

LES SCHEMAS THERAPEUTIQUES DES LYMPHOMES DE BAS GRADE

MOEZ ELLOUMI

**pour le Groupe d'Hématologistes ayant participé à la préparation du
consensus de prise en charge des lymphomes de bas grade**

**Pr Meddeb B1., Dellagi K2., Khelif A3., Pr Ag Belhaj Ali Z1.,
Ben Abid H1., Ben Othman T4., Elloumi M5., Laâtiri M.A3.**

1- Service d'hématologie clinique Hôpital Aziza OTHMANA

2- Département d'hématologie Institut Pasteur

3- Service d'hématologie clinique Hôpital Farhat Hached Sousse

4- Centre National de Greffe de moelle osseuse

5- Service d'hématologie Hôpital Hedi Chaker Sfax

- Bilan diagnostique initial
- Lymphomes folliculaires
- Lymphomes du manteau
- Autres lymphomes de bas grade
 - Lymphoplasmocytaire
 - Lymphocytaire
 - de la zone marginale
 - MALT gastrique
 - lymphomes de phénotypes T

LYMPHOME DE BAS GRADE

Bilan diagnostique initial

- Étude histologique et immunohistochimique avec des marqueurs phénotypiques B(CD20 ,..)et T.
- Bilan biologique standard : NFS, créatinine, iono sanguin, glycémie et bilan hépatique.....
- Taux des LDH
- Bilan sérologique : VIH, hépatite B et C
- Biopsie ostéomédullaire
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec mensuration des masses tumorales
- Autres : échocendoscopie,

La pose d'une chambre implantable est fortement recommandée.

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Facteurs pronostiques

- FLIPI (Solal-Celigny P- Blood 2004)

⇒ Sont de mauvais pronostic :

- âge > 60 ans
- stade III – IV d'Ann Arbor
- le nombre de sites ganglionnaire > 4
- taux d'Hémoglobine < 12 g/dl
- taux des LDH ↗

⇒ 3 groupes de risque :

Groupe	Nbres de facteurs	Effectif	Survie à 10 ans
• Faible	0-1	36 %	71 %
• Intermédiaire	2	37 %	51%
• Haut	3-4-5	27 %	36 %

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

(A) Traitement de première ligne :

1- formes de faible masse tumorale (stade I-II)

- Radiothéra seule → taux cumulatif de rechute à 15 ans: 54 %
(Petersen PM, Proc ASCO 2004)
- Radiothérapie + polychimiothérapie → contrôle excellent de la maladie (Seymour JF, JCO 2003)
- Étude en cours comparant radiothérapie / radiothérapie + chimiothérapie.
- PET Scanner : intérêt majeur (ASH 2004).

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

2/ formes de forte masse tumorale :

- CHOP-B est supérieure à l'endoxan en terme de SG et SSP (CALGB Peterson BA, JCO 2003)
- Fluda = polychimiothérapie, mais :
 - . Plus de toxicité (ECOG, hochster Proc ASCO 2004)
 - . Difficulté de recueil de CSP (ASH 2004)
- Rituximab + chimiothérapie

	traitement	pts	%Rep	%RC	TTP
Hiddeman	(6-8)CHOP	102			2,6 ans
Blood 2003	R(6-8) CHOP	159			NA (P<0,0007)
Marcus R	8CVP	159	57%*	10%*	15 mois*
Blood 2005	8R-CVP	162	81%	41%	32 mois

* P< 0,0001

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

- Rituximab en maintenance

	maintenance	EFS tous pts	EFS pts de novo
--	-------------	--------------	-----------------

Ghielmini M	oui	23 mois	32
-------------	-----	---------	----

SAKK-Blood 2004	non	12	19
-----------------	-----	----	----

	p	0,025	0,009
--	---	-------	-------

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

- Anticorps radiomarque : Tositumomab.....
 - Réponse objective dans 60 à 80 % (RC:20 à 50)
 - Étude américaine en cours.

- Auto en première ligne
GOELAM : (Deconinck – Blood 2004 -a):
L'auto diminue les rechutes(SSR) mais n'allonge pas la survie
⇒ Pas de bénéfice net

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Recommandations

- *LNH folliculaire + forte masse tumorale + âge < 75 ans*
 - 6-8 cures Rituximab + polychimiothérapie (polychimio = CHOP, CEOP, mini CEOP, CVP)
 - Rituximab en maintenance (4 injections) peut être proposé.
 - Pas d'auto en première ligne

LYMPHOMES FOLLICULAIRES EN RECHUTE

facteurs pronostiques à la première rechute (SFH 2002)

	RR	P
• Pas d'autogreffe	1,7	0,02
• Age à la rechute > 50 ans	1,6	0,005
• Forte masse tumorale	1,5	0,01
• Progression < 3 ans	1,4	0,09
• Progression sous traitement	1,4	0,008

LYMPHOMES FOLLICULAIRES EN RECHUTE

facteurs décisionnels (SFH 2002)

- Age du patient (> 65 ans)
- Traitement initial
- Masse tumorale à la rechute (LDH, taille des ganglions, symptômes cliniques)
- Intervalle entre le diagnostic et la progression
- Histologie à la progression

LNH Folliculaires :

(B) Traitement des formes réfractaires et des rechutes

- Monochimiothérapie orale : chlorambucal : 30 - 50 % réponse
- Polychimiothérapie utilisée : CHOP ou équivalent,
Fluda + Endoxan (Sacchi, Biological Therapy of Lymphoma 2003).
Fluda + Endoxan + Novantrone (Forstpointer, Blood 2004)
- Rituximab est bénéfique :
 - ↗ Réponse (94 % VS 70 % P = 0,011)
 - ↗ RC (40 % VS 23 %)
 - ↗ Survie sans progression , P = 0,0139
 - ±↗ Survie globale : 90 % , VS : 70 % , P = 0,0943
(Forstpointer, Blood 2004).

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

- l'auto est bénéfique :

↗ SSP : 55 % , vs = 26 %

↗ SG : 71 % , VS = 46 %

(Ardeszna K M , Lancet 2003 ,EBMTR)

LNH Folliculaire : échec ou rechute

RECOMMANDATIONS

- Rituximab + polychimiothérapie
(CHOP, Fluda + Endoxan \pm Novantrone)
- Autogreffe pour les patients \leq 60 ans en cas de réponse précédée d'une cure d'endoxan pour la mobilisation des CSH.

Lymphomes du manteau

- Leur diagnostic est de plus en plus fait en Tunisie grâce à l'immunophénotypage et l'immunohistochimie (CD5 et cyclines D1 obligatoires). La cytogénétique et la biologie moléculaire sont bénéfiques.
- Bien que histologiquement, ils font partie des lymphomes de bas grade, ils ne sont plus classés dans les lymphomes indolents dans la classification de l'OMS, vu leur évolution souvent rapide.
- Les LNH du manteau sont actuellement traités par une chimiothérapie agressive.

LNH du manteau

chimiothérapie de 1^{ère} ligne

	Nbre	Chimio	Réponse globale	RC	Toxicité grade 4
Majlis JCO 97	46	CHOP	57 %	7 %	NP
Khouri JCO 98	43	Hyper CVAD/MTX- Arac	93 %	37 %	100 %
Gressin ann Oncol 97	13	VAD+ Chlora	73 %	46 %	2 %
Lefrere Leukemia 02	28	CHOP \pm DHAP	57 %	20 %	NP

Hyper CVAD/MTX-Arac : ↗ réponse ↗ toxicité

LNH du manteau

autogreffe du 1^{ère} ligne

pas d'étude randomisée publiée

	nbre	chimio	Smedi	SG3ans	EFS 3ans
Khouri					
JCO98	26	HCVAD	25 mois	90%	72%
Gressin					
SFH02	23	VAD+ch	27mois	80%	56%
Hermine					
Haematologica04	25	CHOP± DHAP	28mois	90%	70%
Gesler02	25	mega- CHOP	17mois	82%	55%

L'autogreffe en 1^{ère} ligne est bénéfique

LNH du manteau

- Mabthera en 1^{ère} ligne est bénéfique
Foran JCO 2000,
Dimopoulos Blood 2000,
Buckstein Semin Oncol 1999...

LNH du manteau

RECOMMANDATIONS

- Polychimiothérapie :
CHOP/CHOP+DHAP/hyper CVAD...
- Avec Mabthera (Rituximab) à chaque cure
- Suivi d'autogreffe de CSH pour les patients de moins de 60 ans
- En cas de rechute :
Les mêmes modalités peuvent être suivies ou aussi
fluda+endoxan+novantrone+rituximab
(Forstpointer Blood 2004)

Autres lymphomes de bas grade B

- LNH indolents B :

Lymphome de la zone marginale extra-gang(MALT)	8 %
Lymphome lymphocytaire	7 %
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	2 %
Lymphome lymphoplasmocytaire	1,2 %
Lymphome de la zone marginale splénique	<1 %

- Blood97-ASH2004

Autres lymphomes de bas grade B

1. *Traitement de première ligne*

- . Monochimiothérapie
- . Polychimiothérapie conventionnelle
- . Fludarabine n'a pas de place
- . Rituximab : n'a pas de place
- . Autogreffe : n'a pas de place

2. *Traitement de deuxième ligne*

- . Mono ou polychimiothérapie
- . Fluda + Endoxan
- . Fluda + Endoxan + Novantrone
- . Rituximab
- . Autogreffe ?

Lymphomes de bas grade de phénotype T

- Traitement ?
- Pas de Rituximab
- Pas d'autogreffe