

# Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012

Rev Med Suisse 2012; 8: 1582-90

**C. Bonnet  
B. De Prijck  
M. Lejeune  
M.-F. Fassotte  
E. Van Den Neste  
Y. Beguin**

**Diffuse large B cell lymphoma: management in 2012**  
 Diffuse Large B Cells Lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin lymphoma and comprises a large number of different entities with different clinico-pathological characteristics. The role of positron emission tomography is essential during the initial staging and post treatment assessment, and potentially at early- or mid-treatment evaluation of response. First line therapy comprises immuno-chemotherapy with rituximab and different cytotoxic agents that differ for components, dosages and frequency of administration taking worldwide-recognized pre-treatment prognostic variables into account. After relapse, peripheral blood stem cells transplantation remains the only chance of cure. This review attempts to summarize the current state of our knowledge by highlighting the leads pursued to further improve current therapeutic results.



Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) regroupe un nombre de plus en plus grand d'entités dont les caractéristiques anatomocliniques diffèrent. La thérapeutique actuelle recourt à une immunochimiothérapie couplant le rituximab à la polychimiothérapie dont les composants, leurs posologies et leurs fréquences d'administration dépendent de variables pronostiques préthérapeutiques mondialement reconnues. La tomodensitométrie à émission de positrons est réalisée lors des bilans initiaux et de fin de traitement et de plus en plus lors de l'évaluation à mi-parcours de la chimiothérapie. En cas de rechute, la greffe de cellules souches du sang périphérique reste la seule chance de guérison. Cette revue synthétise l'état actuel de nos connaissances et souligne les pistes suivies pour améliorer les résultats thérapeutiques actuels.

## INTRODUCTION

Représentant 25 à 30% des lymphomes non hodgkiens, le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le lymphome le plus fréquent. Discrètement plus fréquent chez l'homme, il est classiquement diagnostiqué après l'âge de 60 ans, mais

peut survenir chez des enfants et jeunes adultes. La dernière classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) regroupe sous le vocable «LBDGC» un nombre de plus en plus grand d'entités dont les caractéristiques anatomocliniques diffèrent (*tableau 1*).<sup>1</sup> Les LBDGC du système nerveux mis à part, la prise en charge thérapeutique actuelle ne dépend que très peu des données anatomopathologiques et reste basée sur une immunochimiothérapie couplant le rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 présent à la surface des cellules tumorales, à la polychimiothérapie comportant, notamment, alkylant, anthracycline et prednisone. Les composants de cette polychimiothérapie, leurs posologies et leurs fréquences d'administration dépendent de la présentation clinique et de variables pronostiques préthérapeutiques. La présente revue tente de synthétiser l'état actuel de nos connaissances en soulignant les pistes suivies pour améliorer encore les résultats thérapeutiques actuellement fort encourageants.

## DIAGNOSTIC

Comme toute pathologie lymphomateuse, le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire ou, plus rarement, d'une biopsie de moelle osseuse. L'analyse cytomorphologique met en évidence un envahissement diffus par une population de cellules tumorales lymphocytaires de phénotype B, centroblastiques, immunoblastiques ou anaplasiques. Un contingent lymphocytaire T peut se rencontrer comme la présence de follicules résiduels, argument en faveur de la préexistence d'un lymphome folliculaire. Le lymphome de la zone marginale et la leucémie lymphoïde chronique peuvent aussi précéder le développement d'un LBDGC, alors nommé secondaire. En immunohistochimie, les cellules sont positives pour les CD19, 20, 22 et 79a. Une immunoglobuline de surface peut être retrouvée (IgM>IgG>IgA). Les expressions des CD10, BCL6 et IRF4/MUM1 sont

**Tableau 1. Sous-groupes et sous-entités de LBDGC****LBDGC sans autres précisions***Variants morphologiques*

- Centroblastiques
- Immunoblastiques
- Anaplasiques

*Variants moléculaires*

- «Germinal Center-like»
- «Activated B Cell-like»

*Sous-groupes immuno-histochimiques*

- LBDGC CD5+
- Lymphome B «Germinal Center-like»
- Lymphome B «non Germinal Center-like»

**Sous-entités de LBDGC**

- LBDGC riche en lymphocytes T
- LBDGC primitif du SNC
- LDBGC cutané primitif de la jambe
- LBDGC EBV+ du sujet âgé

**Autres LBDGC**

- LBDGC primitif du médiastin
- LBDGC intravasculaire
- LBDGC associé à une inflammation chronique
- Granulomatose lymphomatoïde
- LBDGC ALK+
- Lymphome plasmablastique
- LBDGC survenant dans le décours d'une maladie de Castelman associée au HHV-8
- LBDGC associé aux épanchements

**Entités frontières**

- LBDGC inclassables, présentant des caractéristiques intermédiaires entre le LBDGC et le lymphome de Burkitt
- LBDGC inclassables, présentant des caractéristiques intermédiaires entre le LBDGC et la maladie de Hodgkin

LBDGC: lymphome B diffus à grandes cellules; SNC: Système nerveux central; EBV: Epstein Barr Virus; ALK: «Anaplastic lymphoma kinase», kinase des lymphomes anaplasiques; HHV-8: Human herpès virus 8.

impliquant le proto-oncogène c-MYC s'observe dans 10% des cas. D'autres réarrangements lui sont souvent associés («double hit»: c-MYC et *BCL6* ou *BCL2*, voire «triple hit»: c-MYC, *BCL6* et *BCL2*).<sup>1</sup> L'ensemble de ceux-ci assombrissent le pronostic.<sup>2</sup> Le coefficient de prolifération cellulaire Ki67 est le plus souvent supérieur à 40% et peut atteindre 90%, rendant nécessaire le diagnostic différentiel avec le lymphome de Burkitt (tableau 2).<sup>3</sup> Enfin, l'analyse de l'expression des gènes par les cellules lymphomateuses (profil d'expression génique, GEP) a permis de définir deux sous-entités: les lymphomes constitués de cellules ressemblant soit à celles observées au niveau du centre germinatif (Geminal Center-like, GC), soit aux lymphocytes activés (Activated B Cell-like, ABC).<sup>4</sup>

**BILAN INITIAL**

Le bilan initial de la maladie comporte une anamnèse fouillée à la recherche de symptômes généraux (perte de poids involontaire de plus de 10% du poids corporel en moins de six mois, fièvre supérieure à 38°C pendant plus d'une semaine sans foyer infectieux évident, sudations nocturnes). L'état général du malade est évalué à l'aide de l'échelle élaborée par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (tableau 3). Un examen clinique minutieux répertoriant l'ensemble des aires ganglionnaires envahies et recherchant l'existence d'une hépatosplénomégalie est réalisé. Différents examens complémentaires sont nécessaires pour déterminer le stade de la maladie (évalué selon la classification d'Ann Arbor) et détecter une éventuelle contre-

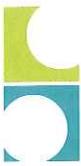
**Tableau 3. Echelle d'activité de l'Eastern Oncology Group (ECOG)**

- |   |  |
|---|--|
| 0 | Activité normale   |
| 1 | Capable de réaliser de petits travaux  |
| 2 | Incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de 50% du temps |
| 3 | Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% du temps                                |
| 4 | Confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même                                     |

**Tableau 2. Distinction entre LBDGC, Lymphome de Burkitt (LB) et Lymphome intermédiaire entre LBDGC et LB**

LBDGC: lymphome B diffus à grandes cellules.

	<b>LBDGC</b>	<b>Lymphome intermédiaire LBDGC/LB</b>	<b>LB</b>
<b>Morphologie</b>	Grandes cellules ou cellularité mixte	Petites/moyennes cellules ou cellularité mixte	Petites/moyennes cellules
<b>Ki67</b>	< 90%, hétérogène	Fréquemment > 90%	> 90%, homogène
<b>Expression de BCL2</b>	Variable	Parfois	Négative ou faible
<b>Réarrangement de c-MYC</b>	Rare	Fréquent	oui
<b>Réarrangement de BCL2 mais pas de c-MYC</b>	Parfois	Rare	Non
<b>Réarrangement de BCL6 mais pas de c-MYC</b>	Parfois	Rare	Non
<b>Double réarrangement</b>	Rare	Parfois	Non
<b>Réarrangement de c-MYC avec caryotype simple</b>	Rare	Rare	Oui
<b>Réarrangement de c-MYC avec caryotype complexe</b>	Rare	Fréquent	Rare



indication au traitement programmé. Un bilan biologique exhaustif (hémogramme, bilan de coagulation, fonction rénale, taux d'acide urique et de lactate déshydrogénase, LDH) est indispensable. Une immunisation contre le VIH et les hépatites B et C doit être recherchée. La réalisation de scanners thoraco-abdominal et cervical avec, en l'absence de contre-indication, une injection de produit de contraste est recommandée. Il en est de même d'une tomographie à émission de positrons (TEP) marquée au <sup>18</sup>fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>FDG), dernière technique permettant de découvrir des atteintes méconnues et ainsi modifier la stratégie thérapeutique. Il est reconnu que le TEP-FDG permet un *upstaging* dans 15 à 25% des cas.<sup>5-7</sup> La réalisation d'une biopsie osseuse reste incontournable. L'association rapportée des localisations de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) et du tube digestif doit motiver l'hématologue à la réalisation d'une endoscopie digestive haute en cas de symptôme évocateur.<sup>8</sup> Une ponction lombaire exploratrice est requise en présence de localisation mammaire, testiculaire, ORL, lorsque le patient présente plus de deux atteintes extraganglionnaires ou une atteinte médullaire et lorsque le lymphome survient dans le décours d'une infection par le VIH.<sup>9</sup> Une évaluation cardiaque préthérapeutique (électrocardiogramme et échographie) est hautement recommandée. Le risque d'infertilité post-thérapeutique et les moyens d'y remédier doivent être discutés avec le malade en âge de procréer.

## FACTEURS PRONOSTIQUES PRÉTHÉRAPEUTIQUES

Depuis 1993, l'index pronostique international (IPI), tenant compte de cinq variables préthérapeutiques (âge, nombre de localisations extraganglionnaires, stade, indice de performance et taux de LDH), permet de déterminer le pronostic du malade et le traitement devant être administré (tableau 4).<sup>10</sup> Les trois dernières variables permettent de déterminer le traitement à proposer au patient qu'il soit âgé de moins ou plus de 60 ans. La pertinence de cet index a été validée à l'ère du rituximab et il reste applicable actuellement.<sup>11,12</sup> Il apparaît cependant de plus en plus souvent que les patients porteurs d'un même score selon cet index peuvent avoir des pronostics différents.<sup>13</sup> Lors d'un traitement par chimiothérapie seule, la distinction entre

**Tableau 4. Index pronostiques**

LDH: lactate déshydrogénase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

### Index pronostique international (IPI): facteurs défavorables

• Age	≥ 60 ans
• Localisations extraganglionnaires	≥ 2
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

### Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables

• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

les LBDGC de type «GC-like» et «ABC-like» est très pertinente d'un point de vue pronostique, les premiers étant associés à une survie plus prolongée que les seconds.<sup>4</sup> L'intérêt pronostique de cette distinction reste cependant controversé lors du traitement immunochimiothérapeutique et doit être validé prospectivement.<sup>14-16</sup> En outre, le délai requis pour l'analyse du profil d'expression génique est incompatible avec la prise en charge thérapeutique. Différents substituts, basés sur l'analyse de marqueurs immunophénotypiques, pourraient être plus aisément utilisés en clinique.<sup>17-19</sup>

## PRÉPHASE THÉRAPEUTIQUE

Avant de débuter le traitement proprement dit, une «préphase» comportant corticoïdes et vincristine peut être administrée et permettre d'achever le bilan initial, de limiter le risque de complications liées à la lyse tumorale et d'améliorer l'état général du malade, dernier point primordial pour les sujets âgés.

## TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE (figure 1)

Si l'option curative du traitement est retenue, l'obtention de la rémission complète est indispensable. Depuis 1980, le traitement de première ligne ne cesse d'évoluer suite à une amélioration constante de la compréhension de la pathogenèse, l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules et l'amélioration des soins supportifs. Les lignes de conduite varient d'un pays à l'autre, d'un groupe coopératif à l'autre et sont continuellement revues en fonction de l'évolution des données de la littérature. Les algorithmes thérapeutiques proposés ci-dessous tiennent compte des recommandations du Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA), nouvellement renommé «Lymphoma Study Association» (LySA), en soulignant les questions restant, à ce jour, sujettes à controverse.

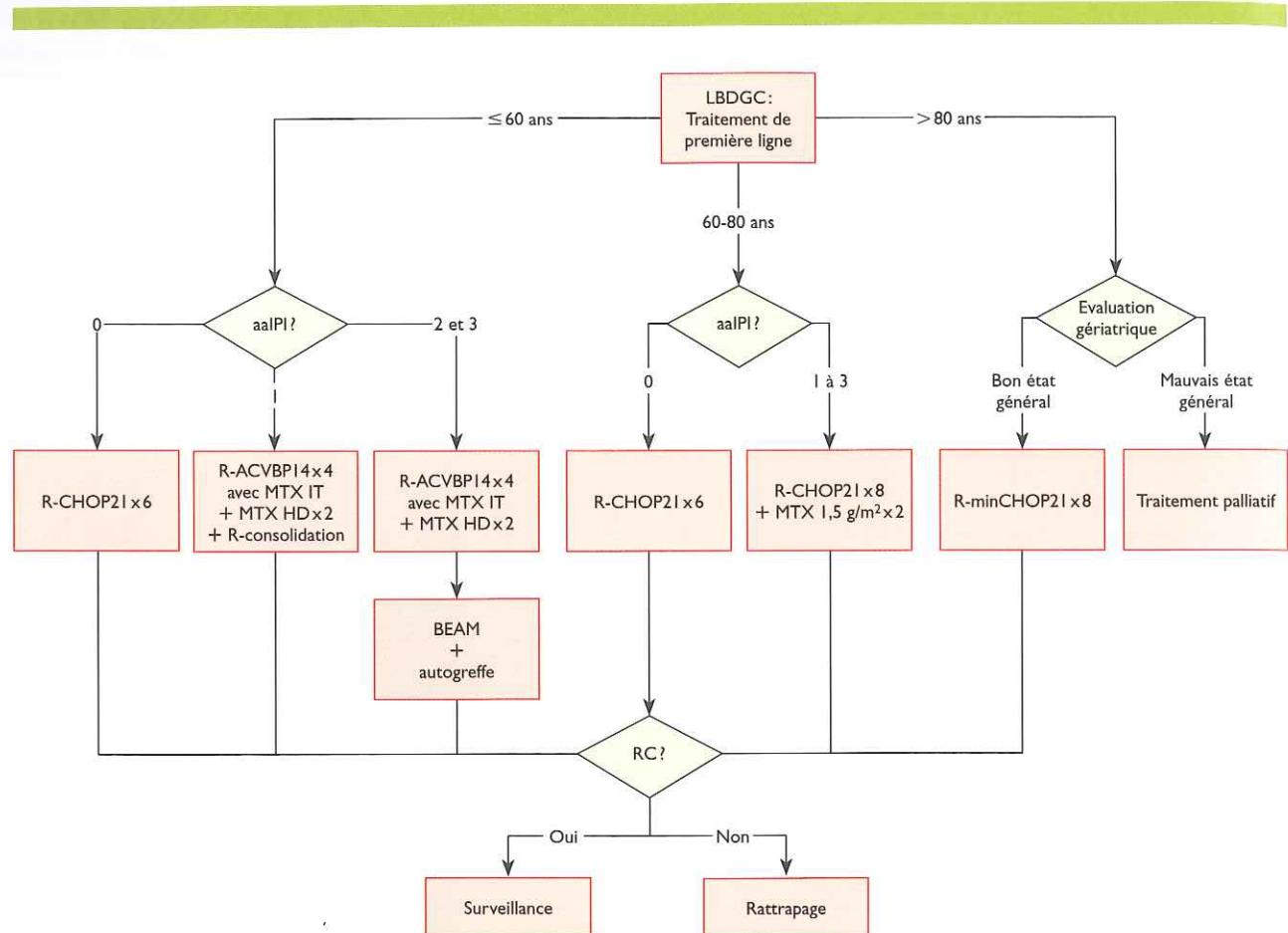
### Traitement du patient de moins de 60 ans

#### IPI adapté à l'âge (aaIPI)=0

Au sein du LySA comme du Groupe allemand des lymphomes agressifs (German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group), les patients de moins de 60 ans, porteurs d'une maladie de bon pronostic (IPI adapté à l'âge, *aaIPI*=0) sont traités par six cures de «R-CHOP21» (rituximab-cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone), administrées tous les 21 jours.<sup>20,21</sup> Une alternative pour ces patients est une association de trois cures de «R-CHOP21» suivie de radiothérapie et constitue la référence aux Etats-Unis.<sup>22,23</sup> Les taux de survie sans progression à trois ans obtenus grâce à ces protocoles sont supérieurs à 90%.

#### AAIPI=1

Au sein du LySA, les patients porteurs d'un *aaIPI* de 1 sont traités par une chimiothérapie comportant quatre cures «R-ACVB14» (rituximab-adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone), administrées tous les 14 jours. Cette polychimiothérapie, une fois et demie plus intense que le «R-CHOP21», est suivie de deux cures de



**Figure 1. Traitements de première ligne du lymphome B diffus à grandes cellules**

LBDGC: lymphome B diffus à grandes cellules; aaIPI: index pronostique international adapté à l'âge; R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone; «21»: une cure tous les 21 jours; R-ACVBP: rituximab, adriamycine, vindésine, bléomycine, prednisone; «14»: une cure tous les 14 jours; MTX: méthotrexate; IT: intrathécal; R: rituximab; BEAM: BCNU, étoposide, aracytine, melphalan; RC: rémission complète.

méthotrexate fortement dosé ( $3 \text{ g}/\text{m}^2$ ) et d'une consolidation séquentielle comportant rituximab, étoposide, ifosfamide et aracytine.<sup>24</sup> Grâce à ce traitement, une survie sans progression à trois ans de 87% peut être obtenue. En Allemagne, d'autres bons résultats sont obtenus après réalisation, dans cette situation, de six cures de «R-CHOP21», suivies d'une consolidation par radiothérapie centrée sur les lésions dont le diamètre au diagnostic est supérieur à 7,5 cm ainsi que sur les lésions extraganglionnaires.<sup>21</sup> Le protocole allemand «Unfolder» compare l'efficacité d'un traitement fait de six cures de «R-CHOP21» ou de «R-CHOP14» et permettra de déterminer l'intérêt d'un raccourcissement de l'intervalle entre les cures de chimiothérapie.

#### AaIPI=2 ou 3

Avant l'association du rituximab à la chimiothérapie lors du traitement d'induction, plusieurs études ont démontré l'avantage d'une intensification thérapeutique par «BEAM» (BCNU, étoposide, aracytine et melphalan) suivie d'une autogreffe de cellules souches du sang périphérique.<sup>25,26</sup> L'association précoce de cet anticorps monoclonal à la chimiothérapie d'induction a amélioré considérablement les

taux de réponse et de survie, si bien que la proportion de malades tirant bénéfice de l'intensification est moindre que par le passé. La normalisation de la TEP, réalisée précocelement après deux cures de «R-ACVBP14», est associée à une évolution favorable.<sup>27</sup> Cet examen pourrait être utilisé pour établir l'indication de l'autogreffe. Actuellement, la survie sans progression à trois ans de ces malades est de 80%. En Allemagne, l'association du rituximab au «CHOEP14» (ajonction d'étoposide au «CHOP») s'avère aussi efficace que l'association de cet anticorps au «MEGA-CHOEP» (polychimiothérapie dont les composants sont plus fortement dosés) suivi d'autogreffe.<sup>28</sup>

#### Traitemet du patient de 60 à 80 ans

##### AaIPI=0

Le traitement de ces malades est identique à celui des patients plus jeunes, à savoir six cures de «R-CHOP21».

##### AaIPI>0

Ces patients, chez qui la toxicité du «R-ACVBP» est prohibitive, sont soignés par huit cures de «R-CHOP21». La survie globale à dix ans de ces malades est supérieure à



40%.<sup>13</sup> En Allemagne, le traitement prescrit dans cette situation comporte six cures de «R-CHOP14», suivies de deux injections complémentaires de rituximab.<sup>29</sup> Pour ces malades, associé au rituximab, le «CHOP14» ne s'avère pas supérieur au «CHOP21», comme l'ont récemment montré deux essais séparés.<sup>30,31</sup>

### Traitement du patient de plus de 80 ans

Les patients de plus de 80 ans gardant un bon état général doivent être soignés avec une optique curatrice. L'administration de six cures de «R-miniCHOP21», dont la posologie des différents cytostatiques est revue à la baisse, est associée à un taux de survie globale à deux ans de 59%.<sup>32</sup> Chez ces malades âgés, une évaluation cognitive préalable au traitement est donc cruciale. Comme cité ci-dessus, l'administration d'une préphase peut permettre une amélioration significative de l'état général du malade, compatible avec l'administration du traitement.

### PROPHYLAXIE DES RECHUTES CÉRBROMÉNINGÉES

Selon les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network), une prophylaxie neuroméningée doit être proposée en présence de localisation ORL, testiculaire, mammaire ou médullaire, en présence d'une atteinte de plus de deux sites extraganglionnaires ainsi qu'en cas de LBDGC secondaire à une infection par le VIH.<sup>9</sup> Au sein du GELA, les patients porteurs d'un aAIPI  $\geq 1$  bénéficient d'une telle prévention via l'injection de méthotrexate par voie intrathécale.<sup>33</sup> En outre, les patients jeunes, traités par «R-ACVBP», bénéficient de l'administration intraveineuse de hautes doses de cet agent thérapeutique ( $3 \text{ g/m}^2$ ). En Allemagne, cette prophylaxie est aussi assurée par l'administration de méthotrexate intrathécal, mais l'efficacité de cette prévention a été mise en doute: diminution non significative du nombre de rechutes, toxicité excessive.<sup>34</sup> Chez les sujets âgés, une alternative aux injections intrathécales réside en l'administration intraveineuse de doses plus faibles de méthotrexate ( $1,5 \text{ g/m}^2$ ). La cytarabine, notamment sous sa forme lyposomiale (DepoCyté), est une autre substance intéressante dans cette indication. Le rituximab, malgré une faible pénétration dans le système nerveux central, semble diminuer le nombre de rechutes méningées.

### PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie garde une place variable dans l'algorithme thérapeutique suivant le groupe coopérant auquel l'hématologue adhère.<sup>20,21,35-38</sup> Aux Etats-Unis, elle fait partie intégrante du traitement des formes localisées. En Europe, ses indications lors du traitement de première ligne sont moindres. Comme précité, elle peut être appliquée en consolidation après six cures de «R-CHOP21» en présence d'une grosse masse tumorale ou de localisations extraganglionnaires.<sup>21</sup> Son rôle reste également bien établi en présence d'une compression nerveuse menaçante, lors d'une prise en charge palliative ou encore en présence de certaines localisations particulières (cf. ci-après).

### LOCALISATIONS PARTICULIÈRES

Outre les localisations citées ci-dessus pour lesquelles une prévention des rechutes cérébroméningées est recommandée, certaines situations requièrent une prise en charge particulière. Le traitement des localisations cérébrales passant par l'administration de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine avec association éventuelle d'une irradiation de l'encéphale n'est pas envisagé dans cette revue.<sup>39</sup> En présence d'une maladie localisée, les patients porteurs d'une atteinte testiculaire sont redatables d'une consolidation par radiothérapie locale.<sup>40</sup> Les lymphomes du médiastin pourraient correspondre à une entité anatomoclinique séparée dont la prise en charge n'est pas encore bien codifiée.<sup>41</sup> Ici aussi la radiothérapie garde une indication suite à l'agressivité locale plus importante de la maladie. En présence d'une localisation mammaire, le traitement recommandé comporte six cures de «R-CHOP21».<sup>21,29</sup>

### ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE PRÉCOCE

La négativité de la TEP, réalisée précocement, après une à quatre cures de chimiothérapie, est associée à une évolution plus favorable.<sup>27,42,43</sup> Des études sont en cours afin d'évaluer la faisabilité d'un traitement dont l'intensité serait guidée par les résultats de cet examen mais, à ce jour, en dehors d'études cliniques, il n'est pas recommandé d'adapter le traitement en fonction de la réponse métabolique précoce.<sup>44</sup>

### BILAN DE FIN DE TRAITEMENT

L'ensemble des examens anormaux lors du bilan initial est répété trois à quatre semaines après la dernière cure de chimiothérapie, y compris la ponction-biopsie osseuse si la moelle était initialement envahie. La négativité de la TEP permet d'affirmer la rémission complète, information très pertinente chez les patients présentant des masses résiduelles en imagerie conventionnelle.<sup>45</sup> A l'inverse, toute masse métaboliquement «active» doit être rebiopsiée pour affirmer la persistance de tissu tumoral.<sup>46</sup>

### SUIVI

Les patients en rémission sont suivis trimestriellement la première année et semestriellement pendant deux années supplémentaires. Ensuite, un suivi annuel à la recherche d'effets secondaires tardifs ou de cancers secondaires est recommandé. Les contrôles biologiques sont réalisés trimestriellement la première année, à deux ans après la fin de traitement puis uniquement en cas de symptôme ou signe clinique alarmant.

La réalisation de contrôles scanographiques est proposée à 6, 12 et 24 mois après la fin du traitement. Cependant, il n'a pas été prouvé que la réalisation systématique de tels examens permette une amélioration de la survie.<sup>46</sup> La TEP ne fait pas partie des examens à réaliser lors du suivi.<sup>45</sup>

Les patients jeunes pouvant bénéficier d'un traitement de ratrapage curatif peuvent tirer bénéfice d'un suivi plus rapproché afin de détecter plus précocement une éventuelle rechute.

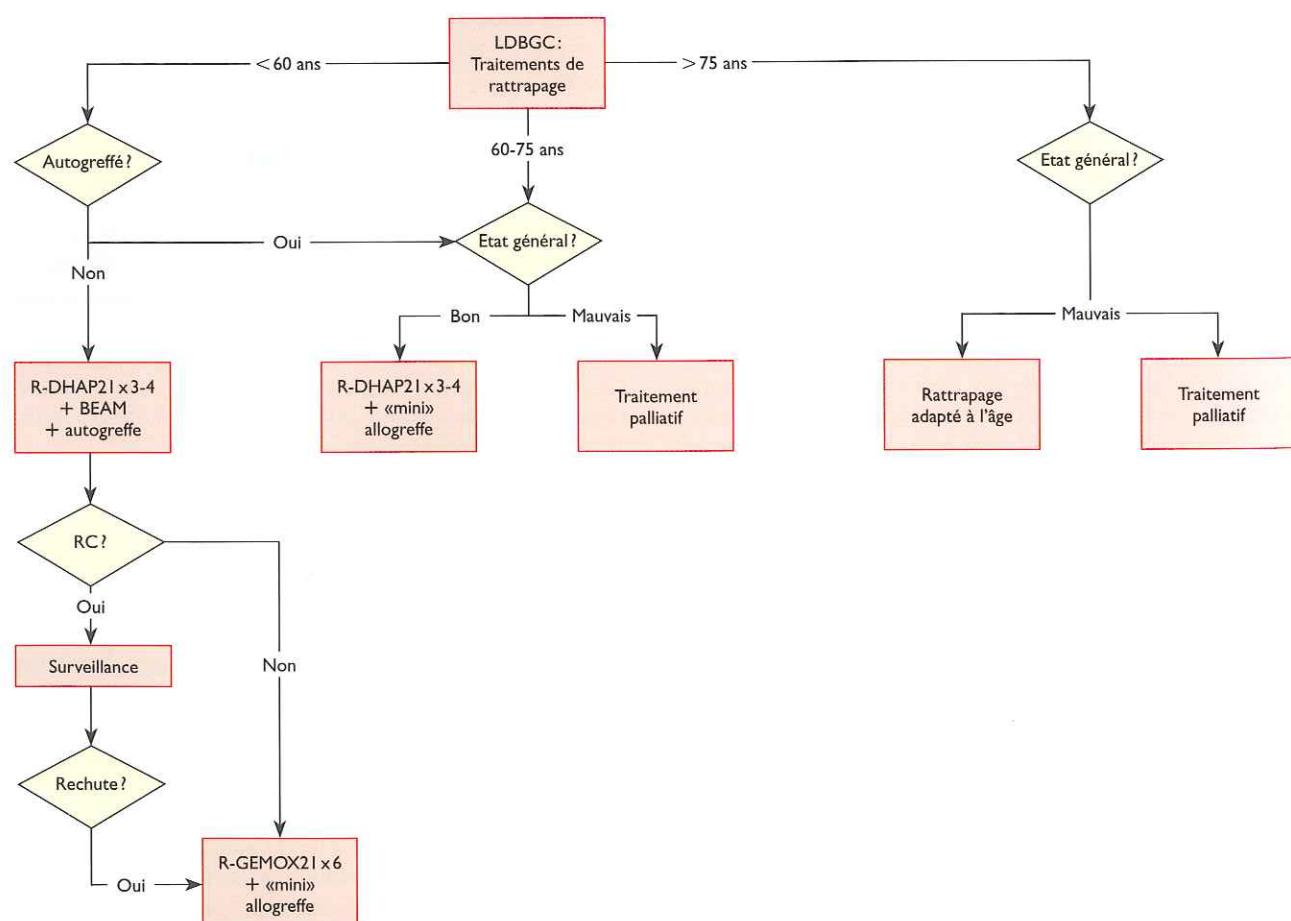
## TRAITEMENTS DE RATTRAPAGE (figure 2)

A ce jour, 30% des patients porteurs d'un LBDGC sont réfractaires ou finissent par rechuter. Toute symptomatologie suspecte doit motiver l'hématologue à rechercher la réapparition d'une masse tumorale. Le cas échéant, une confirmation histologique est hautement recommandée. Dans cette situation, un délai de survenue de la rechute inférieur à un an après la fin du traitement de première ligne, l'exposition antérieure au rituximab, un IPI élevé lors de la rechute assombrissent le pronostic.<sup>47</sup> Avant l'âge de 60 ans, une chance de guérison réside dans la réalisation d'une autogreffe de cellules souches conditionnée par «BEAM». Avant cette intensification, un traitement de rattrapage comportant un sel de platine est indiqué.<sup>48</sup> Le «R-DHAP21» (rituximab-dexaméthasone, aracytine à fortes doses et cisplatine), administré tous les 21 jours, semble avoir une efficacité supérieure au «R-ICE» (rituximab-ifosfamide, carboplatine, étoposide, administré tous les 21 jours) pour les patients porteurs d'un lymphome de type «GC-like».<sup>49</sup> Au vu de ses résultats prometteurs, l'allogreffe précédée d'un conditionnement non myéloablateur peut être proposée aux malades de moins de 75 ans gardant un bon état général, soit en consolidation après une autogreffe réalisée en deuxième

ligne, soit pour les malades ayant été autogreffés en première ligne, après un traitement de rattrapage constitué de trois à quatre cures de «R-DHAP21».<sup>50</sup> Chez les patients de moins de 65 ans, en réponse partielle après une autogreffe réalisée en deuxième ligne, un traitement de troisième ligne par six cures de «R-GEMOX21» (rituximab-gemcytabine, oxaliplatin, réalisées tous les 21 jours) peut améliorer la réponse et augmenter les chances de succès de l'allogreffe.<sup>51</sup>

## LE FUTUR

Les résultats thérapeutiques actuels sont encourageants, mais approximativement 30% des malades ne sont pas guéris.<sup>46</sup> De nombreuses nouvelles molécules, utilisées seules ou en association avec la chimiothérapie, en induction, consolidation ou maintenance, sont prometteuses. Parmi celles-ci, la léanalidomide, les nouveaux anticorps monoclonaux, le bortezomib, les inhibiteurs des histones déacétylases (HDAC) sont en cours d'évaluation.<sup>52</sup> Le nombre de patients à inclure dans les futurs essais cliniques sera cependant de plus en plus élevé. Afin d'atteindre ces effectifs en un temps court, la collaboration de grands groupes collaborateurs est indispensable. Dans cette optique, le



**Figure 2. Traitements de rattrapage du lymphome B diffus à grandes cellules**

LBDGC: Lymphome B diffus à grandes cellules; R-DHAP: rituximab, dexaméthasone, aracytine à forte dose, cisplatine; «21»: une cure tous les 21 jours; RC: rémission complète; R-GEMOX: rituximab, gemcitabine, oxaliplatin.



GELA et le bras lymphome du GOELAMS (Groupe ouest-est des leucémies aiguës et autres maladies du sang) ont décidé récemment de s'associer, en février dernier, au sein du LySA (Lymphoma Study Association). ■

## PS

Une version longue avec les tableaux concernant les traitements de première et seconde lignes est disponible sur le site internet de la RMS.

## Adresses

Drs Christophe Bonnet, Bernard De Prijck, Marie Lejeune et Marie-France Fassotte

Pr Yves Beguin

Service d'hématologie clinique

Département de médecine

CHU Liège

Bâtiment B35, Campus universitaire du Sart-Tilman

4031 Anderlecht, Belgique

cbonnet@ulg.ac.be

bernard.deprijck@chu.ulg.ac.be

marie.lejeune@student.ulg.ac.be

marie-france.fassotte@chu.ulg.ac.be

yves.beguin@chu.ulg.ac.be

Pr Eric Van Den Neste,

Service d'hématologie

Cliniques universitaires Saint Luc

1200 Bruxelles, Belgique

eric.vandenneste@uclouvain.be

## Implications pratiques

- Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) doit être traité avec une intention curative, même chez les patients âgés
- Le bilan initial est primordial et doit être complet car de lui dépend l'intensité du traitement de première ligne
- Le traitement de première ligne consiste en l'association de rituximab avec une polychimiothérapie comportant notamment cyclophosphamide, adriamycine et prednisone
- Lors du traitement de première ligne, la place de l'autogreffe reste controversée et est réservée aux patients jeunes porteurs d'une maladie de mauvais pronostic, considérés comme à très haut risque de rechute. Le LySA (Lymphoma Study Association) a récemment intégré la notion de réponse métabolique précoce pour sélectionner les patients éligibles pour une autogreffe
- L'adjonction de méthotrexate doit être prise en considération chez le malade présentant un risque élevé de rechute cérébrale
- La tomographie à émission de positrons (TEP) est un outil indispensable lors du bilan initial et de l'évaluation post-thérapeutique
- En cas de rechute, l'autogreffe de cellules souches constitue la seule chance de guérison des malades de moins de 60 ans. Pour ces malades, les résultats de l'allogreffe sont prometteurs

## Bibliographie

- 1 \*\* Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008.
- 2 Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:2319-31.
- 3 Jaffee ES, Pittaluga S. Aggressive B-cell lymphomas: A review of new and old entities in the WHO classification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:506-14.
- 4 Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
- 5 \* Jerusalem G, Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. *Haematologica* 2006;91:442-4.
- 6 Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, et al. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35: 186-96.
- 7 Hutchings M, Specht L. PET/CT in the management of haematological malignancies. *Eur J Haematol* 2008; 80:369-80.
- 8 Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol* 1999;10:1023-33.
- 9 \*\* Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:288-334.
- 10 A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
- 11 Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard international IPI remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:2373-80.
- 12 Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The Revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-61.
- 13 \* Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte. *Blood* 2010;116:2040-5.
- 14 Copie-Bergman C, Gaulard P, Leroy K, et al. Immunofluorescence in situ hybridization index predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: A GELA study. *J Clin Oncol* 2009;27:5573-9.
- 15 Sekki R, Ohshima K, Fujisaki T, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci* 2009;100:1842-7.
- 16 Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:494-502.
- 17 Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood* 2011;117:4836-43.
- 18 Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-82.
- 19 Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous



- stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:4619-24.
- 20** Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2007;25:787-92.
- 21** Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.
- 22** Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4107-6.
- 23** Yahalom J. Radiation therapy after R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: The gain remains. *J Clin Oncol* 2010;28:4105-7.
- 24** \* Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1858-67.
- 25** Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004;350:1287-95.
- 26** Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 1997;15:1131-7.
- 27** Casasnovas O, Meignan M, Berriolo A, et al. Interim <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose positron emission tomography SUVmax reduction is superior to visual analysis to predict early patient's outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* (ASH annual meeting abstract) 2010;116: abstract N° 320.
- 28** Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Aggressive chemotherapy (CHOEP-14) and rituximab or high-dose therapy (MegaCHOEP) and rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-Cell lymphoma: Results of the MegaCHOEP trial of the German High-grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* (ASH annual meeting abstract) 2009;114: abstract N° 404.
- 29** Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
- 30** Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* (ASCO annual meeting abstract) 2011;29 (Suppl. 15): abstract N° 8000.
- 31** Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DBCL): Results of the second interim analysis of the LNH03-6B GELA study. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 4).
- 32** Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-8.
- 33** Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:4284-9.
- 34** Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009;113:3896-902.
- 35** Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197-205.
- 36** Bonnet C, Fillet G, Mounier N. How can we determine the role of radiotherapy in the treatment of localized aggressive non-hodgkin's lymphoma? *J Clin Oncol* 2007;25:3958-64.
- 37** Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-6.
- 38** Miller TP, Unger JM, Spier C, et al. Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014). *Blood* (ASH annual meeting abstract) 2004;104: abstract N° 158.
- 39** Ghesquieres H, Ferlay C, Sebban C, et al. Long-term follow-up of an age-adapted CSR protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: A prospective multicentric phase II study of the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA). *Ann Oncol* 2010;21:842-50.
- 40** Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2766-72.
- 41** Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: Results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011;22:664-70.
- 42** Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: An early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-81.
- 43** Itti E, Lin C, Dupuis J, et al. Prognostic value of interim <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 2009;50:527-33.
- 44** Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-8.
- 45** Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- 46** \*\* Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl. 5):v172-v174.
- 47** Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90.
- 48** Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
- 49** Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: A bio-CORAL study. *J Clin Oncol* 2011;29:4079-87.
- 50** van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29:1342-8.
- 51** El GT, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18:1363-8.
- 52** Dupire S, Coiffier B. Targeted treatment and new agents in diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol* 2010;92:12-24.

\* à lire

\*\* à lire absolument