

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
 - ≥ 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 ≥ 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^{re} 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 »