

Traitement des lymphomes non hodgkiniens : de l'abstention thérapeutique à la greffe de moelle osseuse

Méd. et Hyg.
48, 3672-3676, 1990

par F. Andrien, M. F. Fassotte, Y. Beguin et G. Fillet (Liège)

Il y a 20 ans encore, le comportement clinique des lymphomes indolents et agressifs les avait fait nommer respectivement lymphomes favorables ou défavorables. Cette distinction, liée à une survie médiane de 5 à 10 ans pour les premiers et de 1 à 2 ans pour les seconds, a été bouleversée par les progrès thérapeutiques récents. En effet, l'association polychimiothérapique lourde permet d'obtenir 50 à 60% de guérisons dans les lymphomes agressifs, tandis que les lymphomes de faible malignité histologique échappent à long terme au traitement.

Histologie

Une compréhension claire des différentes classifications histopathologiques est un préalable indispensable à la décision thérapeutique.

La multiplication des classifications, suivant des critères histologiques puis immunologiques, ayant suscité une certaine confusion, une formulation de travail à usage clinique a été proposée, dans la perspective d'établir un langage commun aux pathologistes et aux cliniciens, et afin de rendre possible une comparaison des essais thérapeutiques.

On définit ainsi trois groupes pronostiques différents (tableau 1) :

- lymphomes de faible malignité (low grade) ;
- lymphome de malignité intermédiaire (intermediate grade) ;
- lymphome de malignité élevée (high grade).

En pratique, les lymphomes de malignité intermédiaire et élevée sont regroupés dans les différents essais cliniques sous le terme de lymphomes agressifs.

Les anomalies cytogénétiques et les études de biologie moléculaire font désormais partie du bilan initial, de la recherche

1. Bilan

L'hétérogénéité des lymphomes non hodgkiniens (LNH) est bien établie. Ils constituent un groupe de profilations lymphoïdes de caractéristiques morphologiques et de présentation clinique variées. Leur traitement doit être «taillé sur mesure» en fonction de l'histologie, de l'extension de la maladie et d'autres facteurs pronostiques.

Tableau 1. 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 centrocytaire folliculaire L centrocytaire-centroblastique folliculaire ± diffus (à petites cellules)	<i>Malignité faible</i> A. LD lymphocytaire (type LLC ou plasmocytoïde) B. LF à petites cellules clivées C. LF mixte (à grandes cellules et petites cellules)
LN histocytaire	L centrocytaire-centroblastique folliculaire ± diffus (à grandes cellules)	<i>Malignité intermédiaire</i> D. LF à grandes cellules
LD peu différencié LD mixte	L centrocytaire diffus L centrocytaire-centroblastique diffus	E. LD à petites cellules clivées F. LD mixte
LD histocytaire	Lymphome des zones T L centroblastique diffus	G. LD à grandes cellules non immunoblastiques
LD histocytaire LD lymphoblastique Lymphome de Burkitt	L immunoblastique L lymphoblastique Lymphome de Burkitt	<i>Malignité élevée</i> H. LD à grandes cellules immunoblastiques I. LD lymphoblastique J. LD à petites cellules non clivées de type Burkitt
Mycosis fongoïde	Mycosis fongoïde L plasmocytaire	<i>Divers</i> Lymphomes composites Mycosis fongoïde Lymphome histocytaire vrai Plasmocytome Lymphomes inclassables

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



d'une maladie résiduelle et du diagnostic d'une rechute éventuelle. Par exemple, les lymphomes de Burkitt sont généralement associés à la translocation t(8;14) et au réarrangement du fragment c-myc, les lymphomes folliculaires à la t(14;18) et au réarrangement du gène bcl-2 et les lymphomes lymphocytiques à la t(11;14).

Extension

Un bilan complet des localisations et de l'extension de la maladie (tableau 2) est une base essentielle du traitement des LNH, au moment du diagnostic pour :

- identifier les atteintes régionales ou locorégionales (stades I et II) susceptibles de bénéficier d'une radiothérapie seule ;
- reconnaître les cas présentant au départ de grosses masses tumorales et/ou des atteintes viscérales multiples.

Ce bilan reste tout aussi utile au cours du traitement pour établir la réponse, justifier un complément thérapeutique

Tableau 2. Bilan d'extension d'un LNH

Anamnèse y compris les antécédents oncologiques, toxiques et dysimmunitaires éventuels

Examen clinique complet, en particulier

- localisation et taille des adénopathies
- dimensions du foie et de la rate
- examen ORL systématique, étant donné la fréquence des atteintes à ce niveau (10% environ)
- quantification des performances du malade
- appréciation des symptômes d'évolutivité de type B

Bilan radiologique

- radiographies et tomodynamométrie thoraciques
- échographie et tomodynamométrie de l'abdomen supérieur et du pelves
- endoscopie digestive au moindre signe d'atteinte et en cas de localisation ORL
- scanner cérébral en fonction de l'histologie
- scintigraphie osseuse, scanner du cou, radiographies du cavum..., en fonction de la clinique

Bilan biologique

- paramètres hématologiques
- paramètres inflammatoires
- valeurs fonctionnelles rénales, bilan hépatique avec taux de LDH, dosage des gamma-globulines
- bilan immunologique
- sérologies virales EBV et HIV
- dosage de la β 2-microglobuline

Bilan cyto- et histologique

- biopsie ganglionnaire (dans la mesure du possible, le diagnostic doit être histologique et non cytologique) avec examen morphologique standard immunohistologie examen cytogénétique et biologique moléculaire
- myélogrammes et biopsies osseuses bilatérales systématiques
- examen du liquide céphalo-rachidien (protéino-rachie, cytocentrifugation des éléments)

Divers

- ECG
- échocardiographie ou scintigraphie myocardique avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche
- tout autre examen justifié par l'état clinique du patient

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 majeur : l'intérêt d'une rémission bien documentée s'en trouve accru.

Le système d'Ann Arbor (tableau 3), qui, pour la maladie de Hodgkin, précise les stades en fonction de l'extension anatomique de la maladie, a vu son utilisation étendue aux LNH. Cependant, le volume des masses tumorales n'est pas quantifié dans cette stratification, alors qu'il constitue un des facteurs pronostiques unanimement reconnus.

Facteurs pronostiques

Les protocoles chimiothérapeutiques des lymphomes agressifs ont permis de dégager un certain nombre de facteurs prédisant la réponse au traitement et la survie en rémission complète.

Les variables suivantes sont les plus généralement admises comme facteurs de mauvais pronostic :

- indice de performance du malade médiocre ;
- masse tumorale supérieure à 7-10 cm ;
- nombre de sites ganglionnaires \geq à 2 ;
- nombre de sites extraganglionnaires \geq 2 ;
- type lymphoblastique ;
- localisation médullaire initiale ;
- localisation neurologique ou méningée initiale ;
- taux élevé de LDH ;
- valeur élevée de β -2 microglobuline.

En ce qui concerne les lymphomes *low grade*, puisque ceux-ci ont une évolution indolente, compatible avec une survie satisfaisante, même en l'absence de thérapeutique, la décision d'entreprendre un traitement intensif, doit reposer sur l'identification de facteurs prédisant une évolution clinique plus agressive. Le volume tumoral, le taux de LDH, le stade clinique, l'existence ou non de signes généraux, la valeur de β -2 microglobuline, restent les paramètres prédictifs les plus cités.

2. Traitement

A. Traitement des lymphomes de faible malignité

Comme leur nom l'indique, les lymphomes *low grade* impliquent un faible potentiel évolutif et une survie relativement prolongée même en l'absence de traitement.

Au cours des 20 dernières années, à la différence des lymphomes agressifs, l'approche thérapeutique des lymphomes indolents ne s'est guère modifiée. Les différentes modalités thérapeutiques aboutissent aux mêmes résultats : obtention d'une rémission complète dans 60 à 80% des cas, tous stades confondus, et quelle que soit quasiment l'approche thérapeutique, taux élevé et constant de rechutes, absence de plateau de survie donc de curabilité.

L'attitude généralement admise actuellement consiste à séparer les lymphomes *low grade* en deux groupes d'évolutivité différente :

1. un groupe où la faible masse tumorale initiale, l'absence de signes généraux ou de localisation menaçante rend défendable une abstention thérapeutique ou une approche « modérée ». La chimiothérapie de type chlorambucil *per os*, en administration continue ou intermittente, permet l'obtention d'une réponse dans 90%, et d'une rémission complète dans 65% environ des cas avec cependant 10 à 15% de rechutes par an, de même que l'utilisation d'interféron α -2 recombinant en début de traitement ou à titre de maintenance.
2. un groupe de forte masse tumorale initiale, avec des signes généraux, un site menaçant ou un retentissement net sur l'hémogramme, justifie une chimiothérapie plus intensive inspirée de celle des lymphomes agressifs (depuis les schémas de type CHOP jusqu'aux schémas de troisième généra-

Tableau 3. 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 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 par la lettre B. La lettre A désigne l'absence de signes généraux.

tion). L'irradiation corporelle totale qui consistait 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, donnait des résultats assez superposables en terme de réponse, mais une hématotoxicité souvent limitante. Cette approche n'apparaît plus guère dans les séries récentes de la littérature. La radiothérapie cependant peut constituer une approche adjuvante destinée à lever un phénomène compressif dans les formes avancées. Elle reste également le traitement classique des rares présentations localisées (10-15%).

B. Traitement des lymphomes agressifs

Les formes agressives ont été et restent souvent encore considérées comme des maladies rapidement progressives et fatales.

Chimiothérapies de première intention

La polychimiothérapie constitue actuellement le traitement par excellence des lymphomes non hodgkiniens agressifs de stade II à IV. Elle est aussi une option thérapeutique souvent admise pour les stades I, seule ou en association avec la radiothérapie.

Chimiothérapies de première génération

En 1975, *De Vita* démontrait qu'une polychimiothérapie de type C-MOPP, par analogie au traitement de la maladie de Hodgkin, permettait d'obtenir une survie en rémission complète supérieure à 5 ans chez certains malades porteurs d'un lymphome non hodgkinien avancé. Le pourcentage de rémission complète n'atteignait cependant pas 40% et la survie à 2 ans dépassait à peine 20%.

L'adjonction d'adriamycine (schéma de type CHOP) par *Mac Kelvey* déterminait une amélioration des taux de rémission complète (50-60%) et 30% de longs survivants.

Chimiothérapies de deuxième et troisième générations

Plus récemment, les approches thérapeutiques prenaient deux directions :

- le développement de schémas de polychimiothérapie de deuxième et troisième générations prenant en considération l'effet dose-intensité et visant à supprimer le problème de résistance acquise aux cytostatiques (multiplication des cytostatiques, intensification des doses, rapprochement des cycles, alternance de drogues myélotoxiques et non myélotoxiques) ;
- l'évaluation systématique des facteurs pronostiques permettant de prédire la réponse au traitement.

Les schémas de deuxième génération de type M-BACOD et ProMACE-MOPP ont permis d'obtenir environ 75% de rémission complète et de 55 à 60% de survie prolongée.

Tableau 4.

Schéma	Rémission complète (%)	Survie (%) à long terme
<i>Première génération</i>		
C-MOPP	40	20-30
CHOP	50-60	30-40
<i>Deuxième génération</i>		
M-BACOD	75	50-60
ProMACE-MOPP	75	50-60
<i>Troisième génération</i>		
ProMACE-CytaBOM	82	70
LNH 80	75	61
LNH 84	75	non disponible

C-MOPP = cyclophosphamide, moutarde azotée, vincristine (Oncovin®), procarbazine, prednisone ; CHOP = cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, vincristine (Oncovin®), prednisone ; M-BACOD = méthotrexate, bléomycine, doxorubicine (Adriamycine®), cyclophosphamide, vincristine (Oncovin®), dexaméthasone ; ProMACE-MOPP = prednisone, méthotrexate, doxorubicine (Adriamycine®), cyclophosphamide, étoposide-MOPP ; ProMACE-CytaBOM = ProMACE-cytarabine, bléomycine, vincristine (Oncovin®), méthotrexate. LNH-80 = induction par 3 cycles de cyclophosphamide, Adriamycine®, vindésine, prednisone et bléomycine ; consolidation par cytarabine, hautes doses de méthotrexate et asparaginase ; intensification finale ; LNH-84 = induction et intensification finale identiques au LNH-80 ; consolidation par hautes doses de méthotrexate, ifosfamide et étoposide, asparaginase et cytarabine.

Les schémas de troisième génération (MACOP-B, ProMACE-CytaBOM, LNH 80 et LNH 84) ont poussé plus loin encore les principes énoncés ci-dessus.

Le protocole multicentrique LNH 84, inspiré du LNH 80, a permis d'observer sur 785 patients inclus, 75% de rémission complète, 8% de rémission partielle, 9% d'échec et 8% de décès en induction liés pour les 3/4 à la toxicité du traitement.

Le protocole LNH 87 actuellement en cours, accorde une place particulière aux facteurs pronostiques, de façon à réduire la morbidité et la mortalité chez un sous-groupe de patients dépourvus de critères pronostiques défavorables, à pratiquer chez les sujets jeunes de pronostic défavorable une intensification avec autogreffe de moelle osseuse, à faire une place aux cytostatiques plus nouveaux tels que mitoxantrone, ifosfamide ou étoposide, et à alléger l'option thérapeutique qui était trop toxique chez les sujets âgés.

Seul un recul supplémentaire permettra peut-être de préciser un gain éventuel en terme de survie prolongée avec les chimiothérapies les plus récentes.

Chimiothérapies de rattrapage

Elles sont destinées aux 10-20% de patients chez qui la rémission complète ne peut être atteinte même avec les polychimiothérapies de dernière génération, et aux 30-40% de malades rechutant après une première rémission complète. Elles font le plus souvent appel à des associations de hautes doses d'Ara-C, cisplatine et corticoïdes (DHAP-ESHAP) ou d'étoposide, mitoxantrone et ifosfamide (MIME-MIV) dans la mesure où ces produits n'ont pas déjà été utilisés lors des schémas de première intention.

Les résultats se montrent souvent décevants : taux de réponse complète ne dépassant pas 30%, absence de rémission prolongée.

C. Greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse peut être une approche thérapeutique efficace pour un certain nombre de patients atteints d'un lymphome agressif et n'obtenant pas la rémission complète malgré l'approche thérapeutique optimale ou rechutant. Leurs chances de guérison par chimiothérapies de rattrapage sont particulièrement faibles (survie médiane n'excédant pas 6 mois).

L'autogreffe, offrant dans la pathologie lymphomateuse des résultats égaux à ceux de la greffe allogénique ou syngénique, s'est sensiblement développée au cours des dix dernières années. Elle permet par une chimiothérapie myélo-ablative (de type BEAM, CBV ou CBV «augmenté»), avec ou sans radiothérapie sur les grosses masses de départ, d'obtenir jusqu'à 30% de longs survivants, à condition toutefois d'être réservée à des sujets encore chimiosensibles (en première rechute ou en réponse partielle), de moins de 60 ans, en bon état général et dont la masse tumorale est faible.

L'intensification avec autogreffe médullaire chez des patients en première rémission complète, mais ayant des facteurs pronostiques défavorables, est également prometteuse. Une étude randomisée la comparant à une consolidation séquentielle conventionnelle doit en confirmer l'utilité.

La greffe de moelle osseuse autologue ou allogénique peut faire partie de l'arsenal thérapeutique pour des patients relativement jeunes, atteints d'un lymphome *low grade* à un stade avancé, mais l'expérience est encore trop limitée pour juger d'un bénéfice éventuel par rapport au traitement conventionnel.

D. Facteurs de croissance

La toxicité hématologique de ces nouvelles approches thérapeutiques est grande. Elle devient un facteur limitant l'esca-

lade thérapeutique et est principalement responsable, via une neutropénie majeure et des complications infectieuses, de 5 à 10% de décès toxiques observés pendant la phase d'induction et de la lourde mortalité inhérente à la procédure de greffe.

Différents protocoles de phase 2 associant les facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF et IL3) aux chimiothérapies d'induction et de rattrapage sont actuellement à l'étude. Ils visent à réduire la durée de la phase de neutropénie, l'incidence des neutropénies fébriles, et à maintenir l'effet dose-intensité tout en limitant autant que possible les complications toxiques.

Bibliographie

1. Appelbaum F. R., Sullivan K. M., Buchner C. D. et al. : Treatment of malignant lymphomas in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation and marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 5, 1340-1347, 1987.
2. Coiffier B., Bryon P. A., Berger F. et al. : Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (Protocol LNH-80). *J. Clin. Oncol.* 4, 147-153, 1986.
3. Coiffier B., Gisselbrecht C., Herbrecht R. et al. : LNH-84 Regimen : a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 7, 1018-1026, 1989.
4. De Vita V. T., Hubbard S. M., Young R. C. et al. : The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. *Semin. Hematol.* 25, 2-10, 1988.
5. Fisher R. I., De Vita V. T., Hubbard S. M. et al. : Randomized trial of ProMACE-MOPP vs ProMACE-CytaBOM in previously untreated, advanced stage, diffuse aggressive lymphoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 3 (abstract), C945, 1984.
6. Horning S. J. and Rosenberg S. A. : The natural history of initially untreated low grade non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl. J. Med.* 311, 1471-1475, 1984.
7. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non Hodgkin's lymphomas : Summary and description of a Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer* 49, 2112-2135, 1982.
8. Philip T., Hartman O., Biron P. et al. : High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first line induction therapy for diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 6, 118-124, 1988.
9. Rosenberg S. A. : The low grade non-Hodgkin's lymphomas : challenges and opportunities. *J. Clin. Oncol.* 3, 299-310, 1985.
10. Shipp M. A., Harrington D. P., Klatt M. M. et al. : Identification of major subgroups of patients with large cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. *Ann. Intern. Med.* 104, 757-765, 1986.

Adresse des auteurs : Pr G. Fillet, chef de Service, Service d'hématologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.

Tiré à part N° 6778

Summary

Twenty years ago, indolent lymphomas were considered favorable and aggressive lymphomas were labeled unfavorable because of their respective median survival of 5-10 years and 1-2 years. This distinction has

been radically changed by the recent progress in chemotherapy. Aggressive lymphomas can now be cured in 50-60% of the cases, while indolent ones still recur, sooner or later, after a remission has been obtained.

Les Cahiers Médico-Sociaux

Périodique trimestriel

Prix de l'abonnement annuel

Fr.s. 60.—

Case 456 1211 Genève 4

Editions Médecine et Hygiène