

Les Lymphomes: les bases

Harold J. Olney, MD CM, FRCP(C)

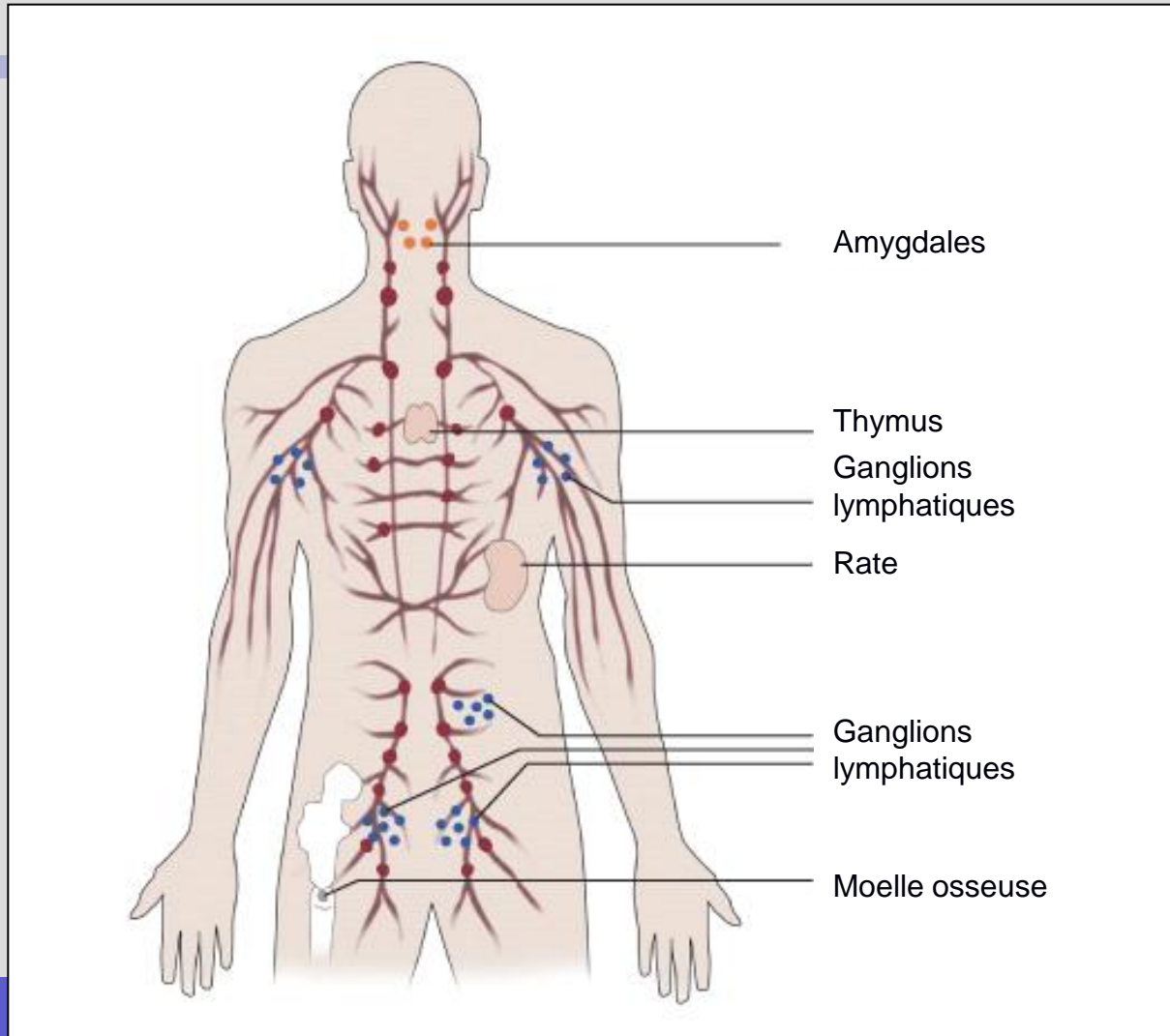
Montréal, novembre 2012

Les lymphomes non- Hodgkiniens

Les lymphomes

- Groupe de cancers qui origine du système lymphatique (la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques ou les organes lymphoïdes)
 - un réseau de canaux (vaisseaux lymphatiques) suivant les vaisseaux sanguins
 - des glandes en forme de haricot (ganglions lymphatiques)
 - Ce système se vide ultimement dans les vaisseaux sanguins
- Vaisseaux lymphatiques transportent:
 - un liquide clair (lymphe)
 - des lymphocytes qui combattent les infections

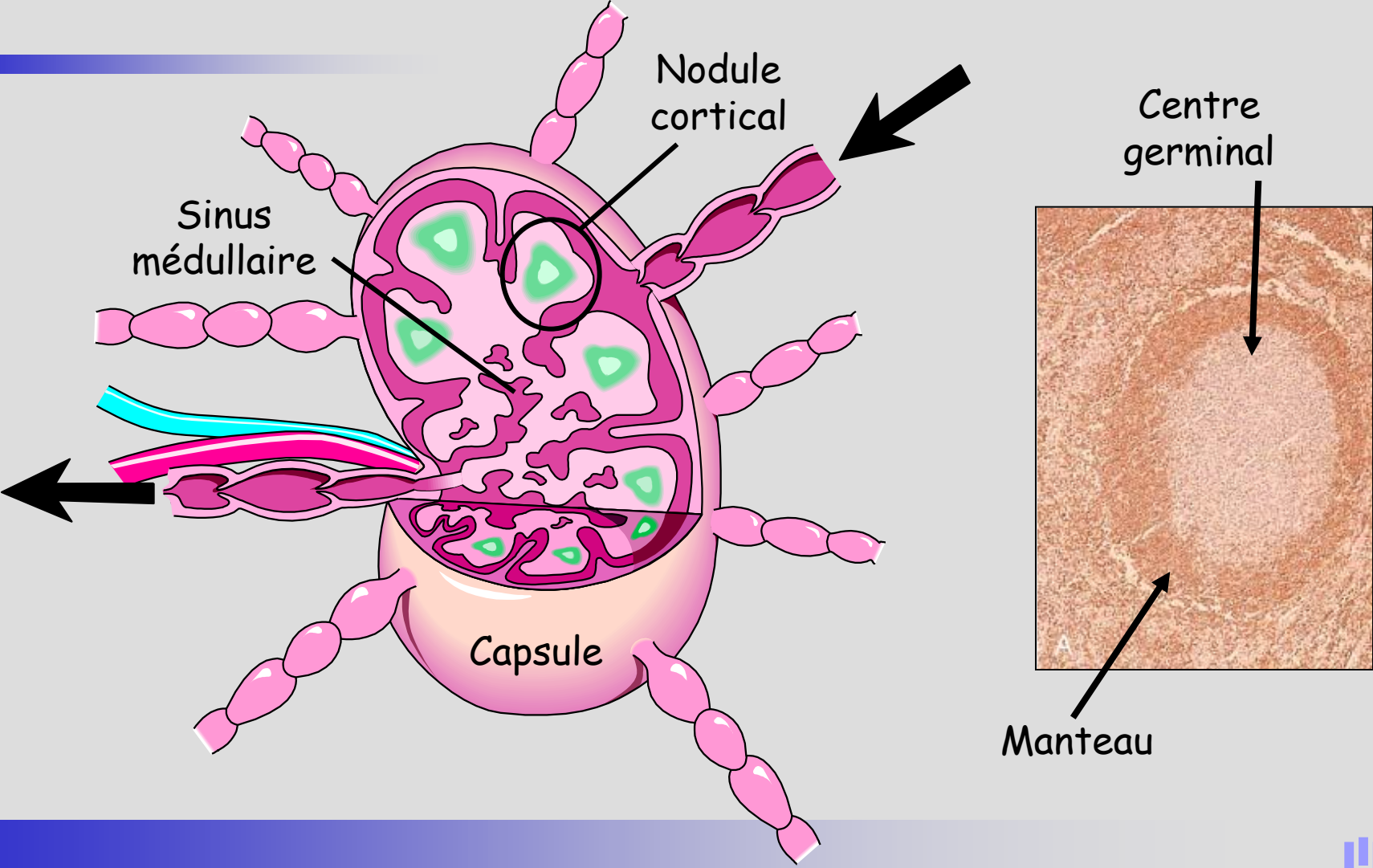
Le système lymphatique



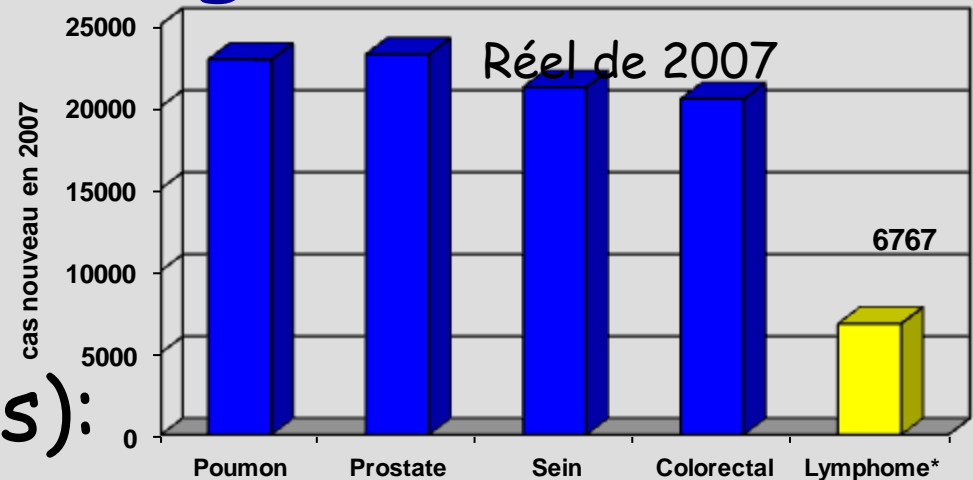
Les lymphomes

- Groupe de cancers qui origine du système lymphatique (la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques ou les organes lymphoïdes)
 - un réseau de canaux (vaisseaux lymphatiques) suivant les vaisseaux sanguins
 - des glandes en forme de haricot (ganglions lymphatiques)
 - Ce système se vide ultimement dans les vaisseaux sanguins
- Vaisseaux lymphatiques transportent:
 - un liquide clair (lymphe)
 - des lymphocytes qui combattent les infections

Anatomie du ganglion



Lymphome Non Hodgkin au Canada



- 5^e néo plus commun
- En 2012 (estimations):
 - ~ 7 800 nouveaux cas (Cf. ~ 186 400 total)
 - ~ 2 800 décès (Cf. ~75 700 total)
 - Légère prédisposition masculine (55% des cas)
- Incidence augmente 0.8%/an chez
mais stable chez depuis 1998

Causes de LNH

- Pour la majorité, aucune connue et aucun facteur de risque
- Prédisposition notée avec:
 - maladie congénitale du système immunitaire;
 - immunosuppression (e.g. VIH, post greffe);
 - maladie auto-immune;
 - traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie;
 - exposition à certains pesticides;
 - altération des lymphocytes par infection

Les types de lymphome

- Une cinquantaine de maladie (OMS) dont 2 types majeurs:
 - lymphome non hodgkinien
 - environ 85 % de tous les cas
 - Sous classifié en lymphocytes B & T (85 et 15%)
 - lymphome de Hodgkin
 - 15 % des cas.
- Les 2 types ont une apparence distincte mais surtout une évolution différente

Lymphoma: Classification OMS

B cell neoplasms

Precursor lymphoid neoplasms

- B lymphoblastic leukemia/lymphoma NOS
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

Mature B-cell neoplasms

- Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
- B-cell prolymphocytic leukemia
- Splenic marginal zone lymphoma
- Lymphoplasmacytic lymphoma
- Plasma cell neoplasms
- Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue
- Nodal marginal zone lymphoma
- Follicular lymphoma
- Primary cutaneous follicle centre lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma
- DLBCL associated with chronic inflammation
- Lymphomatoid granulomatosis
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- ALK positive large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Large B-cell lymphoma arising in HHV8-assoc. multicentric Castelman disease
- Primary effusion lymphoma
- Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate

T-cell and NK-cell neoplasms

Precursor lymphoid neoplasms

- T lymphoblastic leukemia/lymphoma

Mature T and NK-cell neoplasms

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
- Aggressive NK cell leukemia
- Epstein-Barr virus positive T-cell lymphoprolif. diseases of childhood
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Extranodal NK/T lymphoma, nasal type
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoproliferative disorders
- Mycosis fungoides
- Sézary syndrome
- Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes
- Peripheral T-cell lymphoma, NOS
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative

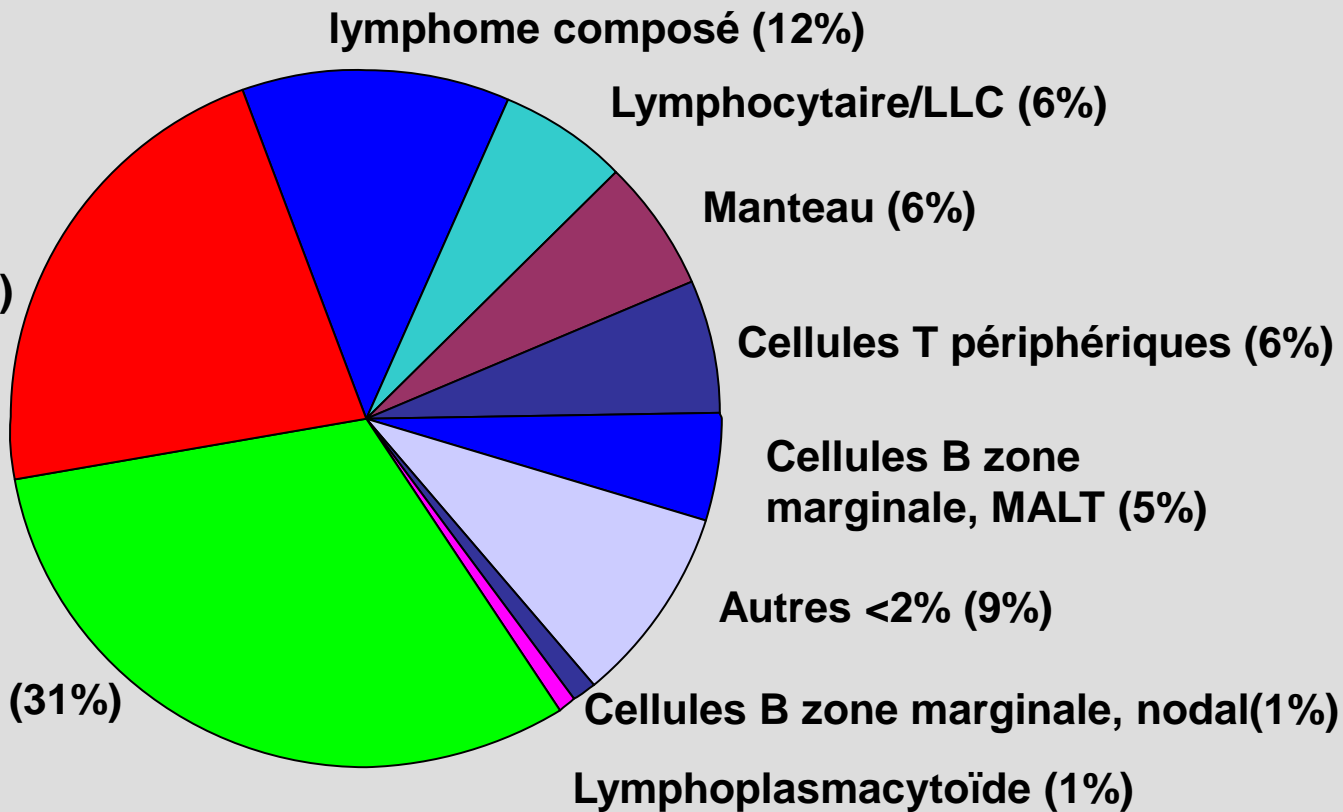
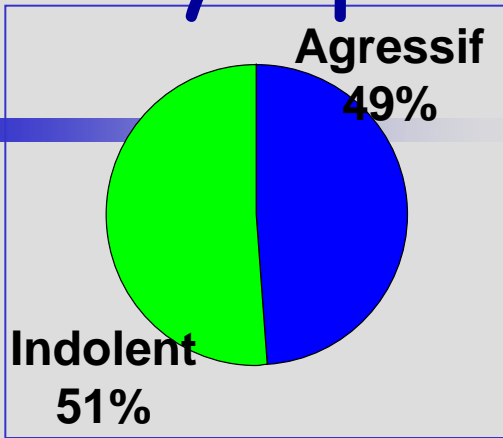
Hodgkin lymphoma

- Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
- Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
- Mixed cellularity classical Hodgkin Lymphoma
- Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
- Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Classification simplifiée

- Lymphome non-Hodgkinien
 - Indolent
 - Agressif
 - Spécial
- Lymphome Hodgkinien

Lymphome non Hodgkin adulte



L'importance de la classification

- Il y a plus d'un traitement pour chaque lymphome
- Le sous-type de lymphome dicte l'approche thérapeutique
- Le traitement est adapté pour chaque patient
- Les statistiques sont utiles pour prédire le résultat moyen d'un groupe
- Impossible de prédire le résultat pour un individu avec précision

Sous-type agressif

- Diffus à grandes cellules B
- Périphérique à cellules T
- Anaplasique à grandes cellules
- Médiastinale à cellules B

Sous-type indolent

- Folliculaire
- Petites cellules lymphocytaires/leucémie lymphoïde chronique
- MALT (tumeur lymphoïde associée à la muqueuse)
- Zone marginale
- Lymphoplasmacytoïde (Waldenström)

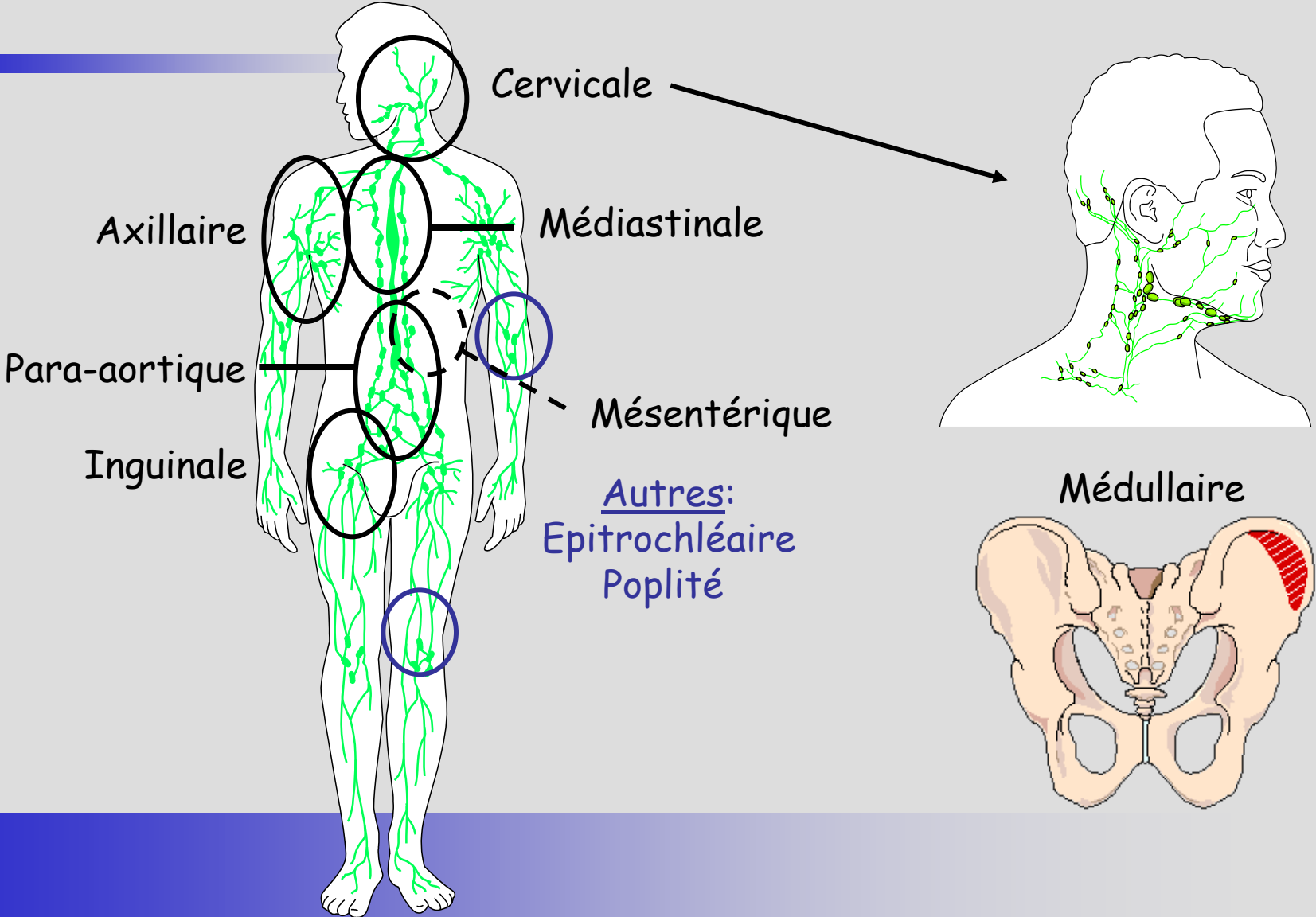
Spécial

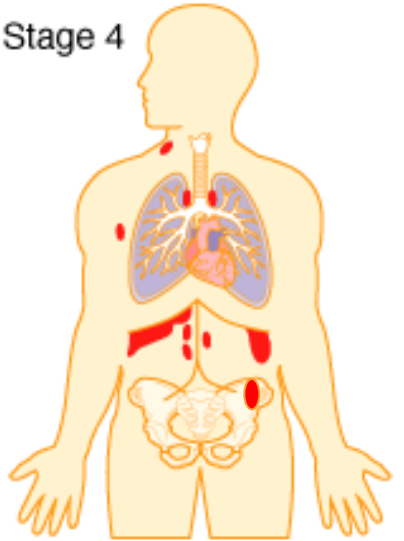
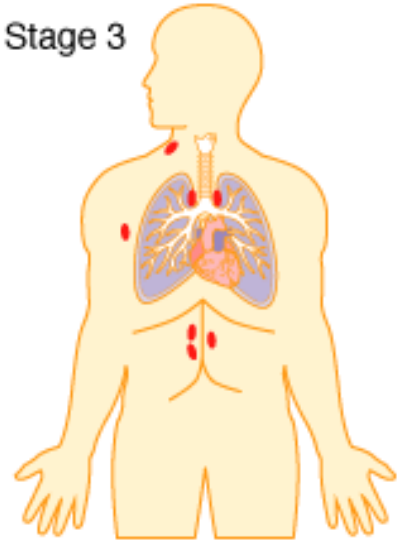
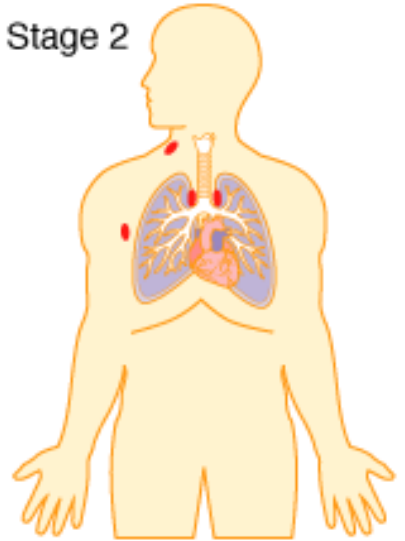
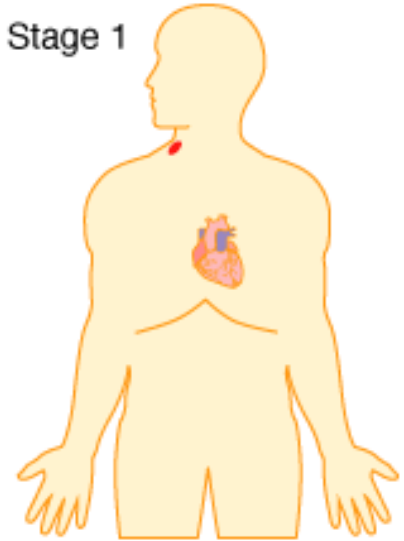
- Lymphome du manteau
- Lymphome Burkitt
- Lymphome lymphoblastique
- Lymphomes du système nerveux central et de la peau
- Lymphome associé au VIH
- Sous-types de lymphome à cellules T

Détermination du stade de la maladie

- Investigation diagnostique complète visant à déterminer :
 - l'étendue de la maladie
 - le volume de la masse tumorale
 - les complications potentielles
 - le type de traitement requis

Régions ganglionnaires





● = Site of lymphoma

Précision de stade

Désignation	Caractérisation
A:	pas de symptôme constitutionnel
B:	avec symptômes constitutionnels
X:	Bulky (volumineux)
S:	avec envahissement de la rate

Lymphomes indolents

Évolution naturelle

- Croissance lente,
- Symptômes sont longs à développer
- Répondent très bien au traitement
- La majorité ont rechuté suivant traitement, durée de rémission diminue avec chaque ligne de traitement et peut finir par être résistante aux traitements
- La majorité des lymphomes indolents sont des lymphomes folliculaires qui évoluent lentement, souvent déjà disséminés au moment du diagnostic

Évolution naturelle (suite)

- Dans le cas des lymphomes indolents :
 - La maladie croît et décroît à ses débuts
 - Les patients peuvent rester asymptomatiques sans traitement pendant de nombreuses années
 - La maladie est sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie au début, mais récidive généralement
 - La survie médiane est d'environ 10 ans

Lymphomes agressifs

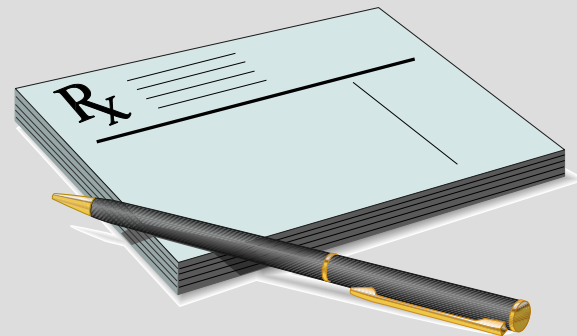
Évolution naturelle

- Dans le cas des lymphomes agressifs :
 - Les lymphomes agressifs de grade intermédiaire se développent plus rapidement que d'autres sous-types
 - Ils exigent un traitement immédiat
 - Patients peut-être plus jeunes
 - Patients généralement symptomatiques au moment du diagnostic
 - Guérison chez 30 à 60 % des patients

Lymphome Hodgkinien

- Progression de la maladie plus ordonnée
 - Atteinte suit généralement la trajectoire lymphatique
- Un des succès de la médecine
- Traitement très efficace et tendance à réduire l'intensité des traitements (↓ toxicité)
 - Nécessite bilan très précis pour ne pas sous-traiter
 - Comprend même bilan d'extension

Les Traitements



Choix du Traitement

Basé sur:

Sous-type de lymphome
Etendu de la maladie
Etat santé du patient
Désirs du patient

Définir un objectif de traitement

Traitement curatif
Amélioration de la survie
Traitement symptomatique (palliation)

Choix du Traitement

- Le traitement est individualisé.
- Différentes alternatives de traitement sont souvent disponibles.
- Importance de l'interaction entre le patient et l'équipe traitante.

« Docteur, quelles sont mes chances de guérir?? »

**Les statistiques ne permettent pas
de prédire le devenir de chacun.**

**Elles donnent simplement
un ordre de grandeur général**

Pronostic: FLIPI

Critères	Facteurs péjoratifs
Age	> 60 ans
LDH	Elevé
Hémoglobine	≤ 120 g/L
Stade	III ou IV
# de sites ganglionnaires	≥ 5

Catégories à risque	# de facteurs	Survie @ 5 ans (%)	Survie @ 10 ans (%)
Bon	0-1	90,6	70,7
Intermédiaire	2	77,6	50,9
Mauvais	≥ 3	52,5	35,5

Pronostic: index pronostic international (IPI)

Critères	Facteurs péjoratifs
Age	> 60 ans
LDH	Elevé
Performance (ECOG)	≥ 2
Stade	III ou IV
Foyer extra-ganglionnaire	≥ 2

Catégories de risque	Survie @ 5 ans (%) (tout age)	Survie @ 5 ans (%) (< 60 ans)
Faible	73	83
Faible-intermédiaire	51	69
Intermédiaire-Élevé	43	46
Élevé	26	32

Pronostic de lymphome d'Hodgkin

- Facteurs de mauvais pronostic :
 - ≥ 45 ans
 - Sexe masculin
 - stade IV
 - albumine < 40
 - Hémoglobine < 105
 - GB $\geq 15,000$
 - Ly < 600

Score final	Résultats à 5 ans (%)	
	Survie sans progression	Survie globale
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
<u>≥ 5</u>	42	56

Participer à un protocole de recherche clinique

- Plusieurs protocoles de recherche sont disponibles dans certains centres hospitaliers.
- 2 types de protocole:
 - 1) Traitement standard vs expérimental
 - 2) Nouveau médicament
- Aucune obligation de participation. Consentement du patient.



Pourquoi participer?????

Avantages: Accessibilité à de nouveaux traitements
Autres alternatives de traitement
Infirmières de recherche

Désavantages: Moins de flexibilité
Peut demander plus de visites à l'hôpital

Avancement de la science

Radiothérapie

- Plus ancien traitement du lymphome.
- Radiothérapie n'égal pas nucléaire.
- **Mécanisme d'action:** administration d'une énergie en rayon (radioactivité) sur une zone très précise entraînant la mort du tissu sous-jacent.
- Traitement local

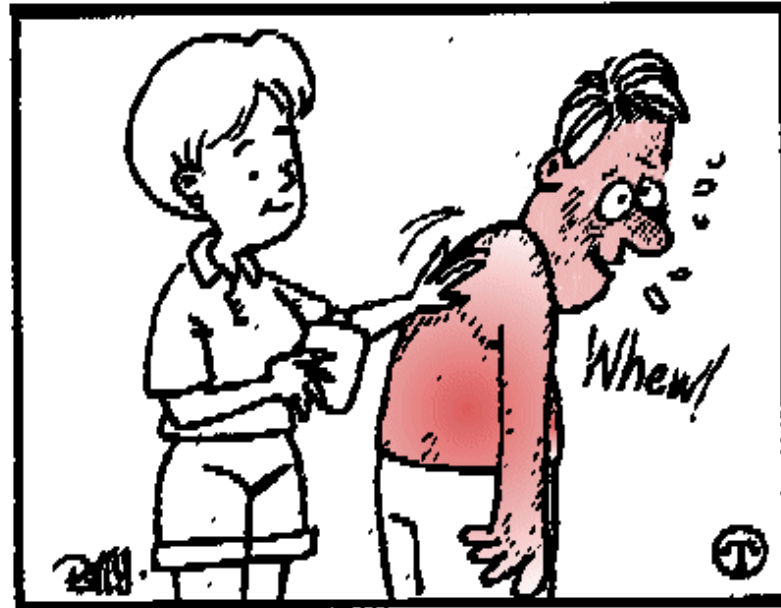


Radiothérapie

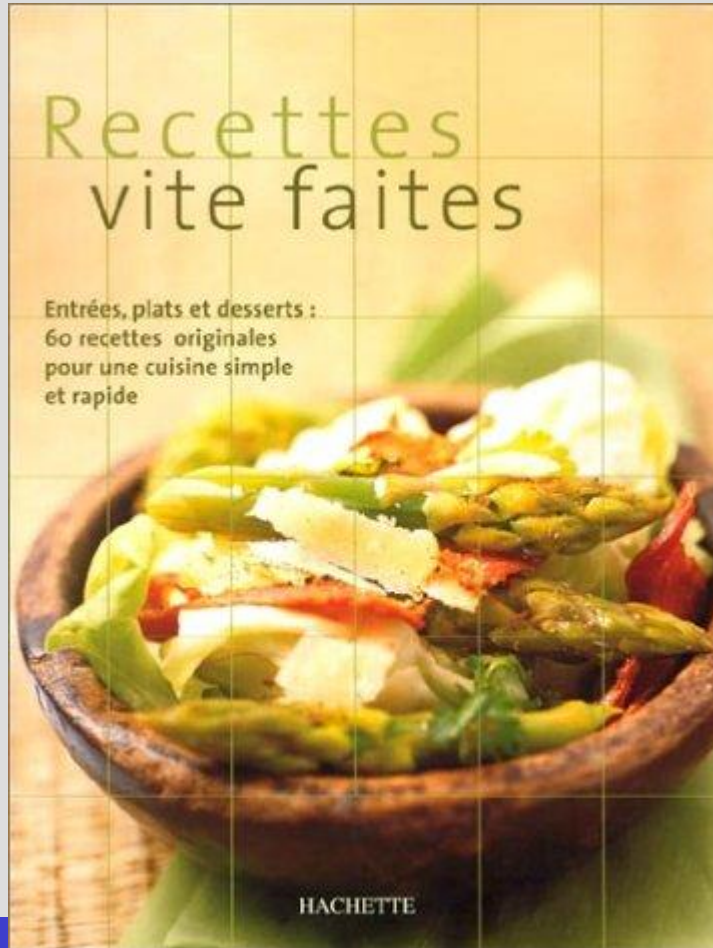
- Les lymphomes sont des maladies très sensibles à la radiothérapie.
- **Indication:** Contrôle de la maladie à un endroit très précis. Peut être utilisée seule ou après une chimiothérapie.

Radiothérapie

- **Toxicités:** Dermite (cf. Coup de soleil)
Potentiellement dangereux pour les organes dans la zone traitée.

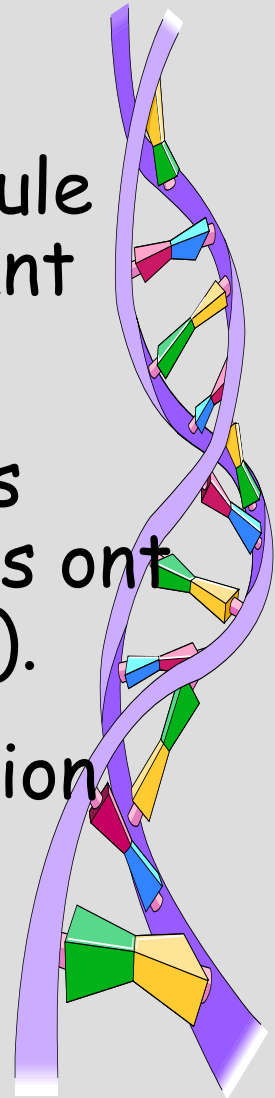


Chimiothérapie



Chimiothérapie

- **Mécanisme d'action:** Brise ADN de la cellule ou nuit à son mouvement normal entraînant ainsi sa mort.
- Agit partout dans le corps, sur les bonnes cellules et les cellules malades (les bonnes ont la capacité de réparer certain dommages).
- Plusieurs agents disponibles. Administration intra-veineuse et par la bouche.
- Chaque agent peut être utilisé seul ou en combinaison





Chimiothérapie: Effets secondaires

- Nausées et vomissements
- Perte de cheveux
- Fatigue
- Infections
- Toxicité à différents organes

Toxicités sont spécifiques à chacun
des agents utilisés

Chimiothérapies fréquemment utilisées

R-CHOP: LNH agressif
Fréquence: 3 semaines
Cycle: 3 à 8 radiothérapie

R-COP: LNH indolent
Fréquence: 3 semaines
cycle: 6-8

ABVD: Hodgkin
Fréquence: 2 semaines
cycle: 4-16 ± radiothérapie

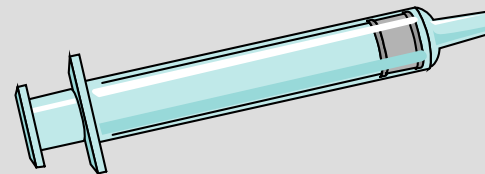
Questions fréquentes

Chimiothérapie et...

- Alcool ?
- Sexe ?
- Mes cheveux?
- Exercice ?
- Travail?

Un EXTRA avec ça?

- Traitement de support:
 - Éviter la neutropénie
 - Un facteur de croissance (hormone)
 - Traiter l'anémie
 - Erythropoïétine vs transfusion

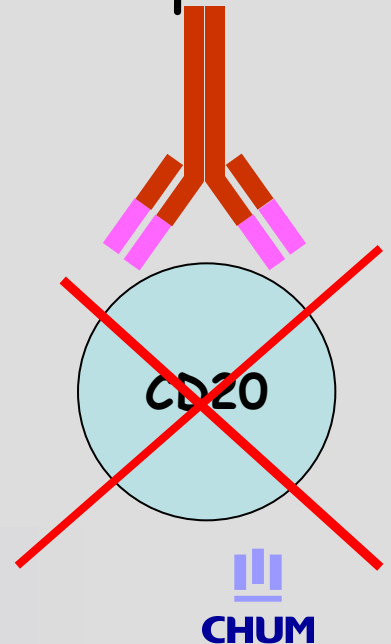


Immunothérapie

- Nouvelle forme de traitement.
- Administration d'un anticorps reconnaissant certaines cellules du corps.
- **Thérapie intelligente:**
s'attaque principalement aux cellules malades mais non aux autres cellules du corps.

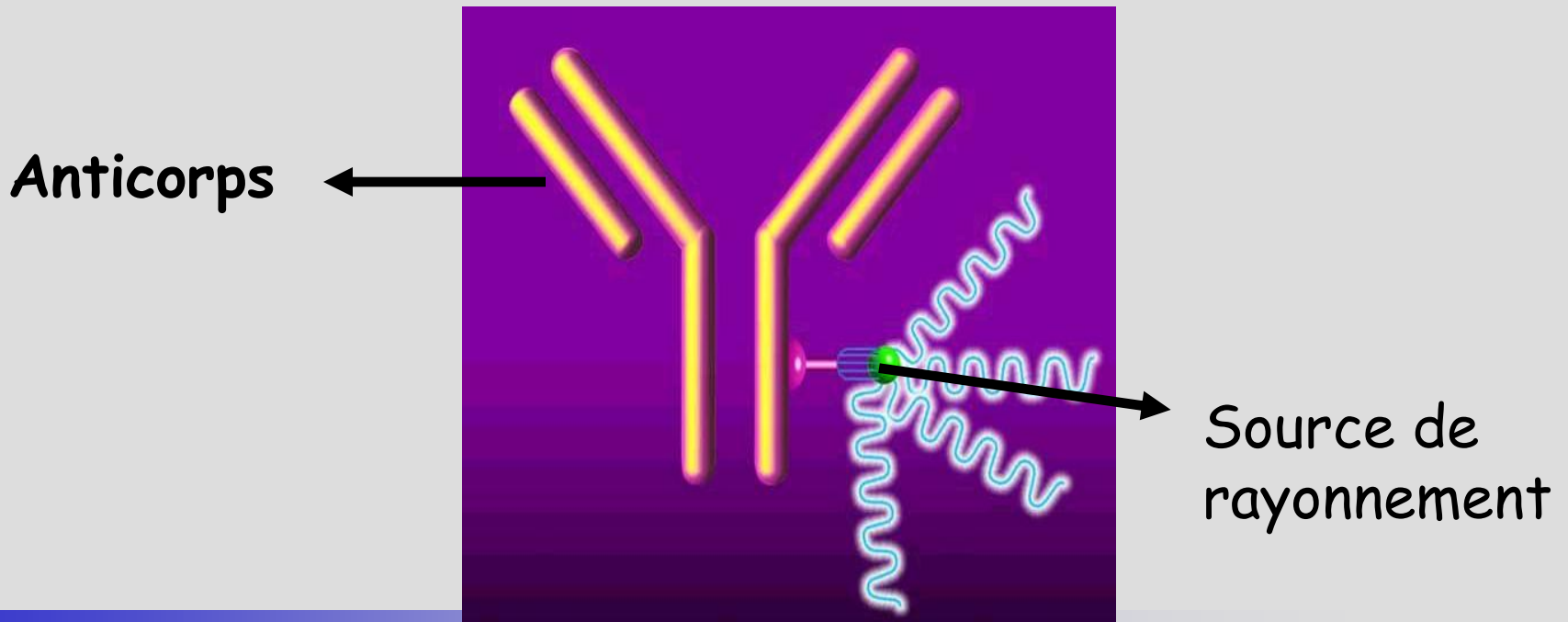
Immunothérapie

- Environ 85% des LNH B sont le CD20+
- Rituximab: Anticorps contre le CD 20.
Traitement intraveineux, pouvant être utilisé seul ou en combinaison avec la chimiothérapie.
Ex: R-CHOP, R-COP.
- Indications: Lymphome B CD20+
- Toxicité: Réaction allergique
Baisse de globules blancs



Radio-immunothérapie

- Combinaison de la radiothérapie et de l'immunothérapie

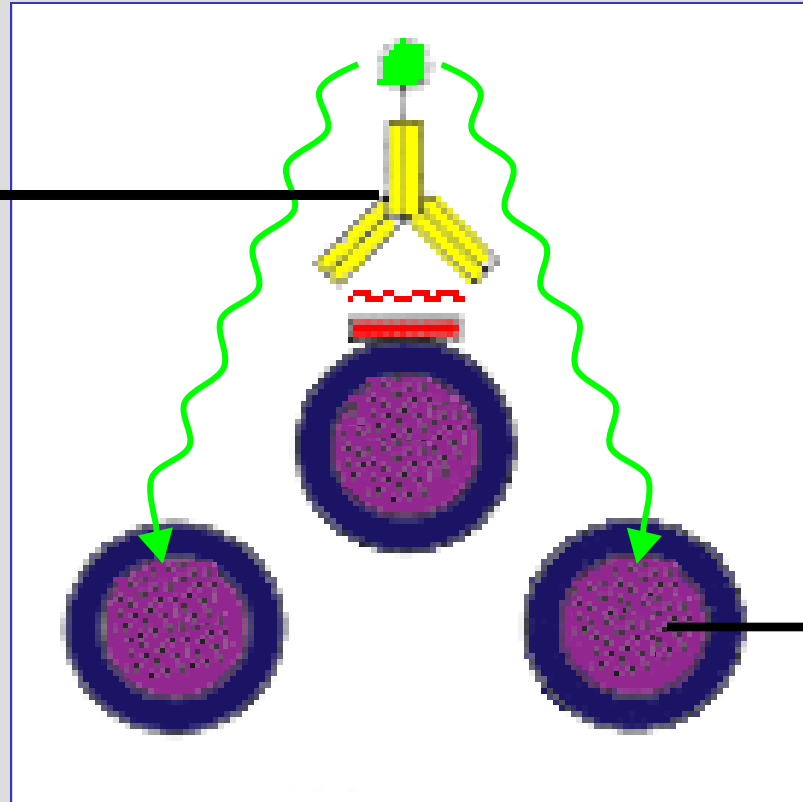


Radio-immunothérapie

- **Thérapie intelligente**, s'attaquant principalement aux cellules malades.
- L'anticorps détruit la cellule malade et sert de transporteur pour la radioactivité.
- Permet l'administration de radiothérapie a tout le corps et potentiellement à dose plus élevée.

Mécanisme d'action

**Anticorps
radiomarqué**



**Cellule de
lymphome**

Radio-immunothérapie

- 2 agents disponibles: Bexxar et Zévalin
- **Indications:** LNH indolents et lymphome transformé.
- **Toxicité:** Réaction allergique
Baisse des composés sanguins

Grefe de cellules souches (moelle)

Autogrefe
Vs
Allogrefe

Autogreffe:

- **Greffon:** composé de ses propres cellules.
- **Mécanisme d'action:** Chimiothérapie haute dose
- **Effets secondaires:** Aplasie prolongée
Infection/saignement
- **Indications:** LNH agressif ou Hodgkin récidivant
LNH indolent
Myélome Multiple

Allogreffe

- **Greffon:** cellules d'un autre individu
- **Mécanismes d'action:** Chimiothérapie haute dose
Réaction immunitaire
- **Effets secondaires:** aplasie prolongée
infection/saignement
maladie du greffon
- **Indications:** Maladie réfractaire
Cas très sélectionné

Nouveautés en traitement

- Nouvel anticorps
 - Anti CD-20, anti - CD30
- Immunomodulateur
 - Lenalidomide
- Inhibiteur de protéosome
- Inhibiteur de kinase de Bruton

Conclusions

- Les lymphomes sont des pathologies potentiellement curables.
- Plusieurs bons traitements sont disponibles.
- Traitements doivent être individualisés.
- S'informer

**SVP
NE PAS HÉSITER À POSER
DES QUESTIONS
À VOTRE MÉDECIN,
VOTRE INFIRMIÈRE OU
VOTRE PHARMACIEN**

Merci de votre attention

Questions?