

# Lymphomes

Joffre C. Allard, M.D.

Journée scientifique en oncologie

Rimouski – 26 octobre 2007

# Classification

- Transformation néoplasique de cellules lymphoïdes qu'on retrouve dans les tissus lymphatiques
- Deux types majeurs :
  - Hodgkin
  - Lymphomes non hodgkiniens :
    - Indolents : survie en années si non traité
    - Agressifs : survie en mois si non traité
    - Très agressifs : survie en semaines si non traité

# Staging

- Évaluation initiale :
  - Précision sous-type histologique
  - Extension et sites atteints (maladie localisée vs avancée; nodale ou extra nodale)
  - Statut de performance du patient

# Staging

- Ann Arbor : développé initialement pour LH; adapté pour LNH
- Stade I : une seule région lymphatique (stade I) ou un seul organe extra lymphatique (stade IE)
- Stade II : atteinte de 2 ou plusieurs régions lymphatiques du même côté du diaphragme (stade II) ou avec atteinte localisée d'un organe extra lymphatique (stade IIE)
- Stade III : atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme (stade III) ou avec atteinte d'un organe extra lymphatique (stade IIIE) ou de la rate (stade IIIS) ou des deux (stade IIIES)

# Staging

- Stade IV : présence d'atteinte diffuse et disséminée d'un ou de plusieurs organes extra lymphatiques (foie, moelle, poumons) avec ou sans atteinte ganglionnaire associée

# Staging

- Présence ou absence de symptômes systémiques notée avec chacun des stades :
  - A = asymptomatique
  - B = présence de fièvre, sudation ou perte de poids > 10 % de la masse corporelle

# Staging

- Estimation de la masse tumorale :
  - Bulky :  $> 10$  cm ou médiastin  $> 1/3$  thorax
- GELF :
  - Symptômes systémiques
  - $\geq 3$  ganglions  $> 3$  cm
  - 1 site gangl.  $> 7$  cm
  - Plaq  $< 100\ 000$  ou neutros  $< 1000$
  - Cellules lymphomateuses circulantes  $> 5000$
  - Splénomégalie marquée, symptômes de compression, épanchements pleuraux ou ascite

# Staging

- Index pronostiques :
  - IPI (LNH agressifs) :
    - Âge > 60
    - LDH > normal
    - ECOG  $\geq$  2
    - Ann Arbor stade III ou IV
    - Nombre de sites extra nodaux > 1
  - Score :
    - Risque faible : 0,1
    - Risque intermédiaire faible : 2
    - Risque intermédiaire haut : 3
    - Haut risque : 4, 5

# Staging

- IPI âge ajusté : on enlève âge et sites extra nodaux :
  - LR 0
  - LIR 1
  - HIR 2
  - HR 3

# Staging

- IPI pour les stades I et II :
  - Âge  $> 60$
  - LDH  $>$  normal
  - Stade II ou IIE
  - ECOG  $\geq 2$
- OS à 10 ans :
  - Score 0 : 90 %
  - Score 1 ou 2 : 56 %
  - Score 3 ou 4 : 48 %

# Staging

- Follicular lymphoma IPI (FLIPI) :
  - Âge > 60
  - Ann Arbor III ou IV
  - Hb < 120
  - Sites ganglionnaire atteints > 4
  - LDH > normal
- LR 0, 1 : OS 5 ans 91 % 10ans 71 %
- IR 2 : OS5 78 % OS10 51 %
- HR 3 et + : OS5 52 % OS10 36 %

# Staging

- FSC
- Bx os et asp. méd.
- Biochimie
- TACO
- Gallium
- TEP
- Ventriculo pré anthracyclines
- DLCO pré bléomycine

# Hodgkin

- Hodgkin :
  - Présence de cellules de Reed Sternberg avec un arrière plan cellulaire réactif
  - Survient dans un ganglion et se répand de proche en proche
  - Distribution âge bimodal : pic à 20-30 ans et un second pic après 50

# Hodgkin

- Symptômes systémiques :
  - Fièvre
  - Prurit
  - Malaise abdominal (maladie rétropéritonéale)
  - Cholestase
  - Douleur aux sites atteints induite par l'alcool

# Hodgkin

Stade	Bulk	Traitement
IA, IB, IIA	Low	ABVD x 2-4 cycles suivis de RT
IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB		ABVD x 6-8 cycles

# Hodgkin

- Suivi durant traitement :
  - FSC
  - Biochimie
  - Surveillance de signes d'insuffisance cardiaque (anthracyclines) et fibrose pulmonaire (bléomycine)

# Lymphome non hodgkinien (LNH)

- Lymphomes indolents :
  - Lymphome folliculaire grade I et II
  - Lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes
  - Lymphome du manteau
  - Lymphome de la zone marginale

# LNH

- Lymphomes agressifs :
  - Lymphome folliculaire grade III
  - Lymphome diffus à grandes cellules
  - Lymphome à cellule T périphérique
  - Lymphome anaplasique à grandes cellules

# LNH

- Lymphomes très agressifs :
  - Lymphome/leucémie à cell. T de l'adulte
  - Lymphome/leucémie lymphoblastique
  - Lymphome de Burkitt

# LNH agressifs

- Dx histologique
- Bilan d'extension
- Ventriculographie pré anthracyclines

# LNH agressifs

- Maladie précoce :
  - Stade I ou II ou localisée (Stade IE)
  - Étaient traités avec radiothérapie seule
  - Démonstration que traitement combiné est plus efficace quant au RR, durée réponse et survie
  - Ajout de Rituxan
  - R-CHOP x 2 à 4 cycles et RT

# LNH agressifs

- Rituxan : anti CD20, marqueur des lymphocytes B
- Réactions allergiques ↑ si présence de cellules lymphomateuses en circulation
- Peut se donner en perfusion accélérée si pt a bien toléré le premier cycle

# LNH agressifs

- Si facteurs de mauvais pronostic
- Si stade II Bulky : 6-8 cycles chimio
- Si RT peut donner beaucoup de morbidité (atteinte de l'oropharynx ou du bassin), maximiser la chimio pour pouvoir donner une dose de RT plus tolérable

# LNH agressifs

- Maladie avancée
- Chimio qui demeure le standard de traitement
- Dans les années 1980, protocoles plus agressifs :
  - M-BACOD ou m-BACOD
  - ProMACE-CytaBOM
  - MACOP-B

# LNH agressifs

- RR meilleur
- OS pas meilleur car ↑ toxicité
- Ajout du Rituxan :
  - Meilleur OS, EFS
  - Toxicité grade 3 et 4 similaire CHOP vs R-CHOP

# LNH agressifs

- Pas de bénéfice au traitement de maintien avec Rituxan chez les patients qui ont reçu du Rituxan avec CHOP
- 6-8 cycles R-CHOP : standard
- RC + 2 cycles de consolidation

# LNH agressifs

- Si lymphome réfractaire ou rechute :
  - Si pt éligible à auto GMO :
    - R-ICE, mobilisation des cellules souches et auto GMO
    - Visée curative
  - Si non éligible :
    - Chimio de rescue ou soins de confort
    - Visée palliative

# LNH agressifs

- Support des facteurs de croissance :
  - Si neutropénie sévère ou fébrile ou si retard de traitement
  - D'emblée :
    - Pts âgés
    - Atteinte médullaire
    - Protocoles plus agressifs (réfractaire/rechute)

# LNH indolents

- Évoluent lentement
- Pas de cure avec les traitements conventionnels sauf maladie localisée
- 11 entités distinctes : origine B, T ou NK
- Sous-type le plus commun : folliculaire

# LNH indolents

- Dx histologique
- Étendue de la maladie
- ECOG

# LNH indolents

- 1<sup>re</sup> question : traiter ou ne pas traiter
- Généralement longue survie
- Traitement  $\neq$  prolongation de la survie
- But du traitement = palliation de symptômes

# LNH indolents

- Pallier les symptômes :
  - Symptômes locaux dus à la maladie ganglionnaire progressive ou Bulky
  - Atteinte de la fonction d'un organe due à la progression de la maladie ou à une atteinte Bulky
  - Présence de symptômes B
  - Présence de maladie extra nodale symptomatique (e.g. épanchements pleuraux)
  - Cytopénies dues à l'infiltration médullaire, AHAI ou hypersplénisme
  - Désir du patient

# LNH indolents

- Maladie localisée
  - < 10 %
  - RT :
    - OS et DFS

	OS	DFS
10 ans	64 %	44 %
15 ans	44 %	40 %
20 ans	37 %	35 %

# LNH indolents

- Maladie avancée :
  - Observation
  - Chimiothérapie :
    - Agents alkylants : Leukéran ou Ptx
    - CVP ou R-CVP
  - Chimiothérapies agressives :
    - Vs CVP ou alkylants
      - Pas d'avantage OS ou RFS

# LNH indolents

- Traitements combinés : CT + RT
  - Pas d'avantage OS ou RFS
  - ↑ toxicité (SMD et leucémies aiguës)
- Interféron :
  - en entretien ↑ DFS mais OS idem
  - Rituxan l'a déclassé
- Fludarabine : OS et RR idem, mais ↑ DFS vs CVP

# LNH indolents

- Fludara en combinaison :
  - Fludara + procytox
  - Fludara + novantrone  $\pm$  dexaméthasone
    - Bons RR dans études de phase II
    - Études de phase III en cours
  - Rituxan en agent simple
    - Q 1 sem x 4
    - Maladie en rechute : ORR 40 %

# LNH indolents

- Rituxan en entretien :
  - En première ligne ↑ DFS, mais OS idem
  - En deuxième ligne ↑ OS après R-CHOP

# LNH indolents

- Radio immunoconjuguée
  - Bexxar et Zevalin
  - Anti CD20 conjugué avec Yttrium-90 (Zevalin) ou Iodine-131 (bexxar)
  - Efficacité pour les LNH indolents réfractaires ou en rechute

# Conclusion

- Lymphomes testiculaires, cérébraux, système digestif
- Prophylaxie SNC
- Lymphomes très agressifs
- Allogreffe de moelle

# Conclusion

- Lymphomes : groupe de maladies très variés quant à leur pronostic, leur évolution, leur réponse au traitement
- Rare cancer dont on peut guérir d'une maladie avancée
- Lymphomes indolents : défi de traiter un « cancer chronique »