

AVF Octobre 2009

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DES LYMPHOMES MALINS CANINS

F. Ponce, C. Fournel, T. Marchal
Unité de pathologie comparée des cellules lymphoïdes et
présentatrices d'antigènes



OBJECTIFS DES CANCEROLOGUES



Entités/maladies précises
Avec leur pronostic propre



Prévoir la réponse



Moduler la stratégie thérapeutique

2

**EN MEDECINE HUMAINE, LES
PREMIERES ETUDES SUR LES LM
ONT MONTRÉ:**

SURVIE DES PATIENTS

&

EFFICACITE THERAPEUTIQUE

DONNÉES MORPHOLOGIQUES

3

**AINSI DIFFERENTES CLASSIFICATIONS
ONT EMERGÉ**

OMS

**Rassemblant des données épidémiologiques,
cliniques, morphologiques,
immunophénotypiques, et génétiques**



Différentes entités anatomo-cliniques

4

EN MEDECINE HUMAINE

Un large choix thérapeutique est maintenant disponible pour chaque entité de lymphome malin

5

EN MEDECINE VETERINAIRE?

6

MORPHOLOGIQUES



Vet Pathol. 2002



Associés à différentes présentations cliniques

Magnol JP et al.

Ponce F, e

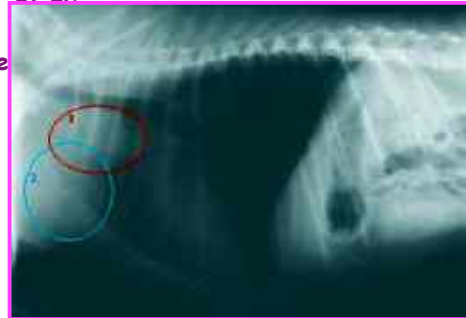
al.

03

al.

al.

al.



7

SOUS-TYPES MORPHOLOGIQUES

Prognostic Significance of Morphological Subtypes in Canine Malignant Lymphomas during Chemotherapy.

Ponce F, Magnol JP et al.

Vet Journal 2004

Associés à différentes évolutions cliniques sous chimiothérapie

8

Quelques exemples...

9

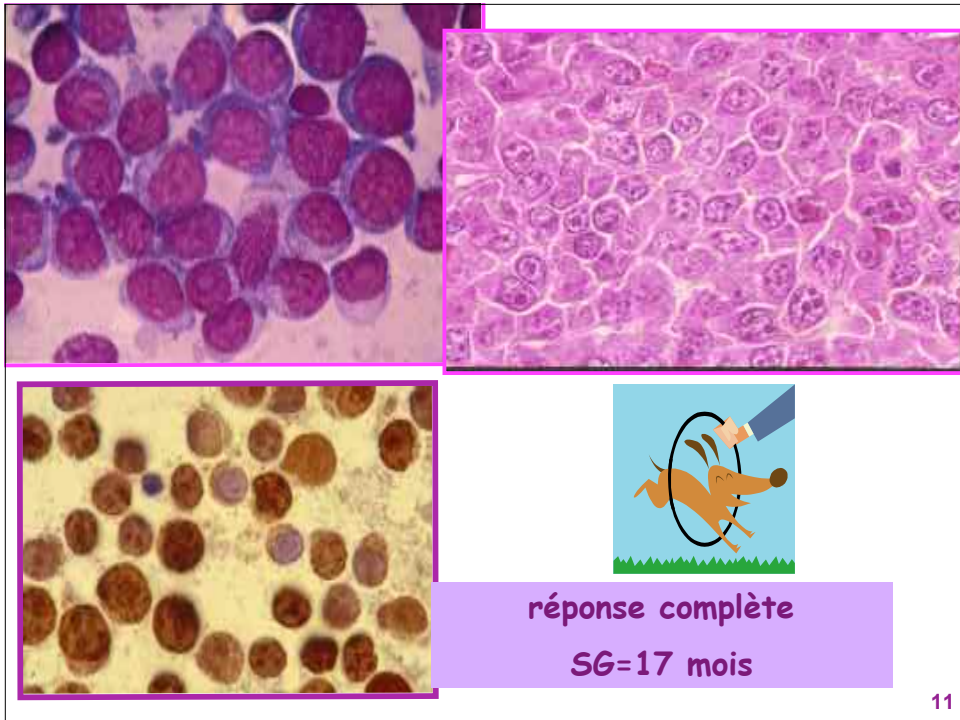
LYMPHOMES B

CENTROBLASTIQUE POLYMORPHE

7.8 ans, polyadénomégalie, bon état général

en stade III, IV ou V

10



The slide displays four microscopic images of lymphoma cells. The top-left image shows large, atypical lymphocytes with prominent nuclei. The top-right image shows a dense population of similar cells. The bottom-left image shows a field of smaller, more uniform cells, indicating a complete response to treatment. The bottom-right image is an illustration of a dog on a leash.

réponse complète
SG=17 mois

11

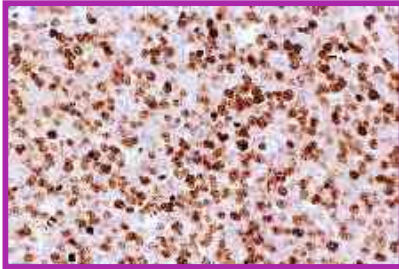
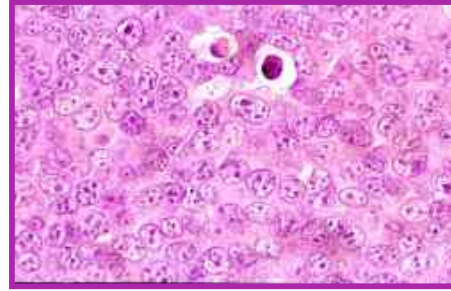
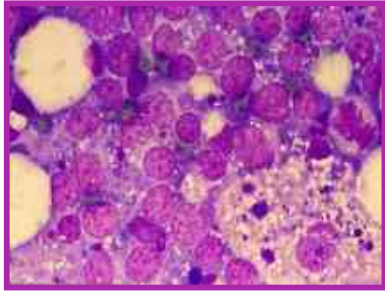
LYMPHOMES B

BURKITT

8 ans, polyadénomégalie, signes gastrointestinaux
sévères

Stade IV

12



réponse partielle

SG: 15j

13

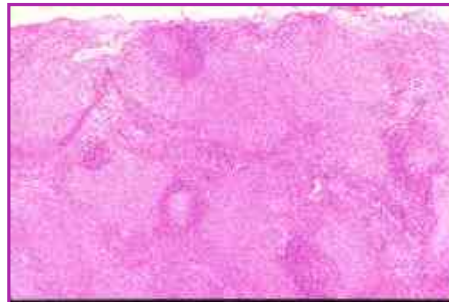
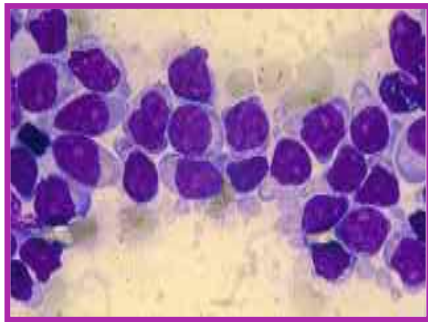
LYMPHOMES T

PETITES CELLULES CLAIRES

8.9 ans, lymphadénopathies localisées, se développant sur plusieurs mois, sans autres signes cliniques

stade II

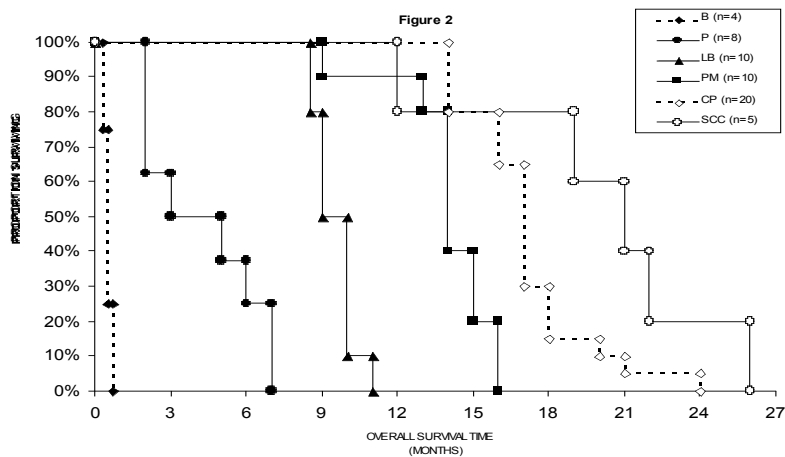
14



Rémission complète
SG: 21 mois

15

UNE SG DIFFERENTE POUR CHAQUE SOUS-TYPE



Phénotype T plus agressif que B?

Stade clinique?

16

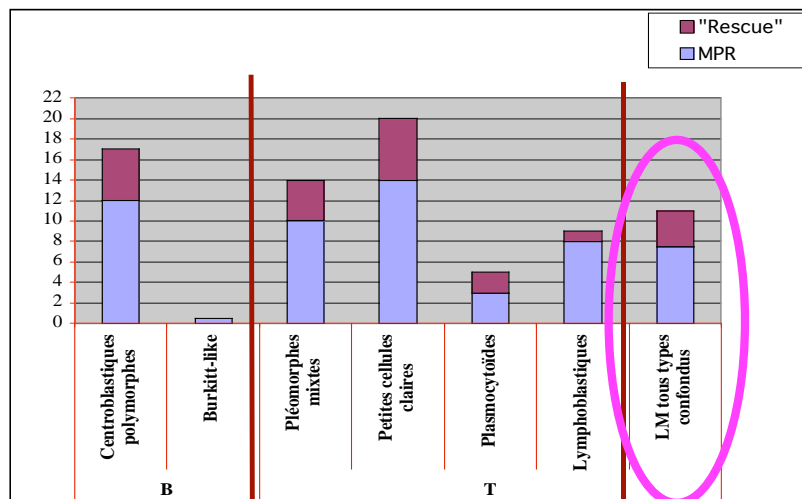
LYMPHOME CANIN

Encore considéré comme une entité unique et globale dans la majorité des études américaines!

SANS caractérisation précise morphologique et/ou immunophénotypique

17

Tous les types de l'étude....



Comme dans toutes publications... 12 mois de SG...!

18

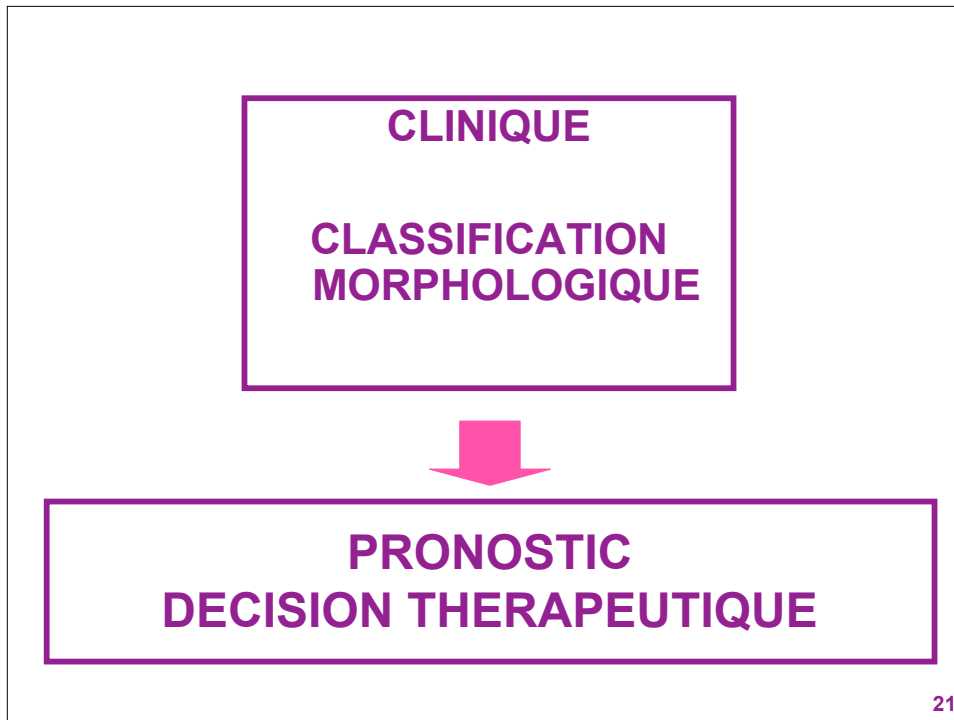
*Etudes thérapeutiques actuelles
publiées...*



19

**Et les traitements à notre
disposition....**

20



A large rectangular box with a purple border. At the top, the text "DECISION THERAPEUTIQUE" is centered. Below this, the text "Le chien ne guérit pas d'un lymphome" is centered. Further down, the text "Majorité des cas:" is centered, followed by "bonne rémission dans de bonnes conditions" centered. The number "22" is located in the bottom right corner of the box.

DECISION THERAPEUTIQUE

Le chien ne guérit pas d'un lymphome

Majorité des cas:
bonne rémission dans de bonnes conditions

22

DECISION THERAPEUTIQUE

La réponse, la toxicité du traitement et donc la qualité de la rémission sont évaluées dès le 1er mois d'induction



Initier le traitement

23

PRINCIPES DE CHIMIOOTHERAPIE

- **Evaluer l'efficacité dès l'induction**
- **Eviter le syndrome de lyse tumorale aigüe à l' induction**
- **Reconnaître et limiter les effets toxiques**
- **Reconnaître l' échappement**

24

Obtenir une réponse complète

- Intervenir précocement

- Etre efficace

- Maîtriser la toxicité...

25

POLY- PLUTOT QUE MONO- CHIMIOThERAPIE

- 6 molécules principales

- COP, COPLA, ACOPA...

- L-asparaginase
- Vincristine
- Cyclophosphamide
- Prednisolone
- Doxorubicine (adriamycine)
- Lomustine

26

L-asparaginase

- KidrolaseND, 400 UI/kg Cn, 300 UI/kg Ct, IM

- Hydrolyse L-asparagine ➡ apoptose

- Absence de toxicité non spécifique
- Réactions immunogènes
 - Diminution d'efficacité
 - Choc en IV
- Quelques cas de pancréatite aigue décrits

27

Vincristine

- OncovinND, 0,5-0,75 mg/m² Cn, 0,5-0,6 mg/m² Ct, IV stricte (irritant), en bolus

- Mitostatique, poison du fuseau

- Toxicité hématologique et digestive modérées
- Toxicité locale (nécrose, phlébite)
- Neurotoxicité rare

- Métabolisme hépatique
- Stimule thrombopoïèse

28

Cyclophosphamide

- EndoxanND, 150-250 mg/m² Cn, PO toutes les 3 semaines

- **Alkylant**

- Toxicité hématologique et digestive notables: nadir 5-10 j, anorexie
- Toxicité spécifique: cystite hémorragique rare (acroléine)

Métabolisme hépatique

29

Doxorubicine

- AdriblastineND, 30 mg/m² Cn, IV lente (20mn), toutes les 3 semaines

- **Intercalant**

- Toxicité hématologique et digestive modérées
- Toxicité spécifique: toxicité cardiaque cumulative (CMD), >180mg/m²
- Toxicité locale: ulcères iatrogènes



échocardiographie

30

Lomustine

BélustineND, 60-80 mg/m² Cn, 40-60mg/m² Ct, PO
toutes les 3 semaines

- Nitroso-urée

- Toxicité hématologique et digestive modérées, nadir 14^{ème} jour



Métabolisme hépatique!

31

Protocole de chimiothérapie ENVL					
Semaine	L-asparaginase (400 UI/kg IM)	Vincristine (0,5- 0,75 mg/m ² IV)	Cyclophosphamide (150-250 mg/m ² PO)	Adriamycine (30 mg/m ² IV)	Prednisolone (1 mg/kg/j PO)
S1	*				Tous les jours
S2		*	*		
S3		*			
S4		*			
S5		*	*		
S8		*	*		Tous les 2 jours
S11		*	*		
Cycles de 3 semaines identiques à S8-S11					
Echappement S1	*				Tous les jours
Echappement S2				*	
Echappement S5				*	
Echappement S6				*	Tous les 2 jours
Et ainsi de suite 3 cycles S2-S6 au maximum soit 6 cycles au total					
	Induction				

32

Quelques adaptations...

Lymphomes indolents

Lymphomes agressifs

Lymphomes cutanés

Lymphomes digestifs

33

Protocole continu?

Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma. Simon, JAVMA 15 2008

34

D'autres protocoles...

Méchloréthamine, procarbazine prednisone/resistant lymphomas:
Northrup, Vet Comp Oncol, 7 2009 [17% avec +238j] sous
types....perspective....

Efficacy of combination chemotherapy for treatment of GI
Lymphoma in dogs, Rassnick, JVIM, 23, 2009 [réponses
hétérogènes]

Canine cutaneous lymphomas and lomustine:
Williams LE et al., JVIM, 20, 2006, [réponse 78%, pas de
données survie]

35

Association avec radiothérapie?

Sequential half body irradiation and chemotherapy
Lurie DM et al, JVIM, 23, 2009.... [680j SG...]

36

- **En progrès**
 - **Suivi thérapeutique**
 - **Adaptation au malade**

- **Mais on traite des maladies différentes avec le même protocole...**

Evoluer vers un ciblage thérapeutique

37

*« une lampe survit au cancer de la nuit »
Saint-John-Perse (Neiges)*

**On sait que la nuit tend progressivement et de
manière sûre vers le jour...**

Merci!

Pr. Jean-Pierre Magnol
et
Dr. Patrick Devauchelle



38