidence estimé à 6% (84).

Dans l'étude rétrospective de Hande et Garrow qui visait à identifier les patients présentant un risque de lyse après une chimiothérapie parmi 102 patients atteints de NHL, la survenue rapportée de LTLS est de 42% (43/102) et de CTLS de 6% (6/102). Cependant, leur définition du CTLS diffère légèrement de celle de Cairo et Bishop (97), incluant des critères tels qu'une kaliémie >6mmol/l, une créatinémie >221micromol/l, ou une calcémie <1.5mmol/L, ainsi que des arythmies malignes et une mort subite. Ils ont observé, de manière similaire à notre étude, une corrélation entre un taux de LDH élevé et/ou une fonction rénale altérée au diagnostic avec le risque de survenu de SLT. Dans leurs analyses de sous-groupe, ils n'ont pas trouvé de variations d'incidence en fonction du type de lymphome. À noter que leur étude inclut neuf patients atteints de BL, dont 56% (5/9) développent un LTLS et 11% (1/9) un CTLS, correspondant ainsi aux valeurs retrouvées dans notre étude (97).

Dans l'étude de Chamuleau et al., qui vise à comparer un régime de R-CODOX-M/R-IVA à une régime de DA-EPOCH-R chez des patients atteints d'un BL, l'incidence de CTLS est de 2.3% (2/84) (95). Alors que Rochewski et al. rapportent 5% de SLT (5/113) avec l'utilisation d'un régime par DA-EPOCH-R chez des patients atteints d'un BL en première ligne (30). Dans l'étude de Ribrag et al. comparant l'ajout de rituximab à une chimiothérapie intensive

versus une chimiothérapie intensive seule chez des patients atteints de BL, aucun SLT n'a été observé chez ceux ayant reçu une chimiothérapie de préphase par COP et une prophylaxie par rasburicase. À noter que les patients présentant une créatinémie >150micromol/l ont été exclus de l'étude (65).

Étant donné le faible nombre d'incidents de SLT, la variabilité dans la sélection des patients et les données hétérogènes entre les études, il est complexe d'établir des comparaisons entre les différents groupes. Notre cohorte présente un taux de survie global de 33% à deux ans, témoignant de la gravité de la maladie et de la fragilité de nos participants. Ceci pourrait expliquer un risque de SLT plus élevé que celui observé dans d'autres études.

Les recommandations concernant la prévention de la survenue d'un SLT ne sont pas standardisées et varient d'un hôpital à l'autre. Dans notre étude, 84% des patients ont reçu une prophylaxie d'allopurinol (77/94) et 26% (24/94) ont reçu au minimum une dose de rasburicase. Par ailleurs, 82% (77/94) des patients ont reçu une corticothérapie avant le début de l'immunochimiothérapie, sans corrélation évidente avec l'incidence de SLT chez ceux ayant reçu de l'allopurinol ou une corticothérapie. Bien que les agents urolytiques aient démontré une efficacité dans la réduction du taux d'urate après leur administration, aucune étude n'a confirmé leur impact sur la prévention d'une insuffisance rénale aiguë ou la diminution de la mortalité (98).

Bien que cela soit en dehors de l'objet principal de notre étude, on relève une incidence de 3% (3/94) de réactions liées à l'infusion (IRR pour infusion-related reactions) du rituximab, un chiffre inférieur aux valeurs documentées dans la littérature. En effet, dans une revue de l'incidence des IRR du rituximab menée par Paul et Carton, on observe une variabilité de 10 à 80% selon les études, en fonction de l'indication du traitement, du type d'étude et de la prophylaxie administrée aux patients (99). La survenue de ces IRR est difficilement prévisible mais pourrait être influencée par le nombre de lymphocytes B CD20 positifs et la vitesse d'administration du traitement (100), le sous-type histologique, la charge tumorale, la présence de symptômes B, une atteinte de la moelle osseuse et la concentration d'IL2R (101).

En conclusion, au vu du faible nombre de survenue de SLT dans notre étude de même que dans les études citées, l'hétérogénéité importante entre les études concernant la définition du SLT, les types de lymphome inclus dans chacune des études, la fragilité des patients, les mesures de préventions variables et l'absence de mention systématique de survenue de SLT ; nous ne pouvons tirer de conclusions significatives de nos données.

De plus, en l'absence de cohorte permettant de matcher nos patients traités par le rituximab en fractionné à des patients traités par le rituximab non fractionné, nous ne sommes pas en mesure de démontrer que l'administration fractionnée du rituximab réduit l'incidence du SLT.

Cependant, il est intéressant de noter que les taux d'incidence de SLT dans notre population, bien que similaire à ceux rapportés dans la littérature, concernent une population plus fragile que la plupart des participants habituels des études. À notre connaissance, il s'agit également de la plus vaste étude évaluant l'impact du fractionnement du rituximab sur la survenue du syndrome de lyse.

L'administration fractionnée de rituximab en vue de réduire le risque de SLT demeure donc une question d'importance clinique en suspens, étant donné l'utilisation croissante des thérapies anti-CD20 dans la prise en charge des hémopathies malignes.

8 Références

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*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
2. GLOBOCAN 2020, I agency for research on C 2022. Estimated number of cases in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr>
3. NICER: Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer. Les statistiques national sur l'incidence du cancer - l'ensemble de la Suisse et les régions linguistiques [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.nicer.org/fr/>
4. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol*. sept 2015;90(9):790-5.
5. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Lond Engl*. 15 juill 2017;390(10091):298-310.
6. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. mars 2008;46(2):175-98, vii.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1720-48.
8. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol*. juin 2017;35 Suppl 1:37-45.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and

non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3059-68.

10. Barrington SF, Trotman J. The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Haematol*. janv 2021;8(1):e80-93.
11. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2011;29(14):1844-54.
12. Carr R, Fanti S, Paez D, Cerci J, Györke T, Redondo F, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2014;55(12):1936-44.
13. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driessen C, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2523-9.
14. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2009;50 Suppl 1:21S-30S.
15. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 4 juill 2013;122(1):61-7.
16. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2012;30(36):4508-14.
17. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, Bellò M, Amati A, Arena V, et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. août 2011;55(4):469-75.
18. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JPA. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2005;46(6):958-63.
19. Rutherford SC, Herold M, Hiddemann W, Kostakoglu L, Marcus R, Martelli M, et al. Impact of bone marrow biopsy on response assessment in immunochemotherapy-treated lymphoma patients in GALLIUM and GOYA. *Blood Adv*. 28 avr 2020;4(8):1589-93.
20. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 21 juin 2018;19(8):38.
21. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*. mai 2008;9(5):435-44.
22. 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*. 1 mars 2007;109(5):1857-61.
23. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 6 févr 2014;123(6):837-42.
 24. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):987-94.
 25. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2016;34(26):3150-6.
 26. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. janv 2019;104(1):25-34.
 27. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. sept 2014;166(6):891-901.
 28. Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R, Vermeer MH, Cleton-Jansen AM, Somers SF, et al. High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 3 mai 2018;131(18):2086-9.
 29. Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2021;39(10):1129-38.
 30. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2020;38(22):2519-29.
 31. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, Sperling A, Kim SH, Vaca R, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 21 janv 2021;137(3):374-86.
 32. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2013;87(2):146-71.
 33. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol*. sept 2013;162(6):774-82.
 34. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3272-8.
 35. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)*. janv 2018;50(1):74-87.

36. 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*. 1 janv 2004;103(1):275-82.
37. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*. janv 2012;156(2):225-33.
38. Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. déc 2016;30(6):1333-43.
39. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *The Oncologist*. avr 2006;11(4):375-83.
40. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, Patterson D, Gallo RC, Croce CM. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1982;79(24):7824-7.
41. Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther*. 2018;8:63-70.
42. Pilichowska M, Kritharis A, Evens AM. Gray Zone Lymphoma: Current Diagnosis and Treatment Options. *Hematol Oncol Clin North Am*. déc 2016;30(6):1251-60.
43. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer*. 1 avr 1982;49(7):1429-38.
44. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 21 déc 2019;394(10216):2271-81.
45. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trnėny M, Imrie K, 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*. mai 2006;7(5):379-91.
46. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 21 avr 2022;139(16):2499-511.
47. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 26 nov 2011;378(9806):1858-67.
48. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trnėný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 27 janv 2022;386(4):351-63.
49. Kühnl A, Cunningham D, Counsell N, Hawkes EA, Qian W, Smith P, et al. Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(7):1540-6.

50. Thieblemont C, Bernard S, Molina T. Management of aggressive lymphoma in very elderly patients. *Hematol Oncol*. juin 2017;35 Suppl 1:49-53.
51. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, 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*. 1 avr 2014;32(10):1066-73.
52. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. sept 2018;31(3):209-16.
53. 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*. 1 nov 2014;32(31):3490-6.
54. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J, Ilariucci F, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. févr 2021;8(2):e110-21.
55. 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*. 7 déc 1995;333(23):1540-5.
56. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4184-90.
57. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. janv 2019;20(1):31-42.
58. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):45-56.
59. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet Lond Engl*. 19 sept 2020;396(10254):839-52.
60. Sheikh S, Migliorini D, Lang N. CAR T-Based Therapies in Lymphoma: A Review of Current Practice and Perspectives. *Biomedicines*. 12 août 2022;10(8):1960.
61. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol*. nov 2015;16(15):e555-67.
62. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC

- rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol.* déc 2018;5(12):e609-17.
63. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood.* 20 janv 2022;139(3):413-23.
 64. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood.* 11 févr 2021;137(6):743-50.
 65. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 11 juin 2016;387(10036):2402-11.
 66. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 14 nov 2013;369(20):1915-25.
 67. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1 avr 2006;106(7):1569-80.
 68. Woessmann W, Zimmermann M, Meinhardt A, Müller S, Hauch H, Knörr F, et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. *Blood.* 2 avr 2020;135(14):1124-32.
 69. Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, Carreras J, Arcese W, Cairo MS, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* févr 2013;19(2):173-9.
 70. Banchereau J, Rousset F. Human B Lymphocytes: Phenotype, Proliferation, and Differentiation. In: *Advances in Immunology* [Internet]. Elsevier; 1992 [cité 30 juill 2022]. p. 125-262. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065277608608767>
 71. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol.* sept 2007;44(16):3823-37.
 72. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1998;16(8):2825-33.
 73. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* oct 2017;34(10):2232-73.
 74. 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.* 24 janv 2002;346(4):235-42.
 75. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 6 sept 2018;379(10):934-47.

76. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2016;34(5):495-500.
77. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 1 janv 2011;377(9759):42-51.
78. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, Dawson KL, Hainsworth J, Flowers CR, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 13 août 2015;126(7):851-7.
79. Gleeson M, Hawkes EA, Peckitt C, Wotherspoon A, Attygalle A, Sharma B, et al. Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003-2013. *Leuk Lymphoma*. août 2017;58(8):1805-13.
80. Grillo-López AJ, Hedrick E, Rashford M, Benyunes M. Rituximab: Ongoing and future clinical development. *Semin Oncol*. févr 2002;29(1S2):105-12.
81. Li J, Zhi J, Wenger M, Valente N, Dmoszynska A, Robak T, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Pharmacol*. déc 2012;52(12):1918-26.
82. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. oct 2004;127(1):3-11.
83. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. janv 2014;21(1):18-26.
84. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. mai 2010;149(4):578-86.
85. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma*. janv 2003;44(1):77-83.
86. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhäuser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *OncoTargets Ther*. 2017;10:597-605.
87. Yu X, Liu L, Nie X, Li J, Zhang J, Zhao L, et al. The optimal single-dose regimen of rasburicase for management of tumour lysis syndrome in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. févr 2017;42(1):18-26.
88. Bose P, Dinnel J, Moore B, Skiver B. Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*. janv 2015;23.
89. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a

multicenter phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4207-13.

90. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and Safety of Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the Prevention and Treatment of Hyperuricemia During Induction Chemotherapy of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) Study. *J Clin Oncol*. 1 déc 2003;21(23):4402-6.
91. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2015;26(10):2155-61.
92. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 2000;18(8):1758-63.
93. McNeer JL, Nachman JB. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br J Haematol*. juin 2010;149(5):638-52.
94. Sharman JP, Biondo JML, Boyer M, Fischer K, Hallek M, Jiang D, et al. A review of the incidence of tumor lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax and debulking strategies. *EJHaem*. mai 2022;3(2):492-506.
95. Chamuleau MED. Chamuleau MED, Stenner F, Chitu D, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt lymphoma: first results of a multi-center randomized HOVON/SAKK trial. 9 juin 2022;
96. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2019;37(21):1790-9.
97. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*. févr 1993;94(2):133-9.
98. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 mars 2017;3(3):CD006945.
99. Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev Clin Immunol*. avr 2019;15(4):383-9.
100. Courville J, Nastoupil L, Kaila N, Kelton J, Zhang J, Alcasid A, et al. Factors Influencing Infusion-Related Reactions Following Dosing of Reference Rituximab and PF-05280586, a Rituximab Biosimilar. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. juill 2021;35(4):459-68.
101. Hayama T, Miura K, Uchiike A, Nakagawa M, Tsutsumi D, Sakagami M, et al. A clinical prediction model for infusion-related reactions to rituximab in patients with B cell lymphomas. *Int J Clin Pharm*. avr 2017;39(2):380-5.