



LYMPHOME
CANADA

LYMPHOMA
CANADA



Lymphome folliculaire : ce qui est bon à connaître

Dr Stéphane Doucet
CHUM
21 mai 2019

Plan

- Le diagnostic
- L'approche de l'observation vigilante
- Les traitements de première intention
- Les traitements lors de la rechute
- La recherche
- Vos questions



Plan

- **Le diagnostic**
- L'approche de l'observation vigilante
- Les traitements de première intention
- Les traitements lors de la rechute
- La recherche
- Vos questions



Lymphome

=

Tumeur de l'organe
lymphoïde

=

Tumeur du lymphocyte



LYMPHOMA
CANADA | LYMPHOME
CANADA



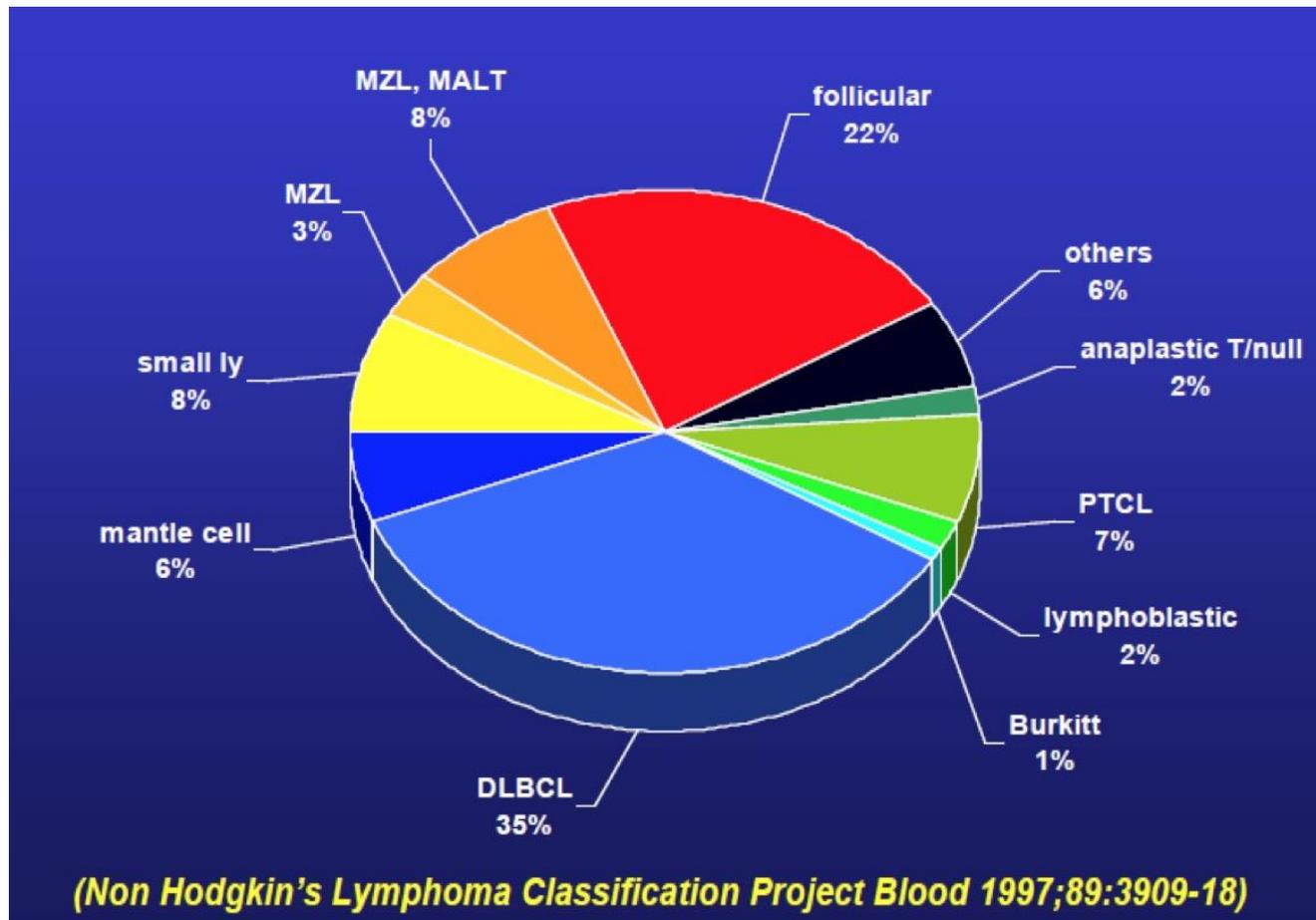
lymphoma.ca · lymphome.ca

Lymphocytes

- Les **cellules B** se développent dans la moelle osseuse.
 - Forment des anticorps contre les corps étrangers.
 - 90 % de tous les lymphomes.
- Les **cellules T** arrivent à maturité dans le thymus.
 - Jouent le rôle de « chef d'orchestre » de la réponse immunitaire.
 - 10 % des lymphomes.
- Les **cellules NK** dites « tueuses naturelles ».
 - Détruisent les virus et les cancers en les attaquant directement.
 - Ces lymphomes sont très rares.



2^e lymphome le plus fréquent



Le plus fréquent des lymphomes indolents

Incidence
(pour 100 000)

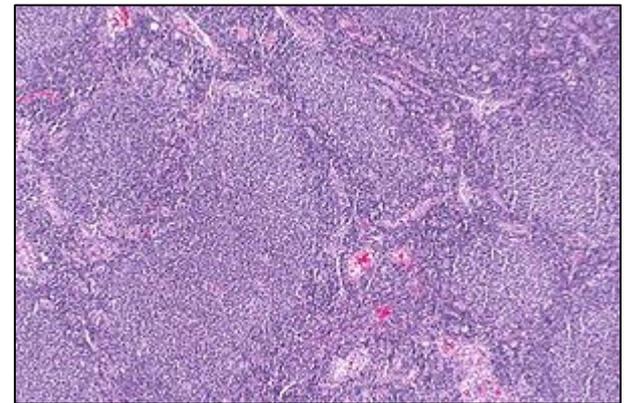
- | | |
|------------------------------------|-----|
| • Folliculaire | 3,4 |
| • Zone marginale ou MALT | 1,8 |
| • Mycoses fongoïdes | 0,4 |
| • Macroglobulinémie de Waldenstrom | 0,3 |
| • Leucémie à tricholeucocytes | 0,3 |
| • Cutané primaire | 0,1 |

SEER Database Incidence 2011-12



Lymphome folliculaire

- Affecte habituellement les personnes d'âge moyen et les adultes plus âgés:
 - Age médian au diagnostic: 60 ans.
- Les follicules anormaux sont à l'origine du nom de la maladie.
- Cause peu de symptômes au stade précoce.
- Répond habituellement bien aux traitements, mais peut réapparaître.
- Peut se transformer en lymphome agressif.



Présentation clinique: «indolent»

- Patient souvent peu ou pas symptomatique
- Adénopathies non douloureuses évoluant sur plusieurs mois ou années
- Adénopathies dont la taille peut varier avec le temps
- Majorité des patients n'ont pas d'anomalies aux prises de sang
- Symptômes B: perte poids, fièvre inexpliquée ou sueurs nocturnes
 - Environ 20% des patients

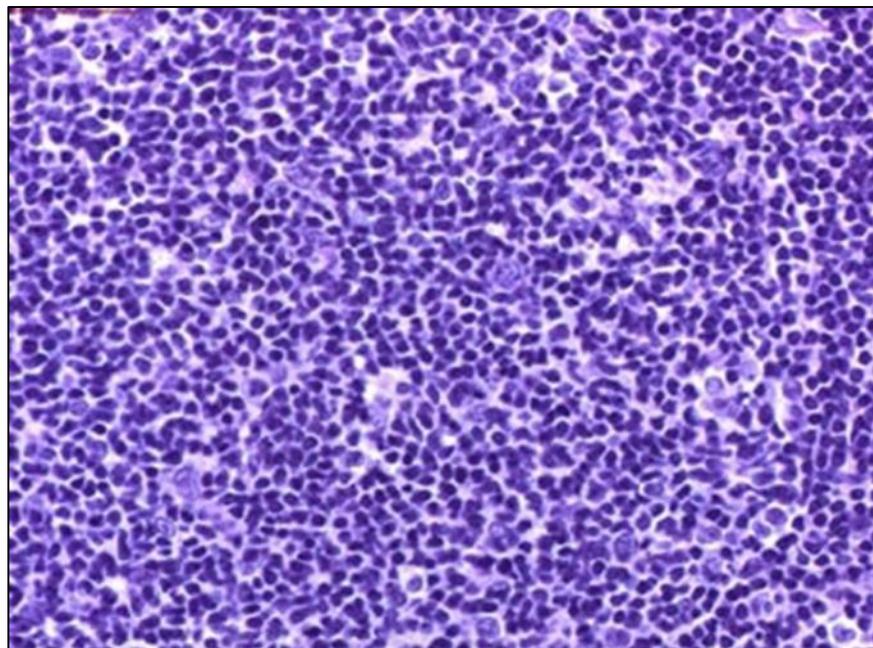
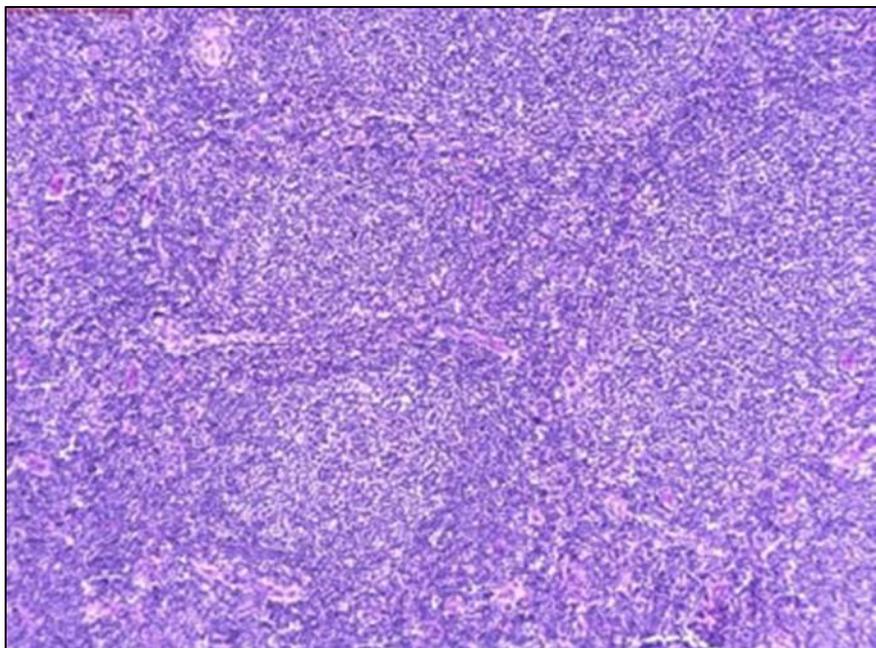


Les tests habituellement faits au diagnostic

- Biopsie
 - Biopsie au trocart
 - Biopsie d'excision chirurgie
- Examen physique complet
 - Ganglions, foie, rate
- Laboratoire
 - Formule sanguine
 - LDH pour prolifération
 - Bilan hépatique, rein, etc
- Biopsie/ Aspiration de moelle osseuse
- Imagerie
 - Scan
 - TEP Scan
 - Echographie



Biopsies



LYMPHOMA
CANADA | LYMPHOME
CANADA



lymphoma.ca · lymphome.ca

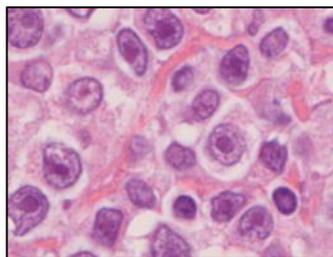
L'importance de la pathologie

- Biopsie est essentielle au diagnostic
- Certains critères de diagnostic sont très spécifiques et peuvent conduire à des choix thérapeutiques particuliers.
- Par exemple :
 - CD20 positif par immunohistochimie : recours au rituximab.
- Peut fournir des renseignements utiles au pronostic.

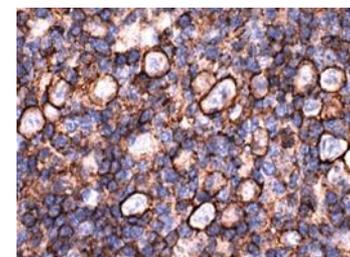


Pathologie et analyse moléculaire

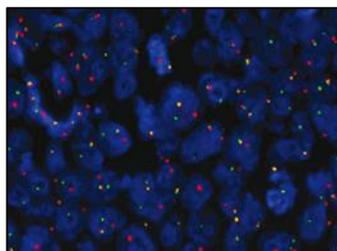
- Morphologie



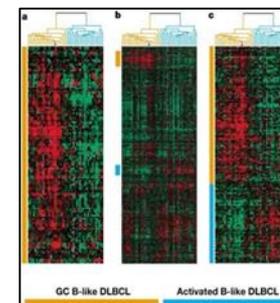
- Immunohistochimie



- Cytogénétique



- Profilage d'expression génétique



Stadification

Trouver les endroits qui sont atteints par le lymphome

On utilise les systèmes de stadification pour établir :

- l'étendue de la maladie
- le volume de la masse tumorale
- le risque de complications
- le type de traitement



Systeme de stadification d'Ann Arbor

Stade I

Stade II

Stade III

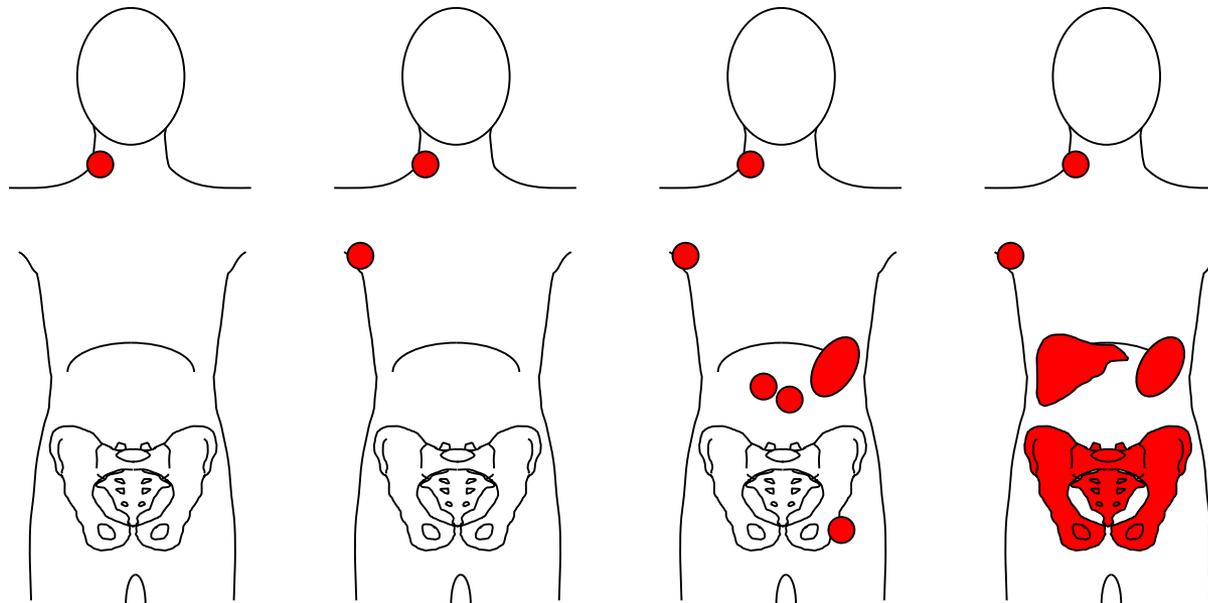
Stade IV

A – Absence de tout symptôme
« B »

B – Fièvre inexplicquée, sueurs abondantes ou perte de poids

Masse volumineuse > 10 cm lors d'un examen d'imagerie

E – Atteinte extraganglionnaire



Index pronostic international des lymphomes folliculaires - FLIPI

Paramètres	Facteurs défavorables
<ul style="list-style-type: none">• Age• Stade• LDH• Hémoglobine• Nombre de sites ganglionnaires	<ul style="list-style-type: none">≥ 60 ans≥ III> Normale< 120 g/l≥ 4
Groupes de risque	Nombre de facteurs défavorables
<ul style="list-style-type: none">• Faible• Intermédiaire• Elevé	<ul style="list-style-type: none">0-123-5

<https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-214/Traitements-actuels-du-lymphome-folliculaire> et Blood 2004;104:1258-65



Plan

- Le diagnostic
- **L'approche de l'observation vigilante**
- Les traitements de première intention
- Les traitements lors de la rechute
- La recherche
- Vos questions



Observation vigilante (Watch and Wait)

Principe par lequel un patient est observé sans traitement car il est peu ou pas symptomatique et ce malgré la disponibilité d'un traitement efficace

Prémisse: Le moment choisi pour l'amorce du traitement n'influence pas le résultat de celui-ci à long terme



L'observation vigilante

Essai randomisé sur « L'attente sous surveillance » vs chimiothérapie à un stade précoce
British National Lymphoma Investigation Trial auprès de 309 patients atteints d'un LNH indolent

Results	"Watch and Wait"	Early chemotherapy
Lymphoma-specific survival	No difference	
Overall Survival	No difference	

- En moyenne, les patients ont dû être traités dans les ~2,5 années suivant l'annonce du diagnostic.
- Toutefois, 1 participant sur 5 n'a pas eu besoin de traitement dans les 10 ans suivant l'annonce du diagnostic.
- 2 personnes sur 5, âgées de 70 ans et plus, n'ont pas eu besoin de traitement.



Composer avec « L'attente sous surveillance »

- Ménagez-vous.
- Parlez-en.
- Prenez soin de vous (mode de vie sain).
- Renseignez-vous sur le lymphome (dissipez les mythes).
- Demandez de l'aide.



Indications pour commencer un traitement

- Symptômes attribuables au lymphome.
- Anémie ou baisse des globules blancs ou plaquettes due à l'atteinte de la moelle osseuse.
- Menace le fonctionnement d'un organe.
- Maladie ou rate volumineuse.
- Maladie qui s'est transformée en lymphome agressif.



Plan

- Le diagnostic
- L'approche de l'observation vigilante
- **Les traitements de première intention**
- Les traitements lors de la rechute
- La recherche
- Vos questions



Choix du Traitement

Définir un objectif de traitement

Évaluation des facteurs pouvant influencer
la délivrance du traitement

Comorbidités du patient
Effets secondaires attendus
Désir du patient



Traitement LNH folliculaire

Maladie pour la plupart incurable

Objectifs de traitement:

Induire une rémission

Diminuer les symptômes

Amélioration de la survie



Aperçu des options de traitement initial

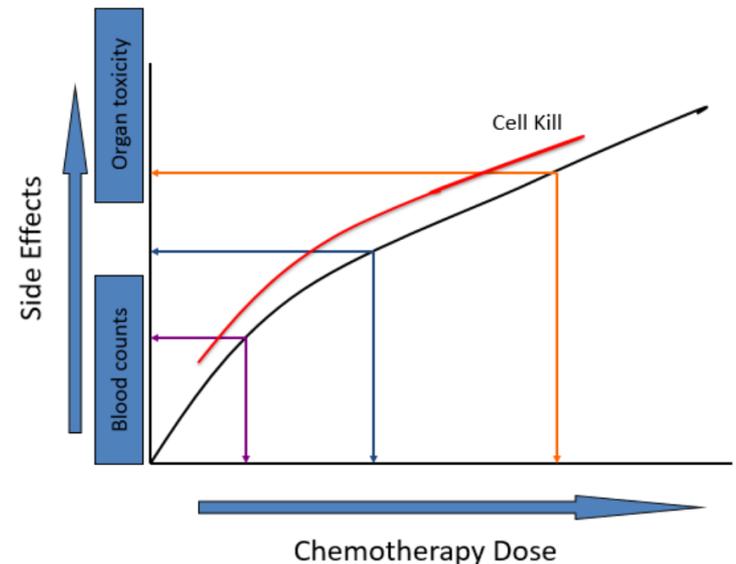
Options de traitement	Description
Chimiothérapie	Emploi de médicaments pour tuer des cellules du lymphome.
Radiothérapie	Emploi de rayons à haute énergie pour détruire les cellules du lymphome ou ralentir leur croissance.
Immunothérapie	Emploi d'agents conçus pour cibler et détruire les cellules lymphatiques.
Grefte	Injection de cellules souches saines/moelle osseuse pour aider le corps à reconstruire ses réserves de cellules sanguines saines.

Efficacité vs Toxicité



Chimiothérapie

- Élément-clé de nombreux traitements contre le cancer.
- Endommage l'ADN, entraînant la mort cellulaire.
- Systémique
- Affecte toutes les cellules qui se développent.
 - Cellules cancéreuses
 - Cellules sanguines
 - Muqueuse gastro-intestinale
 - Cheveux



Radiothérapie

Accélérateurs linéaires

- Ces appareils n'utilisent pas de source radioactive, mais plutôt de l'électricité pour produire des rayons X et des électrons.
- Versatiles, car ils peuvent produire différentes énergies de rayonnement pour minimiser les effets sur les tissus normaux.



Radiothérapie

- S'applique aux maladies localisées ou à 1-2 sites problématiques
- Efficace contre lymphome folliculaire
- Plusieurs «schémas» de traitement possible
- Habituellement de 2 à 20 traitements donnés du lundi-vendredi.
- Effets secondaires selon la région irradiée (la peau, les tissus sous-cutanés).



Immunothérapie

- Aussi appelée « traitement biologique ».
- Médicaments conçus pour renforcer les défenses naturelles de l'organisme contre le cancer.
- Généralement moins d'effets secondaires que la chimiothérapie traditionnelle.

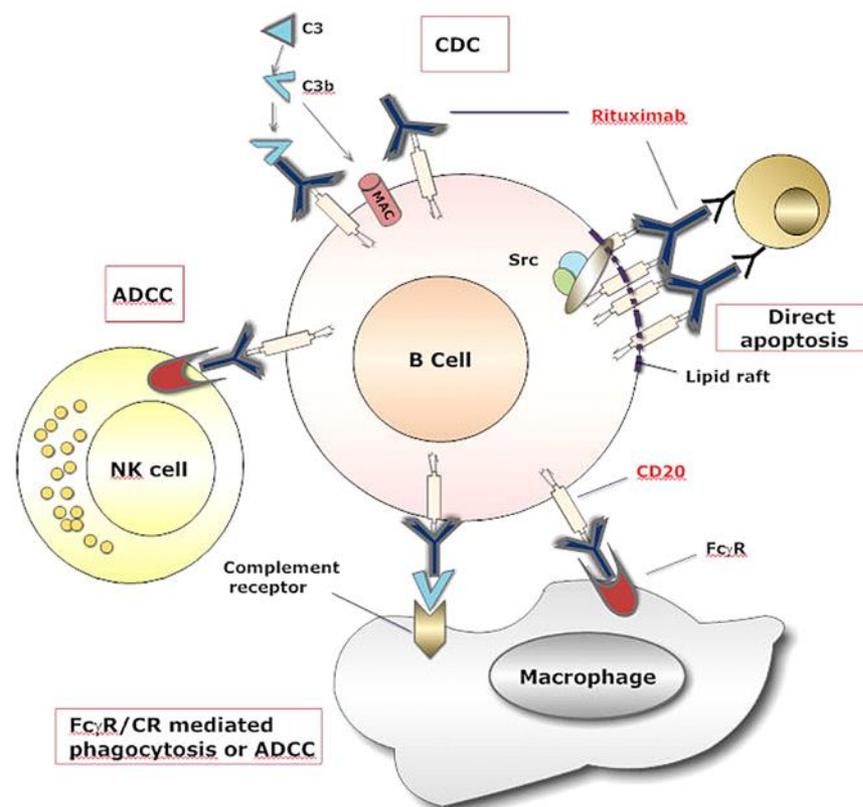


Anticorps monoclonaux

Les anticorps conçus pour éliminer les cellules cancéreuses peuvent être administrés aux patients pour détruire la tumeur.

- Exemples :
 - Rituximab

Rituximab uniquement efficace contre les lymphomes à cellules B



Samantha M. Jaglowski et al. Blood 2010;116:3705-3714



LYMPHOMA
CANADA | LYMPHOME
CANADA



lymphoma.ca · lymphome.ca

Traitements de première intention

- Si seulement à un endroit (10–15% des cas)
 - Radiothérapie
- Si étendu et qu'un traitement est indiqué
 - Plusieurs options de chimiothérapies combinées avec immunothérapie ou immunothérapie seule



Traitements plus fréquents en 2019

R-Bendamustine

- Bendamustine J1 et J2
- Rituximab J1



Par voie
intraveineuse
toutes les 4
semaines

6 cycles de traitements



Schémas de chimiothérapie courants

R-CVP

- Rituximab J1
- Cyclophosphamide J1
- Vincristine J1
- Prednisone — tous les jours x 5 jours

} Par voie
intraveineuse
toutes les 3
semaines

Total habituel de 6 à 8 cycles à moins d'une progression de la maladie ou de la survenue d'une toxicité non acceptable.



Rituximab seulement

- Avantage de ne pas être de la chimiothérapie
- Moins efficace que lorsque combiné à chimiothérapie
- Souvent réservé pour patients plus fragiles et qu'une amélioration rapide n'est pas nécessaire



Schémas de chimiothérapie moins fréquents en 2019

Agents utilisés seuls, avec ou sans R

Chlorambucil

- Comprimés
- Doses variables

Fludarabine

- Comprimés ou i.v. durant 5 jours
- Répéter toutes les 4 semaines
- Maximum 8 cycles

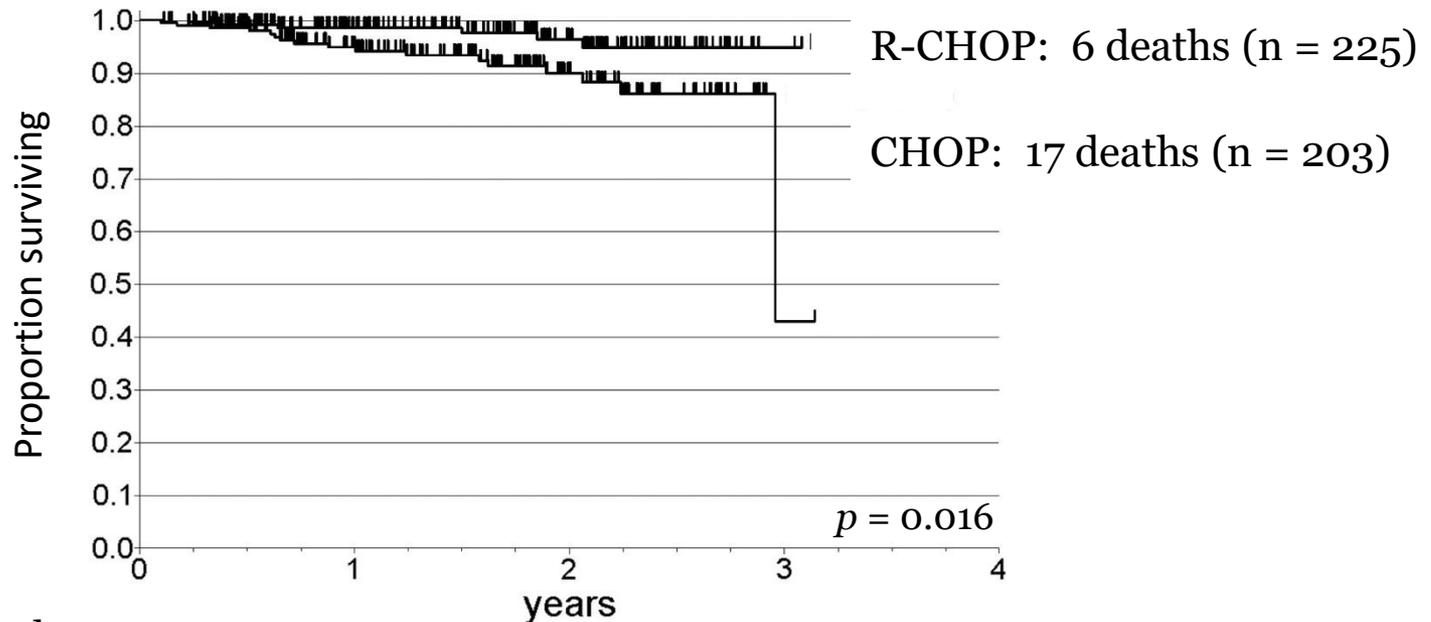
R-CHOP

- Comme le R-CVP mais ajout Doxorubicine
- 6 cycles



Pourquoi ajouter un traitement par rituximab?

L'association de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) à la chimiothérapie : amélioration du taux de survie.



Hiddemann et al. Blood, 2005



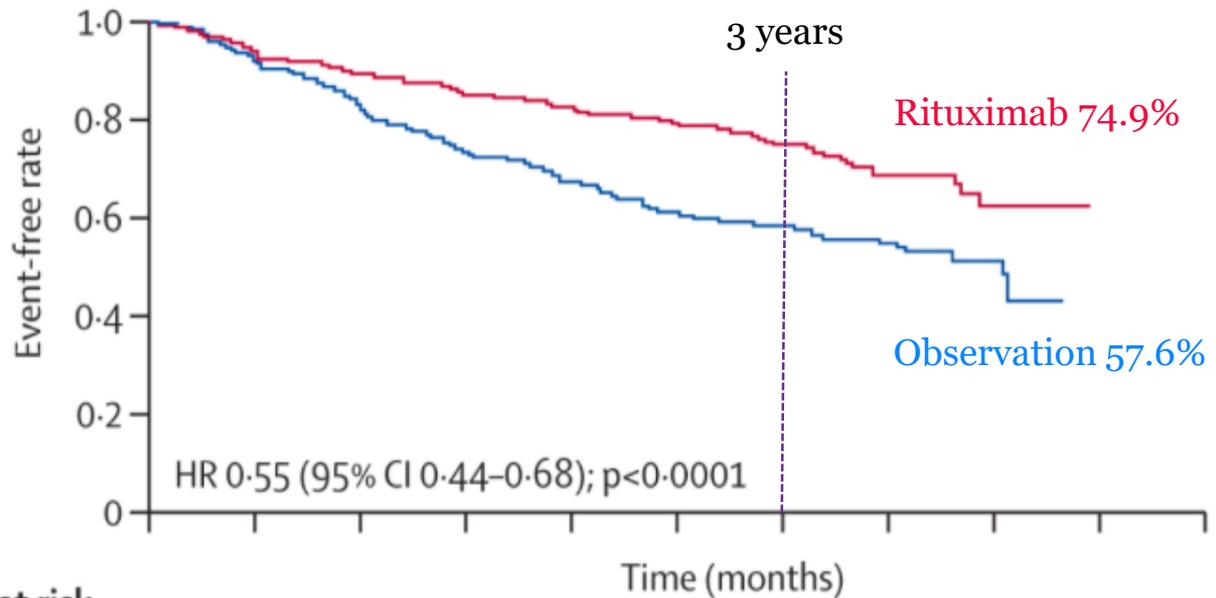
LYMPHOMA CANADA | LYMPHOME CANADA



lymphoma.ca · lymphome.ca

Traitement d'entretien par rituximab

- Traitement d'entretien par rituximab durant 2 ans
- Administré tous les 2-3 mois, 8-12 cycles
- Moins de données après R-Bendamustine



Number at risk		Time (months)									
Rituximab	505	472	445	423	404	307	207	84	17	0	
Observation	513	469	415	367	334	247	161	70	16	0	

Salles et al, The Lancet, 2011



LYMPHOMA
CANADA | LYMPHOME
CANADA



lymphoma.ca · lymphome.ca

Effets secondaires des traitements

À court terme :

- Ulcères buccaux
- Nausées, vomissements : maîtrisables à l'aide de médicaments
- Fatigue
- Fièvre : importance d'avoir un thermomètre! Si $>38,3$ ou $101,5^{\circ}$, faire une prise de sang (même un dimanche après-midi...)
- Faible numération globulaire
- (Perte de cheveux)



Autres problèmes potentiels

- Neuropathie périphérique (mains ou pieds engourdis)
- Problèmes de mémoire, de concentration (capacité à mener plusieurs tâches)–
« Cerveau-chimio »
- Fertilité
- Fonction cardiaque : peut nécessiter un suivi



Autres problèmes potentiels

- Cancers secondaires
- Travail/école
- Sortir en public, risques d'infections
- Immunisation



Après la fin du traitement

- Refaire les tests de stadification pour déterminer si le lymphome est « en rémission ».
 - En espérant être parvenu à contrôler le lymphome durant une longue période avant de devoir recommencer les traitements.
- Faites un suivi auprès de votre médecin de famille (~tous les ans).
 - Dépistage des cancers secondaires
 - Vaccins
- Faites un suivi auprès de votre oncologue (~3 mois).



Par la suite

- Maladie chronique avec périodes de rechute (possiblement lente évolution de la maladie)
- Incurable à l'aide des traitements standards actuels, mais possibilité de rémissions de longue durée
- Objectif du traitement : optimiser la qualité de vie et augmenter espérance de vie



Plan

- Le diagnostic
- L'approche de l'observation vigilante
- Les traitements de première intention
- **Les traitements lors de la rechute**
- La recherche
- Vos questions



La récurrence ou rechute

- Lorsque la maladie revient, parfois pas nécessaire de traiter tout de suite
 - Observation vigilante
- Besoin de suivi avec hémato-oncologue
- Clarifier les objectifs du traitement
- Déterminer le bon temps pour traiter



Plusieurs options de traitements possibles

- PAS de traitement standard
- Radiothérapie si 1-2 endroits dérangeants
- Reprendre un traitement de combinaison chimio-immunothérapie différente
 - R-CVP ou R-CHOP
 - R-Bendamustine
 - R-Chlorambucil
 - autres
- Thérapies ciblées
- Radio-immunothérapie
- Greffe de moelle osseuse



Thérapies ciblées

Médicaments qui ciblent certaines molécules à la surface des cellules cancéreuses ou des voies de signalisation cellulaire.

Idelalisib

- Comprimé pris seul ou en association avec le rituximab jusqu'à la progression de la maladie ou à une intolérance au médicament.

Ibrutinib

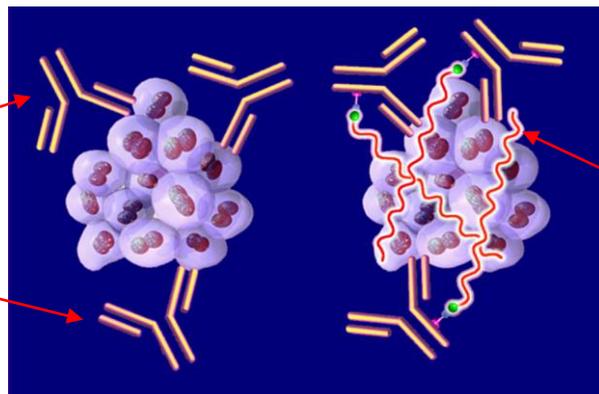
- Comprimé pris tel que prescrit jusqu'à la progression de la maladie ou à une intolérance au médicament.
- Pas encore prouvé en lymphome folliculaire



Traitement d'association

- Chimiothérapie + radiation
- Chimiothérapie + immunothérapie = immuno-chimiothérapie
- Radiothérapie (isotopes radioactifs) + immunothérapie = radio-immunothérapie
- Zevalin de retour sur le marché

Anticorps
monoclonaux
utilisés seuls



Avec isotopes
radioactifs



Plan

- Le diagnostic
- L'approche de l'observation vigilante
- Les traitements de première intention
- Les traitements lors de la rechute
- **La recherche**
- Vos questions



Les protocoles de recherche

- Nouveaux médicaments/traitements qui seront possiblement ceux de demain
- Différentes phases de recherche
 - Phase 1: évaluer sécurité d'un traitement. Peu de patients
 - Phase 2: évaluer les effets secondaires et efficacité
 - Phase 3: à grande échelle, comparer avec le traitement actuel



Protocoles disponibles en mai 2019

lymphome folliculaire

- Première ligne:
 - Rituximab vs Rituximab + thérapie ciblée Ibrutinib: CHUM, HMR
- 2^e ligne et plus:
 - TAK-659 et thérapie ciblée Venetoclax: HMR et Hôp Général Juif
- 2^e à 4^e ligne:
 - Thérapie ciblée Copanlisib: Hôp Enfant-Jésus de Québec, HMR de Mtl, Université Sherbrooke, Hôp Sacré-Coeur
- 3^e ligne et plus:
 - Thérapie ciblée Idélalisib: Hôpital Enfant-Jésus de Québec
 - BGB-3111 avec Obinutuzumab vs Obinutuzumab seul: Hôpital Général Juif de Mtl
- Plusieurs autres: en parler avec votre Hémato-oncologue



Conclusion

- Lymphome folliculaire est un lymphome fréquent
- Même si considéré incurable pour la plupart des patients, il existe de nombreux traitements très efficaces
- Le voir comme une maladie chronique
- Les 20 dernières années ont amené de belles découvertes et la recherche fait avancer les traitements





LYMPHOMA
CANADA | LYMPHOME
CANADA



lymphoma.ca · lymphome.ca