

Lymphomes agressifs

- **Lymphomes T** : CHOP x 6 pour patients < 80ans mais pronostic mauvais
- **Lymphomes B** :
 - (R-)CHOP pour les pts <80 ans en BEG
 - Chimio adaptées (Gemcitabine + Mabthera, Chloraminophène...), faisables en HDJ chez les sujets > 80ans / fragiles
 - Si possible: inclure en essai clinique!

Index Pronostic Lymphome

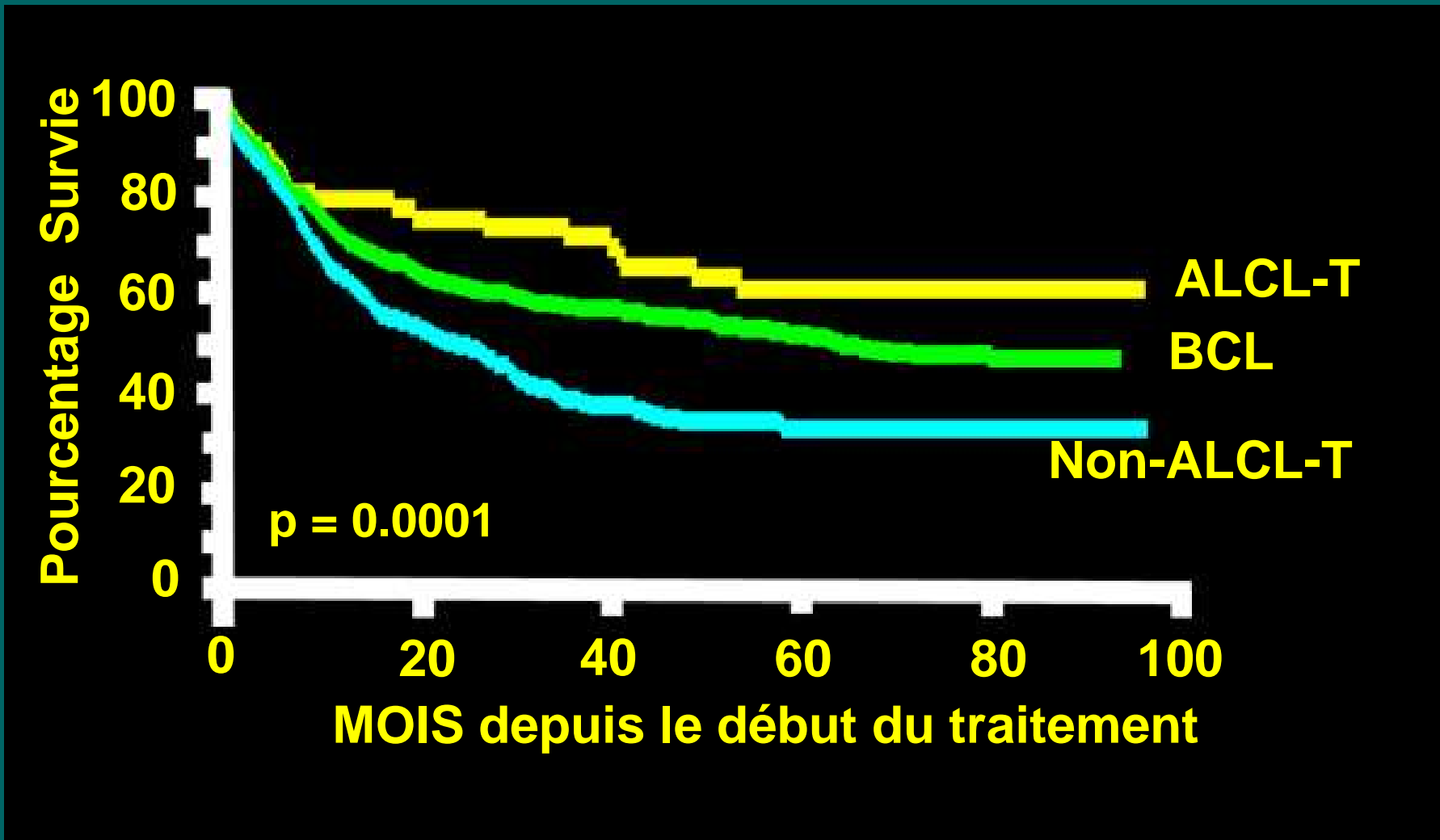
- Les facteurs pronostiques principaux sont :

Type histologique du LNH

Phénotype T

- ✓ Age > 60 ans
- ✓ Stade III, IV
- ✓ Dissémination à plus de 2 viscères
- ✓ Performance Status (index d'activité OMS) ≥ 2
- ✓ Taux élevé de LDH

Probabilité de survie de 228 lymphomes T Non-Anaplasiques et 60 T-Anaplasiques comparées avec 1,595 lymphomes B à grandes cellules.



Modèle prédictif de survie pour les Lymphomes Non-Hodgkiniens agressifs

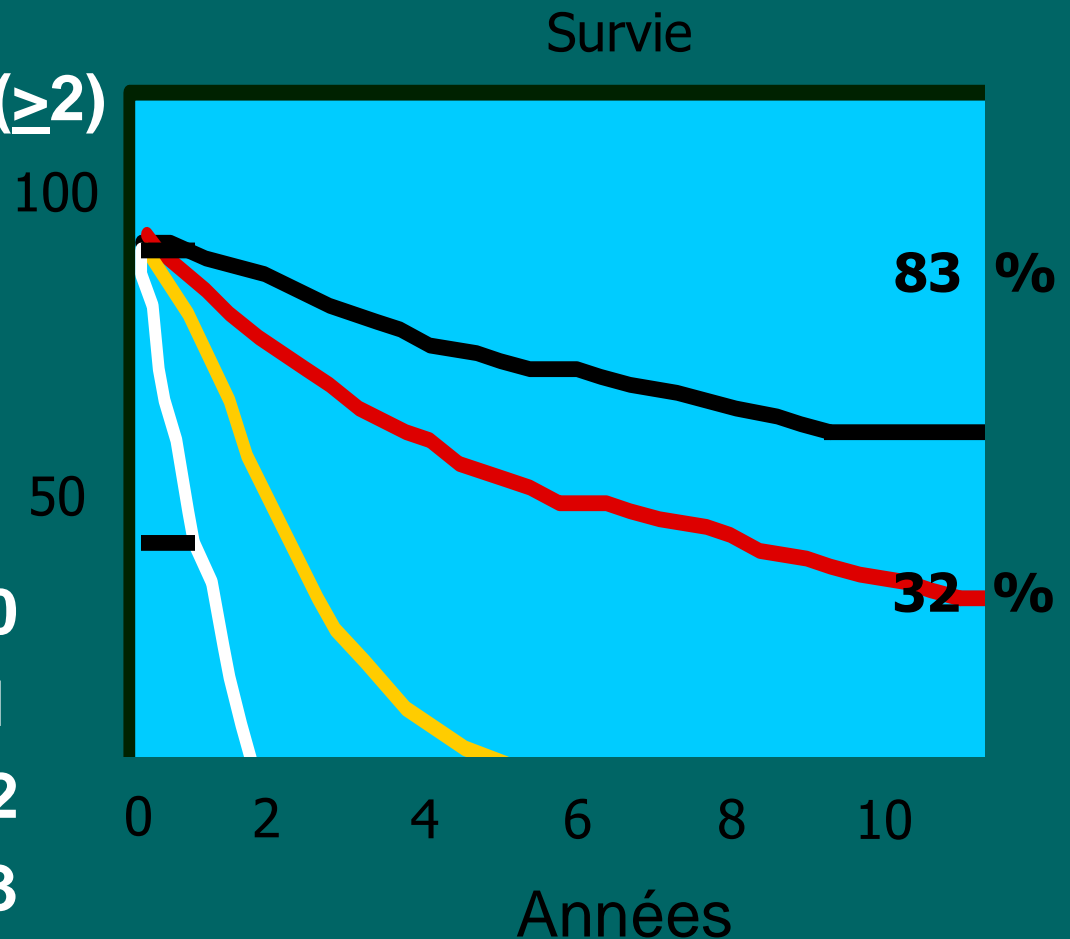
NEJM 329: 987, 1993

- **Facteurs Pronostics**

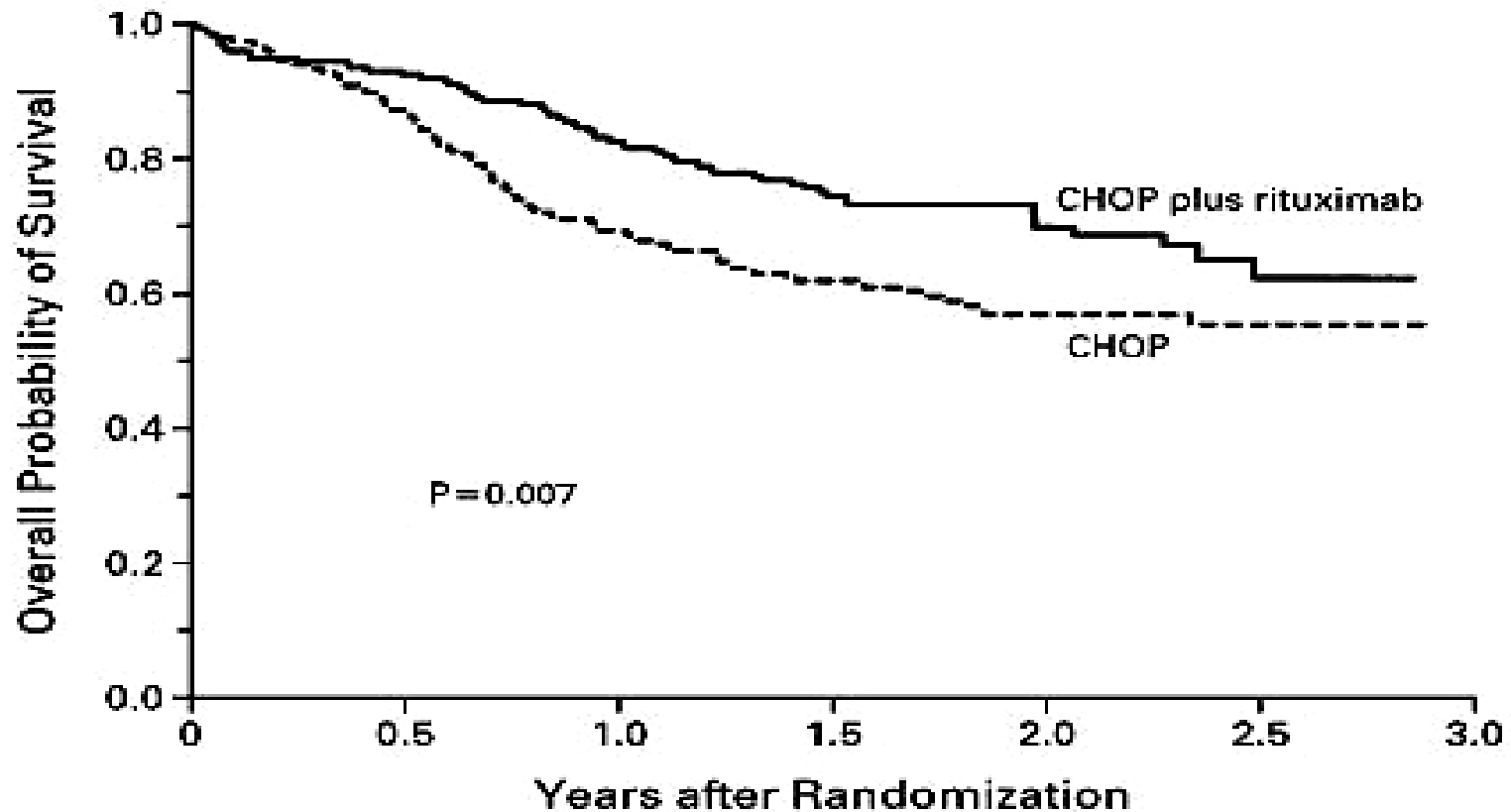
- Performance Status (≥ 2)
- STADE (III-IV)
- LDH ($>N$)

- **Index Ajusté Age > 60**

- bas 0
- Bas Intermédiaire 1
- Haut Intermédiaire 2
- Haut 3



Overall Survival among 399 Patients Assigned to Chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) or with CHOP plus Rituximab



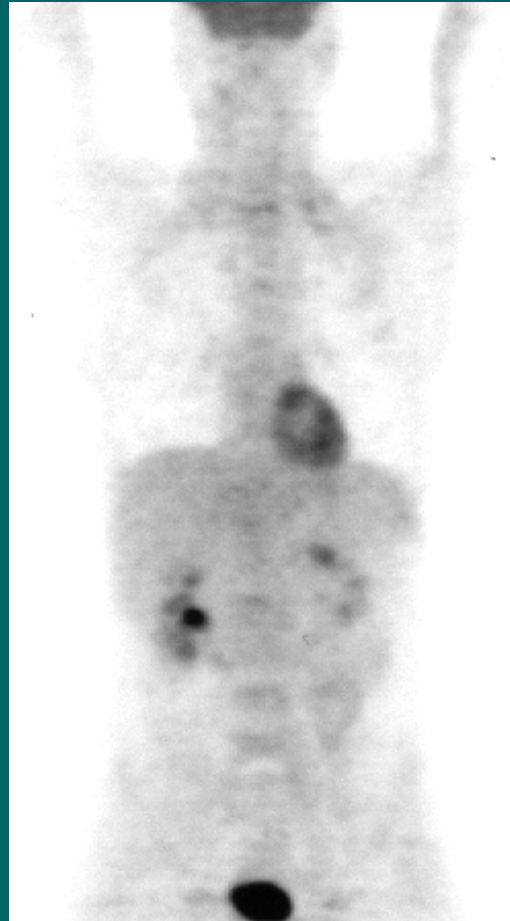
No. AT RISK

| | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| CHOP plus rituximab | 202 | 187 | 167 | 118 | 64 | 21 |
| CHOP | 197 | 171 | 136 | 96 | 58 | 16 |

^{18}F -Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma : an Early Prognostic Tool for Predicting Patient Outcome.



before treatment



at 2 cycles

FDG-PET2 (-)



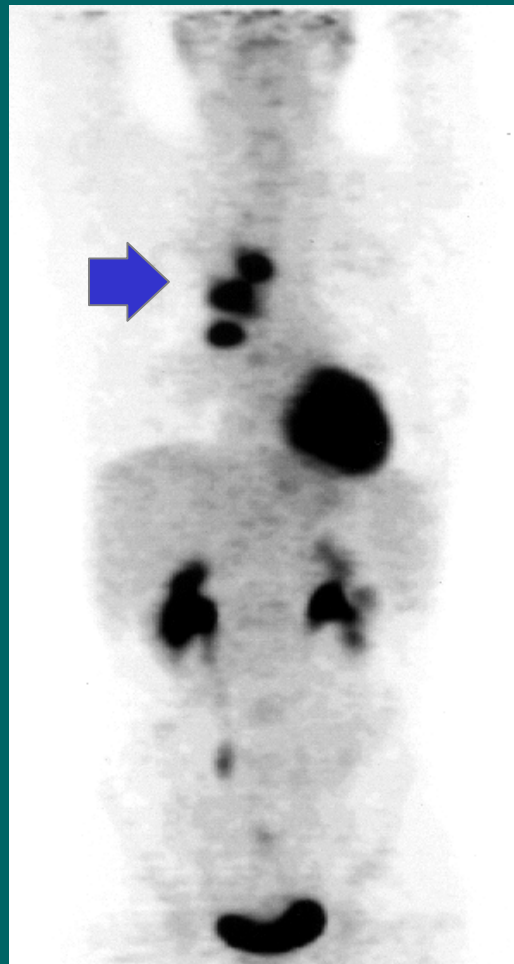
at 4 cycles

ASCO, 2003

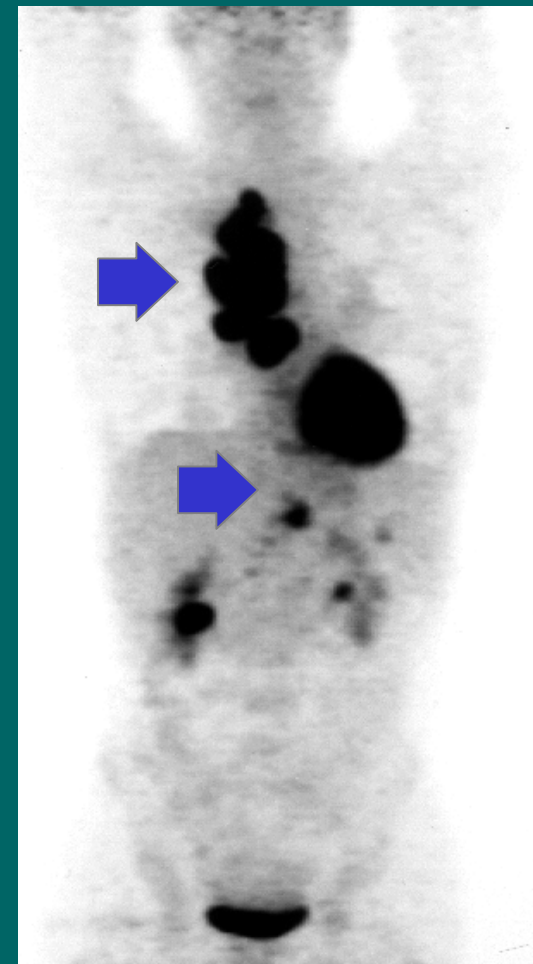
^{18}F -Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma : an Early Prognostic Tool for Predicting Patient Outcome.



before treatment

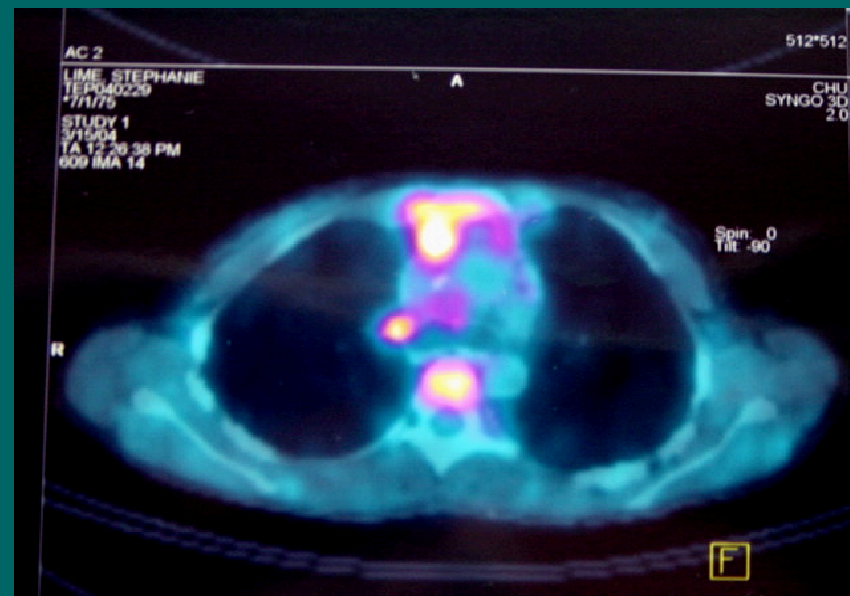
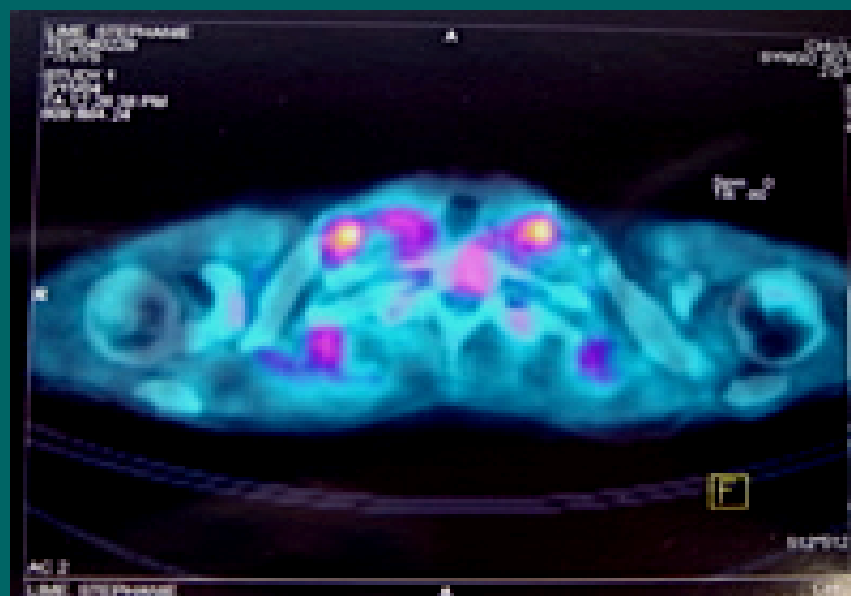
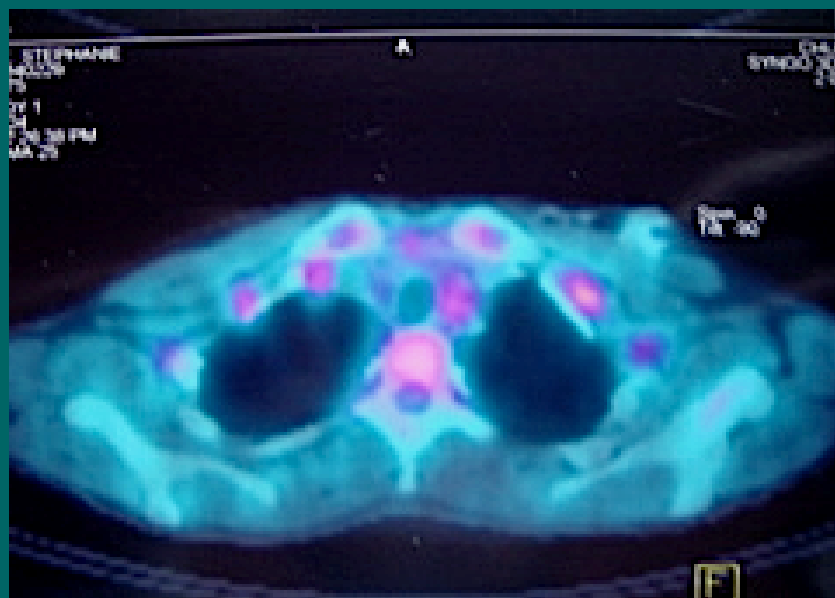


at 2 cycles
FDG-PET2 (+)



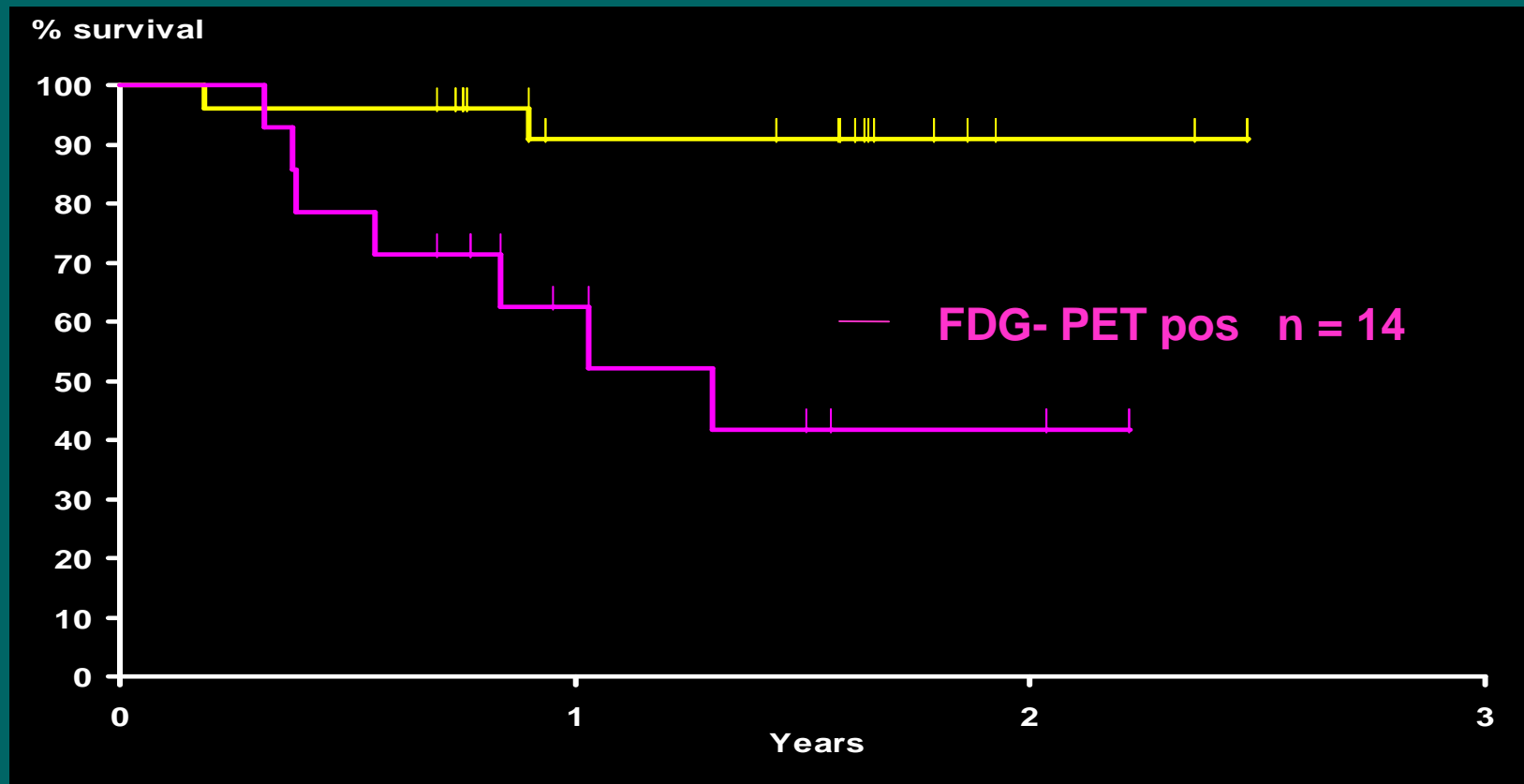
at 4 cycles

Images de fusion TEP - TDM



¹⁸F-Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma : an Early Prognostic Tool for Predicting Patient Outcome.

Overall survival according to response at 2 cycles on the basis of PET



MYÉLOME MULTIPLE : GÉNÉRALITÉS

- Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique
- 1% des cancers, 12% des maladies hématologiques malignes
- Environ 3000 nouveaux patients par an en France
- Age médian au diagnostic 65 ans dans séries hospitalières

DÉFINITIONS

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est caractérisé par la prolifération au sein de la moelle osseuse de plasmocytes malins clonaux.

Cette prolifération tumorale s'accompagne :

- de la sécrétion d'une Immunoglobuline monoclonale complète ou bien seulement d'une chaîne légère
- de lésions osseuses lytiques



MYÉLOME MULTIPLE EN FRANCE : ANNÉE 2000

3111 PATIENTS RÉPARTIS SELON ÂGE

| Age | ≤ 39 | 40-49 | 50-59 | 60-79 | ≥ 80 |
|--------------|------|-------|-------|-------|------|
| Nb. patients | 44 | 169 | 410 | 1851 | 637 |
| % | 1,5 | 5,5 | 13 | 60 | 20 |

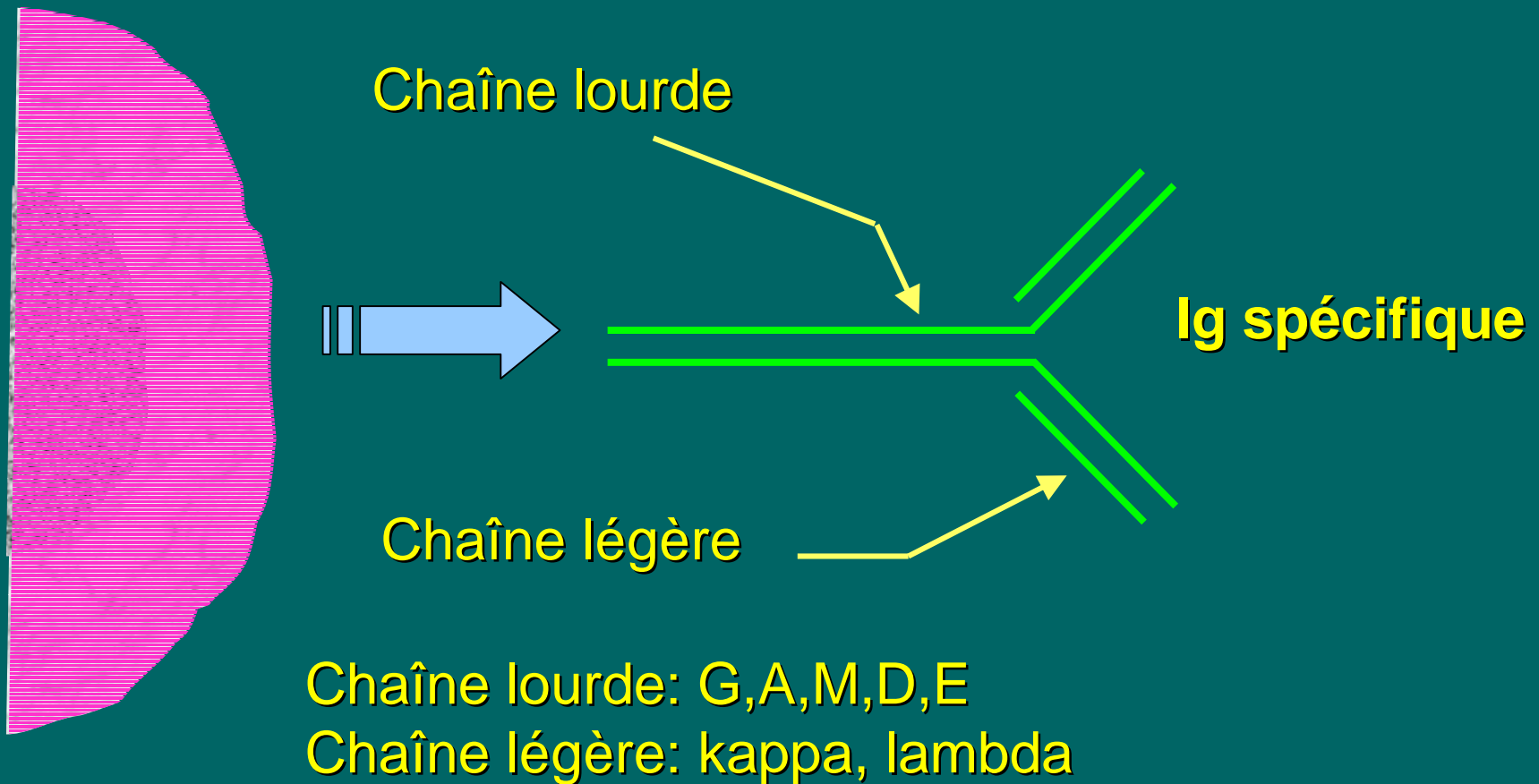
Trois types de manifestations sont donc associées pour un trépied diagnostique :

- hématologiques
- biochimiques
- et osseuses

Peut être précédé d'un état nommé « dysglobulinémie » monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou d'apparence bénigne.

Reste incurable. Médiane de survie environ 3 ans avec TT conventionnel, 4 à 5 ans avec TT intensif, sans doute supérieur actuellement...

Les plasmocytes malins expriment tous la même chaîne légère et la même chaîne lourde à leur surface, et sécrètent dans le sérum une Ig toujours identique qui donne l'aspect de pic monoclonal sur l'électrophorèse sanguine.



La prolifération plasmocytaire s'accompagne :

=> d'une inhibition de la **lymphopoïèse B normale** avec diminution des Ig normales et donc une susceptibilité accrue vis-à-vis des infections bactériennes

=> d'une **inhibition de l'hématopoïèse normale**, principalement **l'érythropoïèse**, par un mécanisme qui vient récemment d'être élucidé : le contact entre les érythroblastes immatures et les plasmocytes tumoraux par l'intermédiaire des récepteurs Fas et TRAIL entraîne une cytotoxicité sur ces précurseurs érythrocytaires et une inhibition de leur maturation

=> d'une **augmentation de la résorption osseuse** responsable des fractures, douleurs et de l'hypercalcémie.





CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Le plus souvent, le MM est découvert à l'occasion de **manifestations osseuses** : douleurs rebelles non mécaniques, fractures spontanées ou tassements vertébraux. Le MM doit être évoqué devant un aspect radiologique de déminéralisation osseuse ou de lyse localisée sans reconstruction.
- Le **syndrome anémique** peut être au premier plan et entraîner la consultation.
- Une **complication infectieuse**, surtout si elle est à répétition, doit attirer l'attention (cocci + encapsulés).
- L'**hypercalcémie** peut être révélatrice, ou une autre complication métabolique comme l'**insuffisance rénale**.
- A l'inverse, **certains patients sont asymptomatiques** et la découverte est fortuite, suspectée devant une **accélération de la vitesse de sédimentation en rapport avec le pic monoclonal sérique**, ou la **découverte d'un pic sur l'électrophorèse**, une protéinurie liée à l'excrétion de chaînes légères par le rein.

DIAGNOSTIC POSITIF

Devant une suspicion de MM, un bilan hématologique, osseux et biochimique va confirmer le diagnostic.

- NFS + plaquettes (anémie)
- Myélogramme (plasmocytose médullaire) avec analyse cytogénétique des plasmocytes (voire BOM)
- Radios osseuses : lacunes, géodes, tassements, fractures
- IRM osseuse
- Electrophorèse des protides sg + urines des 24 h (pic)
- Immunoélectrophorèse sg + urines des 24 h (caractérisation de l'isotype du pic)
- Ionogramme sanguin (calcémie)
- Urée et créatininémie (fonction rénale)
- β 2microglobuline sérique, CRP et LDH (reflet de la masse tumorale)

MYÉLOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES (INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP, 2003)

1. **Présence d'une protéine monoclonale**
2. **Plasmocytose médullaire > 10%**
3. **Présence d'au moins un des éléments suivants**

- anémie (Hb < 2 g/dL / N ou < 10g/dL)
- calcémie (> 0,25 mmol/L /N ou > 2,75 mmol/L)
- atteinte osseuse
- insuffisance rénale (créat. > 20 mg/L ou 173 μ mol/L)
- hyperviscosité symptomatique
- amylose
- infections bactériennes récurrentes (>2 en 12 mois)

CRITÈRES DE MYÉLOME DU GROUPE SWOG

1 - Critères majeurs

I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire

II - Plasmocytose médullaire supérieure à 30%

III - Composant monoclonal :

* supérieur à 35g/l s'il s'agit d'un IgG

* supérieur à 20g/l s'il s'agit d'une IgA

* supérieur ou égal à 1g/24H s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne lambda ou kappa en l'absence d'amylose

2 - Critères mineurs

a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30%

b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III

c - Lésions osseuses lytiques

d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5g/l, IgA < 1g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + un critère mineur, ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

1 - I + b, I + d (I + a non suffisant)

2 - II + b, II + c, II + d

3 - III + a, III + c, III + d

4 - a + b + c, a + b + d

CLASSIFICATION DE DURIE ET SALMON (CANCER, 1975;36:842)

Stade I - Myélome de faible masse tumorale ($< 0,6 \cdot 10^{12}$ cellules/m²)

Tous les critères suivants sont présents :

- 1 - Hémoglobine $> 100\text{g/l}$
- 2 - Calcémie $< 120\text{mg/l}$ (3 mmol/l)
- 3 - Absence de lésion osseuse, ou un plasmocytome osseux.
- 4 - Taux d'Ig monoclonale faible :
 - * IgG $< 50\text{g/l}$
 - * IgA $< 30\text{g/l}$
 - * BJ urines $< 4\text{g}/24\text{H}$

Stade II - Myélome en masse tumorale intermédiaire (entre 0,6 et $1,2 \cdot 10^{12}$ cellules/m²). Ne répond pas à la définition ni du stade I ni du stade III.

Stade III - Myélome de forte masse tumorale ($> 1,2 \cdot 10^{12}$ cellules/m²)

Présence d'au moins un des critères suivants :

- 1 - Hémoglobine $< 85\text{g/l}$
- 2 - Calcémie $> 120\text{mg/l}$ (3 mmol/l)
- 3 - lésions osseuses multiples
- 4 - Taux élevé d'Ig monoclonale :
 - * IgG $> 70\text{g/l}$
 - * IgA $> 50\text{g/l}$
 - * BJ urines $> 12\text{g}/24\text{H}$

Sous - classification

- Stade A : fonction rénale préservée (créatininémie $< 20\text{mg/l}$)
- Stade B : insuffisance rénale (créatininémie $> 20\text{mg/l}$)

FACTEURS PRONOSTIQUES

La survie des patients porteurs de MM peut varier de 1 à 10 ans. Ceci est à rattacher à des caractéristiques propres à l'individu et à la tumeur. L'identification de facteurs associés à un meilleur ou à un moins bon pronostic est un élément primordial de la décision thérapeutique. Ces facteurs peuvent être classés en 3 groupes : liés à l'hôte, liés à la masse tumorale, liés au clone plasmocytaire.

Liés à l'hôte :

- Jeune âge : meilleure survie
- Bon performans status : idem

Liés à la masse tumorale :

- Stade dans la classification de Durie et Salmon
- Béta2microglobuline : variable pronostique linéaire (reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale)
- Taux de LDH : idem
- Pourcentage de plasmocytes médullaires ($<$ ou \geq 50%)

Tableau 2 – International staging system for multiple myeloma

Greipp et al. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420.

| Stade | Critère | Survie médiane (mois) |
|-------|---|-----------------------|
| I | $\beta_2m < 3,5\text{mg/L}$ et albumine $\geq 35\text{g/L}$ | 62 |
| II | $\beta_2m < 3,5\text{mg/L}$ et albumine $< 35\text{g/L}$, ou $\beta_2m \geq 3,5\text{mg/L}$ et $< 5,5\text{mg/L}$ | 44 |
| III | $\beta_2m \geq 5,5\text{mg/L}$ | 29 |

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Est essentiel, quelque soit le traitement antitumoral choisi

- Atteinte osseuse / Douleur
- Epidurite et compressions médullaires
- Episodes hypercalcémiques
- Infection
- Insuffisance rénale
- Anémie
- Syndrome d 'hyperviscosité

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

L'anémie. Dès le début de la chimiothérapie, elle nécessite un traitement par Epo selon les modalités habituelles.

Les lésions osseuses. Associées aux douleurs qui justifient des thérapeutiques antalgiques utilisées en cancérologie, elles nécessitent parfois de la radiothérapie en cas de fractures ou de lésions lytiques menaçantes. Un geste chirurgical décompressif sur la moelle épinière est parfois nécessaire. Les biphosphonates administrés au long cours diminuent significativement la fréquence des complications osseuses.

L'hypercalcémie se traite par les biphosphonates IV, pamidronate ou zolédronate.

Les infections. Il est possible de donner un traitement préventif des infections à pneumocoque. La vaccination anti-pneumococcique est efficace chez environ un tiers des patients.

L'insuffisance rénale. Multifactorielle, une hydratation suffisante peut en prévenir l'origine fonctionnelle. Dans les formes graves une dialyse peut être indiquée selon le terrain et le caractère inaugural ou non de l'insuffisance rénale, et donc des chances de stabiliser la maladie par une chimiothérapie.

TRAITEMENT ANTITUMORAL

Patients concernés

- MM symptomatiques (stades II/III)
Les MM asymptomatiques, à faible masse tumorale (Stade I) ne justifient pas chimiothérapie immédiate (surveillance attentive)
- L'âge avancé n'est pas en soi un motif d'abstention de chimiothérapie

Médicaments essentiels

- Alkylants (melphalan, cyclophosphamide)
- Dexaméthasone
- Thalidomide
- Bortezomib (Velcade)
- Lenalidomide (Revlimid)
- Radiothérapie

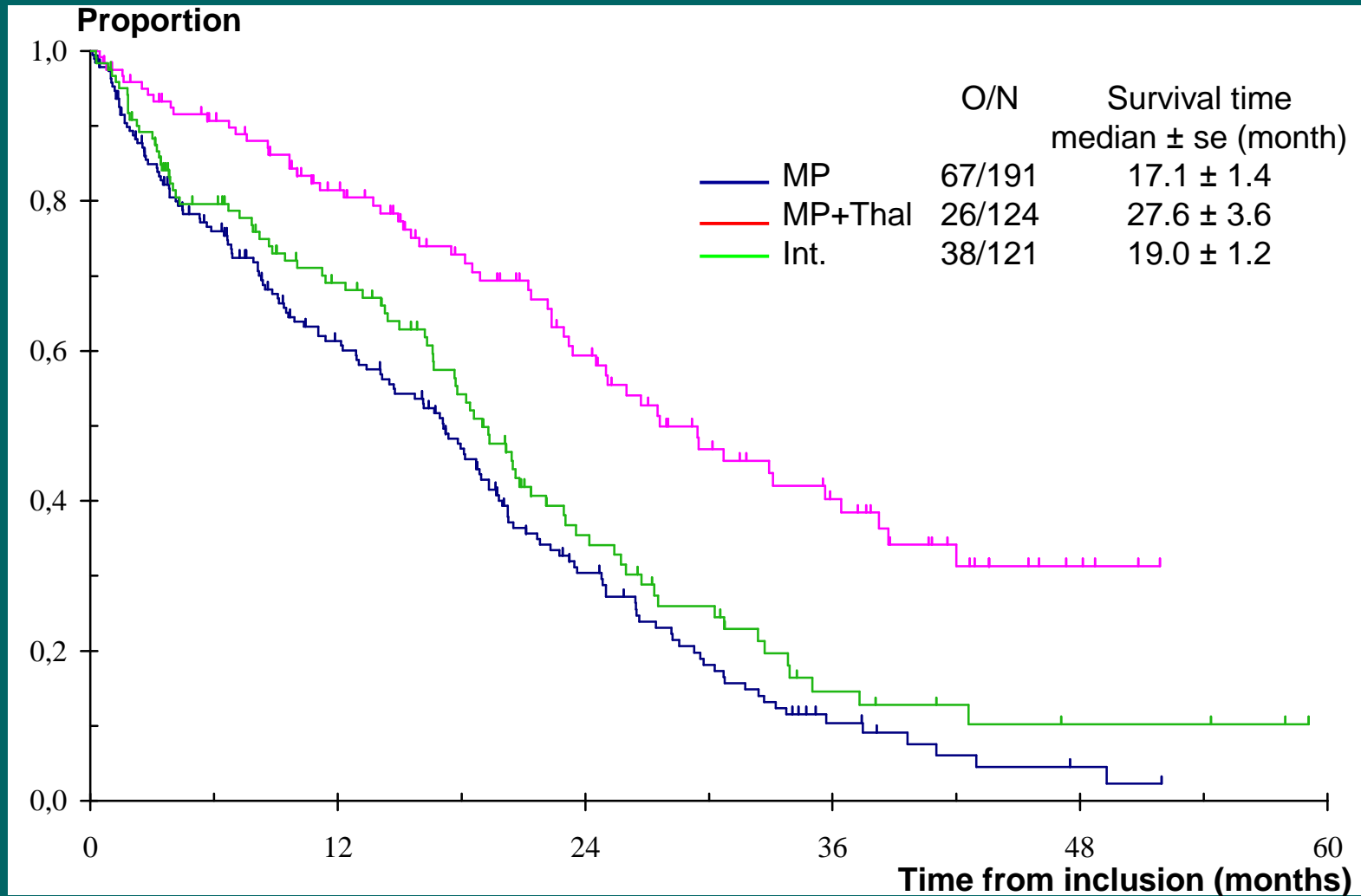
TRAITEMENT ANTITUMORAL

- Il n'y a pas de preuve que le traitement intensif améliore la survie des patients de plus de 65 ans.
- La double autogreffe (2 intensifications réalisées à 3 mois d'intervalle) améliore la survie des patients de moins de 65 ans.
- Pour les patients dont l'âge est **> à 65 ans**, ou pour les patients qui présentent une contraindication à l'intensification thérapeutique, le traitement de référence est l'association de **chimiothérapie orale** MP : melphalan prednisone donné 4 jours de suite toutes les 6 semaines (M : 0.25 mg/kg/j x 4, P : 2 mg/kg/j x 4 ; Alexanian JAMA 1969;208:1680) en y ajoutant du **thalidomide** (Essais français et italien 2006).

Pour les patients dont l'âge est > à 65 ans, ou pour les patients qui présentent une contraindication à l'intensification thérapeutique, le traitement de référence est l'association de chimiothérapie orale MP : melphalan prednisone donné 4 jours de suite toutes les 6 semaines (M : 0.25 mg/kg/j x 4, P : 2 mg/kg/j x 4 ; Alexanian JAMA 1969;208:1680) en y ajoutant du thalidomide (Essais français et italien 2006).



PROGRESSION-FREE SURVIVAL ACCORDING TO TREATMENT



| # at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | | | | | |
|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---------|
| MP | 191 | 132 | 96 | 69 | 39 | 22 | 9 | 4 | 2 | 0 | MP |
| MP+Thal | 124 | 102 | 82 | 63 | 47 | 31 | 22 | 11 | 4 | 0 | MP+Thal |
| Int. | 121 | 88 | 69 | 50 | 27 | 18 | 8 | 5 | 3 | 3 | Int. |

TRAITEMENT DES RECHUTES

- Il reste non codifié
- Thalidomide, Velcade et Revlimid obtiennent, en monothérapie, une réponse chez # 30% des patients
- L'adjonction de Dexaméthasone est habituelle, d'emblée ou secondairement, avec des taux de réponse de 40 à 50%
- Très nombreux essais d'association, avec des molécules anciennes (anthracyclines), des Ac monoclonaux (anti-IL-6), d'autres molécules innovantes (Velcade-Revlimid)

REVLIMID® , THALIDOMIDE, VELCADE® DES PROFILS DE TOLÉRANCE EN PARTIE DIFFÉRENTS

- Neuropathies périphériques pour Thalidomide et Velcade
- Somnolence et toxicité neurologique centrale pour Thalidomide
- Toxicité hématologique pour Revlimid et Velcade
- Complications thrombotiques pour Thalidomide et Revlimid
- Rareté des neutropénies fébriles
- Utilisation mal codifiée en cas d'insuffisance rénale

Questions

- *Citez avec un exemple les 2 profils évolutifs des lymphomes non hodgkiniens.*
- *Quel est le traitement de référence en 2010 des LNH ?*
- *Décrivez la classification d'Ann Arbor des Lymphomes.*
- *Sur quels critères décide-t-on de traiter un lymphome indolent ?*
- *Quels sont les 3 facteurs pronostiques majeurs des LNH agressifs ?*

Questions

- *Quels sont les critères diagnostiques du myélome multiple ?*
- *Quels sont les principaux facteurs pronostiques des myélomes ?*
- *Quelles sont les 3 complications majeures des patients atteints de myélome ?*
- *Le traitement anti-tumoral modifie-t-il la survie des patients atteints de myélome ?*