

TRAITEMENT DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

F. ANDRIEN⁽¹⁾, A. DUVIVIER⁽²⁾, J. BURY⁽³⁾, M. LEMAIRE⁽⁴⁾, A. THIRY⁽⁵⁾,
J. BONIVER⁽⁶⁾, G. FILLET⁽⁷⁾

Résumé

La curabilité des lymphomes non hodgkiniens est liée essentiellement à leur histologie. En règle générale, les lymphomes de faible malignité histologique restent à long terme réfractaires au traitement. Par contre, des associations polychimiothérapeutiques lourdes permettent maintenant d'obtenir 50-60 % de longs survivants dans les cas de lymphomes d'histologie agressive.

Introduction

L'hétérogénéité des lymphomes non hodgkiniens (LNH) est bien établie. Plusieurs essais de classification de ces tumeurs, selon des critères histologiques puis immunologiques, se sont succédé, et au moins cinq classifications restent d'usage courant (Rappaport, 1956; Rappaport, 1966; Lukes et Collins, 1974; Lennert, 1975; Dorfman, 1975; Mathé, 1976). Chaque système garde ses partisans mais aucun ne s'est montré supérieur par ses applications cliniques ou par sa reproductibilité. Dans la perspective d'établir un dialogue entre les différentes classifications et de permettre une comparaison des essais cliniques thérapeutiques, une Formulation de Travail internationale à usage clinique a été proposée, dans laquelle trois groupes histo-pronostiques sont définis :

- lymphomes de faible malignité (low grade)
- lymphomes de malignité intermédiaire (intermediate grade)
- lymphomes de malignité élevée (high grade) (tableau I).

Un bilan complet (tableau II) des localisations et de l'extension de la maladie est une base essentielle du traitement des LNH, au moment du diagnostic pour :

- identifier les atteintes exclusivement régionales et locorégionales (stades I et II), susceptibles de bénéficier d'une radiothérapie seule;
- dégager un certain nombre de cas présentant au départ de grosses masses tumorales (une ou plusieurs masses supérieures à 7 cm de diamètre) et/ou des atteintes viscérales multiples, facteurs apparaissant de façon croissante comme ayant une valeur pronostique défavorable.

Ce bilan est également utile au cours du traitement pour établir la réponse, justifier un complément thérapeutique éventuel ou évaluer une rechute. En effet, dans le cadre des LNH de malignité élevée, il est bien connu que l'obtention d'une rémission complète est un facteur pronostique important : l'intérêt d'une rémission bien documentée s'en trouve accru.

Le système d'Ann Arbor (tableau III), qui pour la maladie de Hodgkin précise les stades en fonction de l'extension anatomique de la maladie, a vu son utilisation étendue au LNH. Cependant, les atteintes non hodgkiniennes sont, dans bon nombre de cas, diffuses au moment du diagnostic, de sorte que les LNH sont, en pratique, généralement divisés en deux stades : limités (stades I et II) et avancés (stades III et IV).

Lymphomes de faible malignité

Au fil des dernières années, de nouveaux schémas de polychimiothérapie ont permis d'obtenir un taux élevé de rémissions prolongées dans les lymphomes d'histologie agressive. Par contre, l'approche thérapeutique des lymphomes indolents ne s'est guère trouvée modifiée par les progrès thérapeutiques récents et a même été freinée par l'adoption dans certains centres d'une thérapeutique nettement conservatrice.

(¹) Boursier, (²) Résident Spécialiste, (³) Spécialiste-adjoint, (⁴) Chargé de Cours associé, Université de Liège, Service d'Hématologie, Département de Clinique et de Pathologie médicales.

(⁵) Chef de Travaux, Université de Liège, Service de Radiothérapie.

(⁶) Assistant, (⁷) Chercheur qualifié FNRS, Université de Liège, Laboratoire d'Anatomie pathologique.

TABLEAU I. Classification des lymphomes non hodgkiniens.

Classification de Rappaport	Classification de Kiel	Formulation de travail
LD lymphocytaire bien différencié LN peu différencié LN mixte	LD lymphocytaire (type LLC ou lymphoplasmocytaire) L centrocytique folliculaire L centrocytique-centroblastique folliculaire ± diffus (à prédominance de petites cellules)	<i>Malignité faible</i> LD lymphocytaire (type LLC ou plasmocytoïde) LF à petites cellules encochées LF mixte (à grandes cellules et petites cellules)
LN histiocytique	L centrocytique centroblastique folliculaire ± diffus (à prédominance de grandes cellules)	<i>Malignité intermédiaire</i> LF à grandes cellules
LD peu différencié LD mixte LD histiocytique	L centrocytique diffus L centrocytique centroblastique diffus L centroblastique diffus	LD à petites cellules encochées LD mixte LD à grandes cellules non immunoblastiques
LD lymphoblastique	LD lymphoblastique	<i>Malignité élevée</i> LD lymphoblastique (à noyaux réguliers ou irréguliers)
Lymphome de Burkitt LD histiocytique	Lymphome de Burkitt LD immunoblastique « T zone » lymphome	LD de type Burkitt LD à grandes cellules immunoblastiques plasmocytoïde à cellules claires polymorphes
Mycosis fongoïde	Mycosis fongoïde L plasmocytaire	<i>Divers</i> Lymphomes composites Mycosis fongoïde Lymphome histiocytaire vrai Plasmocytome Lymphomes inclassables

N.B. : L : lymphome; LD : lymphome diffus; LN : lymphome nodulaire; LF : lymphome folliculaire.

TABLEAU II. Bilan d'extension d'un LNH.

Du point de vue clinique et paraclinique :

- Examen clinique complet, en particulier :
 - localisation et taille des adénopathies,
 - taille du foie et de la rate,
 - examen ORL systématique, étant donné la fréquence des atteintes à ce niveau (10 % environ)
- Bilan radiologique :
 - thorax, étude tomodensitométrique et tomographique, si nécessaire
 - échographie et examen tomodensitométrique de l'abdomen supérieur et du pelvis
 - radiographie et endoscopie digestive au moindre signe d'atteinte et/ou en cas de localisation ORL
 - scanner cérébral si nécessaire et en fonction de l'histologie
 - scintigraphie osseuse, radiographie du cavum, urographie veineuse, etc., au besoin
- Bilan hématologique :
 - sang complet, plaquettes avec formule hémoleucocytaire
 - myélogrammes et biopsies osseuses bilatérales systématiques
- Bilan biologique :
 - VS, fibrinogène, c-réactive protéine, alpha-2-globulines, gamma-globulines
 - fonction rénale
 - fonction hépatique avec, en particulier, le taux des LDH
 - sérologie virale, EBV et HTLV
- Examen systématique du liquide céphalo-rachidien (protéinorachie, cyto centrifugation des éléments)
- ECG de repos et échocardiogramme avec mesure de la fraction d'éjection du VG, étant donné l'utilisation de substances cardio-toxiques au cours de la chimiothérapie d'induction
- Tout autre examen justifié par l'état clinique du patient

Du point de vue histologique :

- Évaluation des prélèvements biopsiques en microscopie optique
- Analyse ultrastructurale par microscopie électronique
- Typage des populations lymphocytaires
- Immunohistochimie

TABLEAU III. Classification topographique (conférence de Ann Arbor, 1970)

Stade I	: Envahissement d'un seul territoire ganglionnaire
Stade II	: Atteinte de deux ou plusieurs territoires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
Stade III	: Atteinte de territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme
Stade IV	: Atteintes diffuses ou disséminées de un ou plusieurs organes extraganglionnaires.

N.B. : Une atteinte extraganglionnaire limitée, par contiguïté avec un ganglion envahi n'entraîne pas le passage en stade IV mais est désignée par la lettre E (I_E, II_E, ou III_E).

La présence ou l'absence de fièvre, de sudations profuses nocturnes et/ou d'un amaigrissement supérieur ou égal à 10 % du poids corporel durant les six mois précédant le diagnostic est désignée respectivement par la lettre A ou B.

La monochimiothérapie par chlorambucil ou cyclophosphamide, la polychimiothérapie, l'irradiation corporelle totale fractionnée, donnent en fait des résultats très semblables : rémission complète obtenue dans 60 à 80 % des cas tous stades confondus (après des durées variables cependant et avec des critères de rémission parfois imprécis), taux élevé de rechutes, absence de plateau de survie.

1. Abstention thérapeutique.

En l'absence d'une efficacité formellement prouvée des traitements disponibles, Rosenberg à Stanford a proposé l'abstention de thérapeutique initiale pour les lymphomes de faible malignité. Certains patients, asymptomatiques, et à localisations ganglionnaires non menaçantes, peuvent en effet être observés pendant plusieurs mois avant que leur statut clinique ou que le volume ganglionnaire ne justifie un traitement. Entre 1963 et 1984, 83 patients présentant des LNH low grade aux stades III ou IV ont bénéficié de cette approche. Plus de la moitié d'entre eux ont nécessité cependant un traitement moins de 3 ans après le début de l'observation. Dans cette étude, l'abstention thérapeutique n'a semblé augmenter ni le risque de transformation histologique ni celui d'une survenue d'une localisation inquiétante (dure-mérienne, orbitaire, etc...) et n'a pas modifié la survie globale. Ces observations ont eu le mérite de confirmer certaines notions de l'histoire naturelle des lymphomes peu agressifs (phénomènes de régression spontanée, progression histologique) et ont souligné la relative inefficacité des traitements classiques. Notons toutefois que ces 83 patients avaient été sélectionnés et non randomisés, de sorte que leur analyse rétrospective reste difficile à interpréter.

2. Approche chimiothérapique.

Si l'évolutivité est faible, une monochimiothérapie par un agent alkylant, souvent le chlorambucil *per os*, peut être proposée en administration continue ou intermittente. Elle permet d'obtenir une réponse favorable dans 90 % des cas et une rémission complète dans 65 % des cas. Cependant l'incidence des rechutes est de 10 à 15 % par an, remarquablement constante au fil des années, de sorte que les courbes de rémission complète et de survie ne présentent aucun plateau.

Si la croissance tumorale ou si des manifestations systémiques l'imposent, un schéma de type CVP (cyclophosphamide-vincristine-prednisone) est instauré, généralement jusqu'à obtention d'une rémission complète (dans 70 à 80 % des cas) et puis de façon discontinue.

Des schémas de polychimiothérapie comportant une anthracycline, de type CHOP (cyclophosphamide, hydroxyl-daunorubicine = adriamycine = doxorubicine, vincristine, prednisone) ou de type CHOP-bléo (avec adjonction de bléomycine) donnent des pourcentages de rémissions complètes du même ordre. Les résultats à plus long terme par contre restent controversés.

D'autres modalités d'administration des anthracyclines, par exemple à faibles doses pendant un temps prolongé, sont encore à l'étude.

3. Approche radiothérapique.

Les LNH localisés (stades I et II) constituent une forme de présentation inhabituelle (seulement 10 à 15 % des lymphomes à cellules B). Sous réserve de la qualité du bilan

d'extension pratiqué, la radiothérapie constitue le traitement de choix de ces patients. La dose employée est actuellement analogue à celle utilisée dans la maladie de Hodgkin, 3.700 à 4.500 rads (37 à 45 Gray) délivrée en 1 mois environ. Cependant la définition d'une dose éradicatrice est dans ce cas plus difficile et certaines études suggèrent qu'un surdosage peut être utile.

Lorsque la radiothérapie est utilisée comme seule thérapeutique avec des champs d'irradiation en règle générale limités aux territoires atteints et aux zones directement adjacentes, une rémission complète est atteinte dans 80 à 90 % des cas. Cependant, toutes les séries observent par la suite une incidence élevée de rechutes, généralement à distance, en territoire non irradié, et dont la fréquence est plus grande dans les stades II et IIE que dans les stades I.

Pour prévenir ces rechutes, l'extension des champs d'irradiation suivant les schémas de la maladie de Hodgkin (mantelet, Y inversé...) a été envisagée. Peu d'études randomisées existent sur ce point, mais il ne semble pas que cette extension diminue notablement le pourcentage de rechutes.

L'adjonction d'une chimiothérapie a donc été préconisée. Le schéma de type CVP utilisé dans plusieurs études randomisées réduit significativement l'incidence des rechutes, en particulier dans le stade II; son avantage en matière de survie n'est cependant pas encore clairement démontré.

La place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes low grade généralisés est assez mal établie. L'irradiation des grosses masses ganglionnaires doit être considérée comme palliative et destinée seulement à apporter une solution aux masses médiastinales, compressions urétérales, œdèmes des membres inférieurs, etc...

L'irradiation corporelle totale qui consiste à délivrer 5 à 15 rads 3 à 5 fois par semaine jusqu'à obtention d'une dose corporelle totale de 100 à 250 rads est une alternative valable à la chimiothérapie des formes généralisées, à condition qu'il n'y ait pas eu de chimiothérapie intensive préalable et que la numération plaquettaire reste adéquate.

4. Interféron.

Différentes études en phase II, depuis 1981, ont démontré l'efficacité de l'interféron alpha-2 recombinant, tant en première intention (réponse de l'ordre de 50 %) qu'après échec d'une polychimiothérapie.

Certaines études récentes plaident en outre pour une potentialisation réciproque des anthracyclines et de l'interféron, ou associent les alkylants par voie orale et l'interféron.

5. Un nouveau protocole thérapeutique.

Dans le cadre d'une étude multicentrique de l'EORTC (Organisation européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer), on se propose de séparer les lymphomes low grade en deux groupes en fonction de la masse tumorale :

— Un groupe où la faible masse tumorale initiale rend éthiquement défendable une abstention thérapeutique. La survie des malades non traités serait dans ce groupe, de façon prospective et randomisée, comparée à celle de patients soumis à une chimiothérapie conventionnelle ou à l'interféron.

— Un groupe où, en raison d'une forte masse tumorale initiale, une polychimiothérapie comprenant une anthracycline administrée de façon prolongée serait comparée à cette même chimiothérapie éventuellement potentialisée par l'administration concomitante d'interféron.

Puisque certains LNH ont une évolution indolente, compatible avec une survie satisfaisante, même en l'absence de thérapeutique, la décision d'entreprendre un traitement intensif doit être basée sur l'identification de facteurs prédisant une évolution clinique plus agressive.

Si elles n'ont pas permis de cerner complètement l'histoire naturelle de la maladie, les différentes séries de la littérature ont dégagé certains facteurs pronostiques :

- le volume des masses tumorales (en particulier l'existence de volumineuses masses ganglionnaires intra-abdominales);
- l'existence ou non de signes généraux;
- de façon plus aléatoire, le stade d'extension (non dépourvu de signification pronostique

mais d'une importance secondaire puisque la majorité des malades ont une présentation d'emblée disséminée).

Par contre, les controverses persistent au sujet de l'importance pronostique de l'obtention ou non d'une rémission complète.

**Lymphomes
de malignité
intermédiaire
et de malignité
élevée**

Une extrême minorité de patients ont une présentation localisée (stades I, IE, IIE) d'un LNH d'histologie agressive. Sous réserve à nouveau d'un bilan initial parfait, les stades I ou IE peuvent être guéris par la chirurgie, la radiothérapie ou une combinaison des deux. Les patients de stade II ou IIE sont par contre d'une prise en charge plus délicate. Malgré un bilan soigneux, en effet, seulement 25 à 40 % d'entre eux voient leur maladie contrôlée par la chirurgie et la radiothérapie, tant l'incidence des rechutes est grande. Chez eux, la chirurgie peut être nécessaire pour établir le diagnostic, la radiothérapie peut servir à réduire une grosse masse tumorale, mais seule une polychimiothérapie, adjuvante ou initiale, peut améliorer la survie.

Les formes étendues (stades III et IV) sont infiniment plus fréquentes. La radiothérapie ne peut être utilisée dans ces cas que comme traitement complémentaire, le rôle principal étant attribué à la polychimiothérapie.

Depuis longtemps, l'efficacité des agents alkylants, des alcaloïdes de la pervenche et des corticoïdes dans les LNH est connue, chaque drogue ayant fait l'objet d'études séparées. En 1975, De Vita et coll. rapportent qu'un grand nombre de patients atteints d'un LNH diffus au stade III ou IV présentent une rémission complète, dûment affirmée, et une augmentation significative de leur survie après un traitement de type C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone).

L'adjonction de doxorubicine (schéma de type CHOP) par Mc Kelvey et coll. en 1976, détermine une amélioration des taux de rémission complète et connaît des débuts prometteurs. Des données plus récentes font toutefois état de seulement 30 % de longs survivants.

Les chimiothérapies de la seconde génération de type M-BACOD (méthotrexate, bléomycine, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, dexaméthasone) et de type ProMACE-MOPP (prednisone, méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide, etoposide, en alternance avec un schéma de type MOPP) datent de la fin des années 70. Bien que les données de follow-up soient encore insuffisantes, elles suggèrent un bénéfice nettement accru par rapport aux schémas de première génération. On obtient en effet environ 73 % de réponses complètes et 60 % de rémissions persistantes 2 ans au moins après la fin du traitement.

Si les schémas de première génération ont démontré la curabilité des lymphomes de malignité élevée par les chimiothérapies, si ceux de la deuxième génération ont révélé que l'addition de certains cytostatiques pouvait augmenter le taux de réponse, ceux de la troisième génération ont pour objectif d'associer le plus de cytostatiques efficaces, aux plus hautes doses tolérées et dans le temps le plus bref possible (tableau IV). Le protocole thérapeutique proposé par

TABLEAU IV.

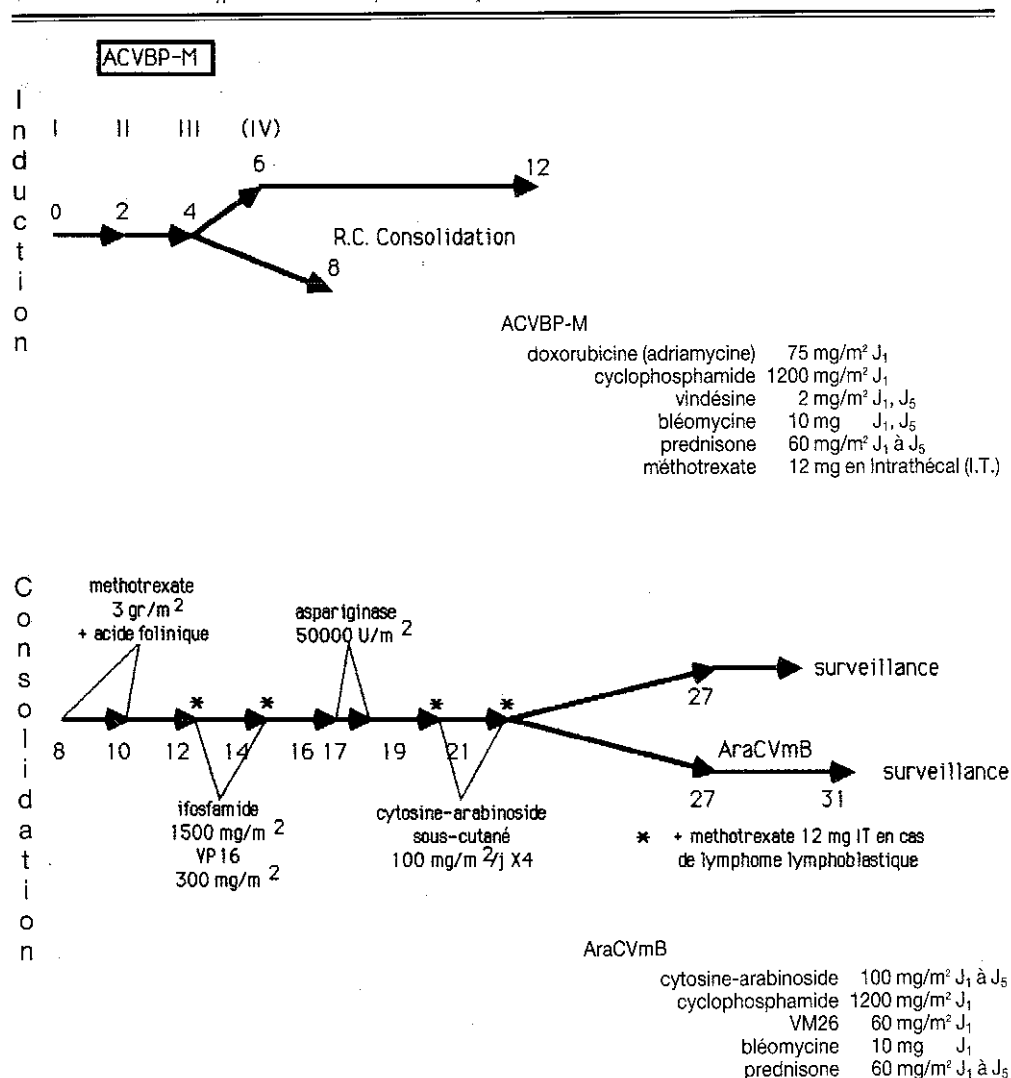
Schéma	Rémission complète (%)	Survie à 5 ans (%)
<i>Première génération</i>		
MOPP/C-MOPP	45	37
CHOP	58	30
<i>Deuxième génération</i>		
M-BACOD	72	59
ProMACE/MOPP	74	65
<i>Troisième génération</i>		
ProMACE/CytaBOM	82	70

MOPP : moutarde azotée, vincristine (Oncovin®), procarbazine, prednisone; C-MOPP : cyclophosphamide, vincristine (Oncovin®), procarbazine, prednisone; CHOP : cyclophosphamide, hydroxyldaunorubicine, vincristine (Oncovin®), prednisone; M-BACOD : méthotrexate, bléomycine, doxorubicine (adriamycine), cyclophosphamide, vincristine (Oncovin®), dexaméthasone; ProMACE/MOPP : prednisone, méthotrexate, doxorubicine (adriamycine), cyclophosphamide, etoposide/MOPP; ProMACE/CytaBOM : ProMACE/cytarabine, bléomycine, vincristine (Oncovin®), méthotrexate.

Coiffier en 1984 (tableau V), dans le cadre d'une étude multicentrique, s'inscrit dans cette perspective. Dès 1981 déjà, sous son égide, une chimiothérapie intensive et séquentielle associant un traitement d'induction intensif, une consolidation de type séquentiel et un renforcement terminal permettait d'observer un taux de rémissions complètes de 85 % avec une survie globale s'établissant en plateau à 65 % à partir de la deuxième année.

Cependant, la toxicité hématologique de ces nouveaux protocoles est importante, surtout pendant la phase d'induction, et peut devenir un facteur limitant; 85 % des patients connaissent en effet à l'un ou l'autre moment du traitement une granulopénie majeure et 34 % une thrombopénie sévère. Les progrès récents en matière de traitement supportif (antibiothérapie à large spectre, transfusion de plaquettes à titre systématique, transfusion de granulocytes si nécessaire) permettent en général de juguler les complications hémorragiques, mais les épisodes de leucopénie s'accompagnent encore d'infections fréquentes et éventuellement

TABLEAU V. Protocole LNH 84.
Les chiffres annexés aux flèches indiquent le nombre de semaines de traitement.



sévères. Les résultats de l'étude LNH 84 permettent dès à présent d'observer 72 % de rémissions complètes, 10 % de rémissions partielles, 10 % d'échecs et 8 % de décès en cours d'induction, liés pour la moitié directement à la toxicité du traitement. Bien que l'établissement d'une survie actuarielle significative ne soit pas encore possible faute de recul, il est probable que celle-ci rejoindra les données du schéma ProMACE/CytaBOM, de l'ordre de 60 % à 5 ans.

Enfin, les traitements de rattrapage, particulièrement dans les cas de LNH d'histologie agressive, se sont montrés décevants dans un premier temps puisque incapables de conférer à un patient réfractaire ou à un patient en rechute un temps de survie prolongé. Ces traitements, très lourds et très toxiques, ouvrent maintenant des nouvelles perspectives lorsqu'ils sont appliqués avant une greffe de moelle osseuse (autologue ou allogénique) associée à une mégathérapie. Les résultats des transplantations médullaires, dans les lymphomes, ont été présentés dans un article précédent de cette revue.

Conclusion

Il y a quelques années, le comportement clinique différent des lymphomes folliculaires et diffus les avait fait nommer respectivement : lymphomes favorables ou défavorables. Cette distinction sûrement adéquate en l'absence de traitement efficace a été bouleversée par les progrès thérapeutiques récents. Les lymphomes folliculaires se présentant dans 90 % sous une forme avancée sont généralement non curables même lorsqu'une chimiothérapie agressive est appliquée. En effet, les rechutes sont fréquentes après la rémission. A l'opposé, une polychimiothérapie intensive bien menée permet une survie prolongée chez une majorité de LNH de malignité élevée puisqu'une fois la rémission complète obtenue, la probabilité de récurrence de la maladie est faible.

Bibliographie

- CARBONE, P. T., RAPPAPORT, H., ROSENBERG, S. A., MILDNER, J. W. — Symposium (Ann Arbor) : Staging in Hodgkin's Disease. *Cancer Res.*, 1971, 31, 1707-1870.
- COIFFIER, B., BRYON, P. A., FELMAN, P., FRENCH, M., REBATTU, P., ARCHIMBAUD, E., BLANC, M., VU VAN, H., GUYOTAT, D., BERGER, F., VIALA, J. J. — Lymphomes non-Hodgkiniens de haute malignité. Traitement par chimiothérapie intensive et séquentielle. *Presse Méd.*, 1983, 12, 2159-2162.
- DE VITA, V. T. Jr. — Hematologic malignancies : Non Hodgkin's Lymphomas. *Hospital Pract.*, 1986, 21, 103-118.
- FISCHER, R., DE VITA, V. T., HUBBARD, S., IHAK, D., LONGO, D., PHARES, J., JOFFE, E., WESLEY, R., YOUNG, R. — Randomized trial of Pro-MACE-CytaBOM in previously untreated advanced stage diffuse aggressive lymphomas. Abstract. *Proc. Ann. Soc. clin. Oncol.*, 1984, 3, 242.
- LENNERT, K., MOHRI, N., KAISERLING, E. — *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978, 111-469.
- MC KELVEY, E. M., GOTTLIEB, J. A., WILSON, H. E., HAUT, A., TALLEY, R. W., STEPHENS, R., LANE, M., GAMBLE, J. F., JONES, S. E., GROZEA, P. N., GUTTERMAN, J., GOLTMAN, Ch., MOON, T. E. — Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*, 1976, 38, 1484-1493.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE SPONSORED STUDY OF CLASSIFICATIONS OF NON HODGKIN'S LYMPHOMAS. — Summary and description of a working formulation for clinical use. The Non Hodgkin's lymphomas pathologic classification project. *Cancer*, 1982, 49, 2111-2135.
- ROSENBERG, S. A. — The low grade non Hodgkin's lymphomas. Challenges and opportunities. *J. clin. Oncol.*, 1985, 3, 299-310.
- SKARIN, A., CANELLOS, J., ROSENTHAL, D., CASE, D. Jr., MAC INTYRE, J., PINRUS, J., MOLONY, W., FREI, E. — Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOP). *Amer. J. clin. Oncol.*, 1983, 1, 91-98.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. G. Fillet, Service d'Hématologie, Institut de Médecine, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.