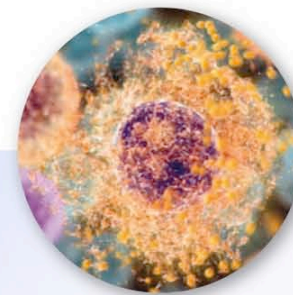
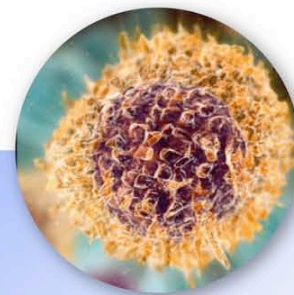
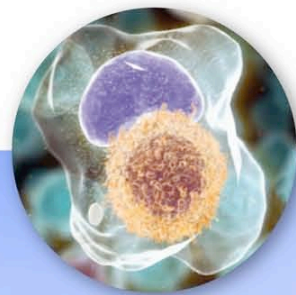




# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

**Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)**



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



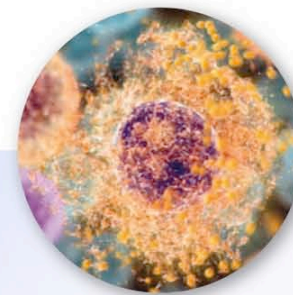
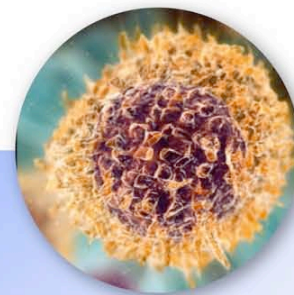
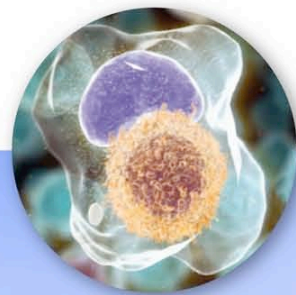
Avec le soutien institutionnel de





# 1<sup>ère</sup> session générale

*Modérée par Corinne HAIOUN*



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





# Programme session générale

## *1<sup>ère</sup> session générale - Modérée par C. Haioun*

Aspects pathologiques ganglionnaires et médullaires des syndromes lymphoprolifératifs	N. Brousse
Cytogénétique et biologie moléculaire des LLC et lymphomes : outils et résultats	E. Callet Bauchu
TEP dans l'évaluation des lymphomes	JP. Vuillez
<b>Critères de réponse des lymphomes</b>	<b>Ph. Solal-Céligny</b>
Critères de réponse de la LLC	S. Leprêtre
Onco-hémato-gériatrie	P. Soubeyran

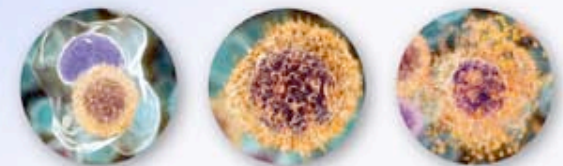




## Critères de réponse dans les lymphomes

*Philippe SOLAL-CÉLIGNY*

*Service Cancérologie, Hématologie et Oncologie  
Médicale, Clinique Victor Hugo, Le Mans*





## Deux types de réponses

- **A l'échelon individuel**  
= mesure de l'efficacité d'un traitement pour un malade
- **A l'échelon collectif**  
= mesure de l'efficacité globale d'un traitement





## Réponse

- **INDIVIDUELLE**

- Dans un essai ou en dehors
- Décisionnaire pour le malade
- Réponse binaire
- Pas de critère standard
- Variable avec le type de lymphome, le traitement
- Maîtrise totale par le(s) thérapeute(s) du malade
- Chronologie fluctuante

- **COLLECTIVE**

- Dans un essai
- Décisionnaire pour le traitement
- Réponse exprimée en %
- Critères standardisés
- Non prise en compte de ces paramètres (sauf pour TEP)
- Sommation des évaluations individuelles = maîtrise du promoteur (+/- panels)
- Timings pré-établis





## Réponse individuelle

### 1. Quand évaluer le malade ?

- Ex : - Hodgkin après 1 cycle
- LNH folliculaire après 3 cycles

### 2. Quel est l'examen le plus discriminant ?

- Clinique
- Imagerie localisée par ex : IRM du SNC, scanner localisé...

### 3. Quel degré de réponse faut-il attendre ?

- Ex : - RC si Hodgkin ou LDGC

### 4. Quelle décision ultérieure selon le type de réponse ?

- Ex : - RP LDGC vs LF





## Réponse complète : critères IWG (1/2)

*(B. Cheson et al. 1999, 2007)*

- **Clinique**

- Aucun symptôme
- Aucune organomégalie

- **Localisations ganglionnaires**

- Diamètre maximum (DM)  $\leq 1,5$  cm

- Si  $> 1,5$  cm avant traitement



- Diamètre minimum (dm)  $\leq 1$  cm

- Si DM entre 1,1 et 1,5 cm et dm  $> 1$  cm avant traitement



- N'importe quelle taille si TEP (-)





## Réponse complète : critères IWG (2/2)

*(B. Cheson et al. 1999, 2007)*

- **TEP**
  - Aucun foyer hypermétabolique (évaluation visuelle)
- **Rate/foie**
  - Normaux ou augmentés de volume
  - (I) Pour cause autre que LNH
  - (II) Homogènes au scan
  - (III) TEP (-)
- **Moelle**
  - Carotte > 2 cm (nombre d'espaces ?)
  - Négative en morphologie standard
  - IHC négative si douteuse
  - CMF peut montrer population clonale minoritaire (< 2 %) (!)





## Réponse complète : analyse critique

- **Difficultés d'interprétation du TEP sans examen initial**
- **TEP positif ou négatif = pas de prise en compte de la SUV**
- **Nécessité quasi-indispensable d'une relecture centralisée**
- **Différences entre RC à l'échelon individuel ou d'un groupe de patients => fossé entre les essais et la « vraie vie »**





## Réponse partielle : critères IWG

(B. Cheson et al. 1999, 2007)

- **Localisations ganglionnaires**
  - Diminution  $> 50\%$  de la somme des produits des diamètres (DM + dm) des 6 masses les plus volumineuses
    - Si possible également réparties
    - Si présentes, incluant médiastin + rétropéritoine
  - Absence de nouvelle localisation
- **Foie/Rate**
  - Régression  $\geq 50\%$  des localisations (SPD)
- **Moelle**
  - Positive (y compris grandes cellules) ou négative
- **TEP**
  - Positif dans au moins un site
  - À pratiquer dans les LF ou MCL si  $\leq 2$  masses résiduelles (serait toujours positif dans les autres cas ?)





## Réponse partielle : analyse critique

### 1. Critères critiquables

- Difficultés d'analyse des scans
- Une RP de 51 % est assimilée à une RP de 90 % (disparition des CRu)
- Aucune influence de l'infiltration médullaire  
➡ BM seulement si RC ganglionnaire

### 2. Faut-il « pooler » RC + RP ?

### 3. RP n'a pas la même signification selon le type histologique

- RP = échec dans les LDGC ➡ rattrapage
- RP = efficacité dans les LF, LZM ➡ observation, entretien ou consolidation

### 4. Non prise en compte du délai d'évaluation





## Rechute / Progression : critères IWG

*(B. Cheson et al. 1999, 2007)*

- **Localisations nodales ou extranodales**
  - Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5 cm
  - Augmentation de 50 % du PD d'un ganglion ou de la SPD de plusieurs
  - Augmentation de 50 % du DM d'un ganglion dont le dm était < 1 cm
- **Moelle**
  - ???
- **Autres localisations évaluables (SNC, plèvre, os) = apparition ou re-évolution (confirmation anatomopathologique)**





## Taux de réponse

Réponse	CVP (n=159)	R-CVP (n=162)	P value
CR/CRu (%)	10	41	p<0.0001
PR (%)	47	40	
ORR (%) (CR + CRu + PR)	57	81	p<0.0001

Réponse jusqu'à 42 jours après la fin du traitement





## R-CHOP vs CHOP chez les LNH folliculaires non antérieurement traités : réponse

	CHOP (%) (n=272)	R-CHOP (%) (n=284)	
<b>ORR</b>	<b>91</b>	<b>97</b>	<b>p=0.005</b>
CR	17	20	
PR	74	77	
MR	3	1	
SD	2	1	
PD	3	1	
Exclu	1	1	

- 428 lymphomes folliculaires en première ligne, âge médian 60 ans





# Suivi recommandé

## 1. Essais cliniques

### 1. Fréquence :

- Tous les 3 mois x 2 ans
- Puis tous les 6 mois x 3 ans
- Puis tous les ans x 5 ans

### 2. Méthode

- Clinique
- Biologique
- Scan
- Pas de TEP

## 2. Hors essais

### 1. Lymphomes hodgkiniens

- **Fréquence :**

- Tous les 2-4 mois x 1-2 ans
- Tous les 3-6 mois x 3-5 ans
- Tous les ans x 5 ans

- **Méthode :** clinique, biologie

### 2. LDGC

- **Fréquence :**

- tous les 3 mois x 2 ans
- tous les 6 mois x 3 ans

- **Méthode :** clinique, biologique





## Suivi des patients : scans systématiques ?

- **POUR :**

- Rechute asymptomatique « profonde » sans rechute périphérique => risques urologiques, méningés, etc.

- **CONTRE :**

- Risques toxiques : allergie, insuffisance rénale...
- Coût
- Irradiation :
  - 1 scan T/A/P = 21 m Sieverts\* (+ 3 m Sv si cou)
  - Dose d'irradiation élevée : 20-50 m Sv/a
  - Dose très élevée > 50 m Sv

\*NEJM, Sept 2009



# Critères de jugement des essais cliniques - Hors réponse (1/2)

Critères	Patients concernés	J 0	Evénement(s)	Analyse critique
Survie globale	Tous	Entrée étude	Décès	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décès non lié</li> <li>- Délai d'observation</li> <li>Intérêt moindre chez sujet âgé</li> </ul>
Survie relative	Tous	Entrée étude	Nb décès observé/Nb décès attendus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite de disposer de courbes de survie pour la même population saine</li> <li>- Intérêt ++ chez le sujet âgé ou maladie de bon pronostic</li> </ul>
Survie spécifique	Tous	Entrée étude	Décès liés à la maladie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quid des décès par toxicité de cause inconnue</li> </ul>
Survie sans progression	Tous	Entrée étude	Décès, rechute après RC, progression après RP ou SD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse critique de la définition de progression</li> <li>- Quid des traitements institués et non prévus (irradiation, greffe, etc.)</li> <li>- Nécessite un suivi rapproché et identique dans tous les bras</li> </ul>



# Critères de jugement des essais cliniques - Hors réponse (2/2)

Critères	Patients concernés	J 0	Evénement(s)	Analyse critique
Survie sans événement = délai jusqu'à échec (TTF)	Tous	Entrée étude	Décès Rechute Progression Arrêt du Trt pour toxicité, convenance personnelle, etc.	- Souvent confondu avec SSP - Hétérogène (maladie + traitement) - Intérêt si toxicité des 2 traitements très différente
Survie sans rechute (RFS)	Répondeurs	Date de la réponse	- Décès - Rechute - Progression	- Date de début d'analyse variable (répondeurs précoces ≠ lents) - Mesure de la durée d'efficacité du traitement - Intérêt comme critère secondaire pour traitements très toxiques
Survie sans maladie	Répondeurs complets	Date de RC	Décès Rechute	-Idem RFS -Problème des décès en RC
Délai jusqu'à un nouveau traitement	Tous	Date fin du traitement initial	Mise en route d'un nouveau traitement	- Problème des décès sans nouveau traitement - Traitements non prévus institués sans justificatif prouvé (RTE, greffe) - Pb des entretiens : date de début ?



## R-CVP vs R-CHOP en fonction du FLIPI : délai jusqu'à l'échec thérapeutique

Groupe de risque FLIPI	R-CVP <i>Marcus et al., 2006</i>		R-CHOP <i>Buske et al., 2006</i>	
	% pts	TTF (m)	% pts	TTF (% à 20 m)
Faible	17	> 53	14	92
Intermédiaire	39	37	41	90
Elevé	44	26	45	67
	Median F/U 53 m		Median F/U 20 m	

**Abréviation :** TTF : Time-to-treatment failure





## Délai jusqu'à l'échec thérapeutique : définitions en fonction de l'étude clinique

### *Marcus et al. 2006*

Progression =

- Maladie stable après 4 cures (20 % des patients)
- Progression en cours de traitement
- Rechute après réponse
- Décès toutes causes confondues

### *Hiddeman et al. 2006*

Progression =

- Maladie stable après 6-8 cycles (3,5 % des patients)
- Progression en cours de traitement
- Rechute après réponse
- Décès toutes causes confondues

La plupart des patients de l'étude CVP / R-CVP en maladie stable après le cycle 4 ont terminé le même traitement et sont devenus répondeurs.

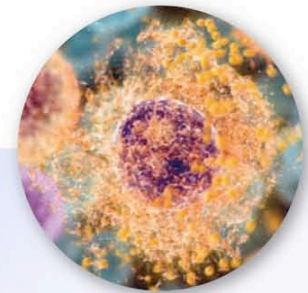
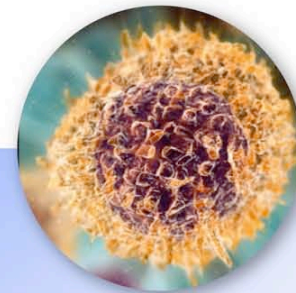
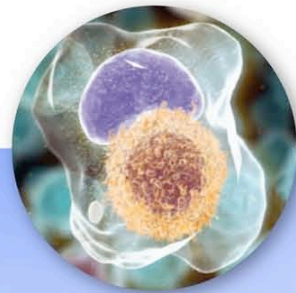




# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

**Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)**



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de

