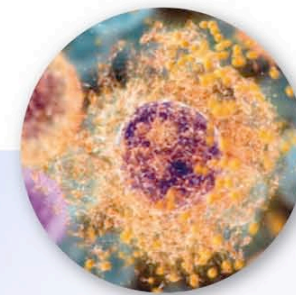
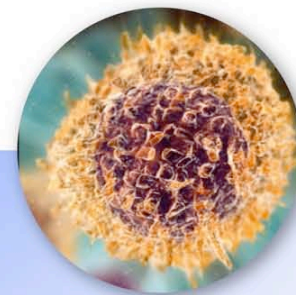
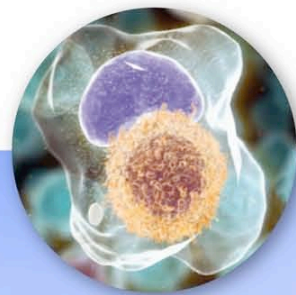


Les Ateliers Lymphomes et LLC

22 – 24 octobre 2009

Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



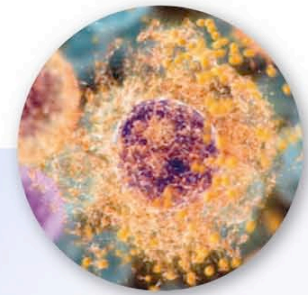
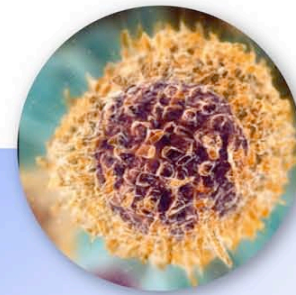
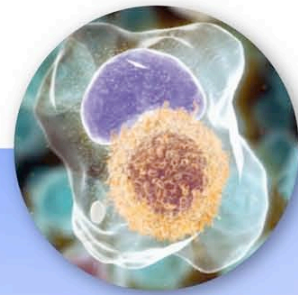
Avec le soutien institutionnel de





4^{ème} session : Lymphomes indolents

Modérée par Guillaume CARTRON



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





Programme de la session

4^{ème} session : Lymphomes indolents - Modérée par G. Cartron

Anatomopathologie	N. Brousse
Facteurs pronostiques cliniques	Ph. Solal-Céligny
Facteurs pronostiques biologiques – Maladie résiduelle	F. Jardin
Stratégies thérapeutiques	G. Salles
Cas clinique interactif	Présenté par G. Cartron
Pathogénie et traitement des MZL	C. Thieblemont
Cas clinique interactif	Présenté par Ph. Solal-Céligny

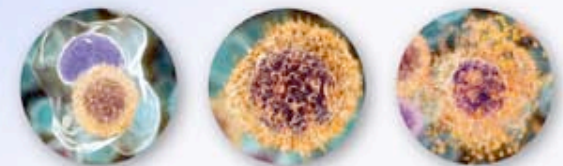




Lymphomes folliculaires : index pronostiques

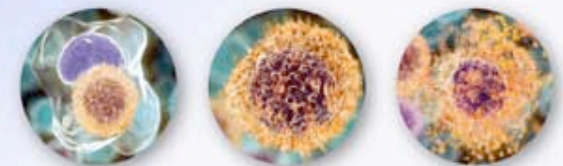
Philippe SOLAL-CELIGNY

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





Index pronostiques : quelle utilité ?





Index pronostiques : quelle utilité ?

- **A l'échelon individuel**
 - Aide au choix des traitements
 - Aide à l'information
- **A l'échelon collectif**
 - Design d'un essai thérapeutique
 - Stratification
 - Comparaison des bras (essais phase III)
 - Comparaison entre essais





Critères GELF 86 (1/3)

- **2 groupes**
 - Faible masse tumorale
 - Forte masse tumorale
- **Critères de forte masse tumorale**
 - Symptôme(s) B
 - Localisation nodale ou extranodale > 7 cm
 - ≥ 3 localisations ≥ 3 cm dans 3 aires différentes
 - Localisation « préoccupante » : plèvre, péritoine, dure-mère, etc.
 - Splénomégalie > 10 cm sous marge
 - Cytopénie sanguine
 - ($\beta 2$ microglobuline > 2 mg/L ajouté en 2004)



Présence ≥ 1 critère = lymphome folliculaire de forte masse tumorale





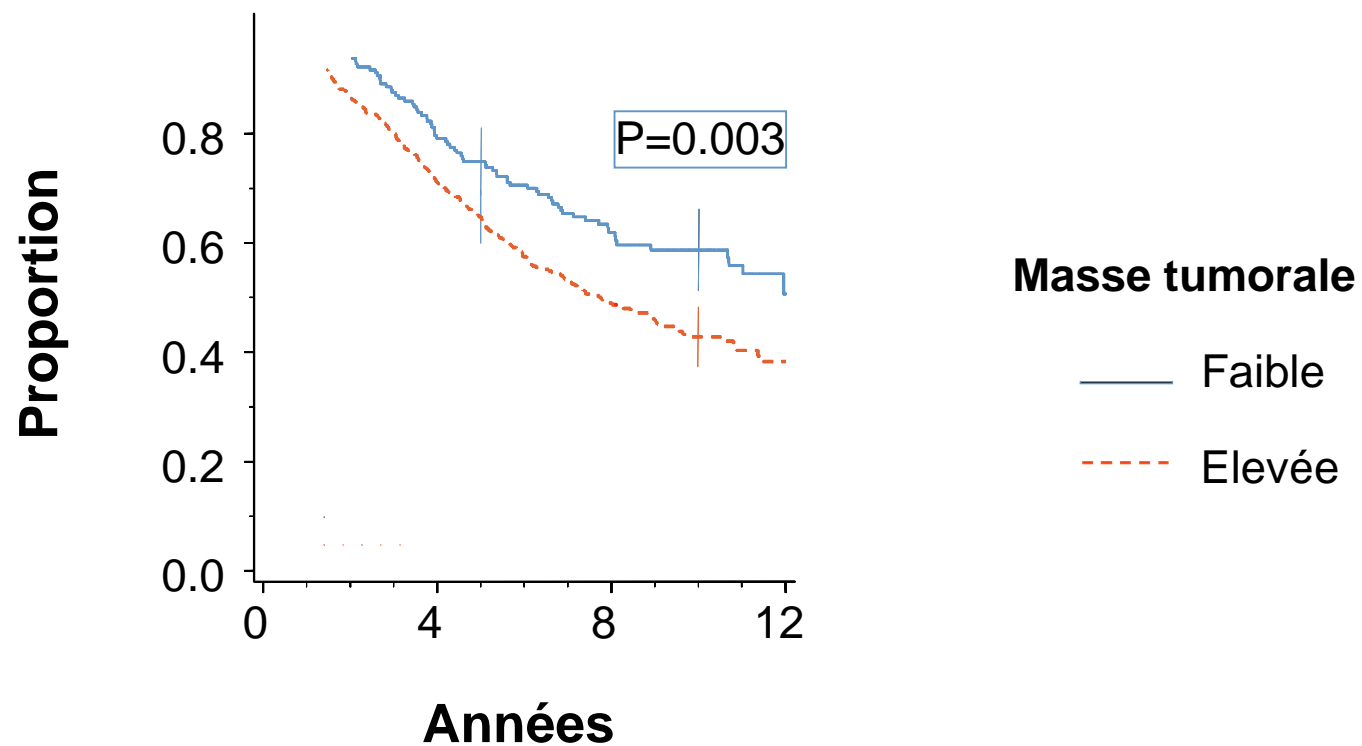
Critères GELF 86 (2/3)

- **Avantages**
 - Premier index clinique
 - Validation *a posteriori*





Survie globale selon les critères de masse tumorale GELF 86





Critères GELF 86 (3/3)

- **Avantages**
 - Premier index clinique
 - Validation *a posteriori*
- **Inconvénients**
 - Aucune méthodologie statistique
 - Risque de passer à côté d'un facteur pronostique
 - Risque d'inclure un facteur non pronostique





Utilisation de l'IPI dans les lymphomes folliculaires



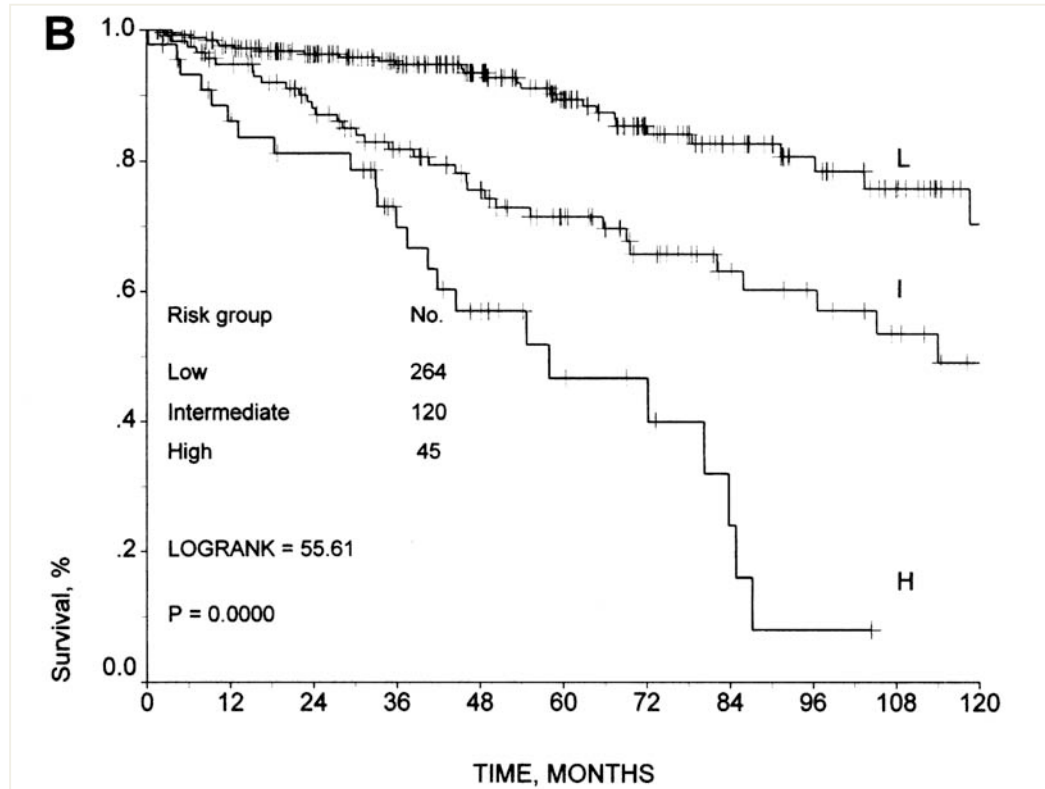


Utilisation de l'IPI dans les lymphomes folliculaires (1/2)

- **Avantages**
 - Simplicité
 - Validation *a posteriori*



Survie selon l'Index Pronostique International (IPI)



- *Intergruppo Italiano Linfomi study (Shipp,1993) :*
 - L = 0-1 facteur, I = 2-3 facteurs, H = > 3 facteurs





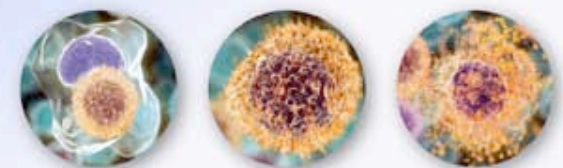
Utilisation de l'IPI dans les lymphomes folliculaires (2/2)

- **Avantages**
 - Simplicité
 - Validation *a posteriori*
 - **Inconvénients**
 - Méthodologie statistique inappropriée
 - Risque d'exclure un facteur pronostique
 - Distribution très inhomogène entre les groupes
- ➡ Faible discrimination





Le FLIPI dans les lymphomes folliculaires





Le FLIPI 1 dans les lymphomes folliculaires (1/2)

- **Avantages**
 - Méthodologie statistique appropriée
 - Survie globale : critère de choix
 - Validation dans toutes les études



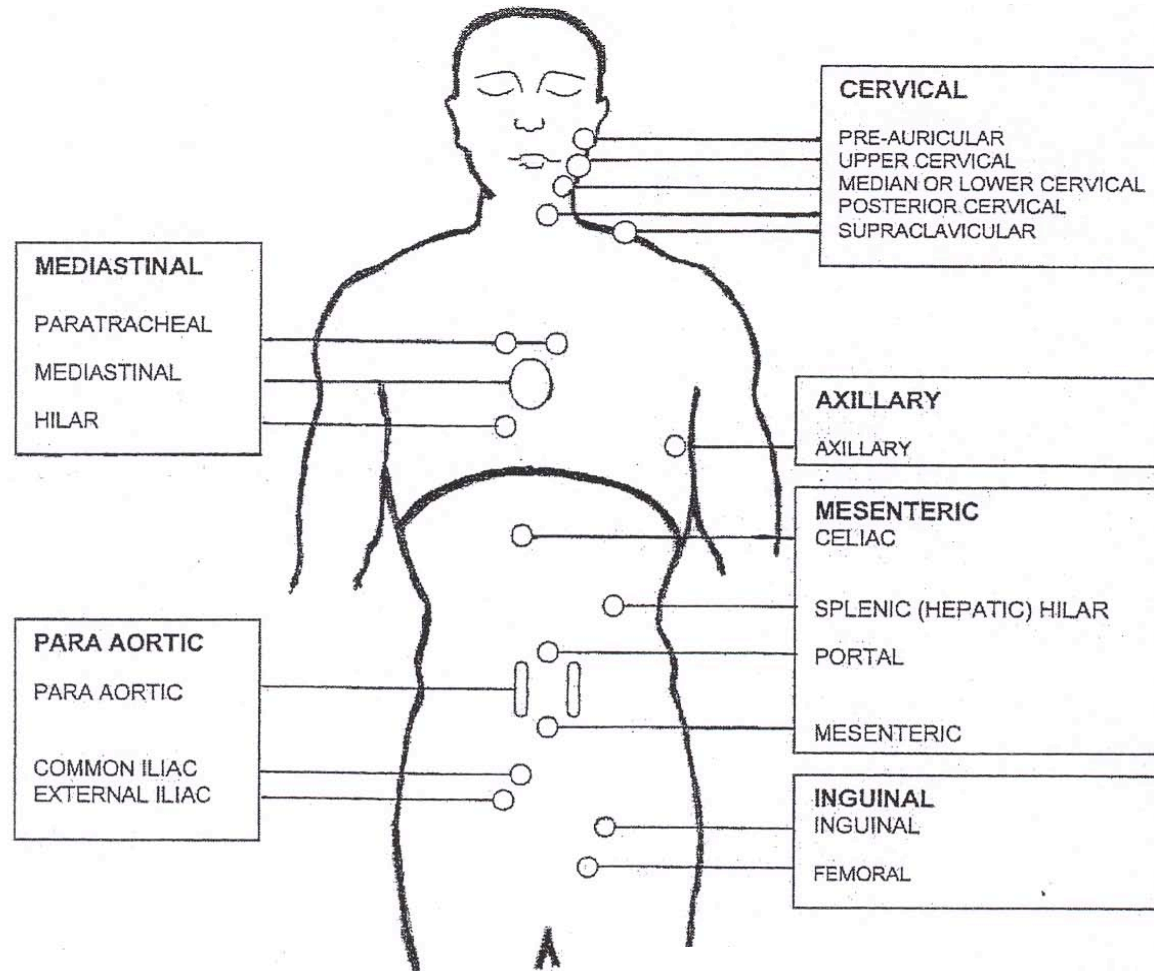


Modèle à 5 paramètres

- **Age < 60 vs ≥ 60**
- **Hémoglobine $\geq 12\text{g/dL}$ vs $< 12\text{g/dL}$**
- **Sérum LDH $\leq \text{ULN}$ vs $> \text{ULN}$**
- **Stade Ann Arbor I–II vs III–IV**
- **Nombre de sites ganglionnaires ≤ 4 vs > 4**



Sites ganglionnaires





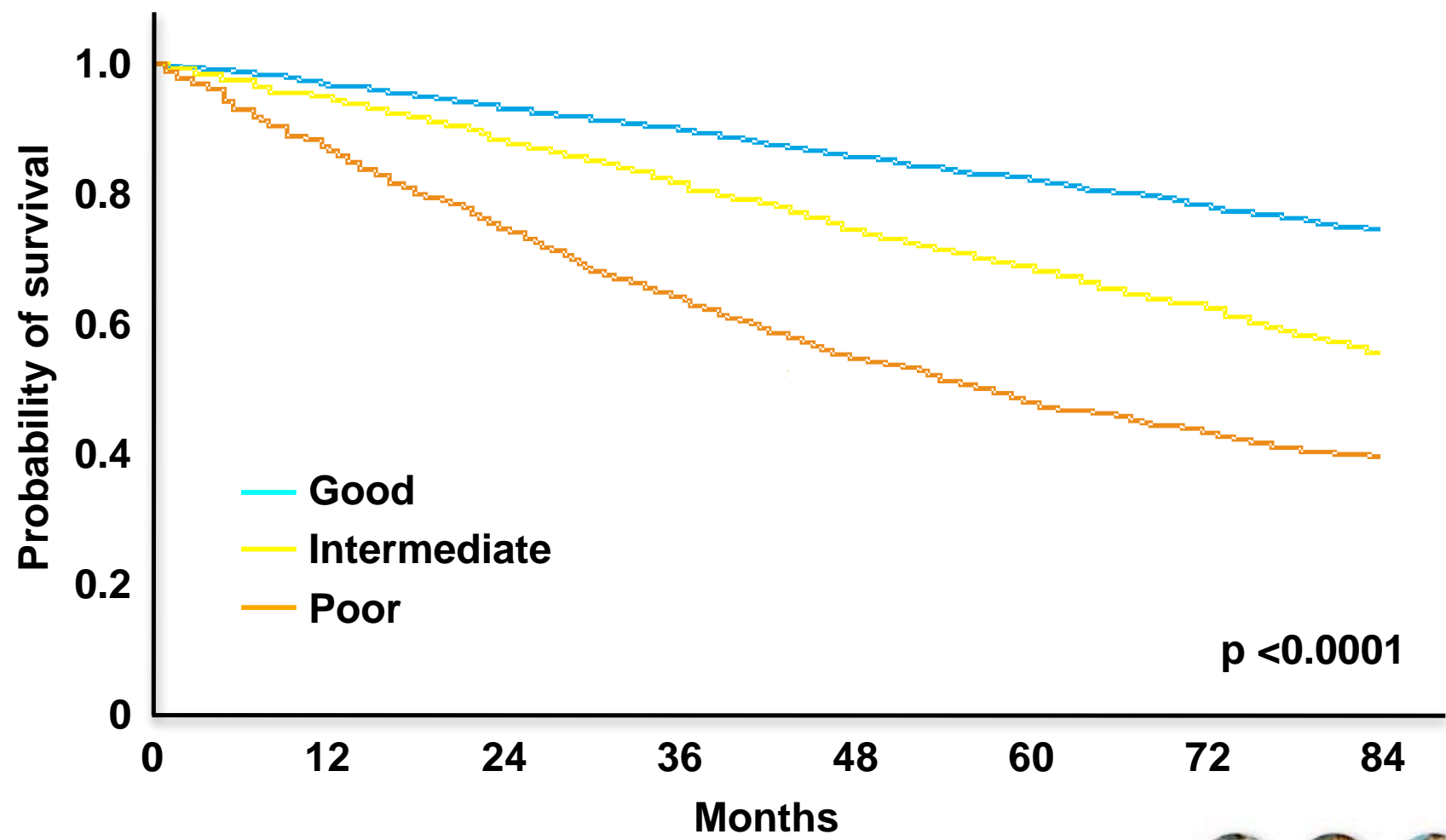
Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI)

Pronostic	Nb. de facteurs	Patients (%) (n= 1,795)	Survie globale		Risque relatif
			à 5 ans (%)	à 10 ans (%)	
Bon	0-1	36	91	71	1
Intermédiaire	2	37	78	51	2.3
Mauvais	≥ 3	27	53	36	4.3





Survie globale selon le FLIPI



FLIPI : études de confirmation

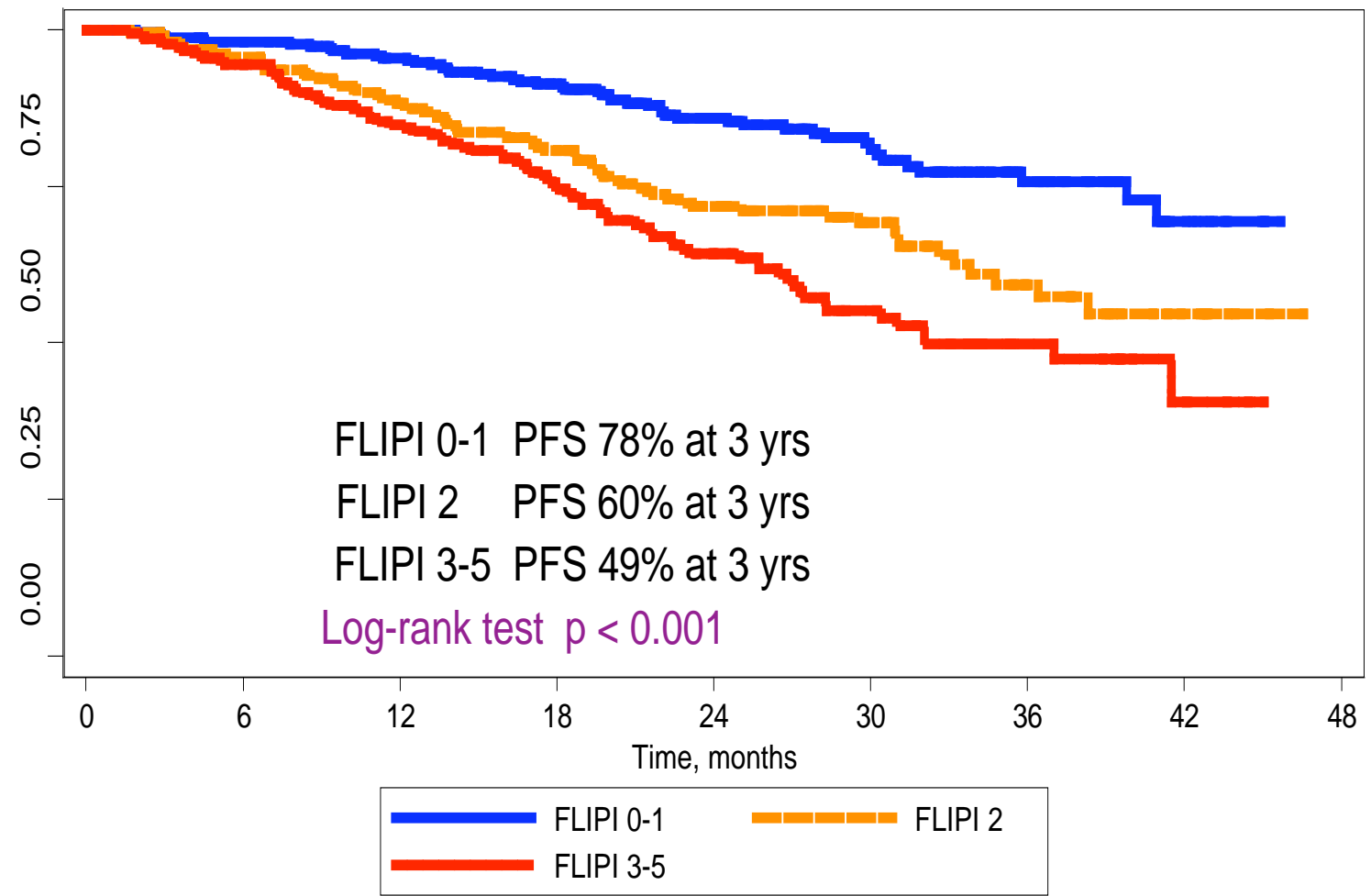
		Distribution (%)	Survie globale à 5 ans (%)	
<i>Perea et al.</i> Ann Oncol 2005 (n=411)	LR	35	89	} p=10 ⁻⁴
	IR	27	78	
	HR	38	54	
<i>Arcaini et al.</i> Leuk Res 2005 (n= 338)	LR	48	86	} p=0.0002
	IR	31	71	
	HR	21	51	
<i>Solal-Céligny et al.</i> Blood 2004 (n= 919)	LR	38	87	} p=10 ⁻⁴
	IR	35	73	
	HR	28	49	

Abréviations : LR : Low Risk; IR : Intermediate Risk; HR: High Risk





Survie sans progression selon le FLIPI





Le FLIPI 1 dans les lymphomes folliculaires (2/2)

- **Avantages**

- Méthodologie statistique appropriée
- Survie globale : critère de choix
- Validation dans toutes les études

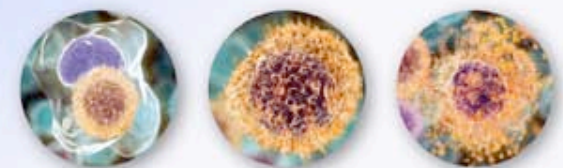
- **Inconvénients**

- Survie sans progression : critère retenu pour les essais cliniques (*Cheson 2007*)
- Traitements de la période 1985-1992 obsolètes
- Paramètres non utilisés (données indisponibles)
 - Taille tumorale maximale
 - $\beta 2$ microglobuline





Pourquoi un FLIPI 2 ?





Pourquoi un FLIPI 2 ?

- **Le FLIPI 1 était issu d'une analyse rétrospective**
- **Les patients avaient été traités avant l'ère des anticorps monoclonaux anti CD20**
- **La survie globale était le critère principal des essais mais ne peut le demeurer.**
- **Certains paramètres n'avaient pas pu être analysés dans le FLIPI 1 :**
 - Masse tumorale
 - β 2 microglobuline





Le FLIPI 2 dans les lymphomes folliculaires (1/2)

- **Avantages**
 - Méthodologie statistique appropriée
 - Critère de jugement = survie sans progression
 - Population traitée avec anti CD20





Le FLIPI 2 dans les lymphomes folliculaires (2/2)

- **Avantages**

- Méthodologie statistique appropriée
- Critère de jugement = survie sans progression
- Population traitée avec anti CD20

- **Inconvénients**

- Immaturité : confirmations nécessaires (population PRIMA)
- Non prise en compte des malades en abstention initiale
- Faible incidence de BOM positive dans la population étudiée
- Valide pour la survie globale ?





Caractéristiques des patients

Paramètres	N		%
Age <i>Age médian 57 ans (21-94)</i>	1057	> 60y	43,2
Stade AA	1057	III-IV	69,3
Symptômes B	1057	presence	11,6
Sites ganglionnaires	1057	> 4	20,2
Serum LDH	1044	> ULN	19,3
Hémoglobine	1054	< 12 g/dL	16,1
ESR	950	≥ 30 mm/h	16,2
B2M	944	> ULN	41,0
FLIPI	1043	0-1	46,7
		2	31,0
		3-5	22,3





Index pronostique international des lymphomes folliculaires 2

- **Paramètres**

- Age > 60 ans vs ≤ 60 ans
- Sérum $\beta 2$ M $> \text{UPLN}$ vs $\leq \text{UPLN}$
- Diamètre maximum de la tumeur > 6 cm vs ≤ 6 cm
- Moelle osseuse (+) vs (-)
- Hémoglobine > 120 g/L vs ≥ 120 g/L

- **Risque**

- Faible : 0 facteur
- Intermédiaire : 1-2 facteur(s)
- Elevé : ≥ 3 facteurs





FLIPI 2 : survie sans progression

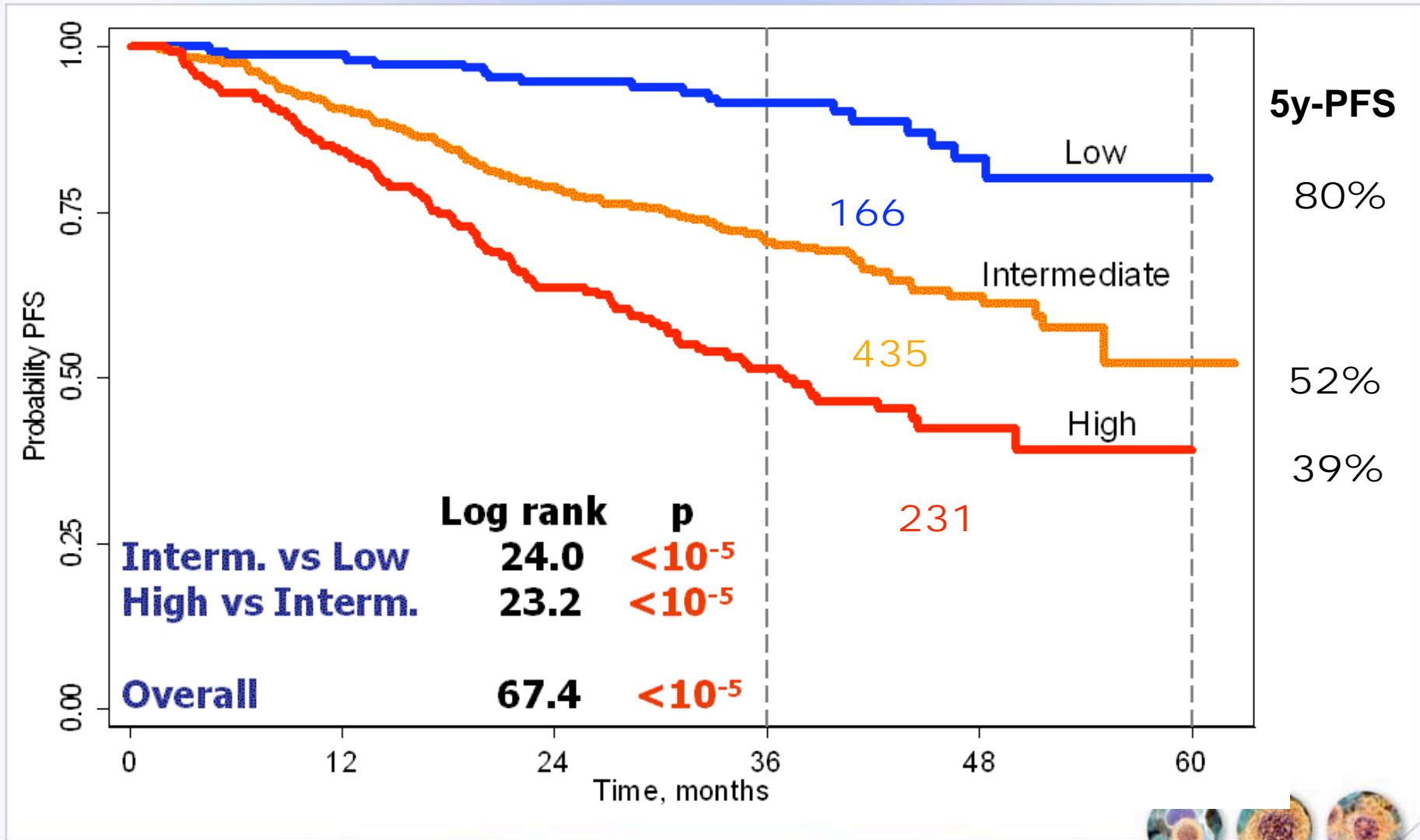
- N = 812 patients, 88 % traités par rituximab

Groupe	Nb. de facteurs	Patients (%)	PFS à 3 ans (%)	PFS à 5 ans (%)	HR (95% CI)
Faible	0	20	91	79.5	1,0
Intermédiaire	1-2	53	69	51	3,19 (2,0 – 5,15)
Elevé	≥ 3	27	51	19	5,8 (3,5 – 9,4)



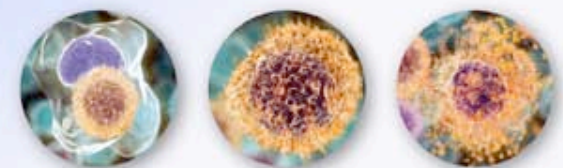


FLIPI 2 : 3 groupes de risque








Conclusion





Conclusion

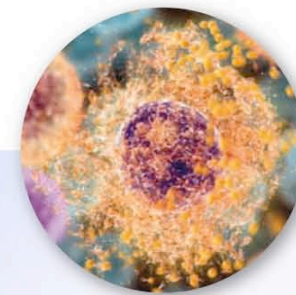
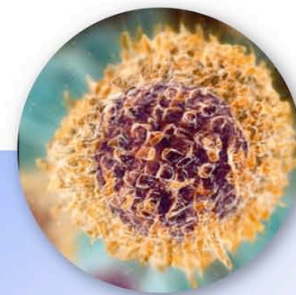
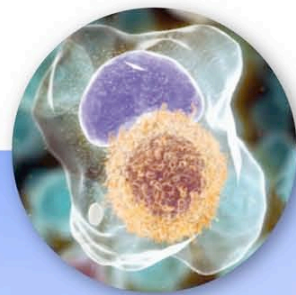
- **Il y a 2 index pronostiques fiables pour les lymphomes folliculaires**
 - FLIPI 1  Survie globale
 - FLIPI 2  Survie sans progression
- **L'avenir est à un index clinico-biologique**
 Standardisation des études biologiques



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

