



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



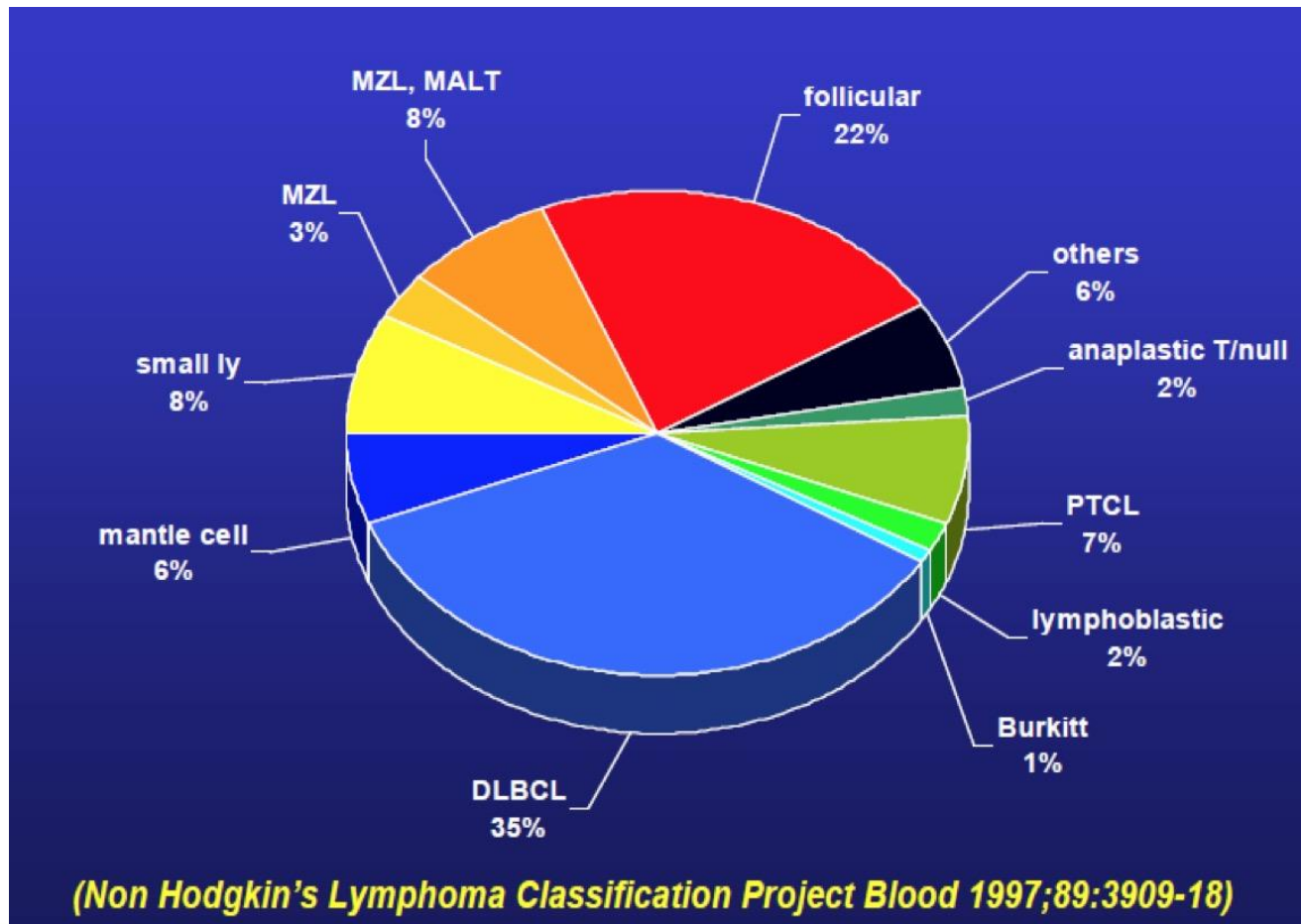
[lymphoma.ca](http://lymphoma.ca) · [lymphome.ca](http://lymphome.ca)

# 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<sup>e</sup> lymphome le plus fréquent



# Le plus fréquent des lymphomes indolents

Incidence  
(pour 100 000)

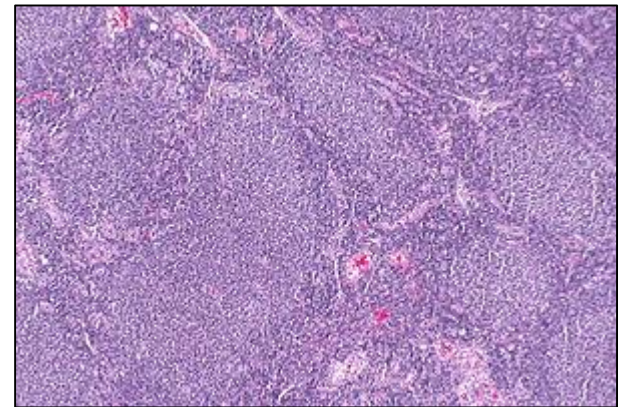
- |                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| • Folliculaire                     | 3,4 |
| • Zone marginale ou MALT           | 1,8 |
| • Mycoses fongoïdes                | 0,4 |
| • Macroglobulinémie de Waldenstrom | 0,3 |
| • Leucémie à tricholeucocytes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

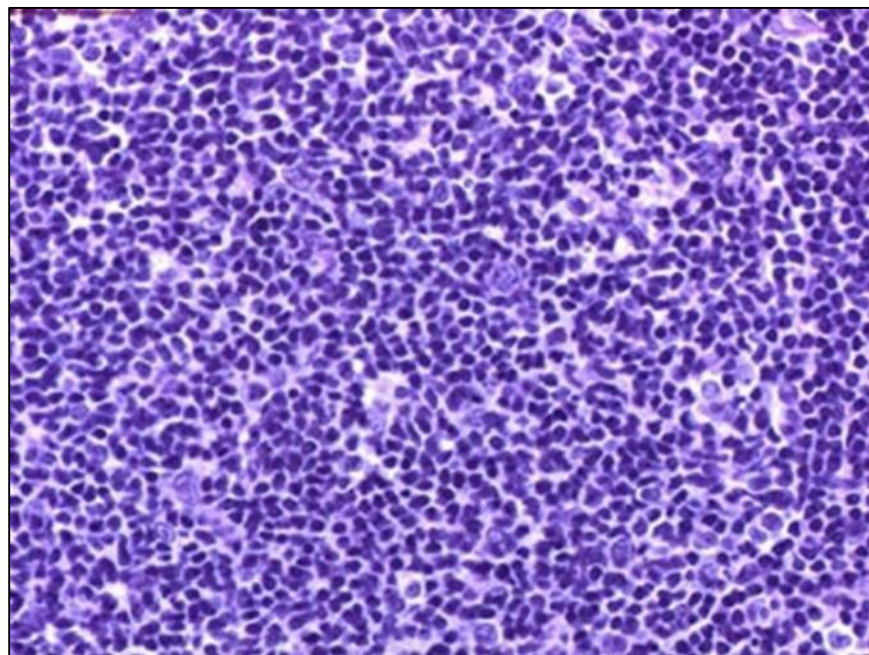
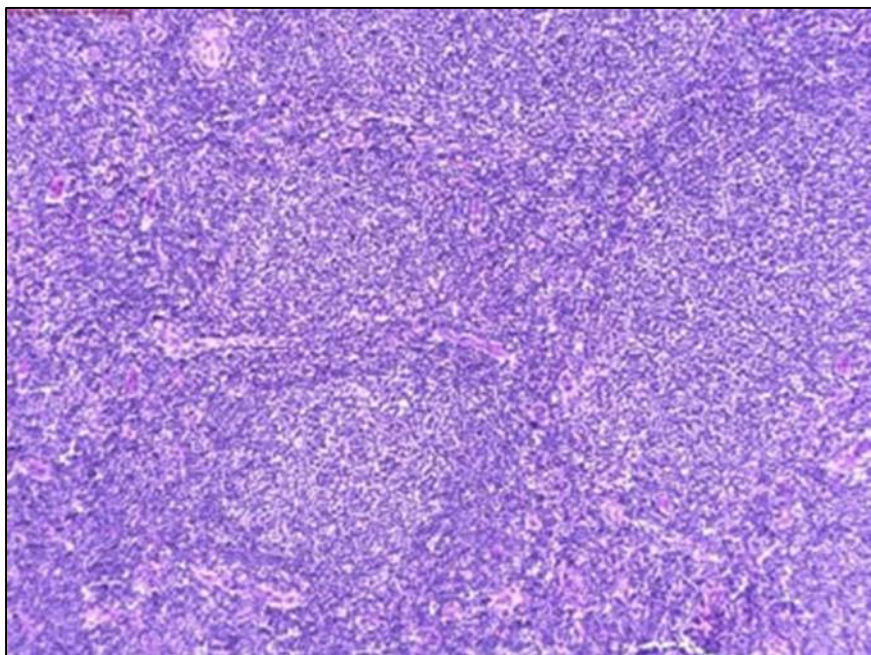


# Les tests habituellement faits au diagnostic

- 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



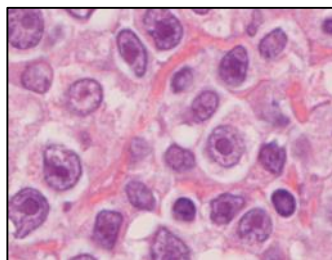
# L'importance de la pathologie

- 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.

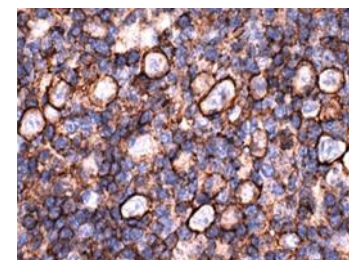


# Pathologie et analyse moléculaire

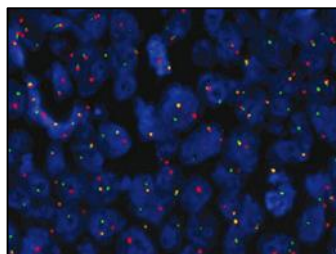
- Morphologie



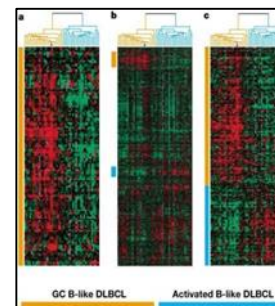
- Immunohistochimie



- Cytogénétique



- Profilage d'expression génétique





# Stadification

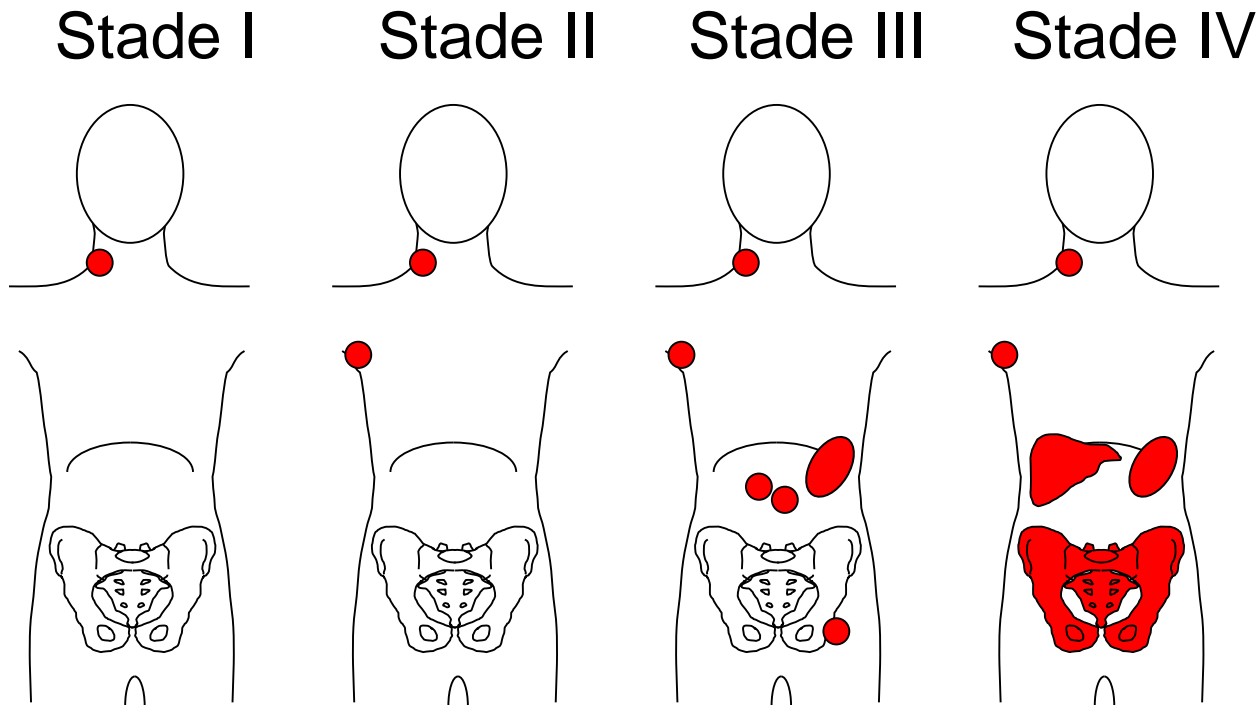
Trouver les endroits qui sont atteints par le lymphome

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



A – Absence de tout symptôme « B »

B – Fièvre inexpiquée, 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"><li>• Age</li><li>• Stade</li><li>• LDH</li><li>• Hémoglobine</li><li>• Nombre de sites ganglionnaires</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>≥ 60 ans</li><li>≥ III</li><li>&gt; Normale</li><li>&lt; 120 g/l</li><li>≥ 4</li></ul>
Groupes de risque	Nombre de facteurs défavorables
<ul style="list-style-type: none"><li>• Faible</li><li>• Intermédiaire</li><li>• Elevé</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>0-1</li><li>2</li><li>3-5</li></ul>

<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

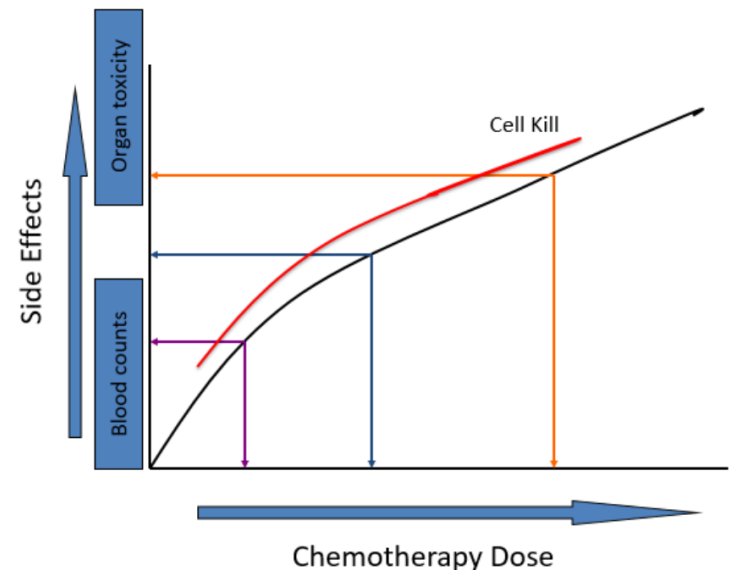
Options de traitement	Description
Chimiothérapie	Emploi de médicaments pour tuer des cellules du lymphome.
Radiothérapie	Emploi de rayons à haute énergie pour détruire les cellules du lymphome ou ralentir leur croissance.
Immunothérapie	Emploi d'agents conçus pour cibler et détruire les cellules lymphatiques.
Grefe	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.

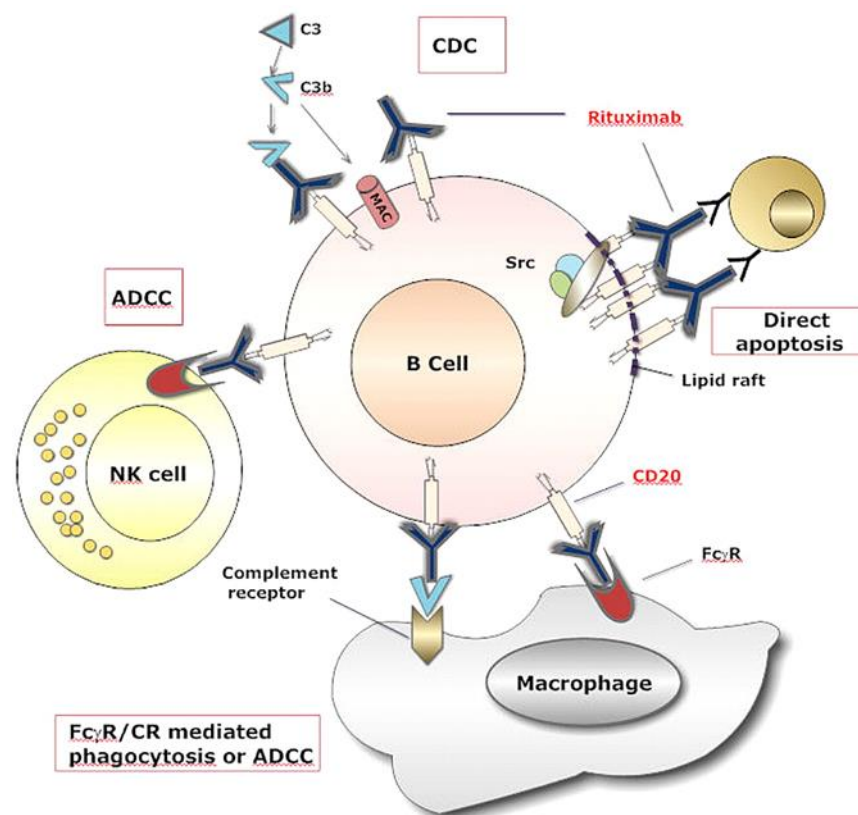


# Anticorps monoclonaux

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

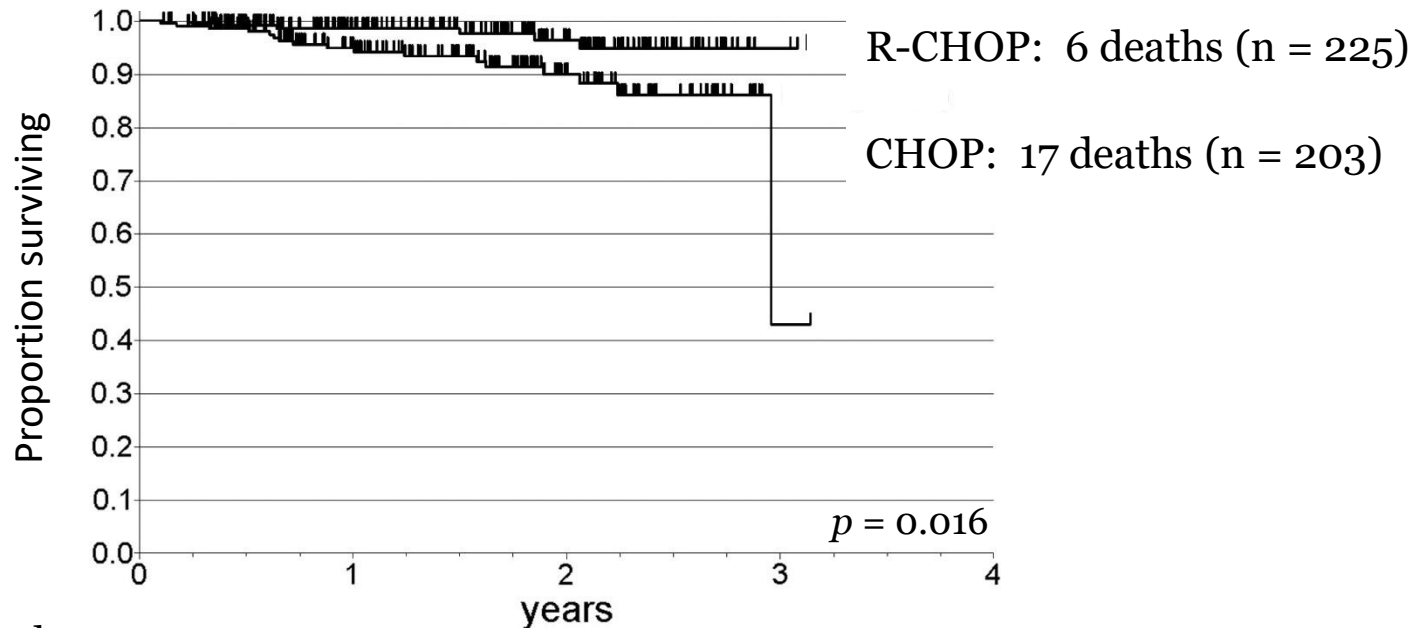
## R-CHOP

- 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



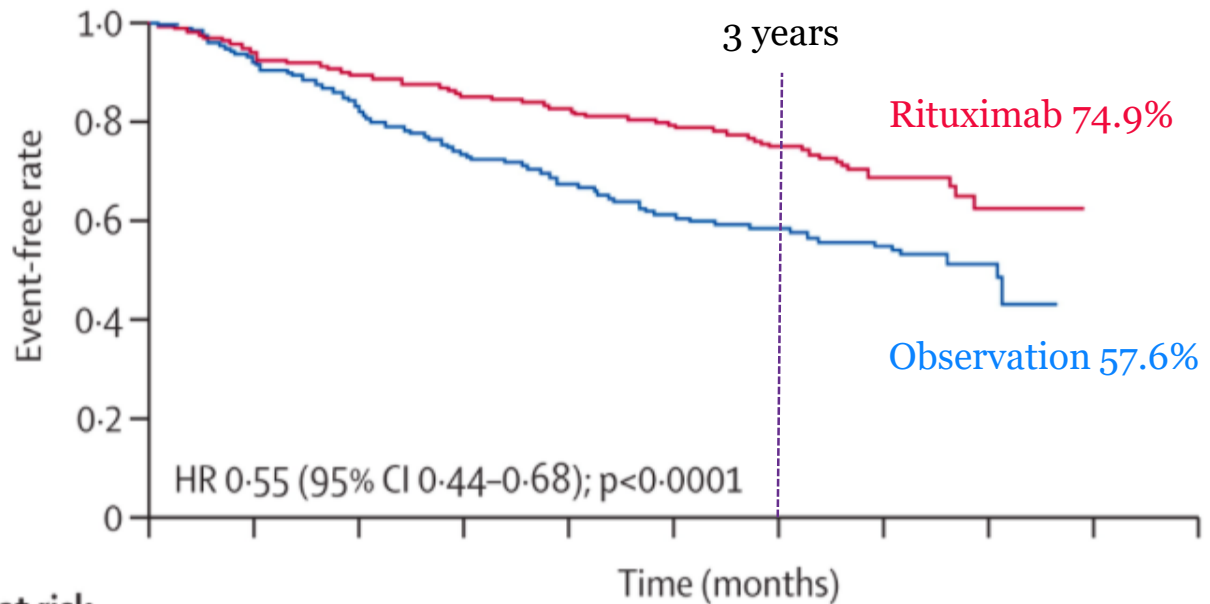
LYMPHOMA CANADA | LYMPHOME CANADA



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									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
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

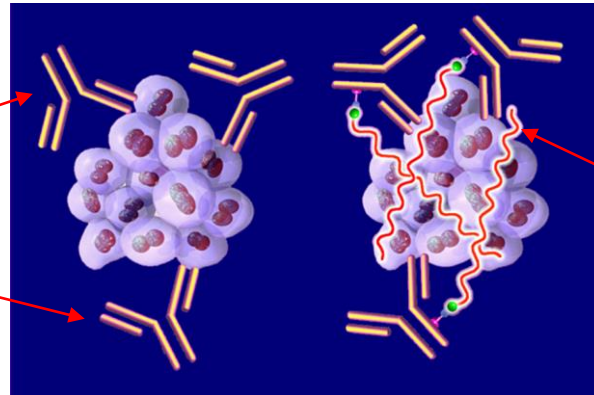
- Comprimé pris tel que prescrit jusqu'à la progression de la maladie ou à une intolérance au médicament.
- Pas encore prouvé en lymphome folliculaire



# 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<sup>e</sup> ligne et plus:
  - TAK-659 et thérapie ciblée Venetoclax: HMR et Hôp Général Juif
- 2<sup>e</sup> à 4<sup>e</sup> ligne:
  - Thérapie ciblée Copanlisib: Hôp Enfant-Jésus de Québec, HMR de Mtl, Université Sherbrooke, Hôp Sacré-Coeur
- 3<sup>e</sup> 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](http://lymphoma.ca) · [lymphome.ca](http://lymphome.ca)