

UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté de Médecine
Service d'Hématologie Clinique
Professeur G. Fillet

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LYMPHOMES :
ASPECTS PRONOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Christophe BONNET
Docteur en Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention
du grade de
Docteur en Sciences Médicales

ANNEE ACADEMIQUE 2007-2008

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui, de près ou de loin, m'ont aidé à le mener à bien.

Ma première pensée va aux Professeurs P. Lefebvre, G. Rorive et M. Malaise qui m'ont accueilli au sein du Département de Médecine et m'ont offert l'opportunité de me spécialiser en Médecine Interne.

Je ne saurai jamais remercier suffisamment le Professeur G. Fillet sans qui ma spécialisation en Hématologie n'aurait pu voir le jour. Après m'avoir conquis par la clarté de son enseignement théorique, il m'a guidé tout au long de ma formation en Hématologie. Depuis maintenant huit ans, jour après jour, il m'inculque tant la théorie que la pratique. Je tiens à souligner sa disponibilité et son écoute permanente.

Je voudrais témoigner ma gratitude à mes aînés du service d'Hématologie qui m'ont accompagné tout au long de ma formation. J'adresse ma reconnaissance au Docteur M.F. Fassotte qui fut la première à m'encadrer lors de mes débuts en clinique et qui a largement contribué au recrutement de l'étude sur le CA125. Je remercie vivement le Professeur Y. Beguin ainsi que les Docteurs E. Baudoux, B. De Prijck, G. Jérusalem, B. Sautois, J.P. Salmon, P. Frère et F. Baron pour leurs conseils éclairés et leur collaboration quotidienne. Je profite de l'occasion qui m'est offerte pour remercier Madame F. Boulanger, Messieurs F. Courtois et T. Jungbluth ainsi que leurs équipes pour le travail infirmier accompli au quotidien.

C'est au printemps 2001 que Mr le Professeur Fillet, chairman de l'étude LNH 93-4, m'a proposé de débiter ce travail. Depuis, il m'épaule jour après jour. Sans ses connaissances, sa rigueur, sa clairvoyance et surtout sa patience, tant de fois mise à l'épreuve, cette thèse n'aurait pu être menée à terme.

Ce doctorat m'a donné la chance connaître Mr le Professeur F. Reyes, chairman du protocole LNH 93 du GELA. J'ai eu l'honneur et le privilège de travailler avec lui. Dès le premier jour, ses connaissances m'ont impressionné. Trop tôt disparu, je n'ai eu que peu d'occasions de lui faire part de mon immense gratitude.

Le travail traitant de l'utilité du CA125 lors de la prise en charge des patients porteurs d'un lymphome n'aurait pu voir le jour sans l'aide précieuse que Mr. le Professeur Y. Beguin m'a

accordée. Ses compétences, sa disponibilité et sa patience ne sont plus à démontrer. Je le remercie du fond du cœur.

De par la taille et le caractère multicentrique de l'étude LNH 93-4, la récupération des données et leurs actualisations répétées ont fait intervenir de nombreuses personnes. J'adresse un MERCI particulier à Mme le Docteur I. Gaillard, Mmes N. Pepermans, H. Pêtre, N. Cournelle et A. Deflandre mais aussi à l'ensemble des Attachés de Recherche Clinique du GELA.

Les analyses statistiques ont, elles aussi, mobilisé de nombreux intervenants. Le Docteur F. Baron a guidé mes premiers pas dans ce domaine. Mr N. Nio, Mr le Professeur A. Albert et Mme L. Seidel ont dépensé une énergie hors du commun. Je les en remercie.

J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier des connaissances impressionnantes de Mme le Docteur L. de Leval. Je la remercie pour les conseils qu'elle m'a prodigués lors de l'analyse des données et la rédaction de ce manuscrit.

Mmes les Docteurs M-T. Closon et N. Barthélemy ont accepté de relire les paragraphes traitant de la radiothérapie. Mme F. Luyckx a pris part à la rédaction de l'article traitant du CA125. Je tiens à les en remercier.

Pendant l'ensemble de ce travail, j'ai bénéficié du soutien moral et de l'aide dynamique des Docteurs A. Rorive, C. Gennigens, G. Vanstraelen, K. Hafraoui, M. Martin et E. Willems. L'occasion m'est donnée de leur témoigner mon amitié.

Je dois souligner la compétence et la patience de Mmes M. Dauchot, M. Foguene, C. Leurquin et V. Duyckaerts sans qui la mise en page de ce travail n'aurait pas été possible.

Enfin, je remercie l'ensemble des membres de mon comité de thèse, Mrs. les Professeurs G. Fillet, J. Boniver, Y. Beguin, P. Coucke, R. Hustinx ainsi que Me le Docteur L. de Leval. Mme le Professeur C. Haioun et Mr le Professeur A. Bosly ont accepté de faire partie de mon jury, j'en suis très honoré.

Pour terminer, je me tourne vers ma famille. J'ai tout d'abord une pensée pour mes parents ainsi que mes frères et sœurs. Sans eux, leur éducation, et l'ambiance studieuse de la maison familiale, je n'aurais sans doute jamais été médecin. La médaille d'or de la patience doit, sans aucune réserve, être décernée à Murielle, mon exceptionnelle épouse qui depuis le début, m'a accompagné dans cette aventure avec l'enthousiasme et le calme qui la

caractérisent. Nos filles, Pauline et Clémence, elles aussi présentes à mes côtés en permanence ont su mettre le piment nécessaire au maintien d'une vie familiale sereine.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	5
ABREVIATIONS	9
OBJECTIFS DU TRAVAIL	10
<u>INTRODUCTION</u>	12
1. <u>ASPECTS PARTICULIERS DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AGES PORTEURS D'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN</u>	13
1.1. Les LNH de la personne âgée : un problème médical de plus en plus fréquent	13
1.2. La pauvreté des informations disponibles	14
1.3. Les particularités des patients âgés	15
1.4. Les aspects histologiques des LNH du sujet âgé	16
1.5. Le patient âgé est plus vulnérable face aux traitements anti-cancéreux	17
1.6. Les facteurs pronostiques des LNH agressifs du sujet âgé	17
1.7. Les points importants à respecter lors du traitement des patients âgés	18
1.8. Les progrès réalisés dans la prise en charge du patient âgé porteur d'un LNH	19
1.9. Conclusions	20
2. <u>LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES</u>	21
2.1. Introduction	21
2.2. La multiplicité des classifications et le manque de reproductibilité	21
2.3. La classification de travail à usage clinique ("Working Formulation")	21
2.4. La classification "REAL"	22
2.5. La deuxième classification de l'OMS	23
2.6. Conclusion	23
3. <u>EVOLUTION DU TRAITEMENT DES LYMPHOMES NON-HODGKINIENS : L'EXEMPLE DES DIFFERENTS PROTOCOLES DU GELA ET L'IMPORTANCE DES FACTEURS PRONOSTIQUES</u>	24
3.1. De la radiothérapie isolée à la chimiothérapie exclusive	24
3.2. Majoration du nombre de cytostatiques, les notions de résistances croisées et de dose-intensité	25
3.3. Le LNH 87 : adaptation du traitement à l'âge du patient et à l'agressivité de la maladie	26
3.4. L'index pronostique international et le protocole LNH93	28
3.5. La classification REAL, les nouveaux facteurs pronostiques et le rituximab : le LNH 98	32
3.6. Les protocoles actuels du GELA, les LNH 03 et LNH 07	35
3.7. Conclusion	37
<u>PREMIERE PARTIE : "ASPECTS PRONOSTIQUES"</u>	38
<u>EVALUATION DE L'UTILITE DU CA125 LORS DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS D'UN LYMPHOME</u>	
1. Introduction	39
2. Patients et méthodes	40
2.1. Patients	40

2.2. Analyses biologiques	42
2.3. Analyses statistiques	42
3. Résultats	44
3.1. Associations entre le taux de CA125 et les données cliniques	44
3.2. Survie	47
4. Discussion	47
5. Conclusion	54

SECONDE PARTIE : "ASPECTS THERAPEUTIQUES" 55

CHOP VERSUS CHOP SUIVI DE RADIOTHERAPIE COMME TRAITEMENT DES LYMPHOMES AGRESSIFS LOCALISES DU SUJET AGE

1. Introduction	56
2. Patients	58
2.1. Critères d'inclusion	58
2.2. Critères d'exclusion	58
2.3. Relecture histologique	58
2.4. Bilan d'extension	59
3. Traitement	60
4. Evaluation de la réponse et suivi	62
5. Analyses statistiques	63
6. Résultats	65
6.1. Analyse en intention de traiter	66
6.1.1. Caractéristiques cliniques	66
6.1.2. Réponse au traitement	68
6.1.3. Rechutes	69
6.1.4. Survie sans événement et survie globale	69
6.1.5. Décès et effets secondaires de la radiothérapie	71
6.2. Influence des données cliniques sur la survie	72
6.2.1. Influence du <u>stade</u>	72
6.2.1.1. Réponse thérapeutique	72
6.2.1.2. Survie	72
6.2.2. Influence de la <u>masse tumorale</u>	73
6.2.2.1. Réponse thérapeutique	73
6.2.2.2. Survie	73
6.2.3. Influence d'une <u>maladie avancée selon Miller</u> (stade II Bulky)	74
6.2.3.1. Réponse thérapeutique	74
6.2.3.2. Survie	75
6.2.4. Influence de l' <u>âge</u>	75
6.2.4.1. Modification des taux de réponse et de survie avec l'âge	76
6.2.4.2. Particularités du profil des décès au sein de notre population	80
6.2.5. Influence du <u>sexe</u>	82
6.2.5.1. Survie	82
6.2.5.2. Cause de décès	83
6.3. Histologies particulières	85
6.3.1. Les lymphomes B diffus à grandes cellules	85
6.3.1.1. Réponse au traitement	85
6.3.1.2. Survie	85
6.3.2. Les lymphomes T	86
6.3.2.1. Réponse au traitement	86
6.3.2.2. Survie	86

6.4. Analyse limitée aux patients remplissant les critères d'inclusion histologiques et cliniques	88
6.4.1. Sélection de la population remplissant tous les critères d'inclusion	88
6.4.2. Patients porteurs d'un lymphome d'histologie incluable	89
6.4.2.1. Réponse au traitement	89
6.4.2.2. Survie	89
6.4.3. Patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion	90
6.4.3.1. Réponse au traitement	90
6.4.3.2. Survie	90
6.5. Analyse tenant compte du traitement réellement délivré	91
6.5.1. Détermination de la population "as treated"	91
6.5.2. Survie	91
7. Discussion	92
7.1. Comparaison des résultats du LHN 93-4 avec ceux d'autres groupes coopérateurs étudiant les lymphomes agressifs localisés	92
7.2. Comparaison de nos résultats avec ceux des patients de moins de 60 ans inclus dans le bras B du LNH 93-1	94
7.3. Comparaison des résultats du GELA dans le traitement des lymphomes agressifs localisés traités par radiochimiothérapie avec ceux d'autres groupes coopérateurs et selon l'IPI adapté au stade	96
7.4. Comment expliquer le manque d'efficacité de la radiothérapie ?	97
7.5. L'effet du stade, de la masse tumorale et du phénotype	100
7.6. L'apport du rituximab	101
7.7. L'immuno-radiothérapie	105
7.8. La thérapie cellulaire	105

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS 106

REFERENCES 109

ANNEXES

ANNEXE I : TABLEAUX ET FIGURES	120
ANNEXE II : LES DIFFERENTS SCHEMAS DE CHIMIOETHERAPIE	133
ANNEXE III : PUBLICATIONS, EDITORIAL ET CORRESPONDANCE	139
ANNEXE IV : CURRICULUM VITAE	157

ABBREVIATIONS

AaIPI	: Age adjusted International Prognostic Index
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ALK	: Anaplastic Large Kinase
ASH	: American Society of Haematology
BCCA	: British Columbia Cancer Agency
Bcl2	: B cell Lymphoma 2
BNLI	: British National Lymphoma Investigation
CGA	: Comprehensive Geriatric Assessment
CRF	: Clinical Report Form
CRP	: C-reactive Protein
CSF	: Colony Stimulating Factor
CT:	: Chemotherapy
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	: Event Free Survival
FLIPI	: Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GCSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GELA	: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
Gy	: Gray
Hb	: Hémoglobine
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HTLV	: Human T-Cell Lymphoma Virus
IADL	: Instrumental Activities of Daily Living
IC	: Intervalle de Confiance
IFRT	: Involved Field Radiotherapy
IGF1	: Insulin-like Growth Factor
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
ILSG	: International Lymphoma Study Group
IPI	: International Prognostic Index
LAI	: Lympho Angio Immunoblastic
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LNH	: Lymphome non Hodgkinien
MALT	: Mucosae Associate Lymphoma Tissues
MinT	: Mabthéra International Study
NCCN	: National Cancer Comprehensive Network
NCI	: National Cancer Institut
ND	: Not Done
NK	: Natural Killer
NS	: Non Significatif
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OS	: Overall Survival
PET	: Positron Emission Tomography
PFS	: Progression Free Survival
PS	: Performance Status
RC	: Rémission Complète
REAL	: Revised European American Lymphoma
RR	: Risque Relatif
Rx θ	: Radiothérapie
SAS	: Statistical Analysis Software
SNC	: Système Nerveux Central
SWOG	: South West Oncology Group
TNF α	: Tumour Necrosis Factor α
UV	: Ultra-Violet

OBJECTIFS DU TRAVAIL

L'espérance de vie de la population s'est allongée de manière impressionnante lors du siècle dernier et une prolongation est attendue dans les années à venir. Il en résulte une augmentation de la population âgée. En un siècle, le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans a doublé. En 2030, le nombre de personnes de plus de 75 ans aura triplé alors que celui de plus de 85 ans aura doublé. Cette croissance est associée à une augmentation de l'incidence des cancers qui, depuis 1999, représentent la première cause de décès chez les individus de moins de 85 ans. En Europe et aux Etats-Unis, on observe une augmentation annuelle des LNH de 8 à 10%, particulièrement chez les patients de plus de 65 ans. Aux Etats-Unis, 15 à 17 nouveaux cas par 100 000 habitants sont diagnostiqués chaque année. Dans ce pays, les LNH sont responsables de 3.4% des décès des suites d'un cancer.

Le traitement des lymphomes dépend du diagnostic histologique, du stade de la maladie et de facteurs pronostiques cliniques et biologiques.

- Le diagnostic histologique est établi sur base d'une biopsie. Dans la seconde moitié des années 80, les classifications de travail à usage clinique (Working Formulation) et de KIEL ont été utilisées. La classification REAL, publiée en 1994, leur succède avant de céder sa place à la deuxième classification de l'OMS en 2001.
- Parmi les LNH, on distingue les LNH de faible malignité (ou indolents) et ceux de malignité intermédiaire ou élevée (agressifs). Les premiers, à l'exception des formes localisées guérissables à l'aide d'une radiothérapie locale, ne peuvent, à l'heure actuelle, être guéris, des schémas de mono- ou polychimiothérapie permettant d'obtenir une rémission complète prolongée. A l'inverse, le traitement des formes agressives est généralement mené avec une intention curative. Il est modulé en fonction des facteurs pronostiques. Globalement, une polychimiothérapie permet d'obtenir 60 à 80% de rémission complète et un taux de guérison de l'ordre de 30 à 50%.
- Différentes échelles pronostiques ont été élaborées dans le début des années 90. L'Index Pronostique International (IPI) utilisé depuis 1993 est le plus répandu. Il tient compte de l'âge, du stade de la maladie, du taux de LDH, de l'indice de performance du malade et du nombre de localisations extra-ganglionnaires. L'IPI adapté à l'âge (aaIPI) sépare les patients de moins de 60 ans des patients plus âgés. Il retient le stade, l'indice de performance et le taux de LDH comme facteurs pronostiques. Depuis sa publication, cet index permet d'adapter le traitement au pronostic de la maladie lors de l'élaboration de nouveaux schémas thérapeutiques évalués au cours des protocoles

d'études cliniques. Dans la seconde moitié des années 90, la valeur pronostique d'autres facteurs biologiques comme, par exemple, la surexpression de l'oncogène Bcl2, est également testée.

L'introduction de notre travail comporte trois sections. Dans la première, nous revoyons les caractéristiques cliniques, histologiques et sociales qui caractérisent les patients âgés atteints d'un lymphome et les adaptations de la prise en charge qui en découlent. Ensuite, nous revoyons brièvement les différentes classifications histologiques des LNH parues jusqu'à ce jour en soulignant les points importants apportés par chacune d'elles. Enfin, nous retraçons l'évolution du traitement des lymphomes non hodgkiniens agressifs au cours de ces 20 dernières années en insistant sur l'importance progressivement croissante accordée aux facteurs pronostiques lors du choix thérapeutique. Dans cette description, l'évolution des protocoles thérapeutiques du GELA nous sert de fil conducteur.

Le but de notre travail est double.

Dans la première partie, nous évaluons l'utilité du CA125 lors de la prise en charge des patients porteurs d'un lymphome. Le CA125 est un marqueur biologique utilisé dans le suivi des patientes porteuses d'un cancer épithélial de l'ovaire. Depuis 1995, plusieurs auteurs rapportent une association entre un taux élevé de ce marqueur d'une part, et plusieurs caractéristiques cliniques et biologiques signant l'agressivité des lymphomes d'autre part. Un taux augmenté de ce marqueur semble également avoir un impact pronostique péjoratif sur la survie. Au sein de notre institution, de juillet 2000 à janvier 2005, 99 patients ont été screenés quant à leur valeur de CA125. Rétrospectivement, au sein de cette cohorte, nous avons recherché les associations entre un taux de CA125 augmenté et les facteurs cliniques et biologiques antérieurement décrits comme étant associés à une agressivité plus importante de la maladie. L'impact sur la survie de l'ensemble de ces facteurs est également analysé.

Dans la seconde partie, nous évaluons la place de la radiothérapie adjuvante administrée après une courte chimiothérapie chez des patients de plus de 60 ans, porteurs d'un LNH agressif localisé. Dans cette étude prospective, multicentrique et randomisée, comportant plus de 550 malades, tous porteurs d'un IPI de 0, la radiothérapie est appliquée ou non après une courte chimiothérapie identique dans les deux bras de randomisation. Les résultats de cette étude remettent en question le standard thérapeutique américain des lymphomes agressifs localisés.

INTRODUCTION

1. ASPECTS PARTICULIERS DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AGES PORTEURS D'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN

Les pathologies cancéreuses en général et lymphomateuses en particulier touchent majoritairement les personnes âgées [1]. La proportion de la population représentée par ces dernières est de plus en plus importante [2,3]. Enfin, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens, pathologies hématologiques cancéreuses les plus fréquentes, ne cesse d'augmenter [4,5]. Soigner un patient âgé porteur d'un lymphome, est donc un problème médical de plus en plus fréquent [6]. Une telle prise en charge diffère de celle d'un patient plus jeune [4]. Cependant, peu d'informations sont disponibles quant au traitement de ces patients.

1.1. Les LNH de la personne âgée : un problème médical de plus en plus fréquent

Bien qu'une stabilisation semble s'être amorcée depuis la seconde moitié des années 80 [6], on observe, depuis 50 ans, une augmentation de l'incidence annuelle des lymphomes non-hodgkiniens de 1 à 4% [2,4,6-9]. Avec le mélanome et le cancer du poumon chez la femme, les LNH représentent le cancer dont l'augmentation d'incidence est la plus importante [6,7]. Ainsi, en fonction de l'ethnie et de la région étudiée, cette hémopathie est le 4ème à 7ème cancer le plus fréquent [2,6-8,10-13].

L'accroissement du nombre de LNH n'est que partiellement compris [6,7]. Certaines maladies de Hodgkin, initialement mal classifiées, s'avèrent être des LNH [7]. Des entités nouvellement décrites (lymphomes du manteau, lymphome marginal de type MALT, ...) ne sont responsables que d'une faible proportion de cette augmentation (inférieure à 5%) [6]. La réalisation plus fréquente de biopsies chez la personne âgée, est également incriminée [7]. Enfin, certains agents extérieurs impliqués dans la pathogénie de cette maladie ne semblent être responsables que d'une majoration modeste du nombre de nouveaux cas de lymphomes. Parmi ces agents, certains sont infectieux tels les virus HIV, EBV ou HTLV1 [2,14]. Sont également incriminés les herbicides, les agents cytostatiques, les radiations, les traitements immunosuppresseurs, certains agents alimentaires ainsi que les teintures pour cheveux [14]. Enfin, le vieillissement de la population est constamment cité comme responsable de l'accroissement du nombre de lymphomes nouvellement diagnostiqués. La majorité des nouveaux diagnostics sont posés chez les personnes âgées et celles-ci représentent un pourcentage croissant de la population.

En ce qui concerne la survenue de cette pathologie, l'âge médian au diagnostic est supérieur à 60 ans [2,3,6,9,10,15-17]. 35% des pathologies lymphomateuses sont découvertes après l'âge de 70 ans [3-5,17,18].

Quant au nombre accru de personnes âgées au sein de nos populations actuelles, il est tout d'abord lié à l'accroissement de l'espérance de vie. Ainsi, aux USA, l'espérance de vie d'une personne de 65 ans avoisine les 20 ans [14,16,19]. Elle est estimée à 15 ans pour un individu septuagénaire, et à 8 ans pour un individu de 80 ans [6]. D'autre part, la majoration du nombre de personnes de cette tranche d'âge dans la population est la conséquence du babyboom survenu après la deuxième guerre mondiale [1]. Tous les auteurs prédisent une augmentation du nombre des personnes de plus de 65 ans et, dans les 25 années à venir, cette tranche d'âge devrait atteindre 20% de la population générale [2,3,6,11,15].

1.2. La pauvreté des informations disponibles

Comme nous venons de l'écrire, le clinicien est, et sera, de plus en plus souvent, confronté au traitement de lymphomes survenant chez des personnes âgées.

Cependant, nous ne disposons que de peu de lignes de conduite pour la prise en charge de ces patients. Deux raisons permettent d'expliquer la pauvreté des informations disponibles [1,3]. Tout d'abord, l'âge auquel un patient est dit âgé varie d'une étude à l'autre et en fonction de l'agressivité du lymphome, rendant les études cliniques difficilement comparables [14,20]. Au sein des protocoles ouverts dans les années 90, la limite d'âge est fixée à 60 ans en cas de lymphome agressif [3,17]. En outre, l'âge biologique se révèle être meilleur indicateur que l'âge chronologique [1,6,14,18]. La détermination de ce premier est multifactorielle et, jusqu'il y a peu, les outils disponibles pour son évaluation faisaient défaut.

Le deuxième point expliquant la pauvreté d'informations disponibles est le faible taux d'inclusion des personnes âgées, aux alentours de 5%, dans les études cliniques multicentriques [1,2,6,10,18]. Ceci s'explique par des critères d'inclusion trop stricts, des contraintes protocolaires de plus en plus nombreuses mais aussi par le coût des traitements. Le choix du médecin, du patient ou de sa famille entrent également en ligne de compte. Ainsi, l'âge médian des patients inclus dans des études cliniques se situe aux alentours de 45-60 ans, rarement au-delà de 68 ans, alors que, celui d'apparition des lymphomes est de 65 ans [17,18]. Les patients inclus dans de tels essais, étant en assez bonne santé, ne représentent nullement la population générale [18]. En conséquence, les

schémas thérapeutiques protocolaires ne peuvent pas être appliqués à l'ensemble des personnes de cette tranche d'âge de la population [6,14].

L'ignorance de certains médecins quant à l'existence de traitements destinés aux patients âgés témoignent de ce manque d'information [6,21]. Les cliniciens se trompent quant au souhait des patients ou sous-estiment leur espérance de vie [3]. Les malades sont moins souvent référés aux spécialistes et ne font que rarement l'objet d'un staging rigoureux ou d'une prise en charge multidisciplinaire [6]. Conséquence du choix du médecin, du patient ou de sa famille, le pourcentage de malades qui reçoivent un traitement sub-optimal augmente parallèlement à l'âge [3,6,9-11,20]. Westin et al. estiment qu'un patient sur quatre est sous-traité [11]. Enfin, le pourcentage des patients qui ne sont pas traités passe de 7% dans la quarantaine à 22% pour ceux âgés de plus de 70 ans [6].

1.3. Les particularités des patients âgés

Le patient âgé présente des caractéristiques qui lui sont propres. Outre les modifications physiologiques liées à la sénescence, il est souvent porteur de co-morbidités plus ou moins invalidantes. Ces deux points rendent compte de sa plus grande vulnérabilité face aux toxicités des traitements anti-cancéreux. Les adaptations thérapeutiques qui en découlent expliquent leur évolution moins favorable [1,8].

Lors de la prise en charge d'un patient d'âge avancé, nous devons tenir compte des conséquences d'un éventuel tabagisme prolongé ou d'une consommation alcoolique chronique, de la défaillance physiologique du système immunitaire, de la diminution des réserves fonctionnelles de différents organes dont l'importance, variable d'un patient à l'autre, doit être quantifiée [11]. A titre d'exemple, mentionnons la raréfaction des progéniteurs médullaires dont les capacités de prolifération se réduisent [10,19]. Avec la sénescence, la perfusion cérébrale diminue, la distribution de l'eau et des lipides au sein de l'organisme se modifie, le métabolisme hépatique se réduit et la clairance rénale s'amointrit [2,6,8,11,16,19,22]. Ces modifications sont responsables de perturbations des propriétés pharmacocinétiques et d'une diminution du rapport efficacité / effets secondaires des agents thérapeutiques. Elles imposent une réduction de la posologie de nombreux cytostatiques et par là, de l'effet thérapeutique [19].

Les conséquences de la sénescence mises à part, le patient âgé est souvent porteur de co-morbidités parmi lesquelles la dépression, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, les pathologies rhumatologiques, le diabète, les insuffisances respiratoire

et rénale [1,3,9,14,16]. Ces maladies pré-existantes assombrissent la survie globale des patients en majorant le nombre de décès liés à une autre cause que la maladie. Greil rapporte un nombre moyen de co-morbidités situé entre 4 et 6 chez les patients âgés de 65 à 74 ans [6]. Selon Litchman et al., la moitié de la population de plus de 70 ans présente au moins 3 co-morbidités [14].

Le versant somatique mis à part, les modifications psychologiques liées à l'âge ainsi que les aspects pratiques du traitement doivent aussi être évalués [1,16,17]. Chez la personne âgée, la charge émotionnelle liée à l'annonce du diagnostic et à l'administration d'un traitement invasif est majorée [2]. Les déplacements pour se rendre à l'hôpital peuvent devenir problématiques. Avec l'âge, des déficits mnésiques ou cognitifs plus ou moins marqués apparaissent, rendant incertain le respect de la posologie des cytostatiques pris par voie orale, l'observance des règles diététiques et des autres contraintes liées au traitement. Cela nécessite la mise en place d'une logistique plus importante que celle appliquée chez des patients plus jeunes [1,6,8].

1.4. Les aspects histologiques des LNH du sujet âgé

Il existe peu de différences entre les présentations anatomo-cliniques des lymphomes des patients âgés et des patients plus jeunes. Selon Maartense et al., d'un point de vue histologique, il existe avec l'âge une légère diminution de l'incidence des lymphomes folliculaires à l'inverse des lymphomes diffus à grandes cellules qui se rencontrent davantage chez nos aînés [20]. Enfin, les lymphomes lymphocytiques, du manteau et lymphoplasmocytaires se rencontrent légèrement plus fréquemment chez les patients âgés contrairement aux lymphomes de Burkitt, lymphoblastiques ou anaplasiques qui sont plus fréquents chez les patients jeunes [19]. Plusieurs auteurs rapportent une fréquence plus grande des localisations extra-ganglionnaires chez la personne âgée [2,6,7,18,23]. Parmi celles-ci, les plus souvent rencontrées sont les localisations gastriques et cutanées. Les lymphomes du système nerveux central sont ceux qui présentent l'augmentation d'incidence liée à l'âge la plus importante [7].

Certains auteurs rapportent un plus grand nombre de maladies localisées chez la personne plus âgée [23] contrairement à d'autres qui, insistant sur la diminution avec l'âge, des signes et symptômes révélateurs de la maladie ainsi que la négligence de ceux-ci par le patient et son médecin, expliquent une découverte plus tardive de la maladie, donc plus avancée [6].

D'un point de vue moléculaire, avec l'âge, un plus grand nombre d'anomalies sont notées, responsables d'un assombrissement du pronostic. Parmi celles-ci, citons l'expression accrue de la glycoprotéine P responsable d'une augmentation des résistances aux cytostatiques ou encore l'augmentation d'interleukine 6 circulante ou la diminution d'IGF1, anomalies de mauvais pronostic [8,10].

1.5. Le patient âgé est plus vulnérable face aux traitements anti-cancéreux

La chimiothérapie mais aussi la radiothérapie et la chirurgie, sont plus toxiques chez le patient âgé [2,4,8]. En témoignent l'augmentation du nombre de décès toxiques et la fréquence accrue des toxicités de grade III et IV observés dans cette population [5]. Le bénéfice en survie, souvent plus limité que chez le patient jeune, n'est généralement obtenu qu'au prix de lourds effets secondaires [14]. Ces derniers entravent le bon déroulement du plan thérapeutique avec comme conséquence, une diminution de la dose-intensité et de la réponse thérapeutique [9]. La neutropénie, cause de décès toxique la plus fréquente chez ces patients, en est un bon exemple [5]. Au niveau médullaire, les modifications du micro-environnement secondaires à une diminution de la production de CSF (Colony Stimulating Factor) entraînent une raréfaction des progéniteurs responsable d'une augmentation de la fréquence et de l'intensité des neutropénies [11]. Les complications fébriles de celles-ci sont plus fréquentes, nécessitant des hospitalisations dont la durée est majorée par rapport aux patients plus jeunes et à la sortie desquelles la dépendance du patient est aggravée nécessitant une convalescence et des soins au domicile prolongés.

1.6. Les facteurs pronostiques des LNH agressifs du sujet âgé

Comme nous le détaillerons dans le chapitre consacré à l'historique du traitement des LNH, l'index pronostique international, IPI (Annexe I, tableau 1), paru dans le New England Journal of Medicine en 1993, permet de grouper les patients en cohortes de malades de pronostics similaires en se basant sur cinq variables cliniques dont l'âge est le facteur de mauvais pronostic le plus important [5,6]. Cependant, trois remarques peuvent être énoncées quant à l'élaboration de cet index pronostic.

Tout d'abord, l'IPI découle de l'analyse des caractéristiques cliniques de plus de 2000 patients porteurs d'un LNH de haut grade ou de grade intermédiaire, tous inclus dans 5 études cliniques dont les critères d'inclusion, fort sélectifs, ont sans doute joué un rôle dans la sélection de patients en parfaite santé, formant une cohorte peu représentative de la population générale [20].

Deuxièmement, la distribution des patients de plus de 60 ans n'est que peu renseignée [6,18]. Maartense et al. démontrent l'importance relative de l'âge sur la survie globale en fonction du score pronostique selon cet index [20]. Pour un lymphome de bon pronostic (IPI bas), c'est essentiellement l'âge qui est discriminatif avec une chute importante de la survie à 5 ans chez les patients diagnostiqués au-delà de 75 ans. Par contre, en cas de pronostic plus sombre (IPI élevé), l'âge perd de son impact pronostique, le devenir du patient étant guidé avant tout par la maladie [5]. Des trois facteurs de l'IPI adapté à l'âge (aalPI), il semble que l'indice de performance soit le plus important [20], celui-ci étant directement proportionnel au nombre de co-morbidités.

Troisièmement, l'impact pronostique de chacun des 5 facteurs de l'IPI est moins puissant chez les patients âgés par rapport aux plus jeunes [18].

Enfin, comme nous l'avons vu ci-dessus, outre les facteurs repris dans l'IPI, les caractéristiques histologiques des lymphomes survenant à cet âge mais aussi l'existence de co-morbidités, la survenue de toxicités thérapeutiques majorées et l'efficacité moindre des traitements appliqués, peuvent assombrir le pronostic [2].

1.7. Les points importants à respecter lors du traitement des patients âgés

De nombreux schémas thérapeutiques ont été développés dans le but de diminuer la toxicité liée au traitement. Tous donnent de moins bons résultats et le nombre de décès liés à la progression tumorale peut être supérieur à celui des décès toxiques que ces traitements moins intensifs permettent d'éviter [10,14]. Les LNH agressifs étant potentiellement guérissables, lorsqu'un traitement à visée curative est adopté, le patient et le clinicien doivent accepter une majoration de la toxicité thérapeutique [4,9,14,17,18,24].

Le premier point essentiel pour augmenter la probabilité de survie prolongée est l'obtention de la rémission complète [18].

Le deuxième point essentiel est l'administration d'anthracyclines [6,18,20]. L'adriamycine permet d'obtenir des taux de rémission complète chez les patients de plus de 60 ans identiques à ceux des patients plus jeunes [18]. Ainsi, l'âge à partir duquel les taux de rémission complète chutent peut être reporté de plus de 10 ans [18,20].

Tout aussi primordial, le rituximab doit faire partie du traitement de première ligne des lymphomes agressifs, en raison de son efficacité et de sa faible toxicité [25].

Enfin, les moins bons résultats obtenus avec des schémas thérapeutiques réputés moins toxiques, soulignent l'importance de maintenir une dose-intensité relative supérieure à 80%, voire 90%, de la dose-intensité théorique du schéma thérapeutique de référence actuel qui associe, comme nous le détaillerons ultérieurement, le rituximab au «**CHOP21**» (Annexe II) [12,18].

1.8. Les progrès réalisés dans la prise en charge du patient âgé porteur d'un LNH

Différentes stratégies ont été développées afin d'améliorer les résultats thérapeutiques chez les patients âgés porteurs d'un LNH.

Le choix du traitement offrant le meilleur rapport efficacité/effets secondaires est essentiel. Ce point sera discuté dans le chapitre consacré à l'évolution du traitement des LNH. Comme précité, la chimiothérapie de référence reste le «**R-CHOP**» (Annexe II) et les nouveaux protocoles se doivent d'être aussi efficaces tout en étant moins toxiques [24,26].

Le développement des soins supportifs constitue le deuxième progrès. La disponibilité du GCSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) a fortement diminué tant la fréquence que la sévérité et la durée des neutropénies [8,17]. Depuis 2004, le NCCN (National Cancer Comprehensive Network) recommande son utilisation dès la première cure de chimiothérapie chez les patients de plus de 70 ans [15]. En juillet 2006, la dernière actualisation de ces recommandations confirme cette indication chez les patients de 65 ans et plus, porteurs d'un lymphome agressif et traités par chimiothérapie de type CHOP [27]. Parmi les autres pistes permettant de contrecarrer les toxicités thérapeutiques, mentionnons l'érythropoïétine, l'antibiothérapie prophylactique, les anti-nauséeux, les facteurs de croissance des kératinocytes (palifermine) ou encore les cardio-protecteurs (cardioxane) [6,8,11,14].

De nouvelles stratégies thérapeutiques, avec un profil de toxicité moindre sont prometteuses : anticorps monoclonaux, radioimmuno-conjugués et autres traitements ciblés [8,25].

Enfin, chez ces patients âgés, les décisions thérapeutiques nécessitent une évaluation précise de l'indice d'activité du malade [14]. A cette fin, le CGA (comprehensive geriatric assessment), regroupe plusieurs échelles dont le but est l'évaluation de différents aspects de la vie quotidienne. Permettant de déterminer la capacité du patient à mener à bien son traitement, ces différents tests mettent en évidence l'un ou l'autre détails pratiques pour

lesquels une structure adaptée doit être mise en place. Cette évaluation tient compte de l'état mental du patient, de son statut émotionnel, de son autonomie lors des activités de la vie courante, de son entourage socio-familial, de son statut nutritionnel, de l'existence éventuelle d'une dysthymie et de ses médicaments [3,6,8,17].

A titre d'exemple, le tableau 2 de l'annexe I reprend l'échelle d'évaluation utilisée par le GELA lors de la prise en charge des patients de plus de 80 ans, inclus dans le protocole LNH 03-7B (cf § 3.6.).

1.9. Conclusion

La prise en charge d'un patient âgé porteur d'un lymphome ne se résume pas à l'application des schémas de chimiothérapie utilisés chez le patient plus jeune et dont la posologie a été réduite.

Le lymphome non-hodgkinien agressif étant une maladie potentiellement curable, un staging rigoureux doit être réalisé. Simultanément, l'état général du patient, ses antécédents, son indice de performance, son autonomie ainsi que son profil psycho-social doivent être minutieusement établis.

Ayant considéré les chances de rémission, le souhait du patient, la tolérance vis-à-vis du traitement envisagé et ses répercussions sur la qualité de vie, l'hématologue, le patient, sa famille et le médecin généraliste décident ensemble d'un traitement individuel, à visée curative ou palliative [6].

Tous les intervenants participent à la mise en place d'un support logistique adapté permettant la réalisation de ce programme thérapeutique.

Cette procédure peut paraître fastidieuse. Elle se révèle cependant être le garant d'un traitement adapté et dont les chances d'être mené à terme sont maximales.

2. LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES

2.1. Introduction

C'est en 1832 que les tumeurs ganglionnaires sont décrites pour la première fois par Sir Thomas Hodgkin [28]. En 1865, la distinction est faite entre la maladie de Hodgkin et les autres tumeurs ganglionnaires. Ces dernières sont appelées lymphosarcomes en 1893. Ensuite, cette appellation est remplacée par celle de lymphomes non hodgkiniens.

Depuis, plusieurs classifications des lymphomes non hodgkiniens ont vu le jour. Chacune d'entre elles a deux objectifs. Le premier est la définition des différents sous-groupes de lymphomes, basée sur des données morphologiques. Le second objectif est de permettre aux cliniciens d'établir un pronostic de l'affection décrite, les guidant ainsi dans leur choix thérapeutique.

2.2. La multiplicité des classifications et le manque de reproductibilité

Dans les années 70, plusieurs classifications ont été publiées telles celles de Rappaport, de Dorfman [29], de Kiel [29], de Lukes et Collins [30], du British National Lymphoma Investigation (BNLI) [29] ou encore de l'OMS [29]. Aucune de ces classifications ne s'est révélée supérieure aux autres et chacune était utilisée par un nombre limité d'anatomo-pathologistes. La classification de Lukes et Collins mise à part, toutes, à cette époque, ne faisaient appel qu'à des données morphologiques pour établir un diagnostic. La terminologie variant entre les classifications, la communication entre les différents anatomo-pathologistes et la comparaison des publications étaient difficiles, voire impossibles. Le manque de critères diagnostiques objectifs rendait ces classifications peu reproductibles. Enfin, les corrélations cliniques étant pauvres, voire inexistantes, la valeur pronostique et les indications thérapeutiques renseignées étaient fort limitées.

2.3. La classification de travail à usage clinique («Working Formulation»)

Afin d'unifier la terminologie et d'améliorer la communication entre anatomo-pathologistes, le National Cancer Institut (NCI) sponsorise dans les années 70 une étude multicentrique du « Non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project » qui aboutit en 1982 à la publication de la « **classification de travail à usage clinique** » ou « **Working Formulation** » [29] (Annexe I, tableau 3). Sur base de critères morphologiques et cliniques (dont la survie), les affections sont classées en trois groupes en fonction de leur agressivité. Le clinicien dispose alors d'un guide rendant plus aisé ses choix thérapeutiques en fonction du degré de malignité. Cette nouvelle classification, très facile à utiliser par les cliniciens, devient la

référence aux Etats-Unis. Cependant, les anatomo-pathologistes lui reprochent son manque de reproductibilité. En outre, cette classification ne tient pas compte du phénotype des cellules tumorales.

A cette époque, en Europe, la référence en matière de classification est la version actualisée de la classification de Kiel, parue en 1988. Cette dernière tient compte du phénotype tumoral (Annexe I, tableau 4).

2.4. La classification «REAL»

En avril 1993, 19 anatomo-pathologistes du Groupe International d'Etude des Lymphomes (ILSG) se réunissent à Berlin. En prenant en compte l'ensemble des données cytologiques, immuno-phénotypiques mais aussi, cytogénétiques, moléculaires et cliniques, ils dressent une nouvelle liste des entités anatomo-cliniques décrites dans les classifications antérieures en y révisant la terminologie et en y incluant des entités nouvellement décrites. Chacune de ces pathologies est maintenant définie à l'aide de critères objectifs repris ci-dessus, permettant un diagnostic précis et reproductible. Cette nouvelle classification est publiée en 1994 sous le nom de classification REAL (**R**evised **E**uropean-**A**merican **L**ymphoma) [³¹].

En 1997, J.O. Armitage publie dans Blood les résultats d'une étude internationale conduite par le «Non Hodgkin Lymphoma Classification Project» [³²]. Cette étude rétrospective teste la nouvelle classification REAL sur 1400 nouveaux lymphomes non hodgkiniens afin d'évaluer la facilité avec laquelle cette classification peut être utilisée cliniquement et de déterminer le rôle de l'immunophénotype et des données cliniques. Les reproductibilités intra- et inter-observateurs sont également testées. Enfin, les corrélations entre la clinique, l'histologie et le pronostic sont analysées. De cette étude, il ressort que les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent un tiers de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens, les folliculaires le cinquième et les lymphomes T un peu plus de 10%. Les entités anatomocliniques nouvellement décrites tels les lymphomes du manteau, de type MALT, diffus à grandes cellules B primitifs du médiastin et anaplasiques à grandes cellules T ou nuls, sont validées. Les particularités des présentations cliniques de ces dernières entités soulignent la pertinence de leur considération dans des classes séparées. Les auteurs soulignent l'importance relative variable des critères diagnostiques en fonction du type de lymphome évoqué. La valeur pronostique des différentes entités anatomocliniques est détaillée. L'importance pronostique relative de l'histologie par rapport aux données cliniques est variable en fonction du type de lymphome concerné. Ainsi, un patient porteur

d'un lymphome folliculaire avec mauvais pronostic clinique présente une espérance de vie plus courte qu'un patient porteur d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules de bon pronostic selon l'index pronostique international (IPI).

Mis à part quelques entités histologiques pour lesquelles un complément d'information histologique et/ou clinique est attendu, la classification REAL permet un diagnostic précis, objectif et reproductible.

2.5. La deuxième classification de l'OMS

Dès 1995, la société d'Hémo-pathologie et l'association européenne des hématopathologistes s'unissent pour mettre à jour la classification REAL [31]. Plus de 50 pathologistes collaborent pour créer une nouvelle liste des affections lymphoïdes en insistant sur l'individualisation des différentes entités pathologiques. Quarante hématologues et oncologues participent à l'élaboration de cette classification afin de rendre son utilisation aisée en clinique. Les entités décrites dans la classification REAL qui faisaient l'objet de controverse ou confusion sont redéfinies. Ces modifications débouchent, en 2001, sur la classification de l'OMS, actuellement employée lors des études cliniques [33-35] (Annexe I, tableau 5).

2.6. Conclusion

De ce qui précède, il apparaît clairement que la classification des lymphomes non hodgkiniens est complexe et nécessite des mises à jour régulières en fonction des données nouvelles. Nul doute que la classification actuelle de l'OMS n'aura qu'un temps et que les données nouvelles tant histologiques que moléculaires (microarrays) [36] permettront d'encore mieux évaluer le pronostic du patient et lui offrir un traitement encore mieux adapté.

3. EVOLUTION DU TRAITEMENT DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS : L'EXEMPLE DES DIFFERENTS PROTOCOLES DU GELA ET L'IMPORTANCE DES FACTEURS PRONOSTIQUES

Avant toute thérapeutique, le stade clinique du lymphome est établi selon la stadification d'Ann-Arbor (Annexe I, tableau 6). Les stades I et II constituent les LNH localisés. Le terme de LNH avancé se rapporte aux maladies de stades III et IV [37].

3.1. De la radiothérapie isolée à la chimiothérapie exclusive

Dans les années soixante et septante, la radiothérapie occupe une place prédominante dans le traitement des LNH localisés de moyen et de haut grades [38] offrant une survie sans récurrence à 5 ans de 50% pour les patients porteurs d'une maladie de stade I et de 20% pour ceux porteurs d'un stade II [39]. Après ce type de traitement, les rechutes survenant à distance du site initialement envahi sont majoritaires.

Par la suite, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie lors du traitement de ces formes localisées. Les avantages de ce traitement combiné sont multiples.

Tout d'abord, les laparotomies exploratrices, indispensables avant un traitement radiothérapeutique exclusif, peuvent être abandonnées. Ainsi, l'action systémique anti-tumorale de la chimiothérapie est appliquée plus précocement, la récupération post-opératoire et les morbidités inhérentes à la chirurgie étant évitées.

Ensuite, le maintien de la radiothérapie, dont l'étendue des champs est revue à la baisse, renforce l'effet thérapeutique local.

Enfin, les doses tant de radiothérapie que de chimiothérapie sont allégées limitant ainsi les effets secondaires des deux modalités thérapeutiques [40].

Dans le début des années 80, l'effet curatif de la chimiothérapie seule est rapporté dans les formes disséminées [41].

Dès lors, ces deux attitudes thérapeutiques (traitement combiné ou chimiothérapie seule) sont utilisées lors de la prise en charge des LNH localisés [42]. A cette époque, le schéma de chimiothérapie de référence est le «**CHOP**» (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisolone) (Annexe II). L'intervalle entre deux cures est de 21 jours [43,44] et le schéma thérapeutique associant huit cures de «**CHOP21**» permet de guérir 30% des patients porteurs d'une maladie avancée [45].

3.2. Majoration du nombre de cytostatiques, les notions de résistances croisées et de dose-intensité

Afin d'améliorer ces résultats, les nouveaux protocoles font appel à un plus grand nombre de cytostatiques afin de diminuer le risque d'émergence de résistances croisées. En outre, la posologie des différents agents thérapeutiques est majorée dans le but d'augmenter la dose-intensité du traitement administré.

Aux USA, trois nouveaux protocoles, le «**m-BACOD**» (méthotrexate, bléomycine, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine et dexaméthasone), le «**ProMACE-CytaBOM**» (prednisolone, cyclophosphamide, étoposide, cytarabine, bléomycine, vincristine et méthotrexate) et le «**MACOP-B**» (méthotrexate, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone et bléomycine) (Annexe II) semblent prometteurs avec des taux de guérison allant jusqu'à 65%. Cependant, ces résultats, issus d'études pilotes monocentriques, ne sont pas confirmés lors d'études multicentriques. Offrant des taux de réponse et de survie comparables au CHOP21, le m-BACOD et MACOP-B s'avèrent plus toxiques. Le ProMACE-CytaBOM, quant à lui, d'efficacité également comparable au CHOP est moins toxique que les deux nouveaux schémas précédemment cités mais est plus coûteux et d'utilisation moins aisée si bien que la polychimiothérapie de type CHOP21 reste la référence aux Etats-Unis [^{45,46}].

En France, le Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) adopte l'«**ACVBP**» (adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisolone) (Annexe II) développé à Lyon par B. Coiffier. Plus intense que le CHOP21, ce nouveau schéma thérapeutique est testé lors de deux premiers protocoles mono- puis multicentriques, les **LNH 80** et **84** respectivement [⁴⁷⁻⁴⁹].

Dans la première version de ce protocole, remontant à 1980, tous les patients traités bénéficient d'une prévention des rechutes méningées à base de méthotrexate administré en intra-thécal.

Cette polychimiothérapie, composée de 3 à 4 cures, administrées à 14 jours d'intervalle, est suivie d'une consolidation faisant intervenir d'autres drogues connues pour leur efficacité dans le traitement des maladies lymphomateuses. Dans sa première version, celle-ci associe le méthotrexate, l'ifosfamide, l'asparaginase, l'étoposide et la cytarabine. Cette consolidation est revue en 1993 et l'asparaginase est remplacée par deux cures supplémentaires d'étoposide et d'ifosfamide.

Offrant un taux de survie globale à 2 ans de 67%, ce protocole devient une référence thérapeutique en Europe [49]. L'ACVBP est le point de départ des essais thérapeutiques ultérieurs du **LNH 87** [48,49].

Dans le début des années 90, le groupe allemand d'étude des lymphomes agressifs crée le «**CHOEP**» (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, étoposide et prednisolone)(Annexe II) [50,51]. Cette polychimiothérapie, administrée tous les quatorze jours, présente deux caractéristiques : augmentation de la dose-intensité grâce au raccourcissement de l'intercure d'une part et adjonction d'étoposide d'autre part.

3.3. Le LN H 87 : adaptation du traitement à l'âge du patient et à l'agressivité de la maladie

Le **LNH 87**, deuxième protocole multicentrique du GELA, compare l'ACVBP, schéma thérapeutique de référence, à de nouveaux protocoles, d'intensités variables, établis pour des patients porteurs de maladies homogènes selon une stratification tenant compte des facteurs pronostiques de l'époque (âge, nombre de localisations extra-ganglionnaires, volume tumoral, indice d'activité, envahissement médullaire et/ou du SNC au diagnostic, histologies très agressives tels lymphomes lymphoblastiques et lymphomes de Burkitt).

- Le **LNH 87-1** compare le pouvoir thérapeutique de huit cures de mBACOD et celui de trois cures d'ACVBP suivies de la consolidation séquentielle de l'époque chez des patients de moins de 70 ans porteurs d'un LN H de bon pronostic (aucun facteur de mauvais pronostic). Les survies globale et sans progression à 5 ans sont identiques (73% et 75%, 65% et 61% respectivement). L'ACVBP s'avère supérieur pour les patients porteurs d'un stade avancé ou d'un taux de LDH élevé (63% vs 47%) [37].
- Le **LNH 87-2** évalue le bénéfice de l'autogreffe de moelle en première rémission complète chez les patients de moins de 55 ans porteurs d'un LN H de mauvais pronostic (au moins un facteur défavorable). Ce protocole compare également l'efficacité, en induction, de la novantrone par rapport à celle de l'adriamycine. Le «**NCVBP**» (novantrone, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisolone) (Annexe II) s'avère inférieur à l'ACVBP. L'autogreffe ne procure aucun avantage en terme de survie si l'on considère l'entièreté de la population incluse (survie globale à 5 ans de 67% après consolidation séquentielle vs 69% après autogreffe, p=0.8) [52]. Comme nous le verrons ci-dessous, la

transplantation médullaire ne se montre avantageuse qu'en cas de maladie de pronostic plus sombre.

- Le **LNH 87-3**, destiné aux patients dont l'âge se situe entre 55 et 69 ans et présentant au moins un facteur pronostique défavorable, compare l'efficacité de 4 cures d'ACVBP administrées à 3 semaines d'intervalle et suivies de la consolidation séquentielle classique à une chimiothérapie plus intense. Lors de l'induction, cette dernière associe deux cures d'ACVBP et deux cures de «**VIMMM**» (téniposide, ifosfamide, mitoxantrone, méthotrexate, méthylgag, prednisolone). En consolidation, sont administrées en alternance, deux cures de «**VIM**» (étoposide, ifosfamide, mitoxantrone) et deux cures d'«**ACVM**» (adriamycine, cyclophosphamide, vindésine et méthotrexate) (Annexe II). La survie sans événement est supérieure dans le bras ACVBP (EFS à 5 ans de 33% vs 28%, $p < 0.03$), les survies globales sont comparables (ACVBP : 40% vs 36% dans le bras combiné, $p < 0.07$) et le taux de décès initial est élevé dans les deux bras. Ce nouveau schéma alternatif n'est pas supérieur à l'ACVBP et est plus toxique [53].
- Le **LNH 87-4**, réservé aux patients de plus de 69 ans, évalue le bénéfice de l'adjonction de la pirarubicine, anthracycline réputée moins toxique que la doxorubicine, au schéma «**CVP**» (cyclophosphamide, téniposide, prednisolone) (Annexe II). De cet essai, il ressort une agressivité plus importante des LNH survenant chez la personne âgée et par là des taux de survies sans progression et globale inférieurs [9]. L'adjonction d'une anthracycline («**CTVP**», cyclophosphamide, téniposide, pirarubicine et prednisolone) (Annexe II) dans cette tranche d'âge de la population ne confère qu'un avantage modéré en survies globale et sans progression.

Outre-Atlantique, deux études prospectives consacrées au traitement des formes localisées débutent dans les années 80.

L'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) débute, en 1984, une étude prospective randomisée consacrée au traitement des LNH agressifs localisés. Ce protocole vise à déterminer l'avantage d'une radiothérapie de 30 Gys, sur les sites initialement entrepris, administrée en première rémission complète après un traitement fait de huit cures de CHOP21. Les patients en rémission partielle bénéficient d'une radiothérapie de 40 Gys.

Le traitement de consolidation améliore la survie sans maladie à 5 ans (53% vs 69%, p=0.05) sans avoir de répercussion sur la survie globale [54].

Le Southwest Oncology Group (SWOG) initie, en 1988, un essai thérapeutique prospectif consacré aux patients porteurs d'un LNH agressif localisé comparant les résultats obtenus avec une polychimiothérapie faite de huit cures de CHOP21 avec ceux d'une association faite de trois cures de CHOP21 suivie d'une radiothérapie centrée sur les sites initialement entrepris. Les premiers résultats, publiés par Miller et al en 1998 montrent, avec un suivi médian de 4.4 ans, la supériorité du traitement combiné tant en survie sans progression qu'en survie globale (PFS : 77% vs 64% , p=0.03 ; OS : 82% vs 72%, p=0.02) [55]. Cependant, avec un suivi médian de plus de huit ans, l'avantage du traitement combiné disparaît suite à la survenue d'un nombre plus important de rechutes tardives chez les patients ayant reçu de la radiothérapie [47]. Aux USA, ce traitement combiné devient et reste actuellement le « gold-standard » de la prise en charge des LNH agressifs localisés [56].

Enfin, au cours des années quatre-vingts, l'équipe de Vancouver du Canada, traite les patients porteurs d'un LNH localisé, à l'aide d'un traitement combiné associant une courte chimiothérapie à base de doxorubicine, le CHOP21, l'«**ACOB**» (adriamycine, cyclophosphamide, vincristine et bléomycine) ou l'«**ACOP-6**» (adriamycine, cyclophosphamide, vincristine et prednisolone) (Annexe II). Celle-ci est suivie d'une radiothérapie dont la dose (30 à 35 Gys) varie en fonction de l'étendue de la maladie. L'analyse rétrospective des résultats obtenus avec de tels traitements, publiée en 2002, rapporte un taux de rémission complète de 97% et des survies sans progression et globale de 81% et 80% à 5 ans respectivement et de 74% et 63% à 10 ans respectivement [39].

3.4. L'index pronostique international et le protocole LNH 93

En 1993, l'index pronostique international des lymphomes agressifs (IPI) (Annexe I, tableau 1) est publié dans le New England Journal of Medicine [57]. Fruit de l'analyse rétrospective de plus de 2000 cas de LNH traités entre 1982 et 1987, en Europe et aux USA, ce nouvel index souligne la valeur prédictive sur la survie de 5 variables pré-thérapeutiques. Un taux anormal de LDH, un stade d'Ann Arbor supérieur à deux, un indice de performance supérieur à 1, un âge supérieur à 60 ans et la présence de plus d'une localisation extra-ganglionnaire assombrissent le pronostic. Chez les patients de moins de 60 ans pouvant bénéficier de chimiothérapies d'intensification, seuls les trois premiers facteurs cités ci-dessus (LDH, stade, statut de performance) influencent le pronostic. Véritable tournant dans les essais cliniques, ce nouvel index permet de mieux grouper les patients en

cohortes homogènes, garantit une comparaison plus aisée des différents résultats publiés et débouche sur la création de nouveaux protocoles thérapeutiques dont l'intensité est adaptée à l'agressivité et l'étendue de la maladie ainsi qu'à l'âge et à l'état général du patient. Enfin, ce nouvel outil est à la base d'une révision des résultats antérieurement publiés en tenant compte de ces différences pronostiques existant entre les patients inclus dans une même étude. Ainsi, par exemple, l'autogreffe en première rémission complète s'avère bénéfique en terme de survie sans maladie chez les patients présentant un IPI de 3 ou plus, la survie globale n'étant cependant pas modifiée (survie sans maladie à 5 ans de 59% après autogreffe vs 39% après consolidation séquentielle, $p=0.01$; survie globale à 5 ans de 65% après autogreffe vs 52%, $p=0.06$) [52].

Compte tenu des résultats disponibles des protocoles LNH 84 et 87 d'une part, et de ce nouvel index pronostique, d'autre part, le GELA ouvre le **LNH 93**, troisième protocole multicentrique de ce groupe européen. Dans ce protocole, l'ACVBP et sa consolidation légèrement modifiée, constituent le bras de référence auquel sont comparées, soit des modalités thérapeutiques considérées comme étant la référence par d'autres groupes, soit de nouvelles polychimiothérapies. Les patients sont répartis en sept groupes différents en tenant compte de leur âge et des facteurs pronostiques selon l'IPI. La disponibilité des facteurs de croissance permet le respect des intervalles entre les cures de chimiothérapie et, par là, le maintien d'une dose-intensité optimale. La mise au point des procédures de collectes de cellules souches du sang périphérique permet leur utilisation dans les schémas d'intensification avec autogreffe. Enfin, les patients ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic sont randomisés séparément dans deux protocoles, tenant compte de leur âge.

- Le **LNH 93-1** regroupe les patients de moins de 60 ans ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic. Ce protocole compare les résultats obtenus après l'administration de trois cures d'ACVBP et de la consolidation séquentielle, au traitement de référence américain fait de trois cures de CHOP21 suivies d'une radiothérapie centrée sur les sites initialement entrepris. Chez ces patients porteurs d'une maladie de bon pronostic, la prévention des rechutes méningées est supprimée. Les résultats de cet essai rapportent la supériorité de la chimiothérapie intensive seule que les patients soient porteurs d'une tumeur d'un diamètre inférieur ou supérieur à 10 centimètres [21].
- Le **LNH 93-2**, destiné aux patients de moins de 60 ans présentant un facteur de mauvais pronostic tente de majorer les résultats du classique ACVBP en

remplaçant l'adriamycine par de l'épirubicine et en majorant la posologie du cyclophosphamide. Ce nouveau schéma, l'«**ECVBP**» (4-épirubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisolone) (Annexe II), est suivi d'une consolidation faites de 4 cures d'«**IVAM**» (ifosfamide, étoposide, cytarabine et méthotrexate)(Annexe II). A ce jour, l'intensification n'apporte aucun bénéfice [⁵⁸].

- Le **LNH 93-3** regroupe des patients de moins 60 ans présentant 2 ou 3 facteurs de mauvais pronostic. Il compare l'ACVBP classique à une procédure d'intensification par autogreffe. Contrairement au **LNH 87-2**, l'autogreffe a lieu précocement, après deux cures d'ECVBP, très dose-intense. Les survies globale et sans événement sont supérieures dans le bras de référence (survie globale de 60% vs 46%, p=0.007; survie sans événement de 51% vs 39%, p=0.004), indiquant probablement que l'autogreffe a été administrée trop précocement dans ce protocole [⁵⁹]. L'essai est arrêté prématurément en 1995. Au vu des résultats finaux du LNH 87-2, le bras comportant de l'ACVBP est poursuivi jusqu'en 1998. Les patients enregistrés après cette date bénéficient après induction par ACVBP, d'une intensification par autogreffe.
- Le **LNH 93-4** étudie la place de la radiothérapie dans le traitement de consolidation des LNH agressifs localisés, sans aucun facteur défavorable selon l'IPI et survenant chez le patient de plus de 60 ans. Dans ce protocole, les patients reçoivent quatre cures de CHOP21. En consolidation, réalisation chez les patients randomisés dans le second bras de traitement, d'une radiothérapie complémentaire de 40 Gys sur le site initialement envahi alors que ceux inclus dans le premier bras ne reçoivent rien. Comme nous le discuterons longuement ultérieurement, la radiothérapie est superflue chez ces patients âgés porteurs d'une maladie de stade précoce.
- Le **LNH 93-5** est réservé aux patients de 60 à 69 ans, porteurs d'un LNH agressif et présentant au moins un facteur de mauvais pronostic. Il compare les résultats thérapeutiques obtenus après quatre cures d'ACVBP administrées toutes les 3 semaines et suivies de la consolidation classique avec ceux résultant de l'administration de huit cures de CHOP21. Pour la première fois dans une étude de phase III randomisée, l'ACVBP se montre supérieur au CHOP en terme de survies globale et sans événement (survie globale à 5 ans

de 46% vs 38%, $p=0.003$; survie sans événement à 5 ans de 39% vs 29%, $p=0.005$). Cet avantage en survie est le plus important pour les patients de moins de 65 ans chez qui la dose-intensité majorée de l'ACVBP reste bien tolérée. Le nombre de rechutes méningées est moindre après ACVBP ($n=9$ vs 26 , $p=0.003$) mais ce traitement plus intense est plus toxique que le CHOP21 chez les patients de cette tranche d'âge [60].

- Le **LNH 93-6**, ouvert pour des patients de plus de 69 ans présentant au moins un facteur de mauvais pronostic mais porteurs d'un bon indice de performance (PS 0 ou I), compare les résultats obtenus après réalisation de six cures d'une polychimiothérapie de type «**CEOP**» (cyclophosphamide, 4-épirubicine, vincristine et prednisolone) (Annexe II) administrées tous les 21 jours, à ceux obtenus avec le même programme thérapeutique mais dont les posologies du cyclophosphamide et de l'épirubicine sont diminuées (Annexe II). Ce «**mini-CEOP**» se révèle moins toxique que le CEOP tout en offrant les mêmes taux de survies globale et sans événement. Les résultats sont cependant médiocres dans les 2 bras.
- Le **LNH 93-7** enfin, regroupe les patients de plus de 69 ans porteurs du même nombre de facteurs pronostiques péjoratifs que ceux inclus dans le **LNH 93-6** mais en moins bon état général (PS 2 à 4). Dans cet essai, le mini-CEOP est comparé à une polychimiothérapie de type «**VCP**» (étoposide, chlorambucil et prednisolone), exclusivement administrée par voie orale (Annexe II). Après six cures, administrées tous les 21 jours, aucun de ces deux traitements ne se montre supérieur tant en survie globale que sans événement.

En Allemagne, deux études de phase III sont ouvertes comparant les résultats obtenus à l'aide d'un traitement fait de six cures de CHOP21, CHOP14, CHOEP21 ou CHOEP14 afin de déterminer l'apport de l'étoposide d'une part, et l'avantage du raccourcissement de l'intercure d'autre part (Annexe II). Le NHL-B1 est réservé aux patients de moins de 60 ans porteurs d'une maladie de faible risque. Le NHL-B2 permet l'inclusion de tous les patients plus âgés. Une prévention méningée est prévue pour les patients inclus dans ce dernier protocole et présentant un lymphome lymphoblastique. Le CHOEP14 s'avère être le plus efficace chez le patient jeune tandis que le CHOP14, moins toxique que le CHOEP14, devient la référence pour les patients âgés [50,51].

3.5. La classification REAL, les nouveaux facteurs pronostiques et le rituximab : le LNH 98

La nouvelle classification REAL, l'évidence d'une évolution plus péjorative des LNH d'immunophénotype T autres qu'anaplasiques ALK⁺, les résultats de nouvelles études pilotes visant à déterminer la place de l'autogreffe en première ligne ainsi que l'amélioration des techniques inhérentes à cette procédure, la découverte de la signification pronostique de l'hyperexpression de Bcl2 et enfin, la disponibilité du rituxmab, anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, sont à la base d'une nouvelle génération de protocoles multicentriques parmi lesquels ceux du **LNH 98**, quatrième protocole multicentrique du GELA.

- Les **LNH 98-1** et **LNH 98-4** sont la continuation des protocoles **LNH 93-1** et **LNH 93-4** respectivement.
- Dans le **LNH 98B-2**, sont inclus des patients porteurs d'un LNH agressif de phénotype B présentant un facteur de mauvais pronostic. En présence d'une surexpression de la protéine Bcl2, les patients bénéficient d'une autogreffe après induction par ACVBP et méthotrexate haute dose. En l'absence de surexpression de Bcl2, la consolidation classique du protocole ACVBP est appliquée. Le but de cet essai ouvert, non randomisé est de mieux ajuster le traitement à l'agressivité de la maladie en majorant le traitement des patients porteurs d'un LNH au pronostic plus sombre et en évitant de surtraiter ceux dont le pronostic est plus favorable.

Les résultats préliminaires de cette étude, présentés au IX^{ème} Congrès International de Lugano en juin 2005, montrent des survies sans événement et sans maladie identiques dans les deux bras laissant à penser que l'autogreffe peut contrecarrer l'impact pronostique négatif de la surexpression de Bcl2. De cet exemple, il apparaît clairement que les patients porteurs d'un même score selon l'IPI n'ont pas tous le même pronostic et ne représentent donc pas toujours un groupe homogène de malades auxquels un même traitement unique peut être appliqué [61].

- Le **LNH 98B-3** est instauré dans le but d'évaluer l'avantage d'un traitement par rituximab, administré après autogreffe, chez les patients de moins de 60 ans, porteurs d'un LNH agressif de pronostic sombre (2 et 3 facteurs de mauvais pronostic). En outre, lors de l'induction précédant la greffe, le traitement fait de 4

cures d'ACVBP est comparé à 4 cures de polychimiothérapie de type «**ACE**» (adriamycine, cyclophosphamide, étoposide) (Annexe II), schéma testé lors d'une étude pilote menée de 1995 à 1998 dans le but de majorer le taux de réponse après induction [62].

Les résultats préliminaires, présentés à l'ASH 2005, montrent un léger avantage, en survie sans événement, pour les patients ayant reçu du rituximab (survie sans événement à 3 ans de 80% vs 72%, $p=0.10$) [63].

- Le **LNH 98B-5** est réservé aux patients de 60 à 80 ans, en bon état général (PS 0 à 2), porteurs d'un LNH B agressif de stade II, III ou IV. Comme nous l'avons écrit précédemment, de par son rapport efficacité/effets secondaires favorable, le «CHOP21» est la polychimiothérapie de référence chez ces patients. Ayant prouvé son efficacité dans le traitement des LNH réfractaires ou en rechute, le rituximab est associé au CHOP21. Deux études de phase II rapportent un taux de réponse de 90% chez des patients porteurs de LNH indolents et agressifs. Dès lors, le GELA entreprend une étude de phase III visant à évaluer le bénéfice de l'association du rituximab au CHOP21. Les patients sont randomisés entre un traitement fait de huit cures de CHOP21 ou de huit cures de R-CHOP21 (rituximab 375 mgr/m² au J1 de chaque cure de CHOP) (Annexe II). L'association immuno-chimiothérapie est significativement supérieure (survie sans événement à 2 ans de 57% vs 38%, $p<0.001$, survie globale à 2 ans de 70% vs 57%, $p=0.007$) [64]. Une actualisation de ces résultats est publiée en 2005 (survie sans progression à 5 ans de 54% vs 30%, $p<0.0001$, survie globale à 5 ans de 58% vs 45%, $p=0.0073$) [65]. La supériorité éclatante du schéma R-CHOP persiste après 7 ans [66].
- Le **LNH 98B-6**, premier protocole faisant intervenir une évaluation de la qualité de vie en cours de traitement, est réservé aux patients de plus de 60 ans ne pouvant être inclus dans le **LNH 98B-5** en raison d'un pronostic plus sombre (IPI de 1 à 3 et indice de performance de 3 ou 4) ou d'un âge supérieur 80 ans. Les résultats préliminaires de l'étude LNH 93-7 ne montrant pas de supériorité du traitement par mini-CEOP par rapport à la polychimiothérapie de type VCP, le but recherché ici est d'assurer aux patients une meilleure qualité de vie en les soignant à l'aide de médicaments administrés oralement d'une part et, d'autre part, d'améliorer les résultats obtenus à l'aide du schéma de polychimiothérapie de type VCP en y ajoutant de l'idarubicine, anthracycline disponible oralement et moins toxique que

la pirarubicine. Six cures de mini-CEOP21, offrent, chez ces patients, une survie globale à deux ans de 20%. Ce bras de référence est comparé aux résultats de six cures de «**ZEM**» (idarubicine, cyclophosphamide et prednisolone) (Annexe I, tableau 2). Cet essai est arrêté en 2002 suite aux résultats du **LNH 98B-5**.

En Allemagne, deux nouveaux protocoles voient le jour au printemps 2000.

- L'étude **RICOVER 60** est réservée aux patients de plus de 60 ans de tous stades et de tous risques. D'une part, cet essai compare les résultats obtenus avec six ou huit cures de CHOP14 et d'autre part, évalue le bénéfice apporté par l'administration de huit injections rituximab en association à la chimiothérapie. Les résultats préliminaires présentés à la Société Américaine d'Hématologie en décembre 2005 (avec un suivi médian de 26 mois), montrent une amélioration mineure et non significative de la survie sans rechute lorsque le nombre de cures de chimiothérapie passe de six à huit. L'adjonction de rituximab, quant à elle, permet d'égaliser les survies sans rechute des patients qu'ils aient bénéficié de six ou de huit cycles de traitement. Sous réserve d'un plus long temps d'observation, un traitement fait de six cures de R-CHOP14 semble dès lors être le schéma thérapeutique standard des patients âgés porteurs d'un LNH agressif [67].
- L'étude **MinT**, compare, chez des patients jeunes, porteurs d'un lymphome agressif de bon pronostic (0 et 1 facteur selon l'IPI), l'efficacité thérapeutique de six cures de CHOP14 avec ou sans rituximab et étoposide. La supériorité du CHOEP14 par rapport au CHOP14 est confirmée mais l'adjonction de rituximab au CHOP14 permet d'accéder à d'aussi bons résultats que ceux obtenus avec le CHOEP14. Moins toxique, la polychimiothérapie de type R-CHOP14 est préférée et un traitement fait de six cures doit être pris comme bras de référence pour les études cliniques futures. Présentés à la Société Américaine d'Hématologie en décembre 2004, ces résultats ont été publiés dans le Lancet en avril 2006. Nous les détaillerons dans la discussion du chapitre consacré au rôle de la radiothérapie pour les patients âgés porteurs d'un lymphome agressif localisé [68,69].

Enfin, le GELA crée en juillet 2001, le **LNH 01-5B**, protocole multicentrique de phase III, réservé aux patients de 60 à 65 ans, porteurs d'un lymphome agressif. Pour pouvoir être inclus, les malades doivent être porteurs d'au moins un facteur de mauvais pronostic, avoir

une maladie de stade II minimum et un indice de performance inférieur à 3. Cet essai compare les résultats qu'offrent 8 cures de R-CHOP21 avec ceux que procurent 4 cures de «**R-ACVBP21**» suivies de la consolidation séquentielle, elle aussi associée à 4 injections de rituximab. Dans les deux bras, une prévention méningée à l'aide de 4 injections intrathécales de méthotrexate est appliquée. Le but recherché est de savoir si l'adjonction de rituximab au CHOP21 ne permet pas d'obtenir d'aussi bons résultats qu'avec le traitement plus intense. Cet essai est limité aux patients de moins de 66 ans, l'ACVBP s'étant montré trop toxique chez les patients plus âgés [60]. En raison d'un nombre d'inclusions insuffisant, le Conseil Scientifique décide, en septembre 2005, de mettre fin aux inclusions dans ce protocole. Par la suite, les patients répondant aux critères d'inclusion de cette étude sont randomisés au sein du «**LNH 03-6B**» (cf ci-dessous).

3.6. Les protocoles actuels du GELA, les LNH 03 et LNH 07

Depuis 2003, le cinquième protocole multicentrique du GELA, le **LNH 03** est ouvert et intègre les résultats actuellement disponibles des quatre programmes antérieurs. Les patients sont à nouveau répartis dans cinq protocoles en tenant compte du nombre de facteurs de mauvais pronostic et de leur âge. La radiothérapie ne fait plus partie du traitement des formes localisées. Chez les patients de moins de 60 ans, l'ACVBP reste le bras de référence auquel est associé le rituximab. Les patients de moins de 60 ans porteurs d'un moins bon pronostic (IPI 2 et 3) bénéficient d'une intensification par autogreffe. Enfin, les patients de plus de 60 ans sont randomisés dans un essai évaluant le double bénéfice d'une intensification de dose et de l'adjonction de rituximab.

En outre, une banque de tissu est constituée afin d'approfondir les recherches en biologie moléculaire et de pouvoir évaluer l'impact pronostique de ces nouveaux paramètres biologiques.

- Le **LNH 03-1B** est réservé aux patients de moins de 65 ans ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic. Il compare l'effet thérapeutique de 3 cures d'ACVBP administrées tous les 15 jours et suivies de la consolidation séquentielle à celui d'un même traitement auquel sont associées quatre doses de rituximab. Ce protocole permettra de déterminer si le rituximab peut améliorer les résultats, déjà fort encourageants, obtenus grâce à l'ACVBP chez ces patients porteurs d'une maladie de bon pronostic.
- Le **LNH 03-2B** est créé pour les malades de moins de 60 ans porteurs d'un LNH présentant un facteur de mauvais pronostic. Il compare l'effet thérapeutique de

huit cures de R-CHOP21 avec injections intrathécales de méthotrexate lors des quatre premiers traitements à celui obtenu après quatre cures de R-ACVBP espacées deux semaines avec du méthotrexate en intrathécal. Le rituximab est poursuivi lors de la consolidation séquentielle. Basé sur les résultats des protocoles **LNH 93** et **98-5**, cet essai montrera si la réalisation d'une prévention méningée et l'association du rituximab au CHOP21 permettent à ce schéma de donner d'aussi bons résultats que ceux obtenus à l'aide de l'association ACVBP-rituximab. Ainsi, le R-CHOP21, moins toxique que le R-ACVBP, pourrait être recommandé chez ces patients.

- Le **LNH 03-3B**, tente d'améliorer le pronostic des patients de moins de 60 ans porteurs d'une maladie de mauvais pronostic (IPI 2 et 3) en associant, lors de l'induction, du rituximab à quatre cures d'ACVBP espacées de deux semaines. En effet, ni le NCVBP (**LNH 87-2**), ni le ECVBP (**LNH 93-3**) ou encore l'ACE (**LNH 98B-3**) ne se sont révélés supérieurs à l'ACVBP. Après induction, deux cures de méthotrexate haute dose (3gr/m²) sont administrées avant la réalisation de l'autogreffe. Les inclusions au sein de ce protocole sont maintenant terminées.
- **Le LNH 03-39B** fait suite au protocole précité. Cet essai de phase II, non randomisé, évalue la faisabilité de l'utilisation du pegfilgastrim (NEULASTA®), lors du traitement d'induction par ACVBP chez ces patients de moins 60 ans, porteurs d'au moins deux facteurs défavorables. Les inclusions sont actuellement achevées.
- Enfin, le **LNH 07-3B** vient d'être ouvert. Réservé à la même population porteuse d'un aalPI élevé, ce protocole intègre l'évaluation de la réponse thérapeutique précoce par PET scanner [⁷⁰]. Seuls les patients dont le PET scan reste positif après deux cures de R-ACVBP ou de R-CHOP sont orientés vers l'autogreffe de cellules souches.
- Le **LNH 03-6B** destiné aux patients porteurs d'au moins un facteur de mauvais pronostic et âgés de 65 à 80 ans (puis de 60 à 80 ans, après le fermeture du protocole **LNH 01-5B**), se base sur les résultats du **LNH 98-5** montrant la supériorité du R-CHOP21 par rapport au CHOP21 d'une part et ceux de l'équipe allemande soulignant le bénéfice du CHOP14 par rapport au CHOP21 d'autre part. Ce nouveau protocole de phase III compare l'efficacité de huit R-CHOP21 à

celle de huit R-CHOP14. En outre, il évalue l'impact éventuel de la Darbopoiétin alfa pour améliorer la survie sans événement.

- Enfin, le **LNH 03-7B**, est réservé aux patients de plus de 80 ans et teste l'intérêt de l'adjonction de rituximab au mini-CEOP. En outre, ce protocole intègre une évaluation de l'état cognitif du patient, aspect qui, comme nous l'avons expliqué précédemment, prend de plus en plus d'importance dans la prise en charge des malades de cette tranche d'âge de la population (Annexe I, tableau 2).

3.7. Conclusion

De ce qui vient d'être écrit, il apparaît clairement que les progrès en matière de traitement des LNH ont été significatifs ces vingt dernières années. Une meilleure définition tant anatomo-pathologique que moléculaire lors du diagnostic initial, permet un traitement adapté à chaque patient tenant compte de ses caractéristiques personnelles mais aussi de celles de sa maladie. Les stratégies thérapeutiques actuelles permettent de combattre la cellule tumorale par différents mécanismes bien distincts et exempts de toxicité ou de résistance croisée. Parmi les nouvelles armes thérapeutiques, le rituximab constitue l'avancée thérapeutique la plus marquante en offrant un gain de survie à 5 ans avoisinant les 15% [64,65]. Une meilleure compréhension de la croissance tumorale et de la pharmacocinétique des agents anti-cancéreux permet de tirer un bénéfice maximal des traitements appliqués. Certes plus onéreux, les agents thérapeutiques actuels et futurs nous donnent l'espoir de taux de guérison de plus en plus satisfaisants.

PREMIERE PARTIE:
Aspects pronostiques

**EVALUATION DE L'UTILITE DU CA125
LORS DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS
PORTEURS D'UN LYMPHOME**

1. INTRODUCTION

Le CA125 est une glycoprotéine de 200 KD présente à la surface des cellules tumorales du cancer épithélial de l'ovaire. Le suivi du taux sérique de cette protéine permet de suivre la réponse thérapeutique de patientes porteuses d'un carcinome ovarien. Cependant, la spécificité de ce marqueur est faible. Une élévation du CA125 peut se rencontrer dans d'autres pathologies gynécologiques, telles les cancers de l'endomètre ou du col utérin, mais aussi les pathologies pelviennes inflammatoires. Ce marqueur peut aussi être augmenté en présence de pathologies malignes non gynécologiques comme l'hépatocarcinome, le mélanome, le cancer pancréatique ou le carcinome rénal à cellules claires. Enfin, un taux de CA125 majoré peut se rencontrer en présence de situations bénignes telles que la grossesse ou l'existence d'un épanchement pleural, péricardique ou d'ascite [71,72].

Depuis 1995, plusieurs publications rapportent l'association entre une élévation du taux de CA125 et la présence d'un lymphome non hodgkinien. Hormis l'âge, l'ensemble des facteurs pronostiques de l'IPI [57] sont associés à un taux de CA125 élevé. Ce marqueur semble également proportionnel à la masse tumorale et en particulier, est associé à la présence d'une masse tumorale de plus de 10 centimètres de diamètre [71-77].

Le CA125 est produit par les cellules mésothéliales. Son taux sérique apparaît dès lors fortement corrélé avec la présence d'épanchements ou d'un envahissement abdominal. Certaines études décrivent aussi une relation entre l'élévation de ce marqueur et la présence de signes généraux [71,73,75,77-79]. L'impact pronostique du taux sérique du CA125 au diagnostic est suggéré par certains auteurs et l'incorporation de ce nouveau marqueur au sein de l'index pronostique international a été proposée [71,73,75,78,78].

A l'inverse, l'influence du taux de CA125 en cas de maladie de Hodgkin n'a été que rarement investiguée.

Dans l'étude présentée ci-dessous, nous analysons les caractéristiques cliniques associées avec un taux de CA125 élevé au moment du diagnostic et nous examinons l'impact de ce marqueur sur la survie sans progression et la survie globale.

2. PATIENTS ET MÉTHODES

2.1. Patients

Entre juillet 2000 et janvier 2005, la plupart des patients hospitalisés au sein du service d'hématologie du CHU de Liège et porteurs d'un diagnostic récent de LNH ou de maladie de Hodgkin, bénéficient d'une évaluation de leur taux sérique de CA125. Le tableau 1 reprend leurs caractéristiques cliniques.

Les différentes entités histologiques sont groupées selon la classification de l'OMS [³⁵]. Le stade de la maladie est évalué par un examen clinique, des scanners thoracique et abdomino-pelvien, un PET scanner du corps entier, une aspiration médullaire avec double biopsie osseuse et d'autres techniques d'investigation selon les données cliniques. L'étendue de la maladie est déterminée à l'aide de la stadification d'Ann Arbor [⁸⁰]. L'évaluation de l'indice de performance fait appel à l'échelle élaborée par l'ECOG.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques* des 99 patients selon l'histologie et pour l'ensemble de la population

Variable		Lymphomes Non-Hodgkiniens		Maladies de Hodgkin	Population globale
		Lymphomes Indolents (n = 27)	Lymphomes Agressifs (n = 51)	(n = 21)	(n = 99)
<i>Démographie</i>					
Age (ans)		59±13 (58, 36 - 80)	64±14 (65, 26 - 88)	37±18 (32, 15 - 78)	57±18 (58, 15 - 88)
Sexe	Femmes	44	35	57	42
	Hommes	56	65	43	58
<i>Paramètres cliniques</i>					
Indice de performance	0-1	92	77	85	82
	≥ 2	8	23	15	17
Symptômes B	Absents	85	80	67	78
	Présents	15	20	33	22
Stade d'Ann Arbor	I	37	16	14	21
	II	3.7	16	57	21
	III	3.7	18	9.5	12
	IV	56	51	19	46
Localisation tumorale	Abdominale	63	53	24	50
	Médiastinale	22	33	81	40
	Médullaire	44	26	14	28
	Séreuse	13	16	9.5	14
AaIPI	0	35	21	48	31
	1	46	27	29	33
	2	15	31	24	25
	3	3.9	21	0	12
<i>Paramètres biologiques</i>					
CA125 (UI/ml)		77±269 (17, 7-1418)	147±471 (30, 4-3050)	39±44 (20, 9-144)	105±368 (21, 4-3050)
% élevés	(≥ 35 UI/ml)	19	45	29	34
Hb (g/dL)		14.0±2.0 (14.4, 8.9-18.0)	13.1±2.2 (13.4, 7.8-16.9)	12.6±2.3 (12.8, 8.5-15.8)	13.2±2.2 (13.5, 7.8-18.0)
CRP (mg/L)		11±15 (3, 2-56)	41±68 (15, 1-390)	45±59 (27, 2-240)	34±58 (13, 1-390)
LDH (UI/L)		388±135 (358, 185-797)	841±912 (561, 296-5028)	463±199 (392, 272-1119)	635±692 (431, 185-5028)
β2-microglobuline (mg/L)		2.7±1.8 (2.0, 1.3-8.9)	3.3±2.4 (2.3, 1.0-12.0)	2.2±1.2 (1.8, 0.9-5.7)	2.9±2.1 (2.0, 0.9-12.0)

* pour les variables continues : moyenne±ET (médiane, extrêmes); pour les variables catégorisées: %

2.2. Analyses biologiques

Toutes les variables biologiques d'un même patient sont déterminées simultanément lors d'une biologie sanguine prélevée au diagnostic.

Le taux de CA125 est déterminé par électrochimiluminescence « ECLIA » et s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 de Roche (Roche, Bâle, Suisse). Le domaine de mesure s'étend de 0.6 à 5000 UI/ml. Les valeurs de référence vont de 0 à 35 UI/ml.

Le taux sérique de β 2-microglobuline est obtenu grâce à un dosage radioimmunologique (Immunotech, Prague, République Tchèque). Les valeurs de référence vont de 1 à 2.5 mg/L.

Le taux de LDH (lactate déshydrogénase) est déterminé grâce à un test UV de la firme Roche. Les valeurs de référence se situent entre 240 et 480 UI/L.

Le dosage de la CRP (C-réactive protein) dépend d'un test immunoturbidimétrique. Les valeurs normales vont de 0 à 5 mg/L.

Enfin, la valeur de l'hémoglobine résulte d'une méthode de Cyanmethémoglobine (Bayer Technicon, Tarrytown, New-York, USA). Les valeurs de référence vont de 13.2 à 16.9 gr/dl.

2.3. Analyses statistiques

Pour les variables continues (CA125, hémoglobine, CRP, LDH et β 2-microglobuline), les résultats sont exprimés selon la valeur moyenne, la déviation standard, la valeur médiane et les extrêmes. Les variables catégorisées sont exprimées en pourcentage. Les paramètres biologiques sont convertis en logarithme lorsque nécessaire. Pour chaque variable prise séparément, les patients présentant un taux normal de CA125 sont comparés avec ceux porteurs d'un taux de CA125 pathologique à l'aide de régressions logistiques. Ensuite, l'ensemble des variables est introduit dans une procédure multivariée avec sélection «backward».

Les survies globale et sans progression sont évaluées à l'aide d'un modèle de régression selon la méthode de Cox [⁸¹], ici aussi en appliquant une sélection «backward». Les analyses multivariées sont ajustées pour l'histologie et, pour les analyses de survie, pour le taux sérique de CA125. Les valeurs de p inférieures à 0.05 sont considérées comme

significatives. Les analyses statistiques sont réalisées au moyen de la version 9.1 du logiciel SAS pour Windows.

3. RÉSULTATS

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des 99 patients sont reprises dans le tableau 1. 27 patients sont porteurs d'un lymphome indolent, 51 souffrent d'un LNH agressif et 21 sont atteints d'une maladie de Hodgkin. Les différentes histologies sont reprises dans le tableau 2. La population étudiée regroupe 42 femmes et 57 hommes. L'âge moyen est de 57 ± 18 ans. L'âge médian est de 58 ans (extrêmes de 15 à 88 ans). Au sein de notre population, 17% des patients ont un indice de performance supérieur à 1, 22% présentent des signes généraux et 58% ont une maladie avancée. La moitié des patients présentent une atteinte abdominale, 14% sont porteurs d'un épanchement et 40% présentent un envahissement médiastinal. Nous notons une infiltration médullaire dans 28% des cas. 37% des patients présentent au moins deux facteurs défavorables selon l'IPI ajusté à l'âge.

Tableau 2 : Histologies des lymphomes inclus dans l'étude

	n
<u>Lymphomes non hodgkiniens</u>	
Agressifs	51
-L. B Diffus à Grandes Cellules	39
-L. du Manteau	6
-L. Anaplasiques à Grandes Cellules	2
-L. T Périphériques	3
-L. de Burkitt	1
Indolents	27
-L. Lymphocytaire	1
-L. Folliculaire	15
-L. du Malt	6
-Inclassable	5
<u>Maladies de Hodgkin</u>	
-Lymphocytaire	3
-Scléro-Nodulaire	16
-Cellularité Mixte	1
-Inclassable	1

3.1. Associations entre le taux de CA125 et les données cliniques

Les associations entre le taux de CA125 et les données cliniques au moment du diagnostic sont détaillées dans le tableau 3. La valeur moyenne du CA125 est de 105 ± 368 UI/ml. Trente-quatre patients présentent un dosage supérieur à la norme. La proportion des patients présentant un taux pathologique pour le CA125 ne varie pas significativement entre les sous-classes histologiques (LNH indolents : 19%, LNH agressifs : 45% et maladies de Hodgkin : 29%, $p=0.059$). Nous n'observons aucune association entre le CA125 et l'âge ($p=0.46$) ou le sexe ($p=0.86$).

Les patients porteurs d'un CA125 élevé ont un moins bon indice de performance et présentent plus fréquemment des signes généraux. Nous observons un pourcentage plus important de patients porteurs d'un CA125 pathologique en cas de maladie avancée, d'envahissement abdominal, médiastinal, d'infiltration médullaire et en présence d'un épanchement. Parallèlement, les malades dont le CA125 est supérieur à la norme affichent un nombre plus important de facteurs défavorables selon l'aalPI. Enfin, ces patients présentent des taux d'hémoglobine plus bas. Leurs taux de CRP, de LDH et de β 2-microglobuline sont plus élevés (tableau 3).

Tableau 3 : Associations entre le taux de CA125 et les données cliniques (population globale)

Variable		CA125 < 35 UI/l (n=65)	CA125 \geq 35 UI/l (n=34)	p
<i>Paramètres cliniques¹</i>				
Indice de performance	2-3	7.9 %	36.7 %	0.0015
Symptômes B	Présents	11.1 %	42.4 %	0.0009
Stade d'Ann Arbor	III-IV	41.5 %	88.3 %	<0.0001
Localisation tumorale	Abdominale	36.9 %	73.5 %	0.0008
	Médiastinale	29.2 %	61.8 %	0.0022
	Médullaire	18.5 %	47.1 %	0.0036
	Séreuse	1.61 %	36.4 %	0.0009
aalPI	2-3	17.47 %	75.0 %	<0.0001
<i>Paramètres biologiques</i>				
Hb (g/dL) ²		13.7 \pm 1.9	12.2 \pm 2.40	0.002
		14.2 (8.5-18)	12.5 (7.8-16.9)	
CRP (mg/L) ²		20.8 \pm 33	58.4 \pm 82.8	0.0003
		4.0 (1.0-153)	29.5 (2.0-390)	
LDH (UI/L) ²		500 \pm 530	900 \pm 883	<0.0001
		386 (185-4364)	661 (296-5028)	
β 2-microglobuline (mg/L) ²		2.21 \pm 1.29	4.11 \pm 2.70	<0.0001
		1.82 (0.94-9.83)	3.30 (1.07-12.2)	

Seuls les résultats significatifs sont présentés

(¹): Le tableau décrit le % des patients présentant un CA125 normal ou élevé, qui sont caractérisés par les paramètres cliniques décrits

(²): Transformation logarithmique

Lorsque l'analyse est limitée aux seuls patients porteurs d'un lymphome agressif, les patients présentant un taux élevé de CA125 affichent un moins bon indice de performance, ont plus fréquemment des signes généraux, une maladie avancée, un envahissement abdominal, médiastinal ou médullaire. Leur score selon l'aalPI est moins favorable. En

outre, ces patients sont plus souvent anémiques, et ont des taux de CRP, de LDH ou de β 2-microglobuline plus élevés (tableau 4).

Tableau 4 : Associations entre le taux de CA125 et les données cliniques (patients porteurs d'un LNH agressif)

Variable		CA125 < 35 UI/l (n=28)	CA125 \geq 35 UI/l (n=23)	p
<i>Paramètres cliniques¹</i>				
Indice de performance	2-3	11.1 %	40.0 %	0.028
Symptômes B	Présents	3.7 %	40.9 %	0.0091
Stade d'Ann Arbor	III-IV	46.4 %	95.7 %	0.003
Localisation tumorale	Abdominale	32.1 %	78.3 %	0.0017
	Médiastinale	17.9 %	52.2 %	0.013
	Médullaire	10.7 %	43.5 %	0.012
aalPI	2-3	29.6 %	81.0 %	0.0009
<i>Paramètres biologiques</i>				
Hb (g/dL) ²		13.7 \pm 1.67	12.3 \pm 2.48	0.027
CRP (mg/L) ²		23.6 \pm 34.3	62.5 \pm 90.8	0.043
LDH (UI/L) ²		677 \pm 778	1051 \pm 1045	0.0081
β 2-microglobuline (mg/L) ²		2.47 \pm 1.66	4.26 \pm 2.85	0.0057

Seuls les résultats significatifs sont présentés

(¹): Le tableau décrit le % des patients présentant un CA125 normal ou élevé, qui sont caractérisés par les paramètres cliniques décrits

(²): Transformation logarithmique

Parmi les patients porteurs d'un lymphome indolent, ceux présentant un CA125 pathologique ont plus fréquemment un envahissement médiastinal, un aalPI défavorable, ainsi que des taux plus élevés de LDH, de CRP, et de β 2-microglobuline (tableau 5).

Tableau 5 : Associations entre le taux de CA125 et les données cliniques (patients porteurs d'un LNH indolent)

Variable		CA125 < 35 UI/l (n=22)	CA125 \geq 35 UI/l (n=5)	p
<i>Paramètres cliniques¹</i>				
Localisation tumorale	Médiastinale	13.6 %	60.0 %	0.042
aalPI	2-3	9.5 %	60.0 %	0.024
<i>Paramètres biologiques</i>				
CRP (mg/L) ²		7.41 \pm 9.83	25.4 \pm 23.0	0.049
LDH (UI/L) ²		348 \pm 82.0	564 \pm 186	0.022
β 2-microglobuline (mg/L) ²		2.09 \pm 0.84	5.01 \pm 2.81	0.024

Seuls les résultats significatifs sont présentés

(¹): Le tableau décrit le % des patients présentant un CA125 normal ou élevé, qui sont caractérisés par les paramètres cliniques décrits

(²): Transformation logarithmique

En analyse multivariée, en ajustant l'analyse pour l'histologie, seuls l'infiltration médullaire ($p=0.032$), la présence d'épanchement ($p=0.009$) et un index pronostique élevé ($p=0.002$) sont significativement associés à un taux élevé de CA125.

3.2. Survie

Nous ne notons aucune influence du taux de CA125 ni sur la survie sans progression ni sur la survie globale (figure 3.2.1. **A** et **B**).

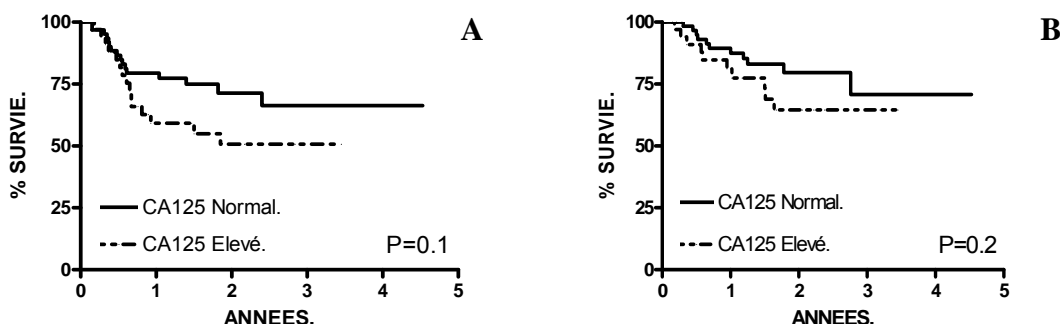


Figure 3.2.1 : Survie (**A**)sans progression et (**B**)globale selon le taux de CA 125

En analyse univariée, les patients présentant un mauvais indice de performance, des signes généraux, une maladie avancée, une infiltration médullaire, un aalPI élevé, de l'anémie, un taux de CRP ou de $\beta 2$ -microglobuline élevé ont une survie globale significativement inférieure (tableau 6, figures 3.2.2. **A** à **H**).

La survie sans progression est significativement moins longue pour les patients d'un âge supérieur à 60 ans, pour ceux porteurs d'un mauvais indice de performance, présentant des signes généraux, une maladie de stade avancé, un envahissement abdominal ou médullaire, un aalPI élevé, de l'anémie ou des taux de CRP ou de $\beta 2$ -microglobuline élevés (tableau 6, figures 3.2.3. **A** à **J**).

Tableau 6 : Survies sans progression et globale (modèle de Cox univarié)

Variable		Survie globale		Survie sans progression	
		Hazard ratio	p-value	Hazard ratio	p-value
<i><u>Histologie</u></i>					
Lymphome ¹	Indolent	0.71	0.67	2.5	0.16
	Agressif	2.26	0.20	2.7	0.11
<i><u>Démographie</u></i>					
Age		1.02	0.08	1.03	0.004
Sexe	Hommes	1.09	0.85	1.6	0.19
<i><u>Paramètres cliniques</u></i>					
Indice de Performance	2-3	5.1	0.0005	3.0	0.007
Symptômes B	Présents	4.3	0.0014	2.3	0.031
Stade d'Ann Arbor	III-IV	3.3	0.033	4.6	0.0019
Localisation tumorale	Abdominale	1.7	0.23	2.8	0.0088
	Médiastinale	2.3	0.06	1.1	0.71
	Médullaire	2.8	0.02	2.9	0.003
	Séreuse	1.2	0.81	1.9	0.18
aalPI	2-3	5.3	0.0006	3.9	0.0004
<i><u>Paramètres biologiques</u></i>					
CA125	≥ 35 UI/ml	1.8	0.20	1.8	0.11
Hb (g/dL) ²		0.03	0.001	0.15	0.035
CRP (mg/L) ²		1.5	0.007	1.3	0.036
LDH (UI/L) ²		1.8	0.06	1.6	0.057
β2-microglobuline (mg/L) ²		5.9	<0.0001	4.1	<0.0001

¹ Référence = Maladie de Hodgkin² Transformation logarithmique

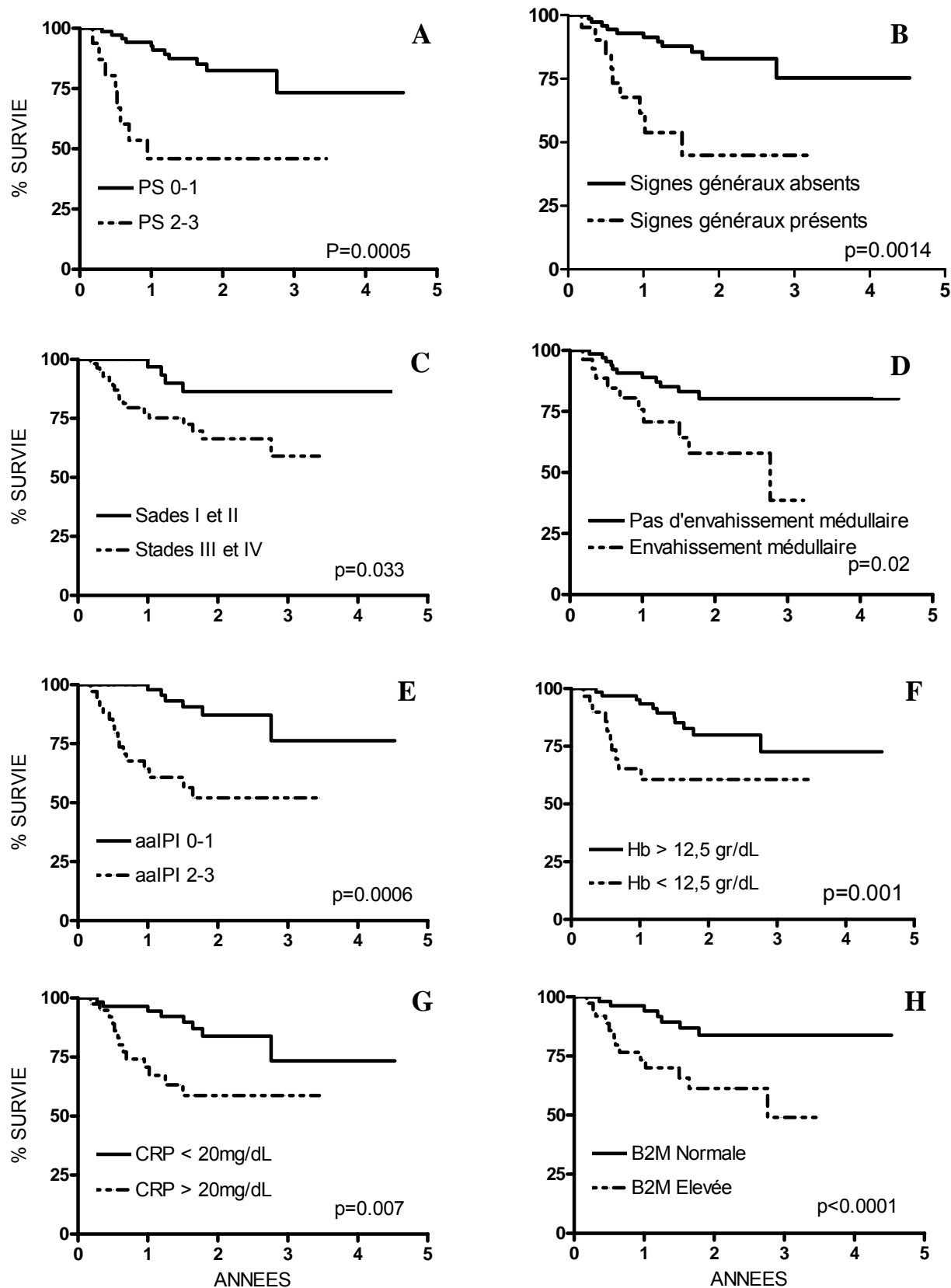


Figure 3.2.2.: Survie globale selon (A) l'indice de performance, (B) la présence de signes généraux, (C) le stade, (D) l'envahissement médullaire, (E) l'aaPI, (F) le taux d'hémoglobine, (G) le taux de CRP et (H) le taux de β 2-microglobuline.

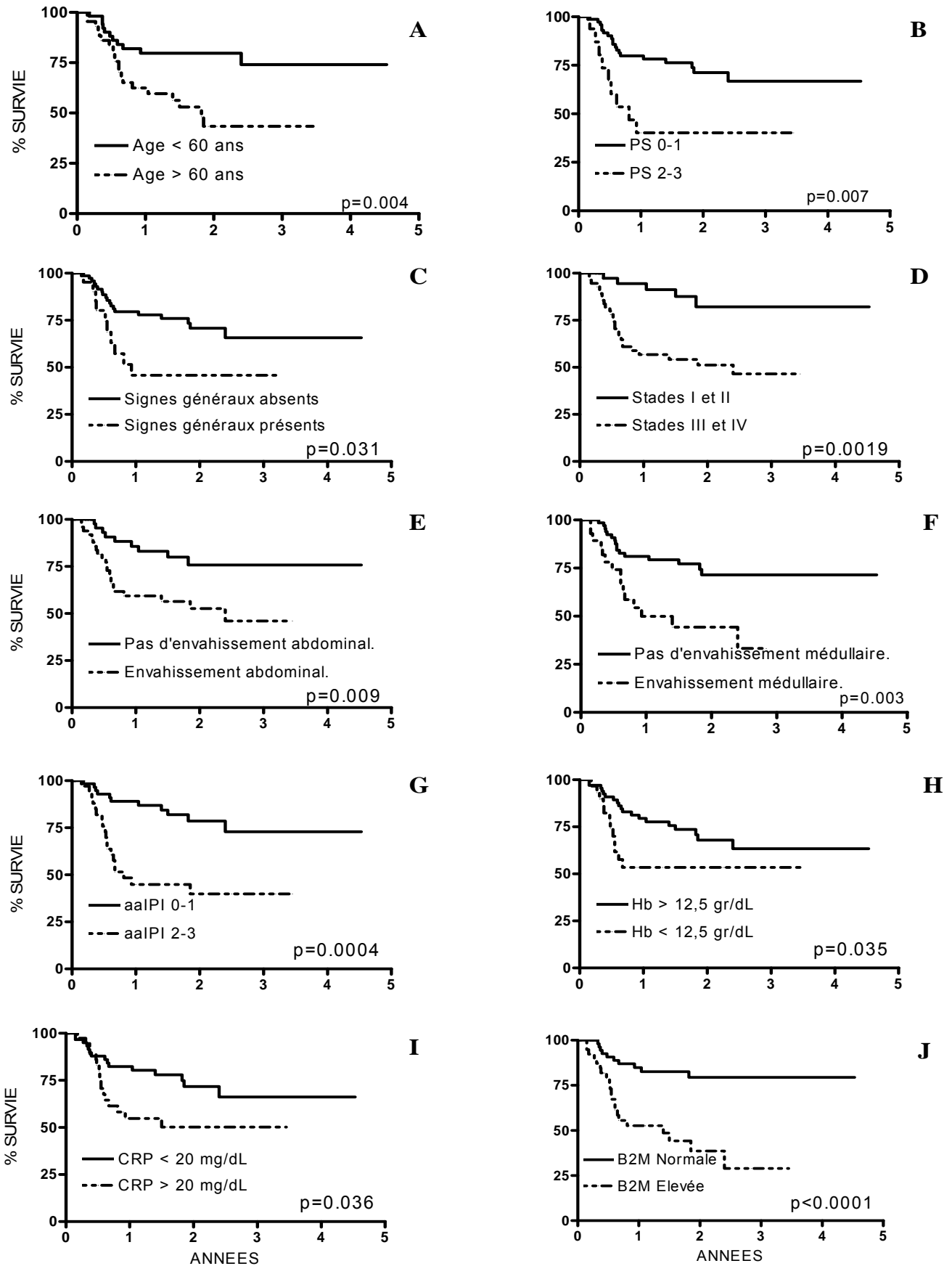


Figure 3.2.3.: Survie sans progression selon (A) l'âge, (B) l'indice de performance, (C) la présence de signes généraux, (D) le stade, (E) l'envahissement abdominal, (F) l'envahissement médullaire, (G) l'aaIPI, (H) le taux d'hémoglobine, (I) le taux de CRP et (J) le taux de β 2-microglobuline.

En analyse multivariée, après avoir ajusté le modèle à l'histologie et au taux de CA125, la survie globale n'est affectée que par le taux de β 2-microglobuline (tableau 7). La survie sans progression quant à elle est significativement moins bonne pour les patients de sexe masculin et ceux porteurs d'un taux de β 2-microglobuline élevé.

Ni le taux de CA125 ni le type histologique n'affecte l'une ou l'autre de ces survies.

Tableau 7 : Survies sans progression et globale (modèle de Cox multivarié ajusté pour l'histologie et le taux de CA125)

Variable		Survie globale			Survie sans progression		
		p-value	Hazard ratio	95% CI	p-value	Hazard ratio	95% CI
<i><u>Histologie</u></i>							
Lymphome ¹	Indolent	0.8336	0.82	0.13-5.00	0.092	3.74	0.79-17.76
	Agressif	0.3871	1.95	0.43-8.89	0.147	3.12	0.68-14.23
<i><u>Démographie</u></i>							
Sexe	Masculin	-	-	-	0.0146	2.72	1.22-6.06
<i><u>Paramètres biologiques</u></i>							
CA125 (UI/L)		0.1795	0.48	0.16-1.40	0.472	0.70	0.27-1.86
β 2-microglobuline (mg/L)		<.0001	7.13	2.82-18.01	<.001	5.93	2.58-13.60

¹ Référence = Maladie de Hodgkin

4. DISCUSSION

Dans cette étude, nous analysons la signification du taux sérique du CA125 au sein d'une population de 99 patients porteurs d'une maladie lymphomateuse.

Dans un premier temps, nous analysons les caractéristiques cliniques et biologiques associées à un taux de CA125 élevé au moment du diagnostic. Le taux de CA125 est supérieur à la norme dans 34% des cas. Ce pourcentage est comparable à ceux rapportés par les autres auteurs [72,74,75,78,82-85].

Lors de l'analyse univariée, plusieurs caractéristiques cliniques témoignant d'une maladie plus avancée se révèlent être associées à un taux pathologique de CA125. Cependant, lors de l'analyse multivariée, seuls la présence d'un épanchement, un index pronostic international défavorable ainsi qu'une infiltration médullaire sont associés à un taux élevé de CA125. Des résultats similaires avaient déjà été publiés [71-79,84].

Il est actuellement bien admis que ce ne sont pas les cellules lymphomateuses mais les cellules mésothéliales qui sont responsables de la production du CA125 [71,73,79,82]. Des cytokines inflammatoires tels l'IL-1 et le TNF- α , produites par les macrophages et les cellules lymphomateuses sont suspectées de stimuler la production de CA125 [71,73,82] mais aussi celle d'autres cytokines comme l'IL-6 et l'IL-8 [74,82]. En présence d'un épanchement ou d'une infiltration de séreuse comme le péritoine, le péricarde ou la plèvre, les cellules mésothéliales produisent du CA125. Cette production ne provenant pas des cellules lymphomateuses elles-même, le taux sérique du CA125 est donc le reflet de la réponse inflammatoire de l'organisme à l'infiltration tumorale. La production de cytokines étant proportionnelle au volume tumoral [83], il n'est pas surprenant de trouver une association entre un taux de CA125 élevé et une maladie avancée.

Nous disposons actuellement de bons marqueurs pronostiques tels que l'aalPI [57] en cas de lymphome agressif ou le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) en cas de lymphome folliculaire [86]. Au vu de l'association entre un taux élevé de CA125 et un aalPI élevé, nous pensons que ce marqueur biologique ne va pas améliorer l'évaluation pronostique pré-thérapeutique. Il nous apparaît, dès lors, non approprié de prendre des décisions thérapeutiques sur base de la seule valeur de ce marqueur.

Plusieurs auteurs rapportent une moins bonne survie des patients présentant un taux pathologique de CA125. Bairey et al. [73] démontrent une survie moins bonne pour des malades porteurs d'un lymphome agressif présentant un taux de CA125 pathologique.

Cependant, ce marqueur biologique perd sa signification pronostique lors de l'analyse multivariée. Zacharos et al. [71] observent des taux de survie globale à 5 ans de 65% et de 20% chez des patients porteurs d'un lymphome agressif et présentant un taux de CA125 respectivement normal ou pathologique. Cette différence reste significative lors de l'analyse multivariée. Benboubker et al. [75] rapportent une moins bonne survie des patients porteurs d'un lymphome de faible malignité et affichant une valeur sérique de CA125 pathologique. Les résultats des analyses multivariées ne sont pas publiés. Enfin, une étude regroupant 38 patients, publiée par Zidan et al. [78], montre également une évolution défavorable des patients atteints d'un lymphome agressif et présentant un taux pathologique du CA125 (survie globale à 5 ans: 35% versus 76%, respectivement). Cette différence reste significative une fois la population divisée en sous-groupes histologiques.

Au sein de notre population, nous ne pouvons confirmer ces résultats. Dans notre série, nous démontrons une survie défavorable des patients porteurs d'un taux pathologique de β 2-microglobuline, résultat publié antérieurement et actuellement bien validé [83].

Ces résultats divergents sont à rattacher à l'hétérogénéité des populations incluses dans les différents essais et à la variété des traitements délivrés. L'intérêt du dosage du CA125 lors de la prise en charge des patients porteurs d'un lymphome devra être réévalué lors d'études multicentriques regroupant un plus grand nombre de malades affichant des caractéristiques cliniques et histologiques similaires et traités de la même manière.

L'intérêt du dosage du CA125 comme témoin précoce de la rechute a également été publié. D'autres méthodes comme le PET Scanner ou le PET Scanner combiné à l'imagerie classique, bien que plus onéreux, pourraient s'avérer plus efficace lors de telles situations cliniques [87]. Cependant, la régression du taux sérique de CA125 en cours de traitement semble être un argument en faveur d'une réponse thérapeutique adéquate, pour autant que le patient ne soit pas atteint d'une pathologie abdominale, péricardique ou pleurale concomitante.

5. CONCLUSION

Bien que le taux sérique de CA125 soit corrélé à plusieurs facteurs associés avec une pathologie davantage agressive, ce marqueur n'améliore pas la performance des facteurs pronostiques actuels lors de la prise en charge des patients porteurs d'un lymphome non-Hogkinien ou d'une maladie de Hodgkin.

SECONDE PARTIE :

Aspects thérapeutiques

**CHOP VERSUS CHOP SUIVI DE RADIOTHERAPIE
COMME TRAITEMENT DES LYMPHOMES AGRESSIFS
LOCALISES DU SUJET AGE.**

1. INTRODUCTION

Comme nous l'avons écrit dans l'introduction, une des caractéristiques de l'évolution du traitement des LNH agressifs réside dans l'adaptation des schémas de chimiothérapie aux facteurs pronostiques pré-thérapeutiques définis par l'index pronostique international [57]. Elaboré en 1993, ce dernier constitue un véritable tournant dans l'approche thérapeutique de cette maladie. Depuis lors, les patients sont groupés en cohortes de même pronostic en fonction du nombre de facteurs péjoratifs parmi les cinq suivants, à savoir, l'âge (inférieur ou supérieur à 60 ans), le taux de LDH (normal ou augmenté), le stade d'Ann Arbor (I ou II versus III ou IV), l'indice de performance mesuré selon l'ECOG (0 ou 1 versus 2 ou plus) (Annexe I, tableau 7) et le nombre de localisation extra-ganglionnaire (0 ou 1 versus 2 ou plus).

Tous les essais multicentriques élaborés par la suite tiennent compte de ces variables dans le choix du traitement à appliquer. Classiquement, chaque protocole compare un traitement ayant fait preuve de son efficacité à un nouveau schéma, dit «expérimental». Celui-ci comporte une modification dans la nature des cytostatiques utilisés, leurs posologies, ou leur fréquence d'administration. Une nouvelle modalité thérapeutique peut aussi être testée comme, à titre d'exemple, l'adjonction d'anticorps monoclonal ou la réalisation d'une radiothérapie complémentaire.

Le but de ce bras expérimental est d'améliorer les taux de rémission complète (RC) et de survie sans événement (EFS: Event-Free Survival). Ainsi, les patients porteurs d'une maladie de moins bon pronostic bénéficient d'un traitement plus intense. A l'inverse, ceux qui ne présentent aucun facteur défavorable sont inclus dans des protocoles dont le bras expérimental peut comporter un traitement moins lourd, afin de déterminer si ce dernier, supposé moins toxique, n'offre pas d'aussi bons résultats.

Cette description s'applique bien au troisième protocole multicentrique du GELA décrit dans l'introduction. Dans ce nouvel essai, le GELA prend l'option de séparer les patients de plus de 60 ans des plus jeunes, rendant ainsi possible l'administration, chez les sujets moins âgés, de chimiothérapies plus intenses. L'index pronostique international «adapté à l'âge» est utilisé. Il prend en compte trois facteurs pronostiques à savoir le taux de LDH, le stade et l'indice de performance. Les patients sont répartis dans les différents protocoles en fonction de leur score selon cet index (figure 1.A).

GELA - LNH 93

Third multicenter program on aggressive lymphoma

	Number of age adjusted IPI factors			
	0	1	2	3
< 60 yrs	LNH93-1	LNH93-2	LNH93-3	
60- 69 yrs	LNH93-5			
> 70 yrs	LNH93-4	LNH93-6/7		



Figure 1.A : Répartition des patients au sein du LNH 93 en fonction de l'aalPI

Le protocole LNH 93-4 tente de définir l'utilité de la radiothérapie complémentaire après une chimiothérapie faite de quatre cures de CHOP 21 chez des patients de plus de 60 ans ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic.

Ce protocole prospectif, randomisé est ouvert en 1993 et prend fin en juin 2002 après l'inclusion de 576 patients.

Nous présentons ici les résultats finaux de cette étude avec un suivi médian de 7 ans.

2. PATIENTS

2.1. Critères d'inclusion

Les patients, âgés de plus de 60 ans, sont éligibles pour ce protocole s'ils sont porteurs d'un LNH agressif (histologies F, G, H et M selon la «**Working Formulation**») (Annexe I, tableau 3) dont le diagnostic est posé sur une biopsie. Ces patients ne présentent aucun facteur de mauvais pronostic selon l'Index Pronostique International adapté à l'âge et ont dès lors une maladie localisée, un taux de LDH normal ainsi qu'un indice de performance inférieur à 2.

2.2. Critères d'exclusion

Les patients porteurs d'un lymphome de bas grade (histologies A, B, C, D, E selon la «**Working Formulation**») ou d'un lymphome lymphoblastique ou de Burkitt ne sont pas incluables. Les patients porteurs d'un LNH du SNC tout comme ceux porteurs d'un antécédent de lymphome indolent ne peuvent être inclus. Il en est de même pour ceux qui présentent une séropositivité pour les virus HIV ou HTLV. Des antécédents de greffe d'organe, de cancer (à l'exception du cancer du col in situ et du basocellulaire), de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme, de diabète mal contrôlé, d'insuffisance rénale ou hépatique constituent aussi des critères d'exclusion. Enfin, les patients porteurs d'un lymphome de localisation grêle ou colique ne sont pas inclus car ne pouvant pas bénéficier d'une irradiation abdominale totale.

2.3. Relecture histologique

L'ensemble du matériel histologique est revu par deux ou trois anatomopathologistes indépendants appartenant au GELA P (GELA Pathologique).

Lors des inclusions, la «**WORKING FORMULATION**» et la classification de «**KIEL actualisée**» (Annexe I, tableaux 3 et 4) sont utilisées. Après relecture, les lymphomes sont reclassés selon la terminologie de l'OMS (Annexe I, tableau 5).

Le taux de relecture est de 89%, les lames de 511 patients ayant été relues.

2.4. Bilan d'extension

Pour pouvoir être inclus, les patients doivent être en stade I ou II selon la classification d'Ann Arbor (Annexe I, tableau 6). La détermination du stade comprend un examen clinique, une radiographie thoracique, des scanners thoracique et abdomino-pelvien ainsi qu'une double biopsie osseuse. L'indice de performance des patients est évalué selon l'échelle d'évaluation de l'ECOG (Annexe I, tableau 7). En outre, les malades se soumettent à une analyse sanguine comportant une cytologie sanguine, une enzymologie hépatique, un dosage des LDH, une évaluation de la fonction rénale, un dosage des protéines sanguines avec électrophorèse. Une séroconversion pour le virus HIV est recherchée. D'autres examens peuvent éventuellement être réalisés en fonction de la symptomatologie clinique.

Au terme de ce bilan, le stade de la maladie peut être défini. Le stade I est défini comme l'envahissement d'une région ganglionnaire unique ou d'un seul site extra-ganglionnaire. Le stade II, quant à lui, correspond à l'envahissement d'au moins deux régions ganglionnaires d'un même côté du diaphragme ou l'association de l'envahissement d'un site extra-ganglionnaire et d'une ou plusieurs régions ganglionnaires différentes, ici aussi situés d'un même côté du diaphragme.

La taille de la masse tumorale est déterminée avant la biopsie et le terme de «grosse masse tumorale» ou «bulk» est réservé aux tumeurs de 10 cm ou plus dans leur plus grand diamètre.

3. TRAITEMENT

Afin de minimiser le nombre de patients qui refuseraient la radiothérapie parce qu'en rémission complète après quatre cures de CHOP, la randomisation est réalisée avant la chimiothérapie. Ainsi les patients reçoivent quatre cures de CHOP seules (bras A) ou quatre cures de CHOP suivies, pour les patients répondeurs, d'une radiothérapie complémentaire (bras B).

La polychimiothérapie CHOP fait appel aux doses standard de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone (Annexe II). L'intervalle entre deux cures est de vingt et un jours («*CHOP 21*»). Dans ce protocole, aucune prévention cérébro-méningée n'est réalisée, les patients ne recevant pas de méthotrexate en intra-thécal.

Les patients inclus dans le bras B débutent la radiothérapie 4 semaines après le début de la quatrième cure de CHOP. Le volume irradié comprend l'entièreté de l'aire ganglionnaire correspondant à l'atteinte initiale ainsi que l'aire ganglionnaire adjacente indemne d'infiltration tumorale. Ainsi, lors d'une atteinte cervicale, le volume cible englobe les ganglions sus-claviculaires; lors d'une atteinte inguinale, ceux de la région iliaque. Pour les patients présentant une atteinte extra-ganglionnaire, le volume comprend l'ensemble de l'organe envahi ainsi que les ganglions adjacents. Par exemple, en présence d'une atteinte de l'anneau de Waldeyer ou de l'estomac, l'irradiation comprend l'ensemble de ces organes ainsi que les ganglions de la région adjacente. Les champs d'irradiation en fonction du site atteint sont repris dans le tableau 8 de l'Annexe I. La dose de radiothérapie est de 40 Gys répartis en 22 séances de 1.8 Gys à raison de 5 séances par semaine. Les volumes sont définis par un groupe de radiothérapeutes indépendants. Les techniques spécifiques de l'irradiation, comme par exemple la combinaison de photons et d'électrons est laissée à l'appréciation du radiothérapeute du patient. Une dosimétrie bidimensionnelle est recommandée, centrée sur l'axe principal de la lésion tumorale mais aussi au niveau de deux autres diamètres choisis selon les dimensions de la tumeur. L'ensemble des données se rapportant à la radiothérapie est répertorié prospectivement et fait l'objet d'une révision centrale afin de relever d'éventuelles violations protocolaires.

Aucune adaptation de dose des agents chimiothérapeutiques n'est prévue. En cas de récupération hématologique incomplète, la cure suivante est suspendue tant que les globules blancs sont inférieurs à 2000/mm³ et les plaquettes inférieures à 100000/mm³.

L'administration de GCSF est autorisée et laissée à l'appréciation de l'hématologue du patient.

4. EVALUATION DE LA REPONSE ET SUIVI

La réponse au traitement administré est évaluée un mois après la réalisation de la quatrième cure de CHOP pour les patients inclus dans le bras A ou après la radiothérapie pour ceux inclus dans le bras B.

La rémission complète est définie par la disparition de l'ensemble des lésions mais aussi la correction des anomalies biologiques et radiologiques décrites lors du bilan initial et ce, en l'absence d'apparition de nouvelle lésion.

Le terme de rémission complète incertaine est réservé aux patients présentant une réponse complète tout en gardant l'une ou l'autre anomalie radiologique dont la taille a régressé d'au moins 75%.

Les patients sont dit en rémission partielle s'ils présentent une régression de taille de plus de 50% de l'ensemble des lésions mesurables, la disparition de l'ensemble des lésions non mesurables et l'absence de nouvelle lésion.

En cas de réponse moins importante que celle observée en cas de réponse partielle, la maladie est dite stable.

Enfin, le terme de maladie progressive est réservé aux malades présentant de nouvelles lésions ou une majoration de plus de 25% de la taille des lésions préalablement décrites.

Une fois ce programme thérapeutique achevé, les patients sont suivis tous les trois à quatre mois pendant les deux premières années puis tous les six mois pendant les deux ans qui suivent. A chaque visite, ils bénéficient d'un examen clinique et d'une analyse sanguine. Les examens paracliniques anormaux lors du bilan initial sont reprogrammés tous les six mois pendant les deux premières années, puis tous les ans.

5. ANALYSES STATISTIQUES

Lors de la randomisation, une stratification est établie en fonction du centre d'inclusion et de la présence ou de l'absence d'une masse tumorale de dix centimètre de diamètre ou plus.

Le nombre de patients requis pour ce protocole est déterminé en fonction de la survie sans événement, objectif primaire de l'essai. Les objectifs secondaires visent à évaluer le taux de réponse thérapeutique et la durée de survie globale. En fonction des données de la littérature de l'époque quant à la survie des patients porteurs d'un lymphome agressif localisé, une survie sans événement à 2 ans de 60% est attendue pour les sujets traités avec chimiothérapie exclusive. Afin d'obtenir une amélioration de 10% de cet objectif primaire, 650 patients doivent être randomisés sur une période de huit ans. Ainsi, la puissance théorique de l'étude est de 90% et la limite de signification de 5%.

Les analyses sont réalisées en «intention de traiter» en prenant en compte l'ensemble des patients inclus.

Les caractéristiques cliniques des patients et les taux de réponse sont comparés par test de X^2 et de FISHER.

La survie sans événement est l'intervalle mesuré entre la date de randomisation et la date de progression, de rechute, de décès quelle qu'en soit la cause ou la date de point qui, pour l'analyse présentée ici, est le 1^{er} juillet 2004. La survie globale est l'intervalle de temps écoulé entre la date de randomisation d'une part et le décès quelle qu'en soit la cause ou, ici aussi, la date de point. Les données sont censurées à la date de dernière visite pour les patients n'ayant plus été revus après la date de point.

Les taux de survies globale et sans événement sont estimés par la méthode de Kaplan-Meier et comparés grâce au test de log rank. Les analyses multivariées font appel au modèle de Cox. Les différences observées sont considérées comme significatives au niveau d'incertitude de 5% ($p < 0.05$). Toutes les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.1 pour Windows.

L'étude est élaborée par le conseil scientifique du GELA. Elle est monitorisée par le centre coordinateur du groupe, établi à Créteil (France). Lors de l'inclusion d'un nouveau malade, après vérification des critères d'inclusion, ce centre coordinateur informe, par fax, le centre participant du traitement que doit recevoir le patient nouvellement randomisé. L'ensemble

des données se rapportant à un malade sont répertoriées au sein de cahiers (CRF) transmis à Paris en vue de l'encodage dans la base de données du GELA. Cette dernière est mise à jour régulièrement grâce aux relances centralisées au sein du centre coordinateur. La liste des centres participants est reprise dans l'appendice de la publication (Annexe III).

Les inclusions ont été stoppées en juin 2002. A cette date, 576 patients avaient été randomisés et trois analyses intermédiaires successives n'avaient pas montré d'avantage à l'administration de la radiothérapie en supplément de la chimiothérapie (survie sans événement à 5 ans de 67% après chimiothérapie seule versus 62% après traitement combiné, $p>0.5$). En outre, en 2002, les résultats du protocole **LNH 98-5** ^[64] prouvent la supériorité de l'association du rituximab à la chimiothérapie de type «**CHOP**» chez le sujet âgé porteur d'un LNH agressif localisé de bon pronostic. Dès lors, il devient indéfendable de ne pas utiliser ce nouvel agent thérapeutique. Le présent essai se termine prématurément. Ainsi, la puissance de l'essai est de 85%.

6. RÉSULTATS

L'étude a été conduite dans 65 centres en France et en Belgique. Entre mars 1993 et juin 2002, 576 patients ont été randomisés et ont reçu, soit de la chimiothérapie exclusive (bras A), soit un traitement fait de chimiothérapie et de radiothérapie (bras B).

- Dans un premier temps, nous présenterons ci-dessous, les résultats en intention de traiter, faisant intervenir l'ensemble de la population.
- Dans une deuxième analyse, nous examinerons l'influence du stade, de la masse tumorale, de l'âge et du sexe sur la survie des patients inclus.
- Ensuite, nous nous intéresserons plus avant aux patients porteurs d'histologies particulières.
- Lors d'une quatrième analyse, nous limiterons la cohorte aux seuls patients rentrant dans les critères d'inclusion cliniques et histologiques.
- Enfin, nous tiendrons compte du traitement réellement reçu; certains patients du bras A ayant reçu une radiothérapie complémentaire alors que d'autres, inclus dans le bras B n'en ont pas bénéficié.

6.1. Analyse en intention de traiter

Dans cette première analyse, les 576 patients sont pris en considération. 277 sont inclus dans le bras A et 299 dans le bras B.

6.1.1. Caractéristiques cliniques

L'âge médian est de 68 ans et 46% des patients ont plus de 70 ans (Figure 6.1.1.A).

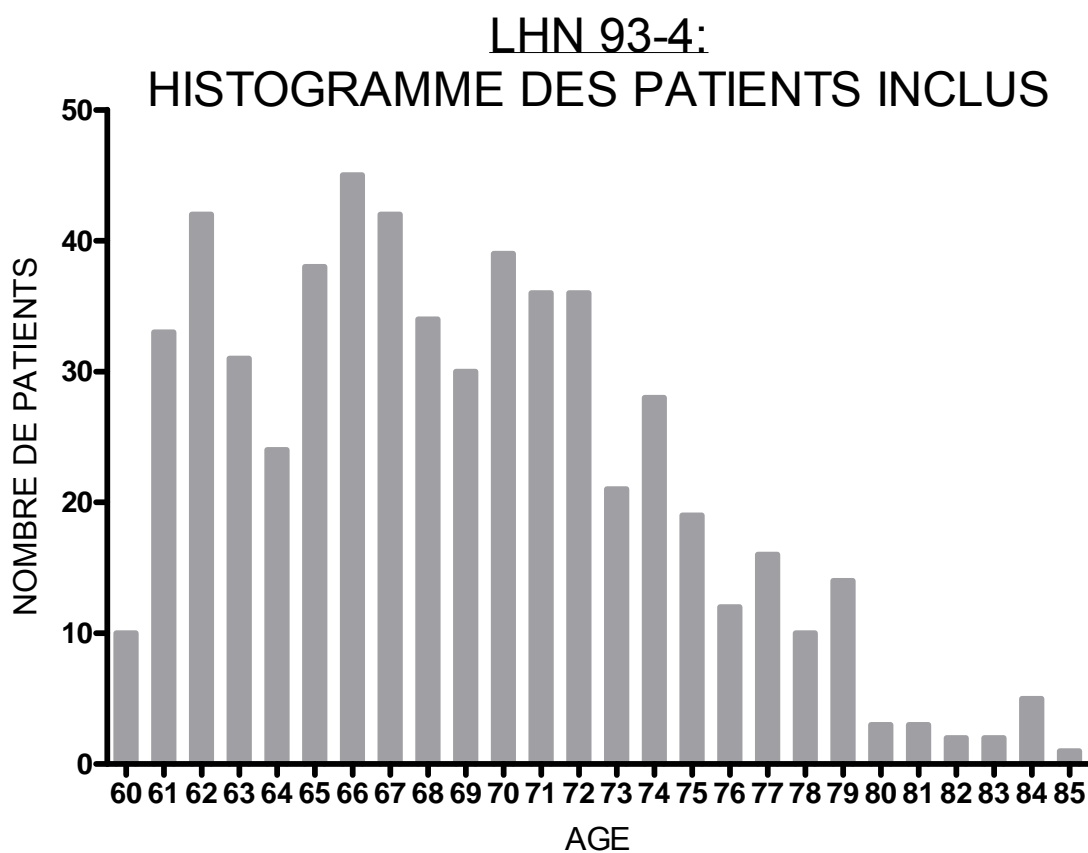


Figure 6.1.1.A.: Histogramme de la population incluse dans l'essai.

Comme indiquées dans le tableau 1, les caractéristiques cliniques sont bien équilibrées entre les deux bras de traitement. Le rapport homme/femme est le même; deux tiers des patients sont en stade I (65%). 48% des patients présentent une localisation extraganglionnaire. Le phénotype T est retrouvé dans 8% des cas. Le pourcentage de masses tumorales mesurant au moins 10 centimètres de diamètre est de 8% dans le bras A et 9% dans le bras B. 72% des patients ont un indice de performance de zéro. Comme sus-mentionné, la relecture histologique est réalisée pour 89% des patients. Après reclassification selon la terminologie de l'OMS, les lymphomes B diffus à grandes

cellules apparaissent majoritaires, représentant 77% et 83% des lymphomes inclus dans les bras A et B respectivement.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et histologiques

CARACTERISTIQUES	CHOP N=277		CHOP + IFRT N=299	
	N	%	N	%
Age médian (ans)		69		68
Hommes	148	53	151	50
Masse tumorale > 10 cm	21	8	28	9
Informations disponibles	266	96	289	97
Stade				
I	172	65	186	65
II	87	32	99	34
III et IV	7	3	4	1
LDH				
Normales	261	98	281	97
Elevées	5	2	8	3
Indice de performance				
0	191	72	211	73
1	74	27	75	26
2	1	<1	3	1
Index pronostique international adapté à l'âge				
0	253	95	274	95
1	13	5	15	5
Atteinte extra-ganglionnaire	139	52	135	46
Anneau de WALDEYER	53	20	72	25
Estomac	29	11	18	6
Os	11	4	10	3
Peau	9	3	7	2
Autre	37	14	28	10
Relecture centralisée	242	87	269	90
Histologies incluables	218/242	90	250/269	93
L. Diffus à grandes cellules	187/242	77	223/269	83
L. Anaplasiques à grandes cellules	8	3	7	3
L. non anaplasiques à cellules T/NK	13	6	12	4
L. agressifs non classés	10	4	8	3
Histologies non incluables	24	10	19	7
L. lymphocytiques à petite cellules	5	2	1	<1
L. de la Zone Marginale	2	<1	0	0
L. Folliculaires	5	2	6	2
L. du Manteau	5	2	2	<1
L. Lymphoblastique	1	<1	1	<1
L. de Burkitt	1	<1	2	<1
Maladie de Hodgkin	2	<1	4	1
Carcinomes	2	<1	1	<1
Affections non tumorales	1	<1	2	<1

6.1.2. Réponse au traitement

L'état de la maladie à la fin du traitement est connu pour 568 patients, 273 inclus dans le premier bras et 295 dans le second (tableau 2). Après traitement, les taux de rémissions complète et complète incertaine sont similaires dans les deux bras (89% et 91% respectivement). L'ensemble des rémissions partielles, maladies stables et progressives se monte à 9% et 8% des cas respectivement. Sept décès surviennent en cours de traitement (4 dans le bras A, 3 dans le bras B). Parmi ceux-ci, 5 sont secondaires à la toxicité de la chimiothérapie et 2 résultent de la progression du lymphome. Ces différences ne sont nullement significatives.

Huit patients (3%) bénéficiant de chimiothérapie exclusive développent une toxicité infectieuse de grade 3. Comparativement, ce nombre est de 10 (3%) au sein des patients inclus dans le second bras thérapeutique. Deux épisodes de toxicité infectieuse de grade 4 sont répertoriés parmi les patients recevant de la radiothérapie.

Dans chacun des deux bras thérapeutiques, 94% des malades reçoivent au moins 80% de la dose-intensité théorique tant pour l'adriamycine que pour le cyclophosphamide.

Au sein du bras comportant de la radiothérapie, le délai médian séparant le dernier cycle de chimiothérapie et le début de la radiothérapie est de 35 jours; 5% des patients de ce bras débutent leur consolidation moins de 21 jours après la dernière cure de chimiothérapie et 5% après 59 jours. 96% des patients irradiés reçoivent une dose allant de 36 à 44 Gy et 77% la dose recommandée de 40 Gy. 35 des 299 patients randomisés dans le bras B ne reçoivent pas de consolidation suite à une réponse thérapeutique insuffisante (n=9), à leur décès après chimiothérapie (n=3), à la décision de leur hématologue (n=10) ou à leur refus (n=13).

Tableau 2 : Réponse thérapeutique

	CHOP		CHOP + IFRT	
	N=273		N=295	
	N	%	N	%
Rémissions complètes et complètes incertaines	244	89	270	91
Rémissions partielles	8	3	1	<1
Maladies stables	8	3	4	1
Echecs primaires	9	3	17	6
Décès	4	1	3	1

6.1.3. Rechutes

Cent quarante cinq patients présentent une rechute après le traitement initial. 79 de celles-ci surviennent dans le premier bras et 66 dans le second.

Dans le premier bras thérapeutique, ces rechutes surviennent après un délai médian de 14 mois. Celui-ci est de 17 mois dans le second bras.

Après chimiothérapie, la réapparition du lymphome est confinée au site initial dans 47% des cas, à distance de celui-ci dans 37% et au niveau de ces deux localisations dans 16%. Après radiochimiothérapie, ces proportions sont de 21%, 66% et 13% respectivement.

6.1.4. Survie sans événement et survie globale

Avec un suivi médian de 7 ans, nous observons 252 événements (échecs primaires, rechutes ou décès). 125 de ceux-ci surviennent après chimiothérapie seule et 127 après traitement combiné. Nous n'observons aucune différence significative entre les deux bras ni en survie sans événement ni en survie globale ($p=0.6$ et $p=0.5$ respectivement, figures 6.1.4. **A** et **B**).

Le taux de survie sans événement à 5 ans après traitement par chimiothérapie seule est de 61% (95% IC: 55 à 66%) et de 64% (95% IC: 58 à 69%) après chimio-radiothérapie.

La survie globale à 5 ans est de 72% après chimiothérapie seule (95% IC: 66 à 77%). Elle est de 68% après traitement combiné (95% IC: 63 à 74%).

Comme nous le verrons plus loin, en analyse multivariée, le stade II et le sexe masculin assombrissent significativement la survie globale ($p<0.001$, RR 1.9, [95% IC 1.4 à 2.5] ; $p=0.03$, RR 1.4, [95% IC 1.0 à 1.8]). La survie sans événement, quant à elle, n'est affectée que par le stade II ($p<0.001$, RR 1.8, [95% IC 1.4 à 2.3]).

La présence d'une masse tumorale de plus de 10 centimètres de diamètre n'influence en rien ces survies ($p=0.3$).

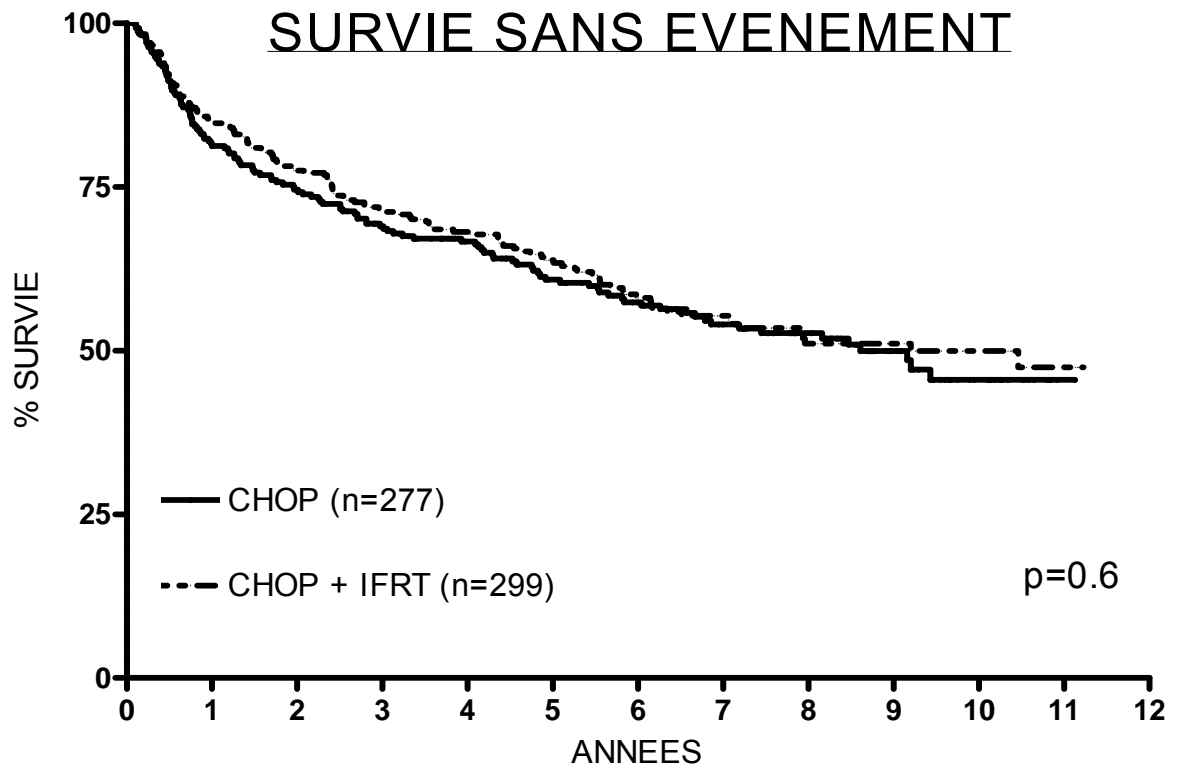


Figure 6.1.4.A. : Survie sans événement selon le bras thérapeutique.

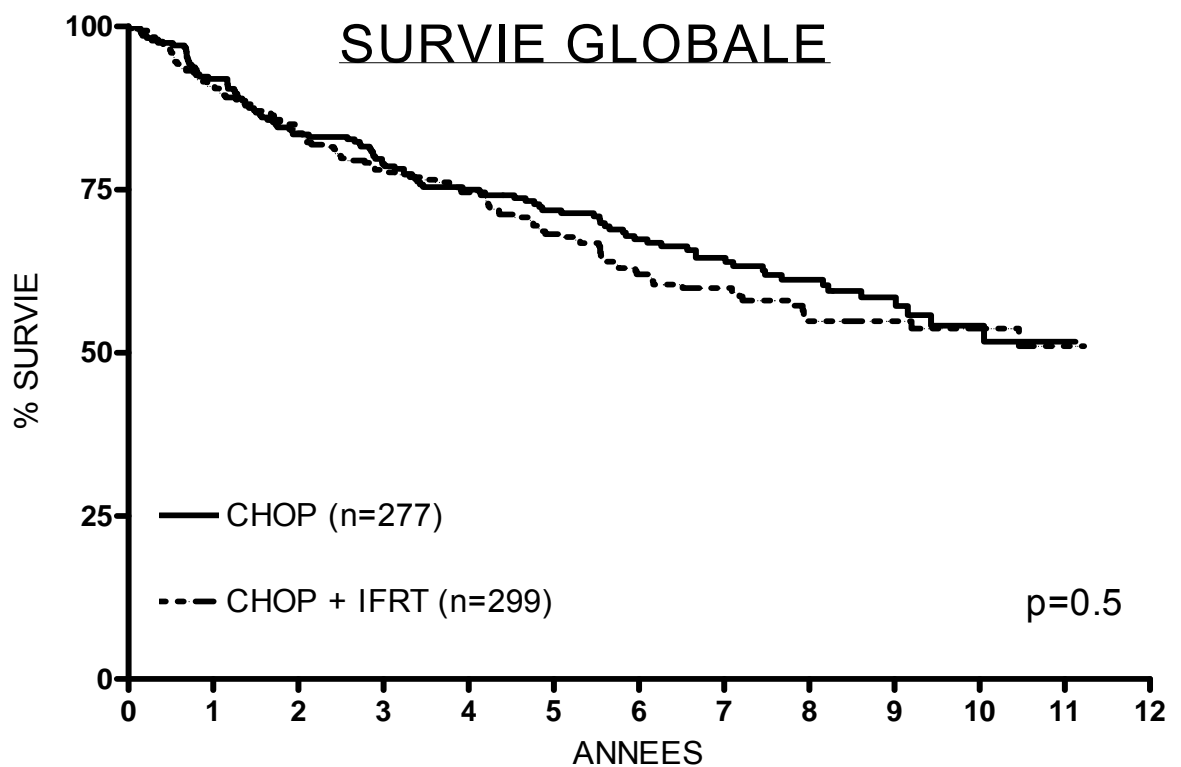


Figure 6.1.4.B. : Survie globale selon le bras thérapeutique.

6.1.5. Décès et effets secondaires de la radiothérapie.

Après un suivi médian de 7 ans, nous observons 215 décès. La cause de mort est connue dans 212 cas dont 99 dans le premier bras et 113 dans le second.

Parmi ces 212 décès, 135 sont liés au lymphome (64%): 65 après chimiothérapie et 70 après traitement combiné.

Une caractéristique de notre étude, liée à l'âge des patients y étant inclus, est l'importante proportion des décès liés à une autre cause que le lymphome. Nous analysons cette particularité dans un paragraphe séparé.

Nous n'observons aucune complication fatale secondaire à la radiothérapie. Parmi les patients irradiés au niveau amygdalien, 36% se plaignent de xérostomie. Nous notons 3 gastrites et 2 iléites post radiques.

6.2. Influence des données cliniques sur la survie

Plusieurs paramètres cliniques influencent la survie des patients inclus dans l'essai. Nous présentons ci-dessous les résultats en tenant compte du stade, de la présence d'une masse tumorale d'un diamètre de 10 centimètres ou plus, de la présence d'une maladie avancée selon Miller, de l'âge et du sexe.

6.2.1. Influence du stade.

Les patients porteurs d'une maladie de stade II selon la classification d'Ann Arbor présentent une évolution défavorable par rapport aux malades en stade I.

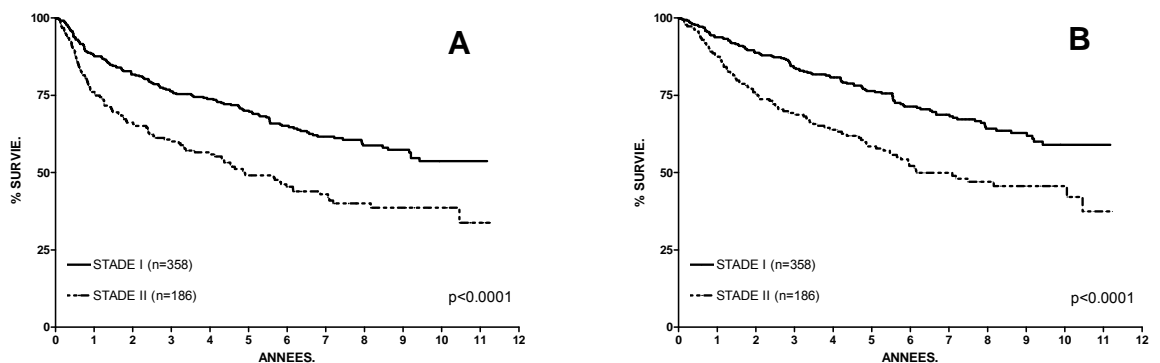
6.2.1.1. Réponse thérapeutique.

Les taux de rémissions complète et complète incertaine sont significativement inférieurs pour les patients en stade II par rapport à ceux de stade I (93% et 87% respectivement, $p=0.02$). Nous observons 3 décès (1%) au sein des patients en stade I et 4 (2%) parmi les malades en stade II ($p=0.19$).

6.2.1.2. Survie.

A 5 ans, la survie sans événement est de 70% pour les patients en stade I et de 49% pour ceux en stade II ($p<0.0001$) (figure 6.2.1.A). Les taux de survie globale sont de 76% et 58% respectivement ($p<0.0001$) (figure 6.2.1.B).

Comme noté précédemment, ces différences restent significatives en analyses multivariées tant pour la survie sans événement ($p<0.001$, RR 1.8, [95% IC 1.4 à 2.3]) que globale ($p<0.001$, RR 1.9, [95% IC 1.4 à 2.5] ; $p=0.03$).



6.2.2. Influence de la masse tumorale.

Parmi les 576 patients inclus dans l'essai, 49 (8%) présentent une masse tumorale d'au moins 10 centimètres de diamètre. Ces patients sont bien répartis entre les 2 bras thérapeutiques, 21 dans le premier bras et 28 dans le second ($p=0.4$).

6.2.2.1. Réponse thérapeutique.

Après traitement d'induction, les taux de rémissions complète et complète incertaine sont significativement inférieurs pour les patients porteurs d'une masse tumorale de 10 centimètres de diamètre ou plus (tableau 3).

Tableau 3 : Taux de rémissions complète et complète incertaine, partielles et de décès toxiques en fonction de la masse tumorale.

	NON BULKY (N = 527)	BULKY (N = 49)	p
Rémissions complète et complète incertaine (%)	91	79	0.008
Rémission partielle, maladie stable et échec primaire (%)	7	21	0.0005
Décès toxiques (%)	1	0	NS

Au sein des patients porteurs d'une grosse masse tumorale, les taux de rémissions complète et complète incertaine sont de 86% après chimiothérapie exclusive et de 74% après traitement combiné ($p=0.32$). Les taux de rémission partielle, maladies stables et échecs primaires sont également non significativement différents (14% et 26%, $p=0.34$). Nous ne notons aucun décès en cours de traitement.

6.2.2.2. Survie.

Les patients porteurs d'une grosse masse tumorale présentent des taux de survies sans événement et globale inférieurs à ceux des patients porteurs d'une masse tumorale de moins de 10 centimètres de diamètre, les différences n'étant cependant pas significatives (survie sans événement à 5 ans de 63 et 55% respectivement, $p=0.07$; survie globale à 5 ans de 70% et 63% respectivement, $p=0.11$; figures 6.2.2.A et B).

En analyse multivariée, la taille de la masse tumorale n'influence pas la survie.

Au sein des 49 patients porteurs d'une masse tumorale d'au moins 10 centimètres de diamètre, l'adjonction de radiothérapie à la chimiothérapie ne confère aucun bénéfice ni en survie sans événement ni en survie globale (survie

sans événement à 5 ans : 58% après chimiothérapie pure et 52% après traitement combiné, $p=0.4$; survie globale à 5 ans : 71% et 56% respectivement, $p=0.06$; figures 6.2.2.C et D).

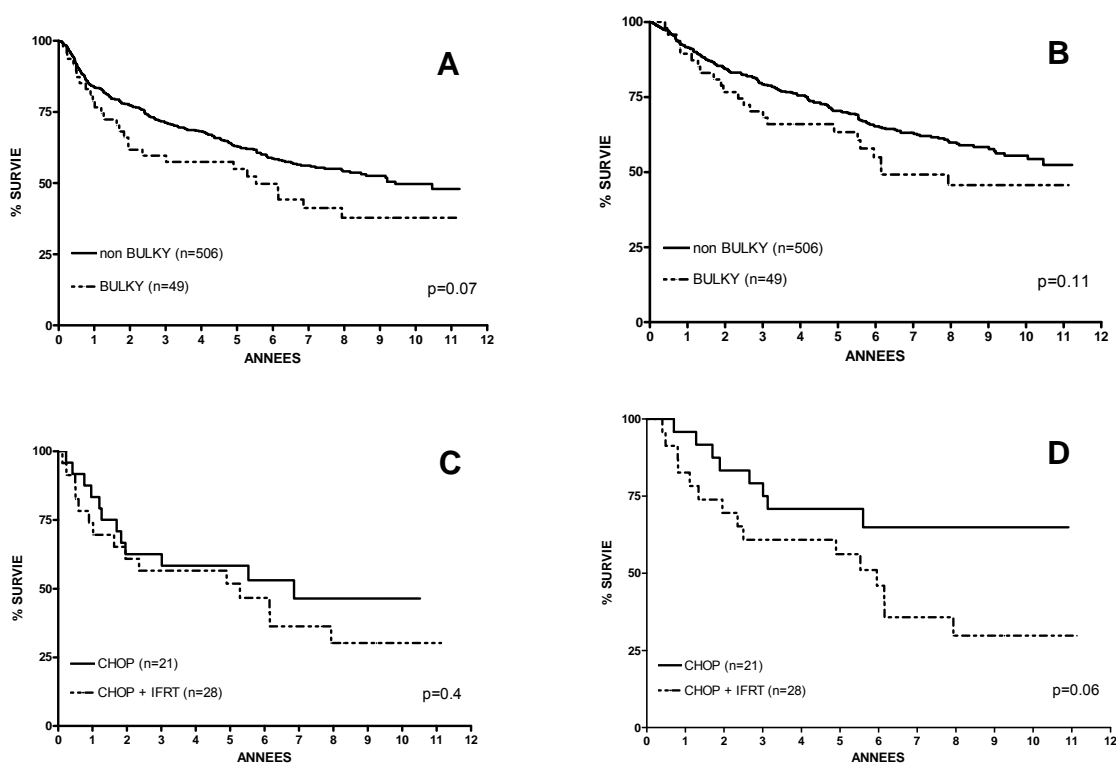


Figure 6.2.2.: Survies (A)sans événement et (B)globale selon la masse tumorale; Survies (C)sans événement et (D)globale des patients porteurs d'une masse tumorale d'un diamètre de 10 cm ou plus.

6.2.3. Influence d'une maladie avancée selon Miller (stade II Bulky).

En 2004, Miller démontre la similitude d'évolution entre les patients porteurs d'un LNH agressif de stade II de grosse masse tumorale (Bulky) d'une part et ceux porteurs d'une maladie avancée (stades III et IV) [88]. Nous analysons ci-dessous l'influence de cette donnée nouvelle au sein de notre population.

6.2.3.1. Réponse thérapeutique.

Lorsque nous regroupons les patients de stade I avec ceux de stade II présentant une masse tumorale de moins de 10 centimètres de diamètre et que nous comparons leurs taux de réponse avec ceux des patients de stade II avec masse tumorale de plus de 10 centimètres, nous notons des taux de rémissions complète et complète incertaine significativement inférieurs pour ces derniers

par rapport aux premiers (73% et 92% respectivement, $p=0.002$). Les taux de décès toxiques en induction sont similaires dans les deux groupes ($p=0.6$).

6.2.3.2. Survies.

Les différences observées en terme de réponse thérapeutique restent significatives lorsque nous comparons les taux de survies sans événement et globale des patients porteurs d'une maladie localisée par rapport à ceux en stade avancé (stade II «Bulky») (survie sans événement à 5 ans : 64% versus 39%, $p=0.001$; survie globale à 5 ans : 71% versus 48% respectivement, $p=0.003$) (figures 6.2.3. **A** et **B**).

Enfin, au sein des stades II «Bulky», les survies sans événement et globale à 5 ans sont significativement moins longues pour les patients recevant de la radiochimiothérapie par rapport aux patients traités par chimiothérapie exclusive (67% et 23%, $p=0.01$; 78% et 31%, $p=0.003$ respectivement) (Annexe I, figures 6.2.3. **C** et **D**).

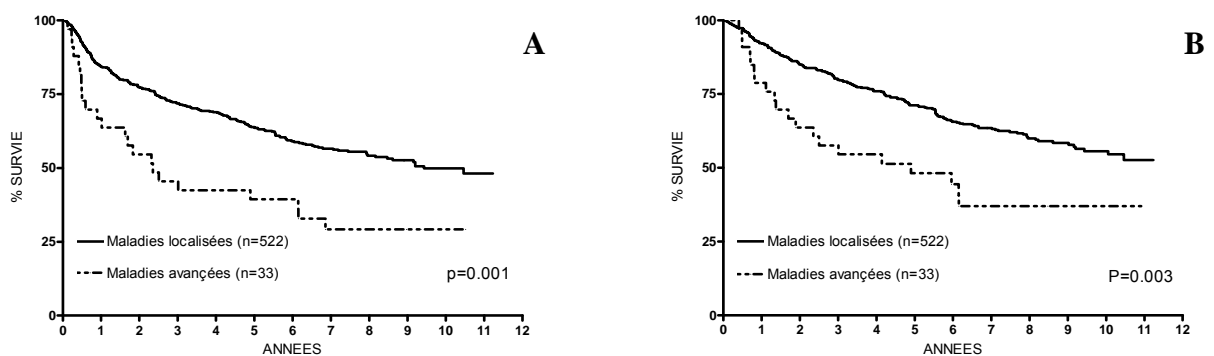


Figure 6.2.3. : (A) Survies sans événement et (B) globale en fonction du stade selon MILLER

6.2.4. Influence de l'âge.

L'âge fait partie des facteurs de mauvais pronostic selon l'IPI. Selon Maartense et Al. [20], au sein d'une cohorte de patients de plus de 60 ans, les taux de réponse thérapeutique et de survie diminuent avec l'âge.

Dans ce paragraphe, nous examinons la variabilité de ces différents taux au sein de notre population.

Ensuite, nous analysons plus en détails les causes de décès et tentons d'expliquer les variations de survies observés au sein des patients inclus dans notre étude.

6.2.4.1. Modification des taux de réponse et de survie avec l'âge.

Lorsque nous regroupons les patients en deux cohortes en prenant 70 ans comme limite d'âge, les taux de réponse thérapeutique et de décès toxiques sont statistiquement N.S.; par contre, nous notons des taux de survies sans événement et globale inférieurs chez les patients plus âgés. Seule la différence en survie globale est significative ($p=0.06$ et $p=0.02$). Les taux cumulés de rechutes sont comparables ($p=0.7$) (tableau 4, figures 6.2.4. **A** à **C**).

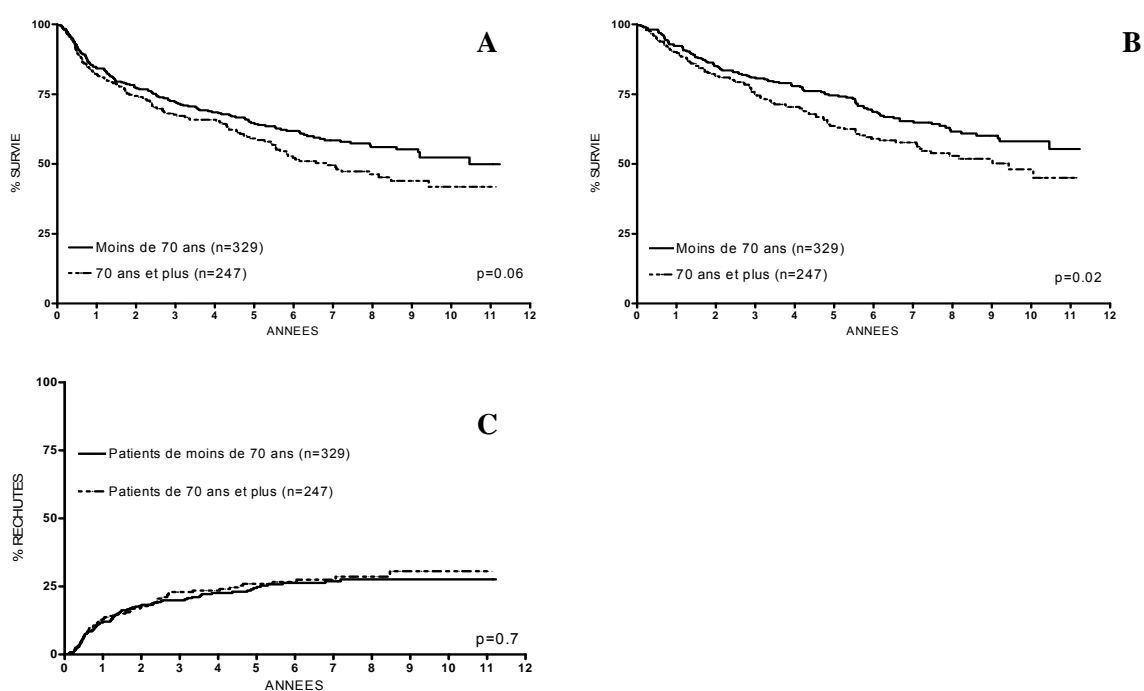


Figure 6.2.4: (A) Survie sans événement, (B) Survie globale et (C) Taux cumulés de rechutes selon l'âge

Tableau 4 : Taux de rémissions complète et complète incertaine, de rémission partielle, de décès toxiques, survies globale et sans événement et de rechutes cumulées à 5 ans en fonction de l'âge

	N	RC* (%)	RP** (%)	Décès (%)	EFS à 5 ans (%)	OS à 5 ans (%)	Rechutes cumulées à 5 ans (%)
60-69 ans	329	91	8	1	65	75	24%
70 ans et +	247	90	8	2	59	64	26%

* : RC= rémissions complète et complète incertaine

** : RP= rémission partielle, maladies stable et progressive

Au sein des deux sous-populations, le traitement reçu ne modifie guère significativement les taux de réponse thérapeutique ni ceux de survie sans événement ou globale (tableau 5.). Les patients de moins de 70 ans bénéficiant de radiothérapie montrent un léger avantage en survie sans événement (Annexe I, figure 6.2.4.D). Après l'âge de 70 ans, la tendance s'inverse, les patients irradiés présentant des taux de survies sans événement et globale inférieurs, les différences n'étant cependant pas significatives.

Tableau 5 : Taux de rémissions complète et complète incertaine, de survies globale et sans événement à 5 ans en fonction de l'âge et du traitement reçu.

		CHOP	CHOP + IFRT	P
60-69 ans	N	155	174	
	R.C. + R.C.u. (%)	88	93	0.15
	EFS à 5 ans(%)	59	70	0.09
	OS à 5 ans (%)	74	75	0.9
+ de 70 ans	N	122	125	
	R.C. + R.C.u. (%)	91	89	0.2
	EFS à 5 ans(%)	63	55	0.2
	OS à 5 ans (%)	69	58	0.2

Le tableau 6 reprend les taux de réponses complète et complète incertaine, ceux de rémission partielle, maladies stable et progressive et ceux de décès toxiques en fonction des quatre tranches d'âge suivantes : patients âgés de moins de 65 ans (n=140), patients de 65 à 69 ans (n=189), patients de 70 à 74 ans (n=160) et patients de 75 ans et plus (n=87). Les taux de survies globale et sans événement ainsi que les taux cumulés de rechutes à 5 ans y sont également renseignés.

Tableau 6 : Taux de rémissions complète et complète incertaine, de rémission partielle, de décès toxique, survies sans événement et globale et de rechutes cumulées à 5 ans en fonction de l'âge.

	N	RC* (%)	RP** (%)	Décès (%)	EFS à 5 ans (%)	OS à 5 ans (%)	Rechutes cumulées à 5 ans (%)
60-65 ans	140	93	7	0	70	75	24
65-69 ans	189	89	9	2	61	74	25
70-74 ans	160	90	9	1	60	65	27
75 ans et +	87	90	8	2	58	62	23

* : RC= rémissions complète et complète incertaine

** : RP= rémission partielle, maladies stable et progressive

Les taux de rémissions complète et partielle ainsi que ceux de décès toxiques sont similaires pour les différentes classes de patients. Les taux de survies sans événement et globale varient significativement entre les quatre sous-populations ($p=0.04$ et $p=0.05$ respectivement, figures 6.2.4.E et F); par contre, nous n'observons pas de différence significative entre les taux de rechutes à 5 ans ($p=0.9$, figure 6.2.4.G).

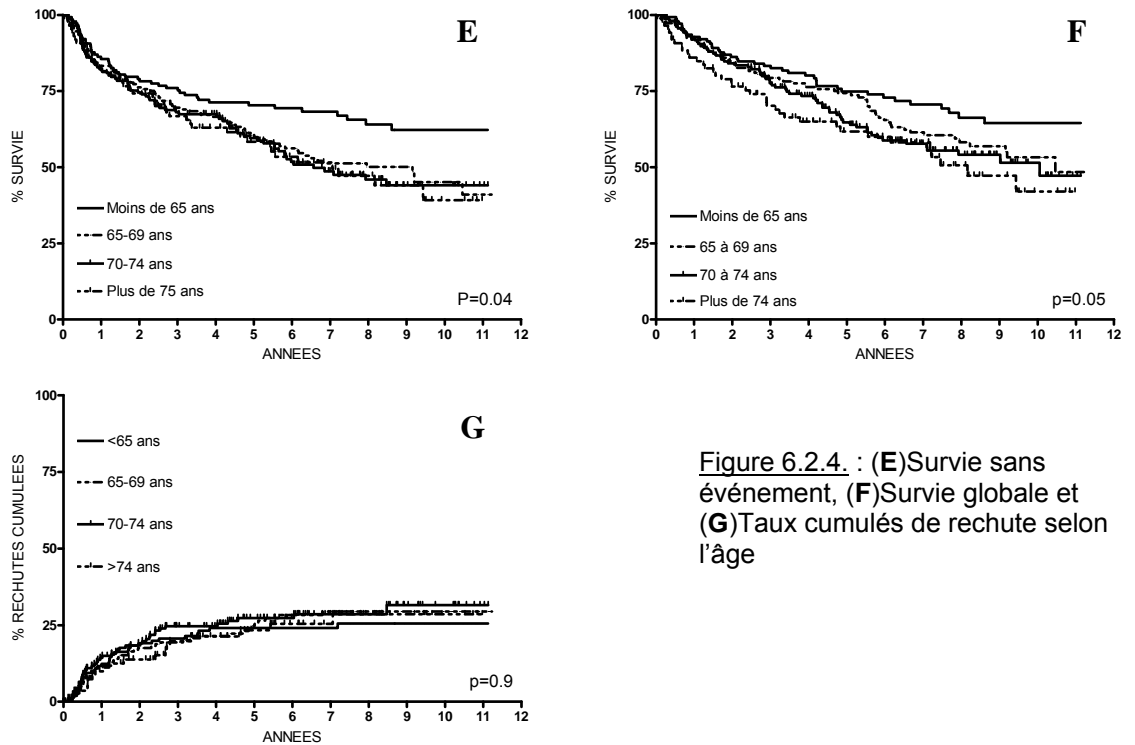


Figure 6.2.4. : (E)Survie sans événement, (F)Survie globale et (G)Taux cumulés de rechute selon l'âge

Au sein des trois sous-populations de malades de moins de 75 ans, nous n'observons aucune différence ni en survie globale, ni en survie sans événement entre les patients traités par chimiothérapie exclusive et ceux recevant de la radiochimiothérapie (tableau 7).

Tableau 7: Taux de rémissions complète et complète incertaine, de survies globale et sans événement à 5 ans en fonction de l'âge et du traitement reçu.

		CHOP	CHOP + IFRT	P
60-65 ans	N	61	79	
	R.C. + R.C.u. (%)	90	95	0.3
	EFS à 5 ans (%)	68	72	0.3
	OS à 5 ans (%)	78	72	0.8
65-69 ans	N	94	95	
	R.C. + R.C.u. (%)	87	91	0.8
	EFS à 5 ans (%)	52	69	0.1
	OS à 5 ans (%)	71	78	0.7
70-74 ans	N	80	80	
	R.C. + R.C.u. (%)	90	89	0.9
	EFS à 5 ans (%)	62	57	0.9
	OS à 5 ans (%)	68	63	0.9
Plus de 74 ans	N	42	45	
	R.C. + R.C.u. (%)	92	89	0.6
	EFS à 5 ans (%)	66	52	0.02
	OS à 5 ans (%)	71	53	0.04

Après l'âge de 74 ans, la radiothérapie semble avoir un impact défavorable sur les survies globale et sans événement mais l'effectif est ici fort limité (figure 6.2.4.H et I).

Le taux cumulé de rechutes à 5 ans est également supérieur chez les patients traités par radiochimiothérapie, la différence n'étant cependant pas significative (13% après chimiothérapie exclusive, 33% après traitement combiné, $p=0.07$; figure 6.2.4.J).

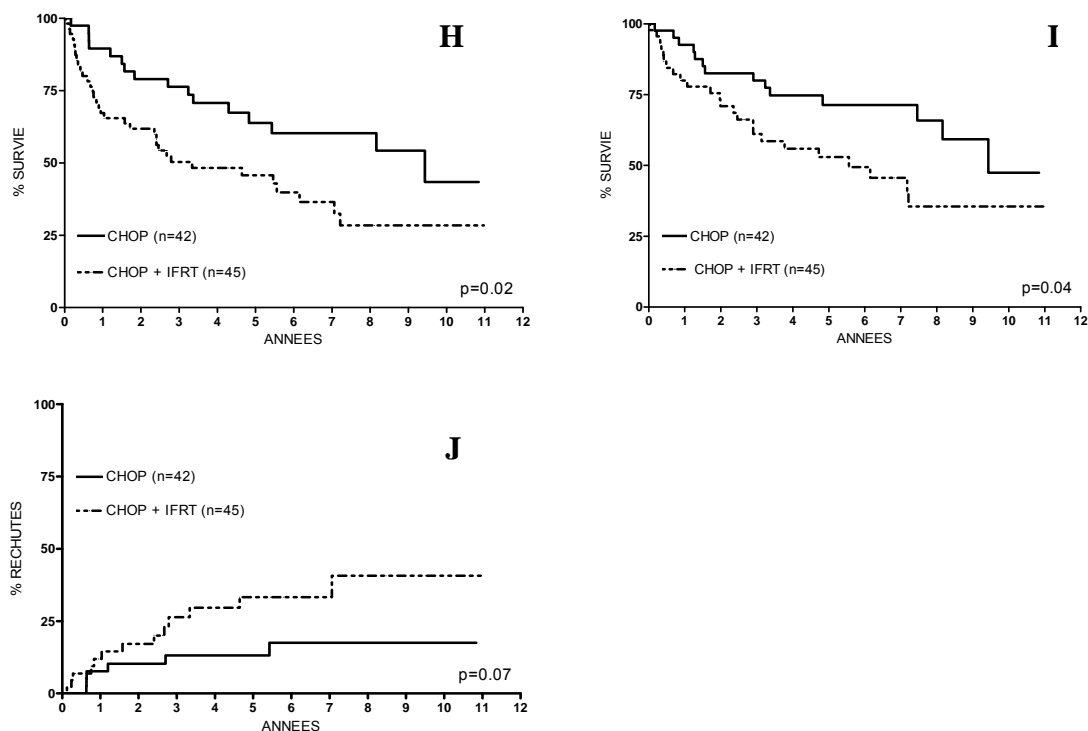


Figure 6.2.4.: Patients de plus de 74 ans, (H)Survie sans événement, (I)Survie globale et (J)Taux cumulés de rechutes selon traitement.

6.2.4.2. Particularités du profil des décès au sein de notre population.

Au sein de notre population de patients âgés de plus de 60 ans, de nombreux décès sont dûs à d'autres causes que le lymphome. Comme nous l'avons écrit plus avant, 215 patients randomisés sont morts durant la période d'observation de l'étude. La cause du décès est connue pour 212 d'entre eux. Les causes de décès sont renseignées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Causes de décès selon le bras de traitement.

	CHOP (N = 101)	CHOP + IFRT (N = 114)	p
Cause inconnue	2	1	NS
Lymphome	65	70	NS
Toxicité traitement de 1 ^{ère} ligne	4	4	NS
Toxicité traitement de rattrapage	3	0	NS
Néoplasies	9	20	0.06
Causes cardio-vasculaires	16	16	NS
Infections	1	1	NS
Syndrome d'hyper-éosinophilie	1	0	NS
Suicide	0	2	NS

Nous notons un nombre plus important de décès liés à la survenue d'une néoplasie secondaire parmi les patients ayant reçu de la radiothérapie mais cette différence n'est cependant pas significative.

Lorsque nous analysons le nombre de décès survenant après progression (auxquels nous associons les décès survenus lors du traitement de seconde ligne), nous n'observons aucune différence entre les deux bras de traitement (tableau 9, figure 6.2.4.K, $p=0.9$).

Tableau 9 : Statut de la maladie lors du décès selon le bras de traitement.

	CHOP (N = 101)	CHOP + IFRT (N = 114)	p
Cause inconnue	2	1	NS
Décès après progression	68	70	NS
Décès sans progression	31	43	NS

Inversement, la somme des décès secondaires à une toxicité du traitement de première ligne et de ceux survenant chez les patients en première rémission complète est plus importante au sein des patients ayant reçu un traitement combiné. La différence n'est pas significative (figure 6.2.4.L, $p=0.3$).

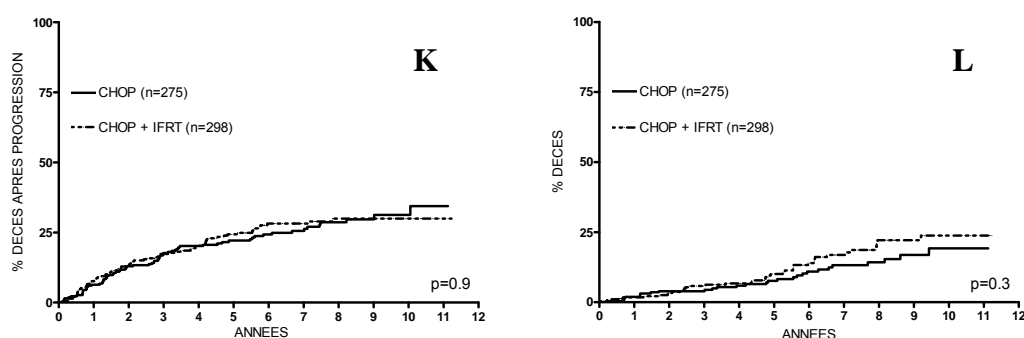


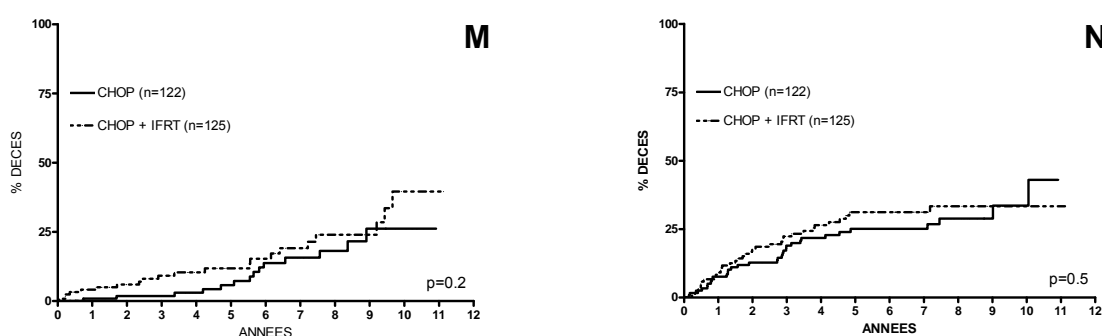
Figure 6.2.4.: Décès survenant (K) après progression et (L) sans progression.

Lorsque nous limitons l'analyse aux patients de plus de 70 ans, le nombre de décès sans progression est plus important parmi les patients ayant reçu de la radiothérapie, la différence n'étant cependant pas significative (tableau 10, figure 6.2.4.M, $p=0.2$).

Tableau 10 : Patients de plus de 70 ans : statut de la maladie lors du décès selon le bras de traitement.

	CH0P (N = 47)	CH0P + IFRT (N = 56)	p
Décès après progression	32	33	NS
Décès sans progression	15	23	NS

Au sein de ces patients, les taux de décès après progression sont similaires pour



les patients des deux bras thérapeutiques (figure 6.2.4.N, p=0.5).

Figure 6.2.4.: Patients de 70 ans et plus, (M) décès sans progression et (N) décès survenant après progression.

6.2.5. Influence du sexe.

Au sein de notre population, nous observons une évolution défavorable des hommes par rapport aux femmes.

6.2.5.1. Survie.

Les survies sans événement et globale sont plus courtes chez les hommes par rapport aux femmes. A cinq ans, la survie sans événement est de 65% pour les femmes et de 60% chez les hommes (p=0.3). Les taux de survie globale sont de 74% et 66% respectivement (p=0.06) (figure 6.2.5. A et B).

Comme nous l'avons écrit plus haut, en analyse multivariée, cette différence en survie globale devient significative ($p=0.03$, RR 1.4, [95% IC 1.0 à 1.8]).

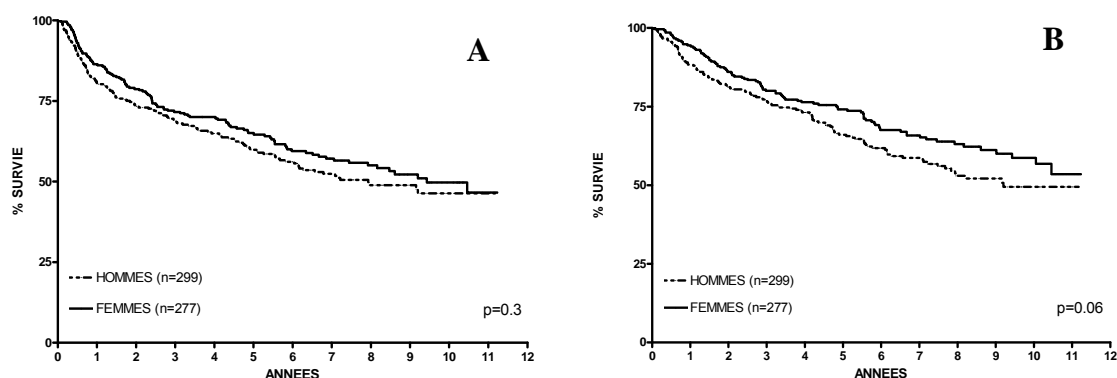


Figure 6.2.5.: (A)Survie sans événement et (B)globale en fonction du sexe.

6.2.5.2. Causes de décès.

Afin d'expliquer la différence de survie globale en fonction du sexe, nous comparons ici les causes de décès survenant chez les hommes et les femmes (tableau 11).

Les hommes développent significativement plus de cancers secondaires que les femmes ($p=0.05$). Après le lymphome, la deuxième cause de décès est liée aux événements cardio-vasculaires, qui sont plus fréquents chez les hommes. La différence n'est cependant pas significative.

Tableau 11 : Causes de décès selon le bras de traitement.

	HOMMES (N = 120)	FEMMES (N = 95)	p
Cause inconnue	2	1	NS
Lymphome	70	65	NS
Toxicité traitement de 1 ^{ère} ligne	4	4	NS
Toxicité traitement de rattrapage	3	0	NS
Néoplasies	21	8	0.05
Causes cardio-vasculaires	19	13	NS
Infections	0	2	NS
Syndrome d'hyperéosinophilie	1	0	NS
Suicide	0	2	NS

Comme ci-dessus, lorsque nous analysons le nombre de décès survenant après progression, nous n'observons aucune différence entre les deux bras de traitement. Par contre, en dehors du lymphome, les femmes présentent significativement moins de décès que les hommes (tableau 12, figures 6.2.5. **C** et **D**).

Tableau 12 : Statut de la maladie lors du décès en en fonction du sexe.

	HOMMES (N = 120)	FEMMES (N = 95)	P
Cause inconnue	2	1	NS
Décès après progression	73	69	NS
Décès sans progression	45	25	0.04

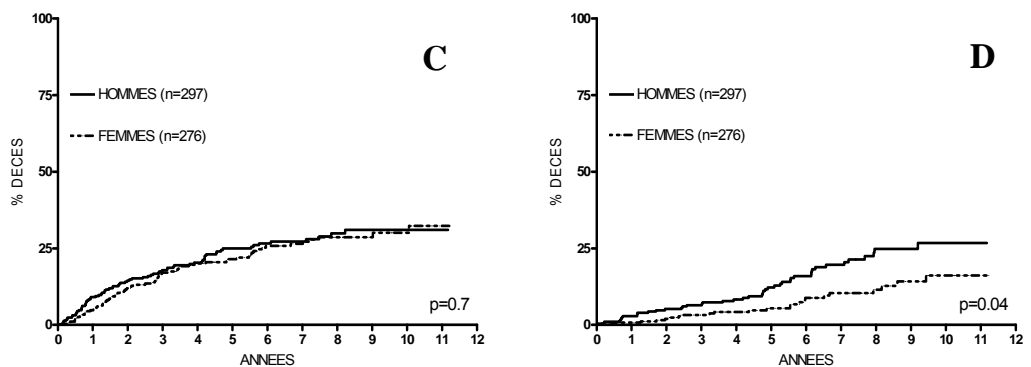


Figure 6.2.5.: Décès (**C**) après progression et (**D**) sans progression.

6.3. Histologies particulières.

Lors de la création du protocole **LNH 93-4**, la classification histologique en application était la «**Working Formulation**», classification ne considérant ni le phénotype B versus T d'une part ni la nouvelle entité constituée par les lymphomes B diffus à grandes cellules. Dans ce paragraphe, nous nous intéressons plus avant à ces deux sous-entités.

6.3.1. Les lymphomes B diffus à grandes cellules.

Parmi les 511 patients ayant fait l'objet d'une relecture histologique, 410 présentent un lymphome B diffus à grandes cellules. 187 sont traités par chimiothérapie seule et 223 bénéficient d'une radiothérapie complémentaire.

6.3.1.1. Réponse au traitement.

Au terme du traitement, nous n'observons aucune différence significative entre les deux bras de traitement tant pour les taux de rémissions complète et complète incertaine (91% après 4 cures de CHOP21, 94% après radiochimiothérapie, $p=0.4$) que pour ceux de rémission partielle, maladies stable et progressive (8% et 6% respectivement, $p=0.5$). Enfin, les taux de décès sont également similaires (<1% dans chaque bras, $p=0.3$).

6.3.1.2. Survie.

Les taux de survies globale et sans événement sont comparables pour ces patients porteurs d'un lymphome B diffus à grandes cellules qu'ils reçoivent ou non une consolidation par radiothérapie. A 5 ans, les taux de survie sans événement sont de 63% après chimiothérapie et de 62% après traitement combiné ($p=0.7$, figures 6.3.1.A). Les taux de survie globale sont de 74% et 67% respectivement ($p=0.3$, figures 6.3.1.B).

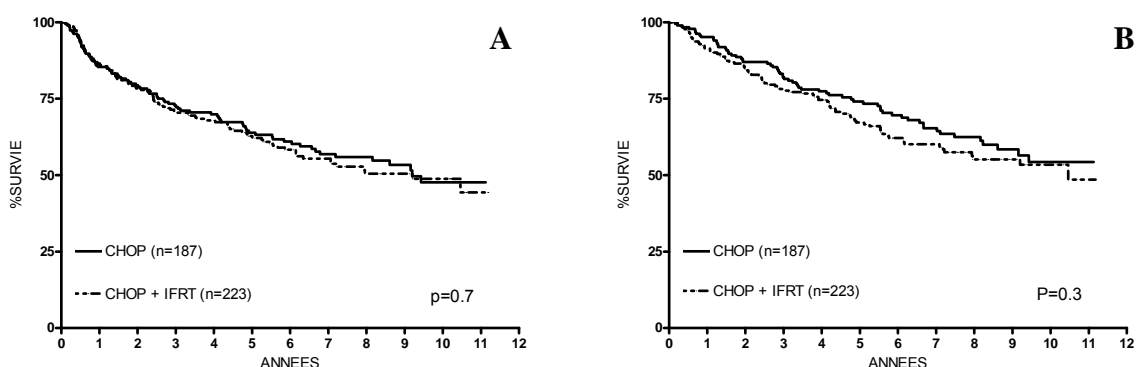


Figure 6.3.1.: Lymphomes B diffus à grandes cellules, (A)Survie sans événement et (B)Survie globale.

6.3.2. Les lymphomes T.

Quarante patients inclus dans l'essai présentent un lymphome T, phénotype associé à des taux de rémission et de survies moindres que ceux des lymphomes de phénotype B [89].

6.3.2.1. Réponse au traitement.

Nous observons, au sein de notre population, des taux de réponse thérapeutique significativement inférieurs pour les patients porteurs d'un lymphome T par rapport à ceux atteints d'un lymphome B.

Les taux de rémissions complète et complète incertaine sont de 92% chez les patients atteints d'un lymphome B et de 72% chez ceux dont le lymphome est de phénotype T ($p < 0.0001$).

Les taux de rémission partielle, maladies stable et progressive sont de 7 et 19% respectivement ($p = 0.01$). Six patients décèdent en cours de traitement, deux parmi les patients atteints d'un lymphome B et 4 au sein de ceux porteurs d'un lymphome T ($p < 0.0001$).

Au sein des patients atteints d'un lymphome T, l'adjonction de radiothérapie aux 4 cures de CHOP21 n'améliore pas les taux de rémissions complète ou complète incertaine et ne diminue pas le nombre de décès toxiques ($p = 0.2$ et 0.3 respectivement).

6.3.2.2. Survie.

Les survies sans événement et globale sont significativement inférieures en cas de lymphome T. A 5 ans, la survie sans événement est de 63% pour les patients porteurs d'un lymphome B et de 47% pour ceux atteints d'un lymphome de phénotype T ($p = 0.002$, figure 6.3.2.A). Le taux de survie globale est également significativement meilleur pour ces premiers patients (70% versus 57% respectivement, $p = 0.01$, figure 6.3.2.B). Ces différences restent significatives en analyse multivariée tant pour la survie sans événement ($p = 0.002$, RR 2.0, [95% IC de 1.3 à 3.0]) que globale ($p = 0.01$, RR 1.8, [95% IC de 1.1 à 2.8]).

Parmi les patients atteints d'un LNH T, nous n'observons aucune différence significative en terme de survie, sans événement ou globale, entre les patients recevant de la chimiothérapie seule et ceux soignés par chimiothérapie et radiothérapie (survie sans événement de 42% et 47% respectivement, $p=0.78$; survie globale de 52% et 56% respectivement, $p=0.97$) (Annexe I, figures 6.3.2.C et D).

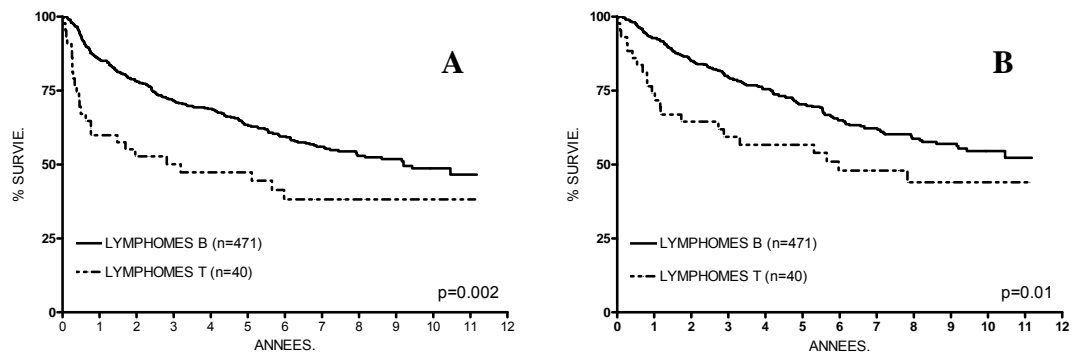


Figure 6.3.2.: (A) Survie sans événement et (B) Survie globale selon le phénotype.

6.4. Analyse limitée aux patients remplissant les critères d'inclusion histologiques et cliniques.

Les résultats présentés ci-dessus résultent de l'analyse de l'ensemble de la population incluse, soit 576 patients. Cependant, après l'inclusion, l'ensemble des données cliniques sont revues au sein du GELA. En outre, comme nous l'avons écrit plus haut, le matériel histologique est relu par deux ou trois anatomopathologistes du GELA Pathologique (GELA P). Au terme de ces révisions, il s'avère que certains patients sont inclus à tort. Ces derniers présentent une maladie dont le pronostic diffère par rapport à la population «éligible». Ces variations histologiques et cliniques peuvent modifier les taux de rémission et de survie et, par là, les résultats de l'essai. Afin de mettre ces éventuelles différences en évidence, nous présentons ci-après les résultats en limitant la population aux seuls patients dont l'histologie du lymphome a été revue et s'est avérée incluable (histologies F,G,H et M) puis aux seuls patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion.

6.4.1. Sélection de la population remplissant tous les critères d'inclusion.

485 patients réunissent l'ensemble des critères d'inclusion.

Exclusions histologiques:

Quarante trois patients sont retirés de l'analyse (tableau 1).

Les histologies non retenues sont les lymphomes lymphocytiques (6 patients: 5 dans le bras A + 1 dans le bras B), les lymphomes de la zone marginale (2: 2+0), les lymphomes folliculaires (11: 5+6), les lymphomes du manteau (7: 5+2), les lymphomes lymphoblastiques (2: 1+1), les lymphomes de Burkitt (3: 1+2) et les maladies de Hodgkin (6: 2+4).

Six patients sont retirés car porteurs, soit d'une tumeur bénigne (3: 1+2), soit d'une tumeur solide non lymphomateuse (3: 2+1).

Exclusion des patients porteurs de facteurs de mauvais pronostic selon l'aalPI :

Dix patients sont exclus car porteurs d'une maladie de stade avancé. Deux d'entre eux sont en stade III (2: 1+1) et 8 en stade IV (8: 6+2).

Quatre patients présentent un indice de performance supérieur ou égal à 2 (4: 1+3) et sont retirés de l'analyse.

Le taux sérique des LDH est supérieur à la norme chez 13 patients (13: 5+8) qui ne sont dès lors pas pris en compte.

Exclusion des patients de moins de 60 ans :

Un patient, âgé de 32 ans lors de la randomisation, est écarté de l'analyse.

Exclusion pour données manquantes :

Le bilan initial n'a pas pu être récupéré chez 20 patients (20: 10+10). Ne pouvant leur attribuer un score selon l'aa IPI, ils ne sont pas inclus dans cette analyse.

6.4.2. Patients porteurs d'un lymphome d'histologie incluable.

La présente analyse ne considère que les 468 patients porteurs d'un lymphome dont l'histologie, après relecture, est en accord avec les critères d'inclusion, parmi lesquels 218 appartiennent au premier bras et 250 au second bras (tableau 1). Comme sus-mentionné, après la révision histologique centrale, les lymphomes sont reclassifiés selon la terminologie de l'OMS. Ainsi, 410 patients sont porteurs d'un lymphome diffus à grandes cellules B, 15 malades sont atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules, 25 d'un lymphome T non anaplasique ou à cellules NK. Chez 18 patients, le lymphome est considéré comme agressif inclassable.

6.4.2.1 Réponse au traitement.

Dans cette sous-population, les taux de rémissions complète et complète incertaine (89% dans le premier bras, 91% dans le second, $p=0.26$) mais aussi ceux de rémission partielle de maladie stable ou de progression (10% après chimiothérapie, 8% après radiochimiothérapie, $p=0.54$) sont similaires. Le taux de décès survenant en cours de traitement est de 1% dans les deux bras.

6.4.2.2. Survie.

Avec un suivi médian de 7 ans, 96 événements surviennent après chimiothérapie seule et 112 après traitement combiné. A 5 ans, les taux de survie sans événement sont identiques dans les deux bras (62% après 4 cures de CHOP21, 62% après traitement combiné, $p=0.8$) (Annexe I, figure 6.4.2. **A**).

Les taux de survie globale sont également identiques (71% et 67% respectivement, $p=0.4$) (Annexe I, figure 6.4.2. **B**).

6.4.3. Patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion.

Nous limitons ici l'analyse aux 485 patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion.

Parmi ceux-ci, 229 sont inclus dans le bras A (ne comportant que de la chimiothérapie) et 256 dans le bras B (associant chimiothérapie et radiothérapie).

6.4.3.1. Réponse au traitement.

Après traitement, les taux de rémissions complète et complète incertaine sont de 90% pour les patients traités par chimiothérapie seule et de 91% pour ceux ayant bénéficié de radiochimiothérapie ($p=0.8$). Les taux de rémission partielle, maladies stable et progressive sont également similaires (9% après chimiothérapie exclusive, 8% après traitement combiné, $p=0.7$). Le taux de décès survenant en cours de traitement est de 1% dans les deux bras ($p=0.7$).

6.4.3.2. Survie.

Les taux de survies sans événement et globale sont similaires dans les deux bras pour cette population de patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion. A 5 ans, la survie sans événement est de 62% pour les patients traités par chimiothérapie seule et de 63% pour les patients bénéficiant de radiochimiothérapie ($p=0.8$). Les taux de survie globale sont également comparables (71% et 68% respectivement, $p=0.6$) (Annexe I, figures 6.4.3. **A** et **B**).

6.5. Analyse tenant compte du traitement réellement délivré.

17 patients inclus dans le premier bras (dans lequel le traitement ne comporte théoriquement que de la chimiothérapie) ont reçu une radiothérapie complémentaire. 35 malades assignés au second bras de randomisation n'ont pas reçu la radiothérapie protocolaire.

La présente analyse tient compte de ces violations protocolaires afin de mettre en évidence les modifications éventuelles des résultats du protocole.

6.5.1. Détermination de la population « *AS TREATED* ».

Après 4 cures de CHOP21, 11 parmi les 17 patients du bras A ayant reçu une consolidation par radiothérapie sont en rémission complète et 6 sont en rémission partielle.

Parmi les 35 malades du second bras n'ayant pas reçu de radiothérapie en consolidation, 22 sont en rémission complète au terme de la chimiothérapie, 9 sont en rémission partielle, 3 sont décédés. Le bilan de fin de traitement manque pour le dernier patient.

Le bilan de fin de traitement étant réalisé quatre semaines après la fin de tous les traitements, le nombre de patients en rémission partielle après chimiothérapie qui convertissent cet état en rémission complète après radiothérapie reste inconnu.

Afin de déterminer l'effet de la radiothérapie adjuvante, seuls les patients en rémission complète (tableau 2) sont pris en considération lors de l'élaboration des 2 cohortes de patients ayant reçu ou non la radiothérapie protocolaire.

Ainsi, l'analyse est réalisée sur 514 patients. 255 ($255=244+22-11$) font partie du bras ne comportant que de la chimiothérapie et 259 ($259=270+11-22$) reçoivent un traitement combiné.

6.5.2. Survie.

A 5 ans, le taux de survie sans maladie est de 64% après chimiothérapie et de 71% après traitement combiné ($p=0.2$) (Annexe I, figure 6.5.2.A). Le taux de survie globale est de 75% dans les deux bras ($p=0.6$,) (Annexe I, figure 6.5.2.B).

7. DISCUSSION.

7.1. Comparaison des résultats du LNH 93-4 avec ceux d'autres groupes coopérateurs étudiant les lymphomes agressifs localisés.

Le protocole 93-4 est la seule étude prospective randomisée comparant un traitement chimiothérapeutique bref fait de 4 cures de CHOP avec la même chimiothérapie suivie d'une radiothérapie centrée sur les sites initialement envahis. Cette dernière approche est considérée comme le standard thérapeutique pour les LNH agressifs localisés [55].

Nous comparons ici nos résultats avec ceux d'autres groupes coopérateurs incluant des patients âgés.

L'étude prospective de Miller (SWOG) publiée en 1998 compare les résultats obtenus grâce à un traitement combiné associant 3 cures de CHOP21 suivies d'une radiothérapie complémentaire «involved field» de 40 Gys à ceux d'une chimiothérapie exclusive faite de huit cures de CHOP21. Avec un suivi médian de 4.4 ans, la survie sans progression à 5 ans est significativement supérieure pour les malades bénéficiant du traitement combiné (77% versus 64%, $p=0.03$). La survie globale à 5 ans est également supérieure pour ces derniers patients (82% versus 72%, $p=0.02$). Cependant, une actualisation, présentée en 2001, ne confirme pas la supériorité du traitement combiné [90]. En effet, après un suivi médian de 8.2 ans, l'avantage en taux de survies sans progression et globale disparaît. Bien que les taux de survies sans progression et globale à 5 ans restent inchangés (survie sans progression à 5 ans : 76% versus 67%; survie globale à 5 ans : 82% versus 74%), on observe un chevauchement des courbes de survie après 7 ans pour la survie sans progression et après 9 ans pour la survie globale. La modification du profil de ces courbes de survie est liée à un nombre plus important de rechutes tardives chez les patients irradiés.

En 2002, Shenkier et al. (BCCA) [39] rapportent les résultats d'un traitement combiné chez 308 malades traités en Colombie Britannique. Après traitement associant une courte chimiothérapie comportant une anthracycline (CHOP21, ACOB ou ACOP6) (Annexe II) suivie d'une radiothérapie «involved field», les survies sans progression et globale à 5 ans sont de 81% et 80% respectivement. Cent quatre patients décèdent. Quarante-trois décès sont liés à une progression lymphomateuse, 3 sont secondaires à la toxicité thérapeutique, 18 à une cause cardiovasculaire, 18 à une néoplasie secondaire, 7 à un problème neurologique et 15 à une autre cause.

Enfin, en 2004, Horning et al (ECOG) [54] rapportent l'amélioration de la survie sans maladie lors de l'adjonction d'une radiothérapie complémentaire de 30 Gys après un traitement fait de 8 cures de CHOP21 (survie sans maladie à 6 ans : 69% versus 53%, p=0.05). En dépit d'une amélioration sub-optimale de l'E.F.S., ce traitement de consolidation n'augmente pas la survie (survie globale à 6 ans : 79% versus 67%, p=0.23). Les auteurs soulignent le bon contrôle local qu'offre la radiothérapie adjuvante, les rechutes systémiques restant la cause principale d'échec.

Les caractéristiques cliniques et histologiques des patients inclus dans ces différents essais ainsi que les résultats thérapeutiques sont repris dans le tableau 9 de l'annexe I. Au sein de ces trois protocoles, on observe une hétérogénéité de certains facteurs pronostiques de l'IPI. Ainsi, au sein de l'étude du SWOG, l'âge médian des patients est de 59 ans, 20% ont un taux de LDH augmenté et, en outre, l'inclusion de patients porteurs de lymphomes de grades intermédiaires (lymphomes folliculaires à grandes cellules et diffus à petites cellules) est autorisée.

Au sein de l'étude de l'ECOG, l'âge médian est également inférieur à 60 ans. Le taux de LDH à l'inclusion, non disponible, ne permet pas de calculer l'IPI.

Au sein du LNH 93-4, dont deux tiers des patients sont en stade I, l'adjonction de radiothérapie ne diminue pas le nombre total de rechutes mais augmente la proportion de celles qui surviennent à distance du site initial, soulignant l'importance du traitement systémique même en présence d'une maladie localisée.

Seule l'étude de Shenkier détaille les causes de décès autres que lymphomateuses. Dans notre essai, avec un suivi médian de 7 ans, les décès liés aux accidents cardiovasculaires et aux néoplasies secondaires constituent comme dans l'étude de Shenkier, une part importante des causes de mortalité. Dans notre population de patients âgés, nous notons 29 décès des suites d'un cancer. Parmi ceux-ci, neuf surviennent chez les patients ayant été traités par chimiothérapie et 20 chez ceux ayant été irradiés dont trois dans le champ d'irradiation. Un patient traité par chimiothérapie développe une myélodysplasie et un patient irradié, une leucémie myéloblastique aiguë, résultats à garder en mémoire vu le rôle leucémogène potentiel des agents alkylants et de la radiothérapie [91]. Globalement, les causes de décès de notre étude sont en accord avec les observations antérieures indiquant une augmentation modérée du risque de néoplasie secondaire après une courte chimiothérapie par CHOP suivie de radiothérapie.

7.2. Comparaison de nos résultats avec ceux des patients de moins de 60 ans inclus dans le bras B du LNH 93-1.

La comparaison des survies sans événement et globale ainsi que des taux cumulés de rechutes des patients inclus dans notre essai avec ceux inclus dans le bras B du protocole **LNH 93-1** comportant 3 cures de CHOP21 suivies d'une radiothérapie de 40 Gys sur les sites initialement envahis, présente l'intérêt de regrouper des patients porteurs de lymphomes de même histologies et ne présentant aucun facteur défavorable selon l'aalPI. Ces patients sont traités au cours du même programme multicentrique (LNH 93), à la même époque, et au sein des mêmes centres.

Les taux de survies sans événement et globale sont significativement supérieurs pour les patients de moins de 60 ans. A 5 ans, les taux de survie sans événement sont de 74% pour les patients de moins de 60 ans et de 64% pour ceux inclus dans le protocole **LNH 93-4** ($p=0.0024$, Annexe I, figure 7.2.A.). Les taux de survie globale à 5 ans sont de 82% et 68% respectivement ($p<0.0001$) (Annexe I, figure 7.2.B.).

A 5 ans, le taux cumulé de rechutes est supérieur pour les sujets de plus de 60 ans, la différence n'étant cependant pas significative (25% versus 18%, $p=0.06$) (Annexe I, figure 7.2.C.).

Nous notons une différence plus marquée entre les taux de survie globale d'une part et entre les taux de survie sans événement d'autre part.

- La première explication réside dans la possibilité d'obtenir une guérison grâce à l'application de chimiothérapie d'intensification suivie d'autogreffe chez les patients de moins de 60 ans en première rechute [⁹²⁻⁹⁶].
- La seconde explication est un nombre plus important de décès non liés au lymphome au sein de cohortes de patients plus âgés.
- Enfin, le nombre de rechutes est plus important chez les patients de plus de 60 ans (différence non significative).

La comparaison entre ces deux protocoles montre l'influence de l'âge des patients sur la survie ainsi que le profil particulier des décès chez les patients plus âgés.

Les tableaux 13 et 14 illustrent ces données.

Tableau 13 : Comparaison des taux de survies et de rechutes des protocoles LNH 93-1 et 93-4 pour les patients inclus dans le bras comportant de la radiothérapie

	N	Traitement	EFS à 5 ans(%)	OS à 5 ans(%)	Rechutes cumulées à 5 ans (%)
LHN 93-1	329	3 CHOP21+IFRT	74	82	18
LNH 93-4	299	4 CHOP21+IFRT	64	68	25

Tableau 14 : Causes de décès en fonction de l'âge inférieur ou supérieur à 60 ans.

	LHN 93-1 N=75	LNH 93-4 N=114	p
			<0.0001
Cause inconnue	0	1	NS
Lymphome	60	70	NS
Toxicité traitement 1 ^{ère} ligne	0	4	0.04
Toxicité traitement de rattrapage	1	0	NS
Néoplasies secondaires	9	20	0.01
Causes cardiovasculaires	2	16	0.0004
Infections	0	1	NS
Autres	3	2	NS

7.3. Comparaison des résultats du GELA dans le traitement des lymphomes agressifs localisés traités par radiochimiothérapie avec ceux d'autres groupes coopérateurs selon l'IPI adapté au stade.

Au sein du GELA, l'association d'une courte chimiothérapie et d'une radiothérapie de 40 Gys sur les sites initialement envahis offre aux patients porteurs d'un LNH agressif localisé ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic selon l'IPI, une survie globale à 5 ans de 75% (Annexe II, figure 3.7.3.). Réservé aux patients porteurs d'une maladie localisée (stades I, I Bulky et II non Bulky), l'aalPI adapté au stade [88] considère l'âge, le stade, l'indice de performance et le taux de LDH comme facteurs de mauvais pronostic. Tenant compte de cet index, le tableau 15 reprend les variations du taux de survie globale à 5 ans de l'ensemble des patients porteurs d'une maladie localisée et traités par chimiothérapie brève suivie de radiothérapie lors des protocoles **LNH 93-1** (bras B) et **LNH 93-4** (bras B). Les taux de survie des patients ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic sont inférieurs à ceux des patients inclus dans les essais des autres groupes coopérateurs. Ces différences sont vraisemblablement liées aux variations histologiques entre les populations.

Tableau 15 : Survie globales des patients porteurs d'un LNH localisé selon l'IPI adapté au stade.

<u>Groupe coopérateur</u>	SWOG	BCCA	ECOG	GELA
<u>Type d'étude</u>	Prospectif	Rétrospectif	Prospectif	Prospectif
	MILLER et al.	SHENKIER et al.	HORNING et al.	REYES et al. BONNET et al.
	NEJM 1998	JCO 2002	JCO 2004	NEJM 2005 JCO 2007
<u>Résultats</u>				
•Survie selon l'IPI adapté au stade				
Globale (OS) selon le nbre de facteurs de risque	à 5 ans	à 5 ans	à 5 ans	à 5 ans
0	94	97	ND	83
1 ou 2	-	77	ND	77
≥ 1	70	-	ND	74
3	50	-	ND	55
3 ou 4	-	58	ND	-

7.4. Comment expliquer le manque d'efficacité de la radiothérapie ?

Contrairement à l'étude du SWOG, le **LNH 93-4** compare l'adjonction de radiothérapie à une courte chimiothérapie, identique dans les deux bras. Il peut dès lors être surprenant de constater qu'un traitement plus « complet » ne s'avère pas plus efficace.

Une hétérogénéité pronostique selon l'IPI, ne peut être retenue, les caractéristiques cliniques étant bien équilibrées entre les deux bras thérapeutiques.

L'absence de bénéfice d'une radiothérapie locale n'est pas non plus la conséquence de l'inclusion, à tort, de patients porteurs d'une maladie avancée, d'histologie de moins bon pronostic ou de l'un ou l'autre facteur péjoratif selon l'IPI. En effet, lors de l'analyse prenant en considération les patients éligibles uniquement, les taux de survie sont similaires dans les deux bras. Il en est de même pour l'analyse limitée aux patients remplissant les critères d'inclusion histologique [97].

La qualité avec laquelle le traitement a été administré doit être discutée.

- Dans chaque bras thérapeutique, 94% des patients inclus reçoivent au moins 80% de la dose-intensité théorique tant pour l'adriamycine que pour le cyclophosphamide. Ce dernier pourcentage est en accord avec les lignes de conduite de référence [12,18].

- Au sein du GELA, la radiothérapie protocolaire débute 28 jours après le début de la quatrième cure de chimiothérapie. Ce délai est plus long que celui rapporté dans l'étude de Miller (délai de 3 semaines). Dans l'étude du BCCA, l'intervalle de temps séparant la chimiothérapie de la radiothérapie est de « 3 à 4 semaines ». En pratique clinique, un délai de 28 jours est tout à fait adapté, permettant une récupération hématologique et générale suffisante pour des patients de plus de 60 ans. Lors de l'analyse des données concernant la radiothérapie, nous notons un délai médian de 35 jours entre le premier jour de la dernière cure de chimiothérapie et le début de la radiothérapie. 90% des patients irradiés débutent la radiothérapie dans un délai allant de 21 à 59 jours et 50% dans un délai de 28 à 45 jours. D'une part, ces variations sont la conséquence de l'âge des patients inclus, et d'autre part, du caractère multicentrique de cette large étude de phase III, les investigateurs locaux préférant différer quelque peu le début de la radiothérapie afin de permettre à leurs patients de retrouver un indice de performance suffisant avant de débuter cette seconde phase de traitement. Cependant, le report de la radiothérapie pourrait être défavorable, les cellules tumorales résiduelles pouvant profiter de ce délai pour proliférer. Afin de déterminer l'impact de ce retard d'administration de la radiothérapie, nous avons comparé la survie

sans événement des patients recevant la radiothérapie dans un délai de 35 jours à celle des malades chez qui ce traitement de consolidation est appliqué après 35 jours. La survie sans événement à 5 ans ne diffère pas significativement entre ces deux groupes ($p=0.15$) (Annexe I, figure 7.4.A.). Les taux cumulés de rechute à 5 ans de ces deux sous-populations sont également similaires ($p=0.26$) (Annexe I, figure 7.4.B.). Les déviations protocolaires observées dans le LNH 93-4 sont le reflet de la pratique clinique réelle. Enfin, nous avons réalisé une analyse en tenant compte du traitement réellement administré dans laquelle nous prenons en compte les patients du premier bras ayant reçu, à tort, une consolidation par radiothérapie ainsi que les sujets du second bras qui, inversement n'en ont pas reçu. Cette étude ne modifie pas les résultats observés lors de l'analyse en intention de traiter [97].

- Nous notons, en analyse univariée, une survie globale des femmes meilleure par rapport aux hommes. Cette différence devient significative lors de l'analyse multivariée. Le lymphome n'est pas responsable de cette différence de survie, les taux de survie sans événement et de décès après progression étant similaires. Lors de l'analyse des causes de décès, nous observons un nombre de décès sans progression significativement inférieur chez les femmes avec un nombre de cancers secondaires plus important chez les hommes. Ces résultats sont en accord avec la plus longue espérance de vie des femmes.

Le profil des décès survenant au sein de la population du LNH 93-4 semble se rapprocher de celui de la population générale. Lors de l'analyse de l'apport de la radiothérapie, après avoir séparé notre cohorte en deux groupes de patients, nous notons, au sein des patients de moins de 70 ans, un profil de survie légèrement plus favorable lors de l'adjonction de radiothérapie, les différences observées n'étant cependant pas significatives. Cette tendance se perd lors de la considération des patients de plus de 70 ans et s'inverse après l'âge de 74 ans (survie sans événement à 5 ans: 66% après chimiothérapie seule, 52% après traitement combiné, $p=0.02$; survie globale à 5 ans: 75% et 53% respectivement, $p=0.04$) (figures 6.2.4.H et I). Par contre, les taux cumulés de rechutes sont identiques entre les deux bras ($p=0.07$) (figure 6.2.4.J), argument ne plaidant pas en faveur d'une relation entre le lymphome et cette augmentation de mortalité parmi les patients irradiés. Par analogie avec l'effet du sexe sur la survie, nous sommes tentés de rattacher cet accroissement du nombre de décès parmi les patients irradiés à une toxicité supplémentaire liée à la radiothérapie. Ainsi, l'apport thérapeutique éventuel de la radiothérapie doit être mis en balance avec les effets secondaires de cette modalité thérapeutique. L'importance relative de l'un par rapport à l'autre pourrait varier avec l'âge. Avant l'âge de 70 ans, les bénéfices sont identiques aux effets secondaires si bien que

l'adjonction de radiothérapie ne modifie pas le profil des courbes de survie. Après l'âge de 74 ans, ce rapport « toxicité-bénéfices » augmente avec, en conséquence, une survie moins bonne au sein des patients ayant reçu ce traitement de consolidation. Le nombre de patients de cette classe d'âge est cependant trop faible pour que nous puissions cerner la cause exacte de cet excès de décès parmi les malades irradiés.

7.5. L'effet du stade, de la masse tumorale et du phénotype.

Les patients porteurs d'un lymphome au stade II d'Ann Arbor présentent des taux de réponse, mais aussi de survie, inférieurs à ceux porteurs d'un stade I. Cette observation est en accord avec celle de Miller et al. et avec l'index pronostique international adapté au stade⁸⁸. Ce dernier index semble dès lors plus adapté que l'Index Pronostique International lors du traitement des patients porteurs d'un lymphome localisé.

Les patients porteurs d'une masse tumorale d'un diamètre égal ou supérieur à 10 centimètres ou «Bulky» évoluent défavorablement au sein du présent protocole. Ces différences ne sont pas significatives lors de l'analyse multivariée. Le nombre de tels patients inclus est cependant fort faible (seulement 49 patients). En conséquence, la puissance de l'étude pour ces patients n'est que de 20%. La notion selon laquelle les patients porteurs d'une grosse masse tumorale évoluent mieux grâce à un traitement radiothérapeutique complémentaire [⁹⁸] ne peut dès lors être confirmée par notre étude.

Selon Miller [⁸⁸], les patients porteurs d'une maladie de stade «II bulky» doivent être considérés comme atteints d'un stade avancé, comme les patients de stades III et IV. Ici aussi, nos résultats sont en accord avec cette donnée de la littérature. En analyse multivariée cependant, les différences tant en survie sans événement que globale ne sont pas significatives et doivent être validées au sein de cohortes plus nombreuses.

Enfin, nous notons une évolution péjorative des patients porteurs d'un lymphome de phénotype T par rapport à ceux atteints d'un lymphome B. Lors de l'analyse univariée, l'agressivité plus importante de ces premiers se répercute sur les survies sans événement et globale chez ces patients porteurs d'une maladie estimée pourtant de meilleur pronostic car localisée. Ces différences restent significatives lors de l'analyse multivariée. Ainsi, le phénotype T garde un caractère péjoratif, même dans les formes localisées. Ces lymphomes représentent un réel problème thérapeutique, leur diversité et leur rareté rendant leur prise en charge difficile. Par ailleurs, nous disposons de peu d'études randomisées nous permettant de dégager une ligne de conduite claire. Les résultats du traitement de ce type particulier de lymphome restent donc frustrants d'autant que l'âge des patients restreint les possibilités thérapeutiques. L'apport de la génétique nous permettra sans doute de mieux comprendre la pathogénie de ces maladies et d'appliquer des traitements ciblés plus efficaces⁹⁹⁻¹⁰¹.

7.6. L'apport du rituximab.

En tenant compte des différences entre les populations incluses au sein des différents essais, la comparaison de nos résultats avec ceux des études antérieures met en lumière la similitude des taux de survie globale à 5 ans, de l'ordre de 72%. Afin d'améliorer ces résultats, il est indispensable d'associer le rituximab à la chimiothérapie de type CHOP21.

A ce jour, 4 études randomisées évaluent l'apport du rituximab lors du traitement des patients porteurs d'un lymphome B diffus à grandes cellules.

La première à être publiée, le **LNH 98-5**, est conduite par le GELA et compare l'effet thérapeutique obtenu après 8 cures de CHOP21 à celui offert par l'association de rituximab à ce précédent traitement [64,65]. Les patients inclus dans cet essai, âgés de 60 à 80 ans sont porteurs d'un lymphome B diffus à grandes cellules, ont un indice de performance de 0 à 2 et sont en stade II, III ou IV. 20% sont porteurs d'une maladie localisée (stade II exclusivement). Le pourcentage de Bulky est de 30% dans les deux bras. Tant les taux de rémission complète que de survies sans événement et globale à cinq ans sont significativement supérieurs pour les patients traités par rituximab (tableau 16). Lors de l'analyse des taux de survie en tenant compte du nombre de facteurs défavorables selon l'IPI (0-1 facteur versus 2-3 facteurs), l'avantage en survies sans progression et sans événement se confirme pour les deux sous-groupes. L'avantage en survie globale quant à lui n'est pas significatif chez les patients porteurs d'un IPI de plus de 1.

Tableau 16 : Comparaison des taux de rémission complète et de survie au sein du LNH 98-5 [65].

	RC (%)	EFS à 5 ans (%)	PFS à 5 ans (%)	OS à 5 ans (%)
	P=0.005	P=0.0002	P<0.0001	P=0.0073
8 CHOP21	63	29	30	45
8 R-CHOP 21	75	47	54	58

En 1994, l'ECOG évalue le bénéfice de l'adjonction du rituximab au CHOP21 chez des patients porteurs d'un lymphome B diffus à grandes cellules [102]. Les patients sont âgés de 60 à 90 ans, porteurs d'une maladie de stade I à IV et présentent un indice de performance de 0 à 3. Le nombre de cures de chimiothérapie varie de 4 à 8, 50% des patients inclus bénéficiant de 6 cures. Le nombre d'injections de rituximab varie de 4 à 5 selon le nombre de cures de CHOP21 et le schéma d'administration de cet anticorps diffère légèrement par rapport à celui utilisé dans le **LNH 98-5**. Après ce traitement d'induction, une deuxième randomisation est réalisée au sein des patients répondeurs. Ceux-ci bénéficient, selon le bras, d'un traitement de maintenance de 2 ans par rituximab ou d'un simple suivi sans

traitement complémentaire. Les résultats de cette étude, dont le suivi médian de 3.5 ans est plus court que celui du **LNH 98-5**, sont les suivants :

- avantage en survie sans rechute des patients ayant bénéficié d'un traitement par rituximab lors de l'induction (survie sans rechute à 3 ans: 53% versus 46%, $p=0.04$) sans avantage en survie globale ($p=0.18$).
- avantage en survie sans rechute des patients ayant bénéficié d'un traitement de maintenance par rituximab que le traitement d'induction ait compris du rituximab ou non ($p=0.009$). En survie globale, pas de différence significative ($p=0.85$)
- après exclusion des patients ayant bénéficié de rituximab lors de la maintenance, un avantage tant en survie sans rechute que globale pour les patients ayant reçu un traitement combiné lors de l'induction (survie sans rechute à 3 ans: 52% versus 39%, $p=0.003$; survie globale à 3 ans: 67% versus 58%, $p=0.05$).
- lors de l'administration de rituximab en maintenance, prolongation significative de la survie sans rechute des seuls patients n'ayant pas été exposés à cet anticorps lors du traitement d'induction ($p=0.0004$).
- au sein des patients ayant reçu du rituximab lors de l'induction, pas de modification significative de la survie globale ($p=0.48$) après maintenance à base de cet anticorps. Même conclusion pour les patients n'ayant pas reçu de rituximab en induction ($p=0.27$). Ces résultats sont en accord avec ceux du GELA.
- les survies sans rechute à deux ans (77%, 79%, 74% et 45% après R-CHOP21, R-CHOP21+MR, CHOP21+MR et CHOP21 respectivement) laissent suspecter un effet «additif» plutôt que «synergique» de la chimiothérapie et de l'immunothérapie. Cependant, le suivi médian observé après la deuxième randomisation est trop court pour que des conclusions définitives puissent être tirées.

Les différences observées entre les populations incluses, le nombre de cures de chimiothérapie, le nombre et la fréquence d'administrations du rituximab rendent difficile la comparaison de cette étude avec celle du GELA.

L'étude RECOVER 60 [⁶⁷], comme nous l'avons écrit dans l'introduction, est réservée aux patients de 60 à 80 ans porteurs d'un lymphome B diffus à grandes cellules de tous stades et de tous risques selon l'IPI. Au sein de ce protocole, sont comparés d'une part, les survies sans rechute de patients ayant reçu 6 ou 8 cures de CHOP14 et d'autre part, l'apport du

rituximab à ces deux schémas thérapeutiques. Huit injections de rituximab sont réalisées à raison d'une tous les 14 jours. Cet essai confirme l'avantage en survie sans événement des patients bénéficiant du rituximab ($p < 0.001$). Sous réserve d'un plus long suivi médian, la survie sans rechute n'est pas significativement supérieure dans le schéma comportant 8 cures que dans le schéma n'en comportant que 6. En outre, l'adjonction de rituximab permet d'égaliser les résultats de ces deux schémas thérapeutiques (6 versus 8 cures). Ce protocole n'investigue pas la supériorité du R-CHOP14 par rapport au R-CHOP21. Cependant, la comparaison des taux de survie globale observés au sein de ce protocole avec ceux du **LNH 98-5** semble montrer un avantage en survie du R-CHOP14 tant pour la population globale que pour les patients porteurs d'un IPI supérieur à 2.

L'étude MINT (**M**abthera **I**nternational **T**rial) [69], réservée aux patients de moins de 60 ans évalue l'apport du rituximab lors du traitement de lymphomes B diffus à grandes cellules. 824 patients bénéficient soit de 6 cures de chimiothérapie de type «CHOP-like» soit de 6 cures de R-CHOP-like, le rituximab étant administré en même temps que la chimiothérapie. Dans cet essai, près de 75% des patients ont une maladie localisée et tous ont un aalPI inférieur à 2. 50% des malades sont porteurs d'un Bulky dont la définition varie au sein de la population incluse. Ces derniers patients et ceux porteurs d'une localisation extra-ganglionnaire bénéficient d'une radiothérapie complémentaire. Les résultats de cette étude sont les suivants :

- Avec un suivi médian de près de trois ans, les taux de survies sans événement, sans progression et globale sont significativement supérieurs pour les patients ayant été traités par rituximab (tableau 17); en analyse multivariée, confirmation de ces résultats avec, en outre, un impact défavorable de la présence d'un Bulky ou d'au moins un facteur pronostique péjoratif selon l'IPI.

Tableau 17 : Comparaison des taux de rémission complète et de survie au sein du MINT[69].

	N	RC (%)	EFS à 3 ans (%)	PFS à 3 ans (%)	OS à 3 ans (%)
		P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0001
6 R-CHOP-like	410	86	79	85	93
6 CHOP-like	413	68	59	68	84

- Après division de la population en 2 sous-groupes de bon (IPI 0, pas de Bulky) et de mauvais pronostic (IPI 1, Bulky ou les deux), il apparaît, au sein de la population traitée par chimiothérapie seule ainsi qu'au sein de la population bénéficiant de l'association thérapeutique, une survie sans événement significativement supérieure pour les patients

porteurs d'IPI de 0 et ne présentant pas de Bulky. En survie globale par contre, cette différence n'apparaît que pour les patients ne bénéficiant pas de rituximab. Sous réserve d'un suivi médian plus prolongé, cette dernière molécule semble donc pouvoir amender l'effet négatif que représente la présence d'une grosse masse tumorale ou d'un facteur défavorable de l'IPI.

- Les associations R-CHOEP21 et R-CHOP21 s'avèrent supérieures, en survie sans événement aux schémas CHOEP21 et CHOP21 respectivement (survie sans événement à 3 ans : 79% et 81% versus 62% et 54%; $p=0.003$ et $p<0.0001$ respectivement). Alors que le schéma CHOEP21 a prouvé sa supériorité par rapport au CHOP21 [51], les associations R-CHOEP21 et R-CHOP21 offrent d'aussi bons résultats en terme de survie sans événement ($p=0.52$).

- Cette dernière observation reste d'actualité une fois les patients séparés en sous-groupes de bon et de moins bon pronostic (cf supra) et ce, tant en terme de survie sans événement qu'en terme de survie globale.

Comme le supposait Miller lors de sa séance éducationnelle de la Société Américaine d'Hématologie en décembre 2004, les patients porteurs d'un lymphome localisé tirent également profit de l'association du rituximab à la chimiothérapie [103].

Sous réserve d'un plus long suivi, les conclusions suivantes peuvent être tirées quant à l'apport du rituximab.

- L'association R-CHOP est supérieure au schéma classique CHOP, tant en survie sans événement que globale, que l'on considère les patients porteurs d'une maladie localisée ou avancée.

- Une fois couplé au rituximab, la supériorité de schémas plus complexes que le CHOP (le CHOEP par exemple) s'amende, laissant supposer, dans les années à venir, un rôle moins important de ces chimiothérapies plus toxiques.

- La séparation des patients porteurs d'une maladie localisée en différents groupes pronostiques tend à perdre de son utilité, le rituximab permettant d'uniformiser les taux de survie des patients porteurs d'un nombre de facteurs pronostiques différents [104].

- L'utilisation du rituximab permet de diminuer le nombre de cures de chimiothérapie tout en offrant des résultats similaires.

Enfin, certaines questions restent, à ce jour, sans réponse.

- Une fois associés au rituximab, les autres schémas «intensifs», comme l'ACVBP par exemple, resteront-ils supérieurs au R-CHOP ? Cette question est investiguée dans le protocole LNH03-2B.

- L'avantage du CHOP14 par rapport au CHOP21 persistera-t-il une fois cette polychimiothérapie couplée au rituximab? Le LNH03-6B devrait pouvoir donner réponse à cette question.

7.7. L'immuno-radiothérapie.

Le rituximab, combiné à un agent radiothérapeutique présente l'avantage d'associer l'effet de la radiothérapie à l'action « ciblée » de l'immunothérapie. Le ^{90}Y ibritumomab (ZEVALIN®) et le ^{131}I tositumomab (BEXXAR®) ont prouvé leur efficacité dans le traitement des LNH folliculaires en rechute [105,106]. Il existe cependant peu de données quant à la place de ces molécules dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules. En 2004, lors du congrès annuel de la Société Américaine d'Hématologie, Morschauser et al. relatent l'efficacité du ^{90}Y ibritumomab chez les seuls patients, porteurs d'un tel lymphome en rechute, n'ayant pas été traités par rituximab lors des traitements antérieurs [107]. Plusieurs essais mono- et multicentriques sont en cours afin de déterminer le rôle du ZEVALIN® lors du traitement de première ligne, soit en induction, soit en consolidation.

7.8. La thérapie cellulaire.

La place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement myéloablateur lors du traitement de première ligne reste sujette à discussion [52,59,108-117]. Son indication est par contre reconnue lors du traitement de deuxième ligne chez les patients de moins de 60 ans [92-96,118].

Les patients plus âgés ne peuvent bénéficier de tels traitements myéloablateurs.

Les greffes allogéniques non myéloablatives peuvent être proposées aux patients de moins de 70 ans. Cependant, la place de ce type de traitement n'est pas encore codifiée et il semble que son bénéfice nécessite la réalisation préalable d'une autogreffe [119].

DISCUSSION GENERALE **ET CONCLUSIONS**

Les lymphomes constituent, de loin, la première pathologie hématologique maligne.

Des avancées importantes ont été obtenues dans l'identification de caractéristiques dotées d'une valeur pronostique. Dans cet ordre d'idée, nous avons tenté de préciser la valeur du CA125 en tant que facteur pronostique défavorable. Nous avons montré que le CA125 était corrélé à plusieurs facteurs associés à une maladie agressive comme la présence d'épanchements, un IPI élevé ou une infiltration médullaire. Le CA125 n'améliore cependant pas la performance des facteurs pronostiques actuels lors de la prise en charge des patients porteurs d'un lymphome non-Hodgkinien ou d'une maladie de Hodgkin.

Dans la seconde partie, nous avons montré, au sein d'une population de plus de 60 ans, qu'une courte chimiothérapie, faite de quatre cures de CHOP21 suivie de radiothérapie, ne s'avère pas supérieure à une chimiothérapie identique non suivie de consolidation. La radiothérapie n'améliore ni le taux de rémission complète, ni la survie sans événement, ni la survie globale.

Tenant également compte des résultats du protocole LNH 93-1 prouvant, chez les patients jeunes, la supériorité du traitement chimiothérapeutique intensif par rapport au traitement combiné [21], nous pensons que la radiothérapie doit être abandonnée dans le traitement de première ligne des LNH agressifs localisés. Cette attitude présente l'avantage d'éviter les effets secondaires tardifs de la radiothérapie, notamment au niveau ORL, région anatomique fréquemment envahie par la maladie.

Afin d'améliorer le taux de survie à 5 ans de 72% que nous observons dans le LNH 93-4, il est raisonnable de proposer à ces patients de plus de 60 ans, porteurs d'un lymphome agressif localisé, une thérapeutique comportant 6 à 8 cures de CHOP associé au rituximab. Cette recommandation découle des résultats du LNH 98-5, au sein duquel, les patients en stade II et présentant un faible risque selon l'IPI jouissent d'une survie à 5 ans de plus de 80% après un traitement fait de huit cures de R-CHOP21. Une alternative thérapeutique pour cette classe de malades pourrait être l'association d'une courte immuno-chimiothérapie suivie d'une immuno-radiothérapie adjuvante.

L'amélioration future des résultats nécessitera, au vu du faible nombre d'événements au sein de cette population de bon pronostic, l'inclusion d'un plus grand nombre de patients. Cela ne sera possible que par l'association de plusieurs groupes coopérateurs internationaux. Cette collaboration ne sera réalisable qu'après l'établissement d'un langage commun en terme d'histologie et d'une homogénéisation de la stadification, des traitements

et de leurs schémas d'administration, des critères de réponse ainsi que du délais de réévaluation du statut de la maladie après traitement.

REFERENCES

- (1) Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997;80:1273-1283.
- (2) Connors JM, O'Reilly SE. Treatment considerations in the elderly patient with lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997;11:949-961.
- (3) Maartense E, Kluin-Nelemans HC, Noordijk EM. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A review with emphasis on elderly patients, geriatric assessment, and future perspectives. *Ann Hematol*. 2003;82:661-670.
- (4) Bai LY, Yang MH, Chiou TJ et al. Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients: experience at Taipei Veterans General Hospital. *Cancer*. 2003;98:1188-1195.
- (5) Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M et al. CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:27-34.
- (6) Greil R. Prognosis and management strategies of lymphatic neoplasias in the elderly. I. Aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Oncology*. 1998;55:189-217.
- (7) Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res*. 1992;52:5432s-5440s.
- (8) Repetto L, Balducci L. A case for geriatric oncology. *Lancet Oncol*. 2002;3:289-297.
- (9) Bastion Y, Blay JY, Divine M et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival--a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol*. 1997;15:2945-2953.
- (10) Peters FP, Ten Haaf MA, Schouten HC. Intermediate and high grade non Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Leuk Lymphoma*. 1999;33:243-252.
- (11) Westin EH, Longo DL. Lymphoma and myeloma in older patients. *Semin Oncol*. 2004;31:198-205.
- (12) Picozzi VJ, Pohlman BL, Morrison VA et al. Patterns of chemotherapy administration in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15:1296-1306.
- (13) Fisher RI. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: biology, staging, and treatment. *Semin Oncol*. 2003;30:3-9.
- (14) Lichtman SM. Lymphoma in the older patient. *Semin Oncol*. 1995;22:25-28.
- (15) Balducci L, Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2004;100:6-11.
- (16) Kouroukis CT, Meyer RM. Treatment strategies in elderly patients with aggressive histology lymphoma. *Ann Hematol*. 2001;80 Suppl 3:B86-B88.

- (17) Zagonel V, Monfardini S, Tirelli U, Carbone A, Pinto A. Management of hematologic malignancies in the elderly: 15-year experience at the Aviano Cancer Center, Italy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;39:289-305.
- (18) Tirelli U, Zagonel V, Errante D et al. A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:228-236.
- (19) Coiffier B. Treatment paradigms in aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3 Suppl 1:S12-S18.
- (20) Maartense E, Kluin-Nelemans HC, le Cessie S et al. Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. *Cancer*. 2000;89:2667-2676.
- (21) Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352:1197-1205.
- (22) Sonneveld P, de Ridder M, van der LH et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1995;13:2530-2539.
- (23) Bordonaro R, Fratino L, Serraino D. Treatment of non-Hodgkin's lymphomas in elderly patients. *Clin Lymphoma*. 2004;5:37-44.
- (24) Lehnert M. Multidrug resistance in human cancer. *J Neurooncol*. 1994;22:239-243.
- (25) Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2002;29:18-22.
- (26) O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S et al. In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma: results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1993;11:2250-2257.
- (27) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205.
- (28) Solal-Celigny P, Brousse N, Ferme C et al. LYMPHOMES : Lymphomes non hodgkiniens - Maladie de Hodgkin. Troisième édition ed. Frison-Roche; 1997.
- (29) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.
- (30) Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974;34:suppl-503.
- (31) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:3-10.

- (32) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89:3909-3918.
- (33) Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of lymphomas: a work in progress. *Ann Oncol*. 1998;9 Suppl 5:S25-S30.
- (34) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-3849.
- (35) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2001.
- (36) Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1937-1947.
- (37) Tilly H, Mounier N, Lederlin P et al. Randomized comparison of ACVBP and m-BACOD in the treatment of patients with low-risk aggressive lymphoma: the LNH87-1 study. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2000;18:1309-1315.
- (38) Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1979;43:1245-1254.
- (39) Shenkier TN, Voss N, Fairey R et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol*. 2002;20:197-204.
- (40) Longo DL, Glatstein E, Duffey PL et al. Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol*. 1989;7:1295-1302.
- (41) Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ. Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer*. 1980;46:2356-2359.
- (42) Jones SE, Miller TP, Connors JM. Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1989;7:1186-1191.
- (43) Parlier Y, Gorin NC, Najman A, Stachowiak J, Duhamel G. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and the contribution of adriamycin in the treatment of adult non-Hodgkin's lymphomas a report of 131 cases. *Cancer*. 1982;50:401-409.
- (44) DeVita VT, Jr., Canellos GP, Chabner B et al. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet*. 1975;1:248-250.
- (45) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328:1002-1006.

- (46) Gordon LI, Harrington D, Andersen J et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1992;327:1342-1349.
- (47) Coiffier B, Bryon PA, Ffrench M et al. Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas: updated results of LNH-80 protocol and prognostic factors affecting response and survival. *Blood*. 1987;70:1394-1399.
- (48) Coiffier B, Bryon PA, Berger F et al. Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (protocol LNH-80). *J Clin Oncol*. 1986;4:147-153.
- (49) 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*. 1989;7:1018-1026.
- (50) Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104:634-641.
- (51) Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104:626-633.
- (52) 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'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15:1131-1137.
- (53) Bosly A, Lepage E, Coiffier B et al. Outcome is not improved by the use of alternating chemotherapy in elderly patients with aggressive lymphoma. *Hematol J*. 2001;2:279-285.
- (54) Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22:3032-3038.
- (55) 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;339:21-26.
- (56) Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110:29-36.
- (57) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329:987-994.
- (58) Morel P, Munck B, Coiffier B et al. A new high dose CHOP regimen followed by an intensive consolidation in patients (pts) aged ≤ 60 years with aggressive lymphoma (NHL) presenting with only one adverse prognostic factor of the international prognostic index (IPI). An interim analysis of the LNH93-2 protocol on 433 pts. [abstract]. *Blood*. 2007;90:587a.

- (59) Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:2472-2479.
- (60) 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;102:4284-4289.
- (61) Morel P, Mounier N, Briere J, and Hermine O. Autologous stem cell transplantation (ASCT) as consolidation chemotherapy (CT) for patients (PTS) with low-intermediate (LI) risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and overexpression of BCL2 protein. Results of the GELA trial LNH98-B2 [abstract]. *ESMO*. 2005.
- (62) Dumontet C, Neilan B, Espinouse DLMF, Bouafia F. Short intensive treatment with high-dose chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with 2 or 3 poor prognostic factors. *ASCO*. 1997;16.
- (63) Haioun C, Mounier N, Emile JF, Feugier P, and Coiffier B. Rituximab vs Observation after High-Dose Consolidative First-Line Chemotherapy (HDC) with Autologous Stem Cell Transplantation in Poor Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma [abstract]. *Blood*. 2005;106:200a.
- (64) Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-242.
- (65) Feugier P, van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-4126.
- (66) Coiffier B, Feugier P, Mounier N et al. Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. [abstract]. *JCO*. 2007;25:185.
- (67) Pfreundschuh M, Kloess M, Schmits R, and Zeynalova S. Six, Not Eight Cycles of Bi-Weekly CHOP with Rituximab (R-CHOP-14) Is the Preferred Treatment for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLCL) : Results of the RICOVER-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). [abstract]. *Blood*. 2005.
- (68) Pfreundschuh M, Trumper L, Gill D, and Osterborg A. First Analysis of the Completed Mabthera International (Mint) Trial in Young Patients with Low-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) : Addition of Rituximab to a CHOP-Like Regimen Significantly Improves Outcome of All Patients with the Identification of a Very Favorable Subgroup with IPI=0 and No Bulky Disease. [abstract]. *Blood*. 2004.
- (69) 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;7:379-391.
- (70) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586.

- (71) Zacharos ID, Efstathiou SP, Petreli E et al. The prognostic significance of CA 125 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2002;69:221-226.
- (72) Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C et al. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer.* 1998;82:576-582.
- (73) Bairey O, Blickstein D, Stark P et al. Serum CA 125 as a prognostic factor in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:1733-1738.
- (74) Vlasveld LT, Ermens AAM, Sonnenberg AA, and Pauwels P. Elevated serum Ca-125 concentrations due to expression by a diffuse large B-cell lymphoma [abstract]. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:545-548.
- (75) Benboubker L, Valat C, Linassier C et al. A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels. *Ann Oncol.* 2000;11:1485-1491.
- (76) Ravoet C, Dargent JL, Le Moine F, Feremans W. CA-125 in primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis. *J Clin Oncol.* 1995;13:530-531.
- (77) Dilek I, Ayakta H, Demir C, Meral C, Ozturk M. CA 125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies. *Clin Lab Haematol.* 2005;27:51-55.
- (78) Zidan J, Hussein O, Basher W, Zohar S. Serum CA125: a tumor marker for monitoring response to treatment and follow-up in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist.* 2004;9:417-421.
- (79) Fehm T, Beck E, Valerius T, Gramatzki M, Jager W. CA 125 elevations in patients with malignant lymphomas. *Tumour Biol.* 1998;19:283-289.
- (80) Schnitzer B. Classification of lymphomas. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1978;9:123-178.
- (81) Cox DR. Regression model and lifetables. *J R Stat Soc.* 1972;34:187-220.
- (82) Pabst T, Ludwig C. CA-125: a tumor marker in non-Hodgkin's lymphomas? *J Clin Oncol.* 1995;13:1827-1828.
- (83) Morra E. The biological markers of non-Hodgkin's lymphomas: their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. *Int J Biol Markers.* 1999;14:149-153.
- (84) Kutluk T, Varan A, Erbas B, Buyukpamukcu M. Serum CA 125 levels in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16:311-319.
- (85) Watanabe M, Kanda T, Takatama M et al. An autopsy case of malignant lymphoma with a high serum CA 125 level occurring only in the brain and pericardium. *J Med.* 1996;27:221-227.
- (86) Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258-1265.
- (87) Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005;106:1376-1381.

- (88) Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:2982-2984.
- (89) Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 1998;92:76-82.
- (90) Miller TP, LeBlanc M, Spier CM, Chase E, and Fisher RI. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas : update of the Southwest Oncology Group [abstract]. *Blood.* 2001;98.
- (91) Armitage JO, Carbone PP, Connors JM et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2003;21:897-906.
- (92) Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2001;19:406-413.
- (93) 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;333:1540-1545.
- (94) Salar A, Martino R, Perea G et al. High-dose infusional ifosfamide, etoposide plus methylprednisolone followed by dexamethasone, high-dose ara-C and cisplatin and autologous stem cell transplantation for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2002;87:1028-1035.
- (95) Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Ann Oncol.* 2004;15:1504-1509.
- (96) Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004;103:3684-3688.
- (97) 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;25:3958-3964.
- (98) Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood.* 1999;94:3289-3293.
- (99) Zucca E, Zinzani PL. Understanding the group of peripheral T-cell lymphomas, unspecified. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:23-30.
- (100) Reimer P, Rudiger T, Wilhelm M. The role of high-dose therapy in peripheral T-cell lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;6:373-379.
- (101) Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107:1255-1264.

- (102) Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:3121-3127.
- (103) Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;221-236.
- (104) 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;109:1857-1861.
- (105) Pohlman B, Sweetenham J, Macklis RM. Review of clinical radioimmunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:445-461.
- (106) Weigert O, Illidge T, Hiddemann W, Dreyling M. Recommendations for the use of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. *Cancer*. 2006;107:686-695.
- (107) Morschauer F, Huglo D, Martinelli G, and Paganelli G. Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Not Appropriate for Autologous Stem Cell Transplantation : Results of an Open-Label Phase II Trial. [abstract]. *Blood*. 2004.
- (108) Kaiser U, Uebelacker I, Abel U et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4413-4419.
- (109) 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;350:1287-1295.
- (110) Gianni AM, Bregni M, Siena S et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1997;336:1290-1297.
- (111) Mounier N, Haioun C, Cole BF et al. Quality of life-adjusted survival analysis of high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for patients with aggressive lymphoma in first complete remission. Groupe d'Etude les Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2000;95:3687-3692.
- (112) Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:1255-1262.
- (113) Vitolo U, Liberati AM, Cabras MG et al. High dose sequential chemotherapy with autologous transplantation versus dose-dense chemotherapy MegaCEOP as first line treatment in poor-prognosis diffuse large cell lymphoma: an "Intergruppo Italiano Linfomi" randomized trial. *Haematologica*. 2005;90:793-801.
- (114) Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;332:1045-1051.

- (115) Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL et al. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. *J Clin Oncol.* 1996;14:534-542.
- (116) Santini G, Salvagno L, Leoni P et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:2796-2802.
- (117) Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:22-30.
- (118) Jermann M, Jost LM, Taverna C et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol.* 2004;15:511-516.
- (119) Peggs KS, Mackinnon S, Linch DC. The role of allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2005;128:153-168.

ANNEXES

ANNEXE I : TABLEAUX ET FIGURES.

Tableau AI.1 : Facteurs pronostiques péjoratifs selon l'IPI

Age > 60 ans

Localisations extra-ganglionnaires > 1

LDH > norme

Indice de performance \geq 2

Stade d'Ann Arbor >II

Tableau AI.2 : Echelle IADL simplifiée utilisée dans le protocole 03-7B.

Aptitude à utiliser le téléphone	Autonomie (1) Aide partielle (0,5) Ne fait pas (0) N'a jamais fait (0)	
Les courses (minimum 3 achats)	Autonomie (1) Aide partielle (0,5) Ne fait pas (0) N'a jamais fait (0)	
Responsabilité à l'égard de son traitement	Prépare et gère ses médicaments (1) Prend ses médicaments s'ils sont préparés (0,5) Ne prend pas ses médicaments et ne les prépare pas (0)	
Aptitude à manipuler l'argent	Autonomie – Gère ses finances (1) Besoin d'aide pour certaines opérations (0,5) Ne fait pas (0) N'a jamais fait (0)	
Score autonomie	<i>(Ne pas compter les actions jamais faites)</i>	

Tableau AI.3 : La classification de travail à usage clinique (1981).

Lymphomes de faible malignité

- A. Lymphome lymphocytaire
- B. Lymphome folliculaire centrocytaire
- C. Lymphome folliculaire centrocytaire-centroblastique

Lymphomes de malignité intermédiaire

- D. Lymphome folliculaire à grandes cellules
- E. Lymphome diffus à petites cellules
- F. Lymphome diffus mixte
- G. Lymphome diffus à grandes cellules

Lymphomes de malignité élevée

- H. Lymphome immunoblastique
- I. Lymphome lymphoblastique
- J. Lymphome de Burkitt

Divers

- Composite
- Mycosis fungoïde
- Histiocytaire
- Plasmocytome extramédullaire
- Inclassifiable (indéterminé)
- Autres

Tableau AI.4. : La Classification de Kiel actualisée (1988).

F. Lymphome diffus mixte

- F1: Centroblastique – centrocytique diffus
- F2: Lymphoplasmocytaire polymorphe
- F3: Lymphoépithélioïde de LENNERT
- F4: Des zones T
- F5: T de type LAI
- F6: T pléomorphe à prédominance de petites cellules
- F7 : T pléomorphe à cellules de moyennes et grandes tailles
- F8 : Autres

G. Lymphome diffus à grandes cellules

- G1 : Centroblastique diffus centrocytoïde
- G2 : Centroblastique diffus monomorphe
- G3 : Centroblastique diffus polymorphe
- G4 : Centroblastique diffus multilobé
- G5 : T pléomorphe à cellules de moyennes et grandes tailles
- G6 : Autres

H. Grandes cellules immunoblastiques

- H1 : Immunoblastique B
- H2 : Immunoblastique T
- H3 : Autres

I. Lymphoblastiques

- I1 : Lymphoblastique B
- I2: Lymphoblastique T
- I3 : Autres

J. Burkitt

M. Histiocytiques

- M1 : Grandes cellules anaplastiques B
- M2 : Grandes cellules anaplastiques T
- M3 : autres

O. Haute malignité non classable pour des raisons techniques

P. Haute malignité non classable dans cette classification

Tableau AI.5 : La Classification de l'OMS (2001).

Lymphomes à cellules B
Lymphomes dérivés des précurseurs des cellules B
Leucémie lymphoblastique aiguë B / Lymphome lymphoblastique B
Lymphomes dérivés des cellules B matures (périphériques)
Leucémie lymphoïde chronique B / Lymphome lymphocytaire à petites cellules
Leucémie pro-lymphocytaire B
Lymphome lympho-plasmocytaire
Lymphome splénique B de la zone marginale
Leucémie à tricholeucocytes
Myélome à plasmocytes
Plasmocytome osseux isolé
Plasmocytome extra-osseux
Lymphome B de la zone marginale de type MALT, extra-ganglionnaire
Lymphome B de la zone marginale ganglionnaire
Lymphome folliculaire
Lymphome du manteau
Lymphome B diffus à grandes cellules
Lymphome B diffus à grandes cellules primitif du médiastin
Lymphome primitif des épanchements
Lymphome de Burkitt / Leucémie de Burkitt
Lymphoproliférations des cellules B de malignité incertaine
Granulomatose lymphomatoïde
Lymphoprolifération polymorphe post-transplantation
Lymphomes à cellules T et NK
Lymphomes dérivés des précurseurs des cellules T
Lymphome lymphoblastique T / leucémie lymphoblastique aiguë T
Lymphomes dérivés des cellules T matures (périphériques)
Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie lymphocytaire T à grandes cellules
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome / leucémie T de l'Adulte
Lymphome T / NK, extra-ganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T hépato-splénique
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Mycosis fungoïde
Syndrome de Sezary
Lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primaire
Lymphome T périphérique, sans autre précision
Lymphome T angio-immunoblastique
Lymphome anaplasique à grandes cellules
Lymphoproliférations des cellules T de malignité incertaine
Papulose lymphomatoïde
Lymphome de Hodgkin (maladie de Hodgkin)
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire (grades 1 et 2)
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome de Hodgkin classique avec déplétion lymphocytaire

Tableau AI.6 : Définition des stades selon la stadification d'Ann Arbor.

Stade I	-Atteinte ganglionnaire limitée à un territoire anatomique. -Atteinte extra-nodale unique.
Stade II	-Atteinte de deux territoires ganglionnaires ou plus, situés du même côté du diaphragme. -Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire associé à une ou plusieurs localisations extra-nodales de contiguïté, accessibles à un champ d'irradiation délivrant une dose curative. -Atteinte extra-nodale unique associée à une ou plusieurs localisations ganglionnaires de contiguïté accessibles à un champ d'irradiation délivrant une dose curative.
Stade III	-Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme avec ou sans atteinte splénique.
Stade IV	-Atteinte extra-nodale avec atteinte ganglionnaire non contiguë. -Deux atteintes extra-nodales, au moins, non contiguës. -Toute association d'atteinte(s) ganglionnaire(s) et extra-nodale(s) dont le volume interdit un champ d'irradiation à dose curative.

Tableau AI.7 : Echelle d'activité de l'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 AI.8 : Champs de radiothérapie.

Tête et cou.

●**Oropharynx, cavité buccale, cavum.**

-anneau de Waldeyer et premiers relais ganglionnaires cervicaux supérieurs ± spinaux. Si atteinte ganglionnaire cervicale initiale, inclure l'aire sus-claviculaire homo-latérale.

●**Sinus de la face.**

-selon imagerie initiale, en incluant uniquement la lésion « primitive » ;

●**Thyroïde.**

-loge thyroïdienne et territoires ganglionnaires cervicaux moyens et sus-claviculaires bilatéraux.

●**Glandes salivaires.**

-selon description initiale et territoires ganglionnaires satellites proximaux.

Thorax.

-Si possible, inclure le volume tumoral initial défini par l'imagerie et cliniquement : une irradiation médiastinale inclut en règle les aires sus-claviculaires internes.

-Sinon, meilleurs compromis en fonction du risque de toxicité: la dose de 20 Gy peut être délivrée dans le volume initial avant réduction.

Abdomen et pelvis.

●**Lymphome gastrique.**

-Loge gastrique en totalité, repérée par clichés radiologiques en décubitus (de face et de profil) après opacification.

-Aires ganglionnaires para-gastriques, coronaires stomachiques et du tronc coeliaque.

-Technique précise laissée au choix du radiothérapeute responsable.

●**Autres localisations abdomino-pelviennes.**

-Si possible, inclure le volume tumoral initial selon imagerie de départ.

-Sinon, meilleur compromis en fonction du risque de toxicité : une dose de 20 Gy peut être délivrée dans le volume tumoral initial avant réduction

Localisations périphériques.

●**Localisations ganglionnaires pures.**

-Inclure le volume tumoral initial, selon l'imagerie et la clinique, et les territoires ganglionnaires de contiguïté immédiate.

●**Lymphome cutané.**

-Inclure la lésion selon description initiale: nécessité de photos et, si possible, consultation de radiothérapie avant de débiter la chimiothérapie.

●**Lymphome mammaire.**

-Inclure le sein en totalité.

-N'inclure les aires ganglionnaires axillo sus-claviculaires qu'en cas d'atteinte, suspecte ou démontrée.

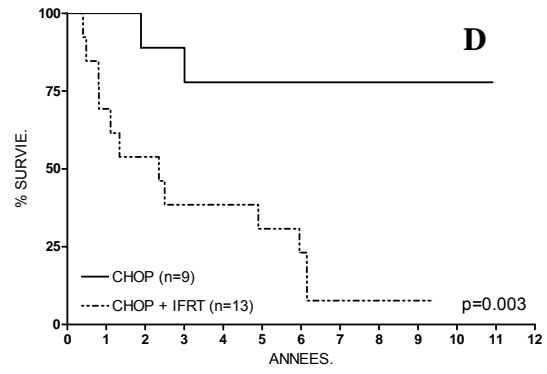
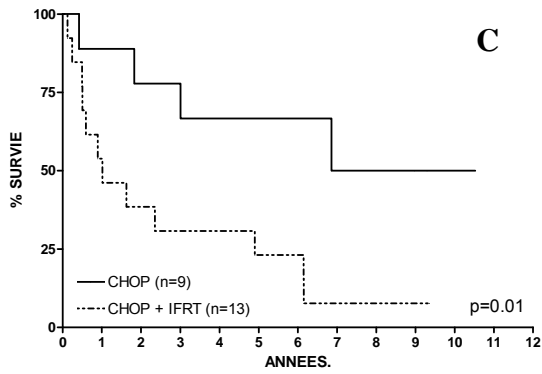


Figure 6.2.3.: Patients de stade II Bulky, (C)Survie sans événement et (D)Survie globale selon le traitement.

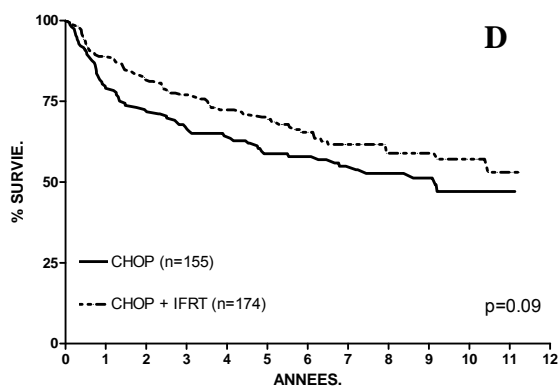


Figure 6.2.4.: (D)Patients de moins de 70 ans, survie sans événement en fonction du traitement.

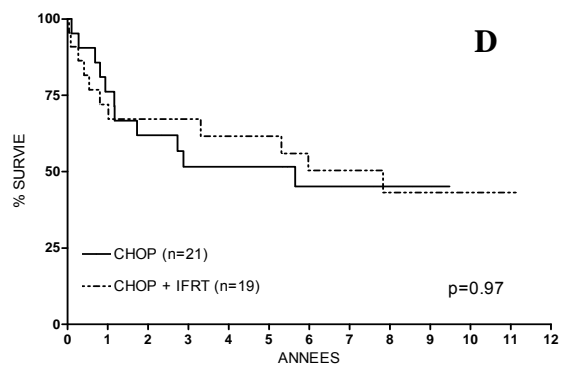
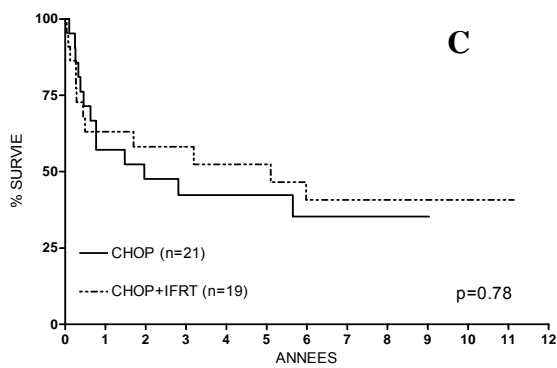


Figure 6.3.2.: Lymphomes T, (C)Survie sans événement et (D)Survie globale en fonction du traitement.

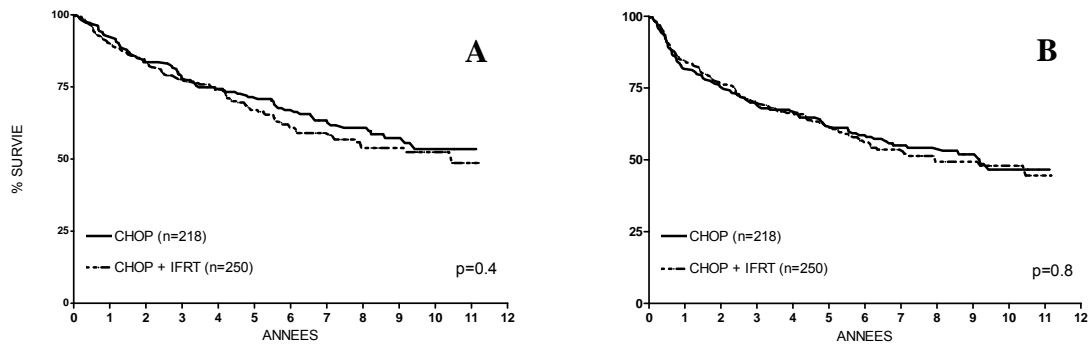


Figure 6.4.2.: Histologies éligibles, (A)Survie sans événement et (B)Survie globale.

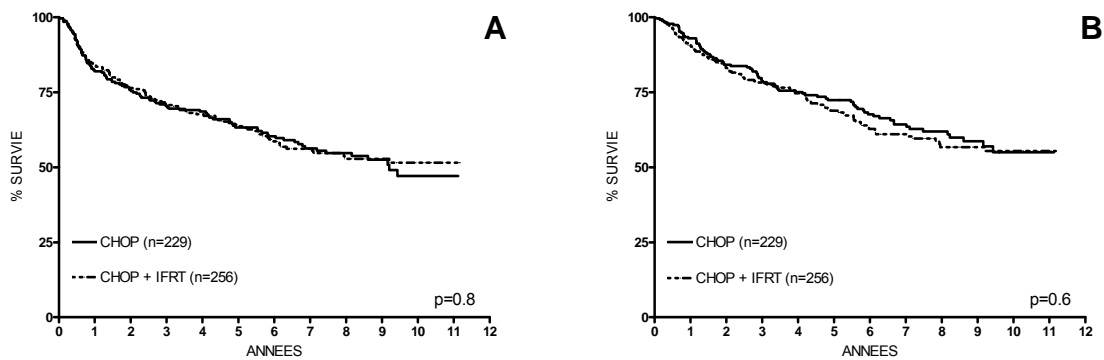


Figure 6.4.3.: Patients éligibles, (A)Survie sans événement et (B)Survie globale.

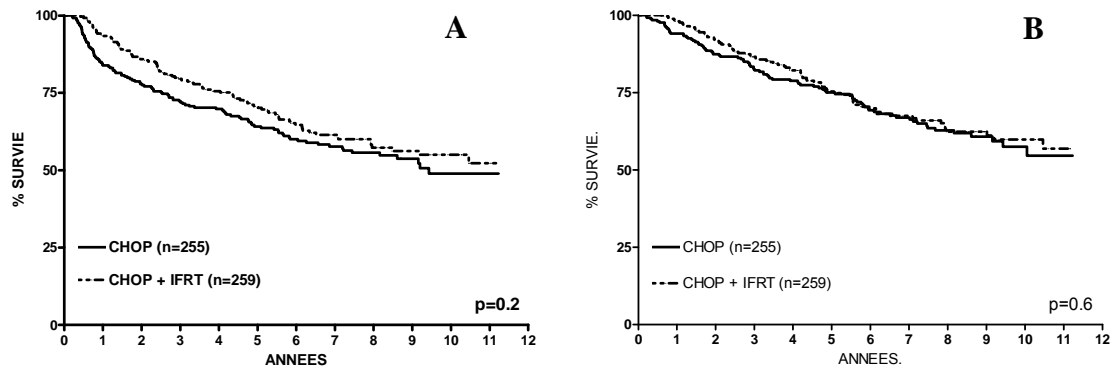


Figure 6.5.2.: Population «As treated», (A)Survie sans maladie et (B)Survie globale.

Tableau AI 9 : Comparaison des résultats du LNH 93-4 avec ceux d'autres groupes coopérateurs étudiant les lymphomes agressifs localisés.

Groupe coopérateur	SWOG	BCCA	ECOG	GELA
Type d'étude	Prospectif	Rétrospectif	Prospectif	Prospectif
•Auteur	MILLER et al.	SHENKIER et al.	HORNING et al.	BONNET et al.
•Année	NEJM 1998	JCO 2002	JCO 2004	JCO 2007
<u>Patients inclus dans l'analyse</u>	n=401	n=308	n=352	n=576
<u>Données démographiques</u>				
•Hommes (%)	ND	60	ND	51
•Age				
> 60 ans (%)	49	ND	ND	100
> 70 ans (%)	ND	32	ND	43
•Age median (variations)	59 ans (ND)	64 ans (15-87)	59 ans (19-84)	68 ans (60-84)
<u>Données cliniques, biologiques et histologiques.</u>				
•Stade				
I (%)	68	61	32	67
II (%)	32	39	68	33
•Performance status				
0-1 (%)	97	90	92	100
2-3 (%)	3	10	8	0
•LDH				
Normales (%)	79	81	ND	98
Elevées (%)	21	19	ND	2
•Atteinte extra-ganglionnaire				
1	37	66	47	58
•IPI adapté au stade				
0 (%)	-	24	ND	0
0-1 (%)	72	-	ND	98
1-2 (%)	-	66	ND	-
≥ 1	-	-	ND	0
2	21	-	ND	2
3 (%)	7	10	ND	0
3-4 (%)	-	-	ND	0
4 (%)	<1	-	ND	-
•Masse tumorale				
Bulky (%)	ND	0	31	9
•Histologies				
Histologies admises (Working Formulation)	D, E, F, G, H, J	F, G, H	E, F,G	F,G,H,M
Lymphome B diffus à grandes cellules (%)	(G+H) :75%	87	ND	80

Tableau AI 9 : Comparaison des résultats du LNH 93-4 avec ceux d'autres groupes coopérateurs étudiant les lymphomes agressifs localisés.

Groupe coopérateur	SWOG	BCCA	ECOG	GELA
Type d'étude	Prospectif	Rétrospectif	Prospectif	Prospectif
•Auteur	MILLER et al.	SHENKIER et al.	HORNING et al.	BONNET et al.
•Année	NEJM 1998	JCO 2002	JCO 2004	JCO 2007
Traitement				
•Chimiothérapie				
Bras 1: CT seule	8 CHOP21	-	8 CHOP21	4 CHOP21
Bras 2: CT + Rx θ	3 CHOP21	3 «CHOP-like»	8 CHOP21	4 CHOP21
•Radiothérapie				
Délais (jours)	21	21 à 28	ND	28
Dose	40-55 Gy	30-35 Gy	30 Gy	40 Gy
Dose / séance	1.8 et 2 Gy	1.75 à 3 Gy	2 Gy	1.8
Champ	Sites initialement envahis	(ND)	ND	Sites initialement envahis
•Toxicités				
Décès toxiques (%)	2	1	1	1
CT (%)	1	-	-	1
CT + Rx θ (%)	1	1	-	1
p	NS	-	-	NS
«Life threatening» (%)	35	ND	36	0.5
CT (%)	40	ND	-	0
CT + Rx θ (%)	30	ND	-	1
p	0.06	-	-	NS
Résultats				
•Rémission complète				
CT (%)	73	-	61	89
CT + Rx θ (%)	75	97	61	91
p	NS	-	-	NS
•Survie (ITT analysis)				
Sans événement (EFS)	à 5 ans*	à 5 ans*	à 6 ans**	à 5 ans
Suivi médian	4.4 ans	7.3 ans	12 ans**	7 ans
CT (%)	77*	-	53**	61
CT + Rx θ (%)	64*	81*	70**	64
p	0.03	-	0.06	0.6
Sans maladie (DFS)	-	-	à 6 ans	-
CT (%)	-	-	53	-
CT + Rx θ (%)	-	87	69	-
p	-	-	0.05	-
Globale (OS)	à 5 ans	à 5 ans	à 6 ans	à 5 ans
CT (%)	72	-	67	72
CT + Rx θ (%)	82	80	79	68
p	0.02	-	0.23	0.5

Tableau AI 9 : Comparaison des résultats du LNH 93-4 avec ceux d'autres groupes coopérateurs étudiant les lymphomes agressifs localisés.

<i>Groupe coopérateur</i>	SWOG	BCCA	ECOG	GELA
<i>Type d'étude</i>	Prospectif	Rétrospectif	Prospectif	Prospectif
•Auteur	MILLER et al.	SHENKIER et al.	HORNING et al.	BONNET et al.
•Année	NEJM 1998	JCO 2002	JCO 2004	JCO 2007
•Survie l'IPi adapté au stade				
Globale (OS) selon le nbre de facteurs de risque	à 5 ans	à 5 ans		à 5 ans
0 ou 1	82	97	ND	76
2	71	77	ND	58
3	48	-	ND	-

* :Survie sans progression, PFS.

** :Survie sans rechute, FFS.

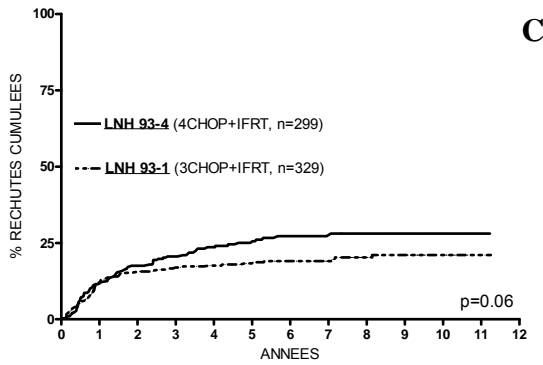
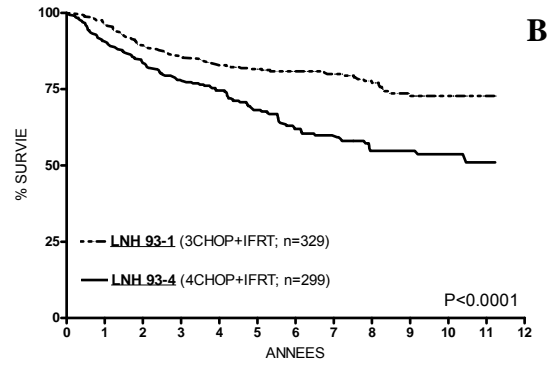
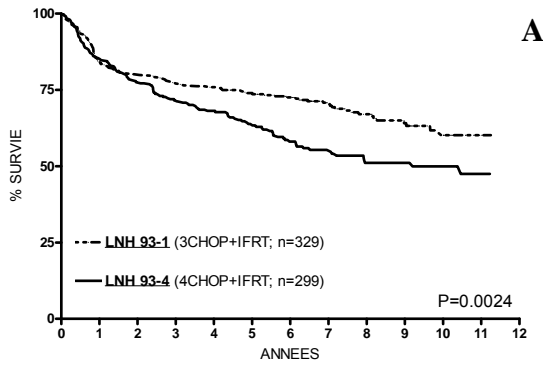


Figure 7.2.: Survie sans événement(A), Survie globale(B) et Taux cumulé de rechutes(C) en fonction de l'âge supérieur ou inférieur à 60 ans.

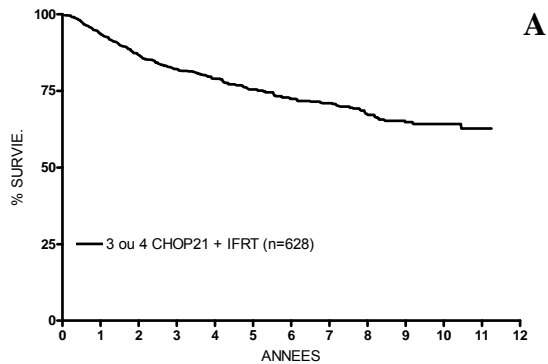


Figure 7.3.: (A)Patients porteurs d'un LNH agressif localisé sans facteurs de mauvais pronostic (à l'exception de l'âge pour la moitié d'entre eux), traités au sein du GELA par une courte chimiothérapie suivie d'une radiothérapie sur les sites initialement entrepris: Survie globale.

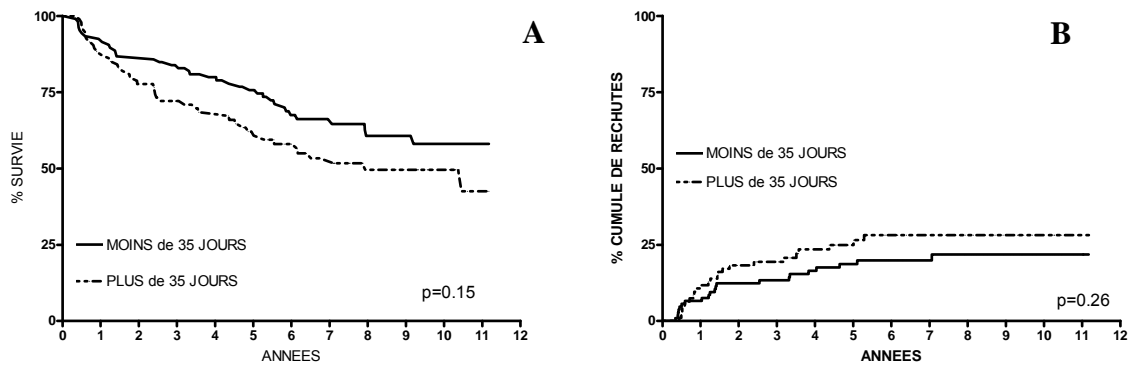


Figure 7.4.: (A)Survie sans événement et (B)Rechutes cumulées en fonction du délais de radiothérapie.

ANNEXE II: LES DIFFERENTS SCHEMAS DE CHIMIOOTHERAPIE

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
CHOP	doxorubicine	50 mgr.	m ²	IV	X				
	cyclophosphamide	750 mgr.	m ²	IV	X				
	vincristine	1.4 mgr.*	m ²	IV	X				
	prednisolone	60 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X

* 2mgr DT

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS						
					1	2	3	4	5	8	15
m BACOD	méthotrexate*	200 mgr.	m ²	IV						X	X
	bléomycine	10 mgr.	m ²	IV	X						
	doxorubicine	45 mgr.	m ²	IV	X						
	cyclophosphamide	600 mgr.	m ²	IV	X						
	vincristine	1 mgr.	m ²	IV	X						
	dexaméthasone	6 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X		

* Rescue par acide folinique

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIE D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
CHOEP	cyclophosphamide	750 mgr.	m ²	IV	X				
	doxorubicine	50 mgr.	m ²	IV	X				
	vincristine	2 mgr.	DT	IV	X				
	étoposide	100 mgr.	m ²	IV	X	X	X		
	prednisolone	100 mgr.	DT	IV	X	X	X	X	X

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
NCVBP	novantrone	12 mgr.	m ²	IV	X				
	cyclophosphamide	1200 mgr.	m ²	IV	X				
	vindésine	2 mgr.	m ²	IV	X				X
	bléomycine	10 mgr.	m ²	IV	X				X
	prednisolone	60 mgr.	m ²	IV	X	X	X	X	X
	méthotrexate	12 mgr.	DT	IT		X			

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS					
					1	2	3	4	5	14
VIMMM	téniposide	100 mgr.	m ²	IV	X				X	
	ifosfamide	1000 mgr.	m ²	IV	X	X	X			
	novantrone	10 mgr.	m ²	IV	X					
	méthylgag	300 mgr.	m ²	IV	X				X	
	méthotrexate*	1500 mgr.	m ²	IV						X
	prednisolone	60 mgr.	m ²	IV	X	X	X	X	X	
	méthotrexate	12 mgr.	DT	IT		X				

* Rescue par acide folinique

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
R-CHOP	rituximab	375 mgr.	m ²	IV	X				
	doxorubicine	50 mgr.	m ²	IV	X				
	cyclophosphamide	750 mgr.	m ²	IV	X				
	vincristine	1.4 mgr.*	m ²	IV	X				
	prednisolone	60 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X

* 2mgrDT

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS		
					1	2	3
IVAM	ifosfamide	1500 mgr.	m ²	IV	X	X	X
	étoposide	150 mgr.	m ²	IV	X	X	X
	cytarabine	100 mgr.	m ²	SC	X	X	X
	méthotrexate*	3 gr.	m ²	IV			X

* Rescue par acide folinique

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
ACVBP (induction)	doxorubicine	75 mgr.	m ²	IV	X				
	cyclophosphamide	1200 mgr.	m ²	IV	X				
	vindésine	2 mgr.	m ²	IV	X				X
	bléomycine	10 mgr.	m ²	IV	X				X
	prednisolone	60 mgr.	m ²	IV	X	X	X	X	X
	méthotrexate	15 mgr.	DT	IT		X			

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS					
					1	8	15	22	29	36
ACOB	doxorubicine	50 mgr.	m ²	IV	X		X		X	
	cyclophosphamide	350 mgr.	m ²	IV	X		X		X	
	vincristine	1.2 mgr.	m ²	IV		X		X		X
	bléomycine	10 U	m ²	IV		X		X		X
	prednisolone	40 mgr.*	m ²	PO	X	X	X	X	X	X

* 40mgr/m²,jour pendant 4 semaines puis dose régressive pendant 2 semaines

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS											
					1	2	3	4	5	6	7	15	16	29	30	
ACOP 6	doxorubicine	50 mgr.	m ²	IV	X								X	X		
	cyclophosphamide	350 mgr.	m ²	IV	X								X	X		
	vincristine	1.2 mgr.	m ²	IV	X											
	prednisolone	40 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIE D'ADMINISTRATION	JOURS		
					1	2	3
VIM	étoposide	150 mgr.	m ²	IV	X	X	X
	ifosfamide	1000 mgr.	m ²	IV	X	X	X
	mitoxantrone	10 mgr.	m ²	IV	X		

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIE D'ADMINISTRATION	JOURS		
					1	7	14
ACVM	doxorubicine	50 mgr.	m ²	IV	X		
	cyclophosphamide	750 mgr.	m ²	IV	X		
	vindésine	2 mgr.	m ²	IV	X		
	méthotrexate*	200 mgr.	m ²	IV		X	X

* rescue par acide folinique

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIE D'ADMINISTRATION	JOURS		
					1	2	3
CVP 1987	cyclophosphamide	750 mgr.	m ²	IV	X		
	téniposide	75 mgr.	m ²	IV	X		
	prednisolone	40 mgr.	m ²	IV	X	X	X

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIE D'ADMINISTRATION	JOURS		
					1	2	3
CTVP	cyclophosphamide	750 mgr.	m ²	IV	X		
	téniposide	75 mgr.	m ²	IV	X		
	prednisolone	40 mgr.	m ²	IV	X	X	X
	pirarubicine	50 mgr.	m ²	IV	X		

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIE D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
VCP 1993	étoposide	100 mgr.	DT	PO	X	X	X	X	X
	chlorambucil	6 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X
	prednisolone	40 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X

	CYTOSTATIQUE	DOSAGES	UNITES	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
ECVBP	4-épirubicine	120 mgr.	m ²	IV	X				
	cyclophosphamide	2000 mgr.	m ²	IV	X				
	vindésine	2 mgr.	m ²	IV	X				X
	bléomycine	10 mgr.	m ²	IV	X				X
	prednisolone	60 mgr.	m ²	IV	X	X	X	X	X
	méthotrexate	15 mgr.	DT	IT		X			

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
CEOP	cyclophosphamide	750 mgr.	m ²	IV	X				
	4-épirubicine	70 mgr.	m ²	IV	X				
	vincristine	1 mgr.*	m ²	IV	X				
	prednisolone	60 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X

* maximum 2 mgr DT

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
mini-CEOP	cyclophosphamide	500 mgr.	m ²	IV	X				
	4-épirubicine	35 mgr.	m ²	IV	X				
	vincristine	1 mgr.**	m ²	IV	X				
	prednisolone	60 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X

* maximum 2 mgr DT

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIE D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
ZEM	idarubicine	75 mgr.	DT	PO	X				
	cyclophosphamide	100 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X
	prednisolone	100 mgr.	DT	PO	X	X	X	X	X

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS				
					1	2	3	4	5
ACE	doxorubicine	75 mgr.	m ²	IV	X				
	cyclophosphamide	1000 mgr.	m ²	IV	X	X			
	étoposide	150 mgr.	m ²	IV	X	X	X		
	prednisolone	60 mgr.	m ²	IV	X	X	X	X	X
	méthotrexate	15 mgr.	DT	IT		X			

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS.															
					1	15	29	43	57	71	85	86	87	88	89	98	99	100	101	
ACVBP (consolidation) 1980	méthotrexate*	3 gr.	m ²	IV	X	X														
	ifosfamide	1500 mgr.	m ²	IV			X	X												
	étoposide	300 mgr.	m ²	IV			X	X												
	cytarabine	100 mgr.	m ²	IV							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	L asparaginase	50 000 UI	m ²	SC					X	X										
ACVBP (consolidation) 1993	méthotrexate*	3 gr.	m ²	IV	X	X														
	ifosfamide	1500 mgr.	m ²	IV			X	X	X	X										
	étoposide	300 mgr.	m ²	IV			X	X	X	X										
	cytarabine	100 mgr.	m ²	SC							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* rescue par acide folinique

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITES	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS.																				
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	22	29	36	43	50	57
MACOP-B*	méthotrexate***	400 mgr.	m ²	IV								X								X				X	
	doxorubicine	50 mgr.	m ²	IV	X												X	X	X	X	X	X			
	cyclophosphamide	350 mgr.	m ²	IV	X												X	X	X	X	X	X			
	vincristine	1.4 mgr.**	m ²	IV							X						X	X	X	X	X	X			
	prednisolone	75 mgr.	DT	PO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
	bléomycine	10 U	m ²	IV														X			X			X	

* en cas d'infiltration méningée, adjonction de méthotrexate et ara-C IT, 2x/semaine pendant les semaines 6, 7 et 8.

** 2 mgr DT

*** rescue par acide folinique

	CYTOSTATIQUES	DOSAGES	UNITE	VOIES D'ADMINISTRATION	JOURS.													
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ProMACE- CytaBOM	prednisolone	60 mgr.	m ²	PO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	doxorubicine	25 mgr.	m ²	IV	X													X
	cyclophosphamide	650 mgr.	m ²	IV	X													X
	étoposide	120 mgr.	m ²	IV	X													X
	cytarabine	300 mgr.	m ²	IV								X						
	bléomycine	5 U	m ²	IV								X						
	vincristine	1.4 mgr.**	m ²	IV								X						
	méthotrexate*	120 mgr.	m ²	IV								X						

* rescue par acide folinique

** 2 mgr DT

ANNEXE III : PUBLICATIONS, EDITORIAL, CORRESPONDANCE

ORIGINAL ARTICLE

Limited usefulness of CA125 measurement in the management of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma

Christophe Bonnet^{1*}, Yves Beguin^{1*†}, Marie-France Fassotte¹, Laurence Seidel², Françoise Luyckx³, Georges Fillet¹

¹Departments of Hematology; ²Biostatistics; ³Clinical Chemistry, University of Liege, CHU – Sart Tilman, Liège, Belgium

Abstract

Background: Several papers have reported an association of high CA125 serum levels with advanced non-Hodgkin's lymphoma (NHL) as well as a relationship between high CA125 values and poor outcome. **Patients and methods:** Ninety-nine patients with NHL or Hodgkin's disease (HD) underwent serum CA125 assessment at diagnosis. Gender, age, presence of B symptoms, performance status (PS), histology, sites of tumor involvement, presence of effusion, clinical stage, age-adjusted International Prognostic Index, C-reactive protein (CRP), Hb, lactate dehydrogenase (LDH) and β 2-microglobulin were evaluated for their association with serum CA125 levels. The impact of CA125 levels and other features on overall (OS) and progression-free (PFS) survival was also assessed. **Results:** CA125 serum levels were elevated in 34% of the patients, including 19% of patients with aggressive NHL, 45% of patients with indolent NHL, and 29% of patients with HD. Univariate analyses showed that CA125 levels correlated with poor PS, the presence of B symptoms, advanced clinical stage, abdominal, bone marrow or mediastinal involvement, presence of effusions, high aalPI, low Hb levels and high CRP, LDH or β 2-microglobulin levels. In multivariate analysis, bone marrow involvement, the presence of effusions, and high aalPI were all associated with high CA125 serum levels. In univariate analyses, OS and PFS were affected by age (PFS only), poor PS, B symptoms, advanced clinical stage, bone marrow or abdominal involvement (PFS only), high aalPI, low Hb, high CRP or β 2-microglobulin levels. OS and PFS were not different in patients with normal or elevated CA125 levels. Multivariate analyses showed significantly inferior OS and PFS in patients with high β 2-microglobulin but no influence of CA125. **Conclusion:** While CA125 serum level correlates significantly with a number of features associated with more aggressive disease, it does not enhance the performance of standard prognostic markers in the management of patients with NHL or HD.

Key words CA125; non-Hodgkin's lymphoma; Hodgkin's disease

Correspondence Dr C. Bonnet, Department of Hematology, University of Liege, CHU – Sart Tilman, Liège, Belgium. Tel: +32-4-366.72.01; Fax +32-4-366.88.55; e-mail: cbonnet@ulg.ac.be

*C. Bonnet and Y. Beguin contributed equally to this work.

†Y. Beguin is Research Director of the National Fund for Scientific Research, (FNRS, Belgium).

Accepted for publication 7 February 2007

doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00843.x

CA125 is a glycoprotein (200 KD) expressed by epithelial ovarian tumors. CA125 levels in serum can be used to follow response to treatment in patients with ovarian carcinoma. However, elevated CA125 serum levels have also been reported in other gynecological pathologies, some non-gynecological malignant disorders and even in benign pleural or abdominal effusions (1, 2).

Since 1995, several papers reported the association of high CA125 serum levels with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). With the exception of age, most of the IPI's (3) factors were found to be associated with high CA125 levels in six prospective or retrospective studies (1, 2, 4–7). Bulky disease and/or high tumor burden were reported to be associated with high CA125 levels in seven studies (1, 2, 4,

5, 7–9). Produced by mesothelial cells, this biological marker appeared to be strongly correlated with the presence of effusions and abdominal involvement. The association with B symptoms or bone marrow involvement has also been described in some studies (1, 4, 6, 7, 9, 10). Finally, CA125 serum level at diagnosis has been reported to be a new prognostic factor (1, 4, 6, 7) and it has been proposed to incorporate it in the current prognostic index. On the other hand, CA125 levels have rarely been examined in patients with Hodgkin's disease (HD).

In this study, we analyzed the clinical characteristics associated with elevated CA125 levels at diagnosis and examined whether abnormal CA125 serum levels were associated with altered overall survival (OS) or progressive-free survival (PFS) in 99 patients with HD or NHL.

Patients and methods

Patients

Between July 2000 and January 2005, 99 consecutive patients hospitalized in our center with newly diagnosed NHL or HD underwent serum CA125 assessment at diagnosis. Their characteristics are detailed in Table 1. Tumors were classified according to the REAL classification (11). The extent of the disease was evaluated by means of physical examination, computed tomography of the chest, abdomen and pelvis, total body PET scanner, bone marrow biopsy, as well as other investigations depending on clinical symptoms and signs. Staging was defined on the basis of the Ann Arbor classification (12). Performance status was assessed according to the Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Laboratory analyses

All laboratory analyses were determined on fresh samples collected on the same day at diagnosis. Serum CA125 was measured on a Modular E170 autoanalyser by Electrochemiluminescence Immunoassay (Roche, Basel, Switzerland) with a measuring range of 0.6–5000 UI/mL (reference range 0–35 UI/mL). Serum β_2 -microglobulin (Radioimmunoassay; Immunotech, Prague, Czech Republic, reference range 1–2.5 mg/L), serum lactate dehydrogenase (LDH) (enzymatic UV-assay; Roche, reference range 240–480 UI/L), hemoglobin (Cyanmethemoglobin method; Bayer Technicon, Tarrytown, NY, USA) and C-reactive protein (CRP) (Immunoturbidimetric assay; Roche) were also obtained in all patients.

Statistical analyses

Results were expressed as means \pm standard deviations, medians and ranges for continuous variables and as

percentages for categorical variables. Biological parameters were log-transformed whenever appropriate. Patients with normal or elevated CA125 levels were compared by logistic regression for each variable separately but also for all variables combined into a backward selection procedure (13). OS and PFS were evaluated by Cox regression models with application of a backward selection procedure. Multivariate analyses were carried out by adjusting for the histological group and in the case of OS and PFS for CA125 levels. Results were considered to be significant at the 5% level ($P < 0.05$). Data analysis was carried out using SAS 9.1 for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA) statistical package.

Results

Characteristics of the patients (demography, clinical and biological parameters) are listed in Table 1 for the total population and within each histological group. There were 27 patients with indolent NHL (Lymphocytic lymphoma $n = 1$, follicular lymphoma $n = 15$, malt lymphoma $n = 6$, unclassified $n = 5$), 51 with aggressive NHL (Diffuse large B cell lymphoma $n = 39$, mantle cell lymphoma $n = 6$, anaplastic large cell lymphoma $n = 2$, peripheral T-cell lymphoma $n = 3$, Burkitt's lymphoma $n = 1$) and 21 patients with HD (Nodular lymphocyte-predominant HD $n = 3$, nodular sclerosis HD $n = 16$, mixed cellularity HD $n = 1$, unclassified HD $n = 1$). There were 42 (42%) women and 57 (58%) men, mean age was 57 ± 18 yr (median 58 yr, range 15–88 yr). Among patients, 17% had poor performance status, 22% presented B symptoms, 58% had an advanced clinical stage, 50% abdominal, 40% mediastinal and 28% bone marrow involvement, and 14% an effusion. The aaIPI was ≥ 1 in 37% of the patients.

CA125 serum level was 105 ± 368 UI/mL and was elevated in 34 patients (34%). Proportions of patients with elevated CA125 serum levels did not significantly differ among the three histological groups (indolent NHL: 19%, aggressive NHL: 45%, HD: 29%; $P = 0.059$). There was also no significant difference for age ($P = 0.46$) and sex ($P = 0.86$). Patients with elevated CA125 serum levels had more frequently poor performance status (37% vs. 8%, $P = 0.0015$), B symptoms (42% vs. 11%, $P = 0.0009$), advanced clinical stage (88% vs. 42%, $P < 0.0001$), abdominal (74% vs. 37%, $P = 0.0008$), mediastinal (62% vs. 29%, $P = 0.002$) or bone marrow (47% vs. 19%, $P = 0.004$) involvement and presence of effusions (36% vs. 2%, $P = 0.0009$). They had also higher aaIPI (75% vs. 17%, $P < 0.0001$). Finally, they exhibited lower Hb levels (12 ± 2.4 vs. 14 ± 1.9 g/dL, $P = 0.002$), higher CRP (58 ± 83 vs. 21 ± 33 mg/L, $P = 0.0003$), LDH (900 ± 883 vs. 500 ± 530 UI/L, $P < 0.0001$) and β_2 -microglobulin (4.1 ± 2.7 vs. 2.2 ± 1.3 mg/L, $P < 0.0001$) levels.

Table 1 Patient's characteristics* according to histology and for the total population

Variable	Non-Hodgkin's lymphoma		Hodgkin's disease (<i>n</i> = 21)	Total population (<i>n</i> = 99)
	Indolent lymphoma (<i>n</i> = 27)	Aggressive lymphoma (<i>n</i> = 51)		
<i>Demography</i>				
Age (years)	59 ± 13 (58, 36–80)	64 ± 14 (65, 26–88)	37 ± 18 (32, 15–78)	57 ± 18 (58, 15–88)
Sex				
Female	44	35	57	42
Male	56	65	43	58
<i>Clinical parameters</i>				
Performance status				
0–1	92	77	85	82
≥2	8	23	15	17
B symptoms				
No	85	80	67	78
Yes	15	20	33	22
Ann Arbor stage				
I	37	16	14	21
II	37	16	57	21
III	37	18	9.5	12
IV	56	51	19	46
Sites of tumor				
Abdominal	63	53	24	50
Mediastinal	22	33	81	40
Bone Marrow	44	26	14	28
Effusion	13	16	9.5	14
aaIPI				
0	35	21	48	31
1	46	27	29	33
2	15	31	24	25
3	3.9	21	0	12
<i>Biological parameters</i>				
CA125 (UI/mL)	77 ± 269 (17, 7–1418)	147 ± 471 (30, 4–3050)	39 ± 44 (20, 9–144)	105 ± 368 (21, 4–3050)
% elevated (≥35 UI/mL)	19	45	29	34
Hb (g/dL)	14.0 ± 2.0 (14.4, 8.9–18.0)	13.1 ± 2.2 (13.4, 7.8–16.9)	12.6 ± 2.3 (12.8, 8.5–15.8)	13.2 ± 2.2 (13.5, 7.8–18.0)
CRP (mg/L)	11 ± 15 (3, 2–56)	41 ± 68 (15, 1–390)	45 ± 59 (27, 2–240)	34 ± 58 (13, 1–390)
LDH (UI/L)	388 ± 135 (358, 185–797)	841 ± 912 (561, 296–5028)	463 ± 199 (392, 272–1119)	635 ± 692 (431, 185–5028)
β2-microglobulin (mg/L)	2.7 ± 1.8 (2.0, 1.3–8.9)	3.3 ± 2.4 (2.3, 1.0–12.0)	2.2 ± 1.2 (1.8, 0.9–5.7)	2.9 ± 2.1 (2.0, 0.9–12.0)

Hb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase.

* For continuous variables: mean ± SD (median, range) and for categorical variables: %.

When the analysis was restricted to patients with indolent lymphomas, those with elevated CA125 serum levels had more often mediastinal involvement (60% vs. 14%, $P = 0.042$), higher aaIPI (60% vs. 10%, $P = 0.024$), higher LDH (564 ± 186 vs. 348 ± 82 UI/L, $P = 0.022$), CRP (25 ± 23 vs. 7 ± 10 mg/L, $P = 0.049$) and β2-microglobulin (5.0 ± 2.8 vs. 2.1 ± 0.8 mg/L, $P = 0.024$) levels.

In aggressive NHL, patients with elevated CA125 serum levels had more frequently poor performance status (40%

vs. 11%, $P = 0.028$), B symptoms (41% vs. 4%, $P = 0.0091$), advanced clinical stage (96% vs. 46%, $P = 0.003$), abdominal (78% vs. 32%, $P = 0.0017$), mediastinal (52% vs. 18%, $P = 0.013$) or bone marrow (44% vs. 11%, $P = 0.012$) involvement, high aaIPI (81% vs. 30%, $P = 0.0009$), low Hb (12 ± 2.5 vs. 14 ± 1.7 g/dL, $P = 0.027$), high CRP (63 ± 91 vs. 24 ± 34 mg/L, $P = 0.043$), LDH (1051 ± 1045 vs. 677 ± 778 UI/L, $P = 0.0081$) or β2-microglobulin (4.3 ± 2.9 vs. 2.5 ± 1.7 mg/L, $P = 0.0057$) levels.

Table 2 Univariate Cox analyses for progression-free and overall survival

Variable	Overall survival		Progression-free survival	
	Hazard ratio	<i>P</i> -value	Hazard ratio	<i>P</i> -value
<i>Histology</i>				
Lymphoma ¹				
Indolent	0.71	0.67	2.5	0.16
Aggressive	2.26	0.20	2.7	0.11
<i>Demography</i>				
Age (years)	1.02	0.08	1.03	0.004
Sex				
Male	1.09	0.85	1.6	0.19
<i>Clinical parameters</i>				
Performance status				
2–3	5.1	0.0005	3.0	0.007
B symptoms				
Yes	4.3	0.0014	2.3	0.031
Ann Arbor stage				
III–IV	3.3	0.033	4.6	0.0019
Sites of tumor				
Abdominal	1.7	0.23	2.8	0.0088
Mediastinal	2.3	0.06	1.1	0.71
Bone marrow	2.8	0.02	2.9	0.003
Effusion	1.2	0.81	1.9	0.18
AaIPI				
2–3	5.3	0.0006	3.9	0.0004
<i>Biological parameters</i>				
CA125				
≥ 35 U/ml	1.8	0.20	1.8	0.11
Hb (g/dL) ²	0.03	0.001	0.15	0.035
CRP (mg/L) ²	1.5	0.007	1.3	0.036
LDH (U/L) ²	1.8	0.06	1.6	0.057
β2-microglobulin (mg/L) ²	5.9	<0.0001	4.1	<0.0001

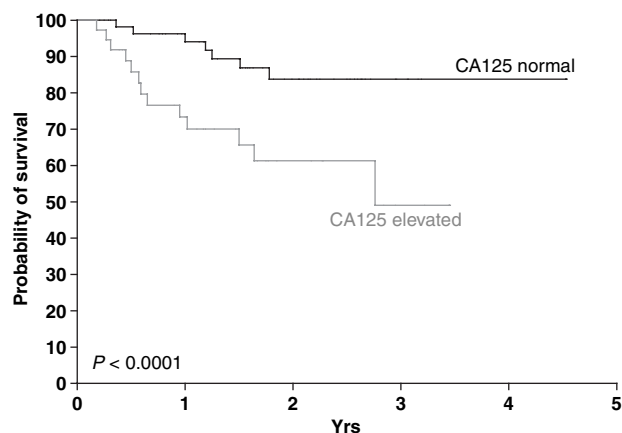
Hb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase.

¹ Reference = Hodgkin's disease.

² Log-transformation.

In multivariate analysis adjusted for histological group, only bone marrow involvement ($P = 0.032$), the presence of effusion ($P = 0.009$) and high aaIPI ($P = 0.002$) were significantly associated with high CA125 serum levels.

OS was significantly worse for patients with poor performance status hazard ratio (HR = 5.1, $P < 0.0005$), B symptoms (HR = 4.3, $P = 0.0014$), advanced clinical stage (HR = 3.3, $P = 0.033$), bone marrow involvement (HR = 2.8, $P = 0.02$), high aaIPI (HR = 5.3, $P = 0.0006$), low Hb (HR = 0.03, $P = 0.001$), high CRP (HR = 1.5, $P = 0.007$) and high β2-microglobulin (HR = 5.9, $P < 0.0001$) (Table 2, Fig. 1). Progression-free survival (PFS) was significantly worse for older patients (HR = 1.03, $P = 0.004$), those with poor performance status (HR = 3.0, $P = 0.007$), B symptoms (HR = 2.3, $P = 0.031$), advanced clinical stage (HR = 4.6, $P = 0.0019$), abdominal (HR = 2.8, $P = 0.009$) as

**Figure 1** Overall Survival according to β2-microglobulin level at diagnosis.

well as bone marrow (HR = 2.9, $P = 0.003$) involvement, high aaIPI (HR = 3.9, $P = 0.0004$), low Hb (HR = 0.15, $P = 0.035$), high CRP (HR = 1.3, $P = 0.036$) and high β2-microglobulin (HR = 4.1, $P < 0.0001$) (Table 2). OS and PFS were not different in patients with normal or elevated CA125 levels.

In multivariate Cox models, when adjusting for CA125 levels and for histological group, OS and PFS were significantly affected adversely only by high β2-microglobulin (OS: HR = 7.1, $P < 0.0001$; PFS: HR = 5.9, $P < 0.0001$) (Table 3). For PFS, we also noted a worse outcome for men (HR = 2.7, $P = 0.015$). There was no effect of CA125 levels (OS, $P = 0.18$; PFS, $P = 0.48$) and no difference between histological groups (OS: $P > 0.5$; PFS: $P > 0.5$).

Discussion

In this study, we retrospectively evaluated the significance of CA125 serum levels in 99 patients with lymphoma. We first analyzed the clinical and biological characteristics associated with elevated CA125 levels at diagnosis. High CA125 serum levels were observed in 34% of the patients. This percentage is comparable with figures previously reported by other authors (2, 5–7, 14–17). In univariate analysis, many characteristics of more advanced disease were associated with elevated CA125 values. However, in multivariate analysis, an association was only found between high CA125 serum levels, on the one hand, and the presence of effusions, marrow involvement and high aaIPI, on the other. These results have been previously found by others (1, 2, 4–10, 17).

It is now proven that it is not the malignant lymphocytes but mesothelial cells that produce CA125 (1, 4, 5, 10, 14). Inflammatory cytokines, such as IL-1 and TNF-α, produced by macrophages and lymphoma cells, are

Table 3 Multivariate Cox analyses (adjusted for histology and CA125 level) for progression-free and overall survival

Variable	Overall survival			Progression-free survival		
	P-value	Hazard ratio	95% CI	P-value	Hazard ratio	95% CI
Lymphoma ¹						
Indolent	0.8336	0.82	0.13–5.00	0.0972	3.74	0.79–17.76
Aggressive	0.3871	1.95	0.43–8.89	0.1417	3.12	0.68–14.23
CA125 (U/L)	0.1795	0.48	0.16–1.40	0.4772	0.70	0.27–1.86
β 2-microglobulin (mg/L)	<0.0001	7.13	2.82–18.01	<0.0001	5.93	2.58–13.60
Male sex	-	-	-	0.0146	2.72	1.22–6.06

¹ Reference = Hodgkin's disease.

suspected to stimulate CA125 (1, 4, 14), but also IL-6 and IL-8 production (5, 15). The presence of effusion or the involvement of serous membranes (such as the peritoneum, pericardium or pleura) can thus enhance CA125 production by mesothelial cells (1, 2). Because of CA125 production by cells other than lymphoma cells, its serum levels are more a reflection of the inflammatory response to the disease than of the tumor mass itself. As cytokine production is proportional to the tumor mass (15), it is not surprising that CA125 are mostly found in association with various characteristics of advanced disease.

We now have good prognostic factors, such as the aaIPI (3) for aggressive NHL and the FLIPI (18) for follicular lymphoma. Given the association of CA125 levels with higher aaIPI, the gold standard of prognostic evaluation of lymphoma patients, one could predict that CA125 levels would not enhance that prognostic assessment. Indeed, CA125 serum levels did not improve its performance in our study. It would therefore be inappropriate to take therapeutic decisions based on CA125 serum levels.

Some authors have reported worse outcome in patients with high CA125 levels (1, 4, 7, 8). In univariate analysis, Bairey *et al.* (4) found significantly worse OS in patients with aggressive NHL and elevated CA125 but this biological factor lost its prognostic significance in multivariate analysis. Zacharos *et al.* (1) observed 5-yr survival of 65% vs. 20% in patients with aggressive NHL and normal or elevated CA125, respectively. This difference remained significant in multivariate analysis. Benboubker *et al.* (7) reported significantly better outcome in patients with low-grade NHL and normal CA125 levels but the results of multivariate analyses are unknown. Finally, in a study of 38 patients, Zidan *et al.* (6) showed inferior OS for patients with aggressive NHL and high CA125 levels (5-yr OS: 35% vs. 76%, respectively). This difference remained significant after the population was split into histological subgroups. We were not able to confirm this. In our series, only β 2-microglobulin worsened PFS or OS. This result has already been reported and is now well validated (15). These contradictory results could be related to different patient populations and treatments, and should be better investigated in multicenter studies

including more patients, receiving the same treatment and presenting homogenous histological and clinical features.

The role of CA125 levels in the early detection of relapse in CA125-producing patients has also been reported (1, 2, 4, 6). Perhaps, other methods, such as PET scans or combined CT-PET scans (19), would be more efficient, though more costly but this remains to be prove. However, the decrease of CA125 serum levels during therapy could be an argument for adequate tumor response to therapy in so far as there are no concomitant abdominal, pericardial or pleural abnormalities.

In conclusion, while CA125 serum level correlates with a number of features associated with more aggressive disease, it does not enhance the performance of standard prognostic factors in the treatment of patients with NHL or HD.

References

- Zacharos ID, Efstathiou SP, Petreli E, Georgiou G, Tsioulos DI, Mastorantonakis SE, Christakopoulou I, Roussou PP. The prognostic significance of CA 125 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;**69**:221–6.
- Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, Astori C, Brusamolino E, Corso A, Bellio L, Gargantini L, Morra E, Bernasconi C. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer* 1998;**82**:576–82.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. 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.
- Bairey O, Blickstein D, Stark P, Prokocimer M, Nativ HM, Kirgner I, Shaklai M. Serum CA 125 as a prognostic factor in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;**44**:1733–8.
- Vlasveld LT, Ermens AAM, Sonnenberg AA, Pauwels P. Elevated serum Ca-125 concentrations due to expression by a diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Clin Biochem* 2000;**37**:545–8.

6. Zidan J, Hussein O, Basher W, Zohar S. Serum CA125: a tumor marker for monitoring response to treatment and follow-up in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2004;**9**:417–21.
7. Benboubker L, Valat C, Linassier C, Cartron G, Delain M, Bout M, Fetissof F, Lafranq T, Lamagnere JP, Colombat P. A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels. *Ann Oncol* 2000;**11**:1485–91.
8. Ravoet C, Dargent JL, Le Moine F, Feremans W. CA-125 in primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis. *J Clin Oncol* 1995;**13**:530–1.
9. Dilek I, Ayakta H, Demir C, Meral C, Ozturk M. CA 125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies. *Clin Lab Haematol* 2005;**27**:51–5.
10. Fehm T, Beck E, Valerius T, Gramatzki M, Jager W. CA 125 elevations in patients with malignant lymphomas. *Tumour Biol* 1998;**19**:283–9.
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;**84**:1361–92.
12. Schnitzer B. Classification of lymphomas. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1978;**9**:123–78.
13. Cox DR. Regression model and lifetables. *J R Stat Soc* 1972;**34**:187–220.
14. Pabst T, Ludwig C. CA-125: a tumor marker in non-Hodgkin's lymphomas? *J Clin Oncol* 1995;**13**:1827–8.
15. Morra E. The biological markers of non-Hodgkin's lymphomas: their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. *Int J Biol Markers* 1999;**14**: 149–53.
16. Kutluk T, Varan A, Erbas B, Buyukpamukcu M. Serum CA 125 levels in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;**16**:311–9.
17. Watanabe M, Kanda T, Takatama M, Iwai T, Naito I, Fukuda T, Hirai S. An autopsy case of malignant lymphoma with a high serum CA 125 level occurring only in the brain and pericardium. *J Med* 1996;**27**:221–7.
18. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;**104**:1258–65.
19. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, *et al.* [18F]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.

Role of Radiation Therapy in Localized Aggressive Lymphoma

Andrea K. Ng and Peter M. Mauch, *Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA*

To date, there have been four randomized trials, including the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) LNH 93-4 trial reported by Bonnet et al¹ in this issue of the *Journal of Clinical Oncology*, that compare chemotherapy alone to chemotherapy followed by radiation for patients with stage I-II aggressive lymphoma.

Although these four trials appeared to address a similar question in a group of patients with localized disease, each of these trials differed in patient characteristics, study design, and number of cycles or type of chemotherapy administered to the treatment arms. These factors, along with the strengths and caveats of each individual trial, need to be taken into consideration in the interpretation of the trials' results.

One trial, the Southwest Oncology Group (SWOG) 8736 trial, was designed to address the question of whether the addition of involved-field radiation therapy allows the use of less chemotherapy.² At its initial publication, the answer appeared to be affirmative, in that not only did the addition of radiation therapy allow the use of three cycles instead of eight cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP), but there was also a significant 5-year progression-free and overall survival benefit with combined-modality therapy using abbreviated chemotherapy compared with a prolonged course of chemotherapy alone. In addition, there were more life-threatening events, including left ventricular dysfunction and cardiac deaths, in patients who received eight cycles of chemotherapy compared with patients who received three cycles of chemotherapy followed by radiation therapy. However, updated results of this trial,³ reported in abstract form, show that there were no longer differences in failure-free survival and overall survival between the two treatment arms. This was largely due to late relapses and lymphoma deaths after 5 years in patients who received abbreviated chemotherapy followed by radiation therapy. These findings suggest that three cycles of CHOP is inadequate systemic therapy, despite the fact that this trial included a relatively favorable group of patients. In this trial, half of the patients were younger than 60 years, two thirds of the patients had stage I disease, and patients with bulky stage II disease were excluded.

A second such trial, GELA LNH 93-1, which was conducted in patients with stage I-II mostly low-risk aggressive lymphoma,⁴ had a similar design comparing aggressive chemotherapy alone with abbreviated chemotherapy followed by radiation therapy. Patients

in this trial were all age 60 years or younger, with normal lactate dehydrogenase (LDH) levels and performance status, and two thirds of the patients had stage I disease. The comparison arms were dose-intensified doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, and prednisone (ACVBP) plus sequential consolidation (a regimen originally developed for patients with poor-risk disease, which had been shown to be superior to eight cycles of CHOP),⁵ compared with three cycles of CHOP plus involved-field radiation therapy. Not surprisingly, patients randomly assigned to receive ACVBP, which has a theoretical dose-intensity of at least 150% of that delivered by three cycles of CHOP, had significantly higher 5-year event-free and overall survival rates. Although the addition of radiation therapy after three cycles of CHOP reduced relapses at initial sites of disease, it was not enough to overcome the excessive distant relapses after the abbreviated therapy.

Although the SWOG 8736 and GELA LNH 93-1 trials have often been quoted to refute the role of radiation therapy in patients with localized aggressive lymphoma, the results of these trials essentially showed that radiation therapy cannot be used to replace inferior and inadequate chemotherapy. There is, however, a subgroup of patients for whom three cycles of chemotherapy followed by radiation therapy may be adequate, namely, patients with a stage-adjusted international prognostic index (IPI) of 0 (patient characteristics: age < 60, normal LDH, performance status of 0-1, and stage I disease). In a subsequent analysis of the SWOG 8736 trial, patients without any stage-adjusted IPI risk factors had a 5-year overall survival rate of 94% after three cycles of CHOP and radiation therapy.⁶ However, in those patients with one or more risk factors, the 5-year overall survival was only 70% after the same treatment. These findings are consistent with the long-term results of the British Columbia group reported by Shenkier et al.⁷ In that study, patients with localized aggressive lymphoma received three cycles of CHOP-like chemotherapy followed by radiation therapy. Among those patients with a stage-adjusted IPI of 0, the 5- and 10-year disease-specific survival rates were 98% and 95%, respectively, and the 5- and 10-year overall survival rates were 97% and 90%, respectively.

The third trial conducted by the Eastern Oncology Group (ECOG) used the same chemotherapy regimen in the two comparison arms,⁸ and is therefore positioned to directly address the role of radiation therapy. This study included less favorable patients, in that all stage I patients had bulky or extranodal disease and patients

with bulky stage II disease were included in the study. Two thirds of the patients who participated in this trial had stage II disease and almost one third had bulky disease. Unlike the two trials described earlier, in the ECOG study, only patients with a complete response (defined as resolution of all palpable nodes and radiographic disease) after eight cycles of CHOP were randomly assigned to observation versus radiation therapy, whereas patients with a partial response all went on to receive radiation therapy. This trial also has the longest median follow-up (12 years). Despite a slight imbalance in patient characteristics between the two arms, with more patients with bulky disease in the combined-modality therapy arm and the somewhat suboptimal adherence to the assigned treatments, there was a significant disease-free survival benefit favoring the addition of radiation therapy. There was a 12% gain in overall survival at 6 years with radiation therapy, although this was not statistically significant. However, this trial was only powered to detect a 20% difference in disease-free survival. Notably, among patients with only a partial response to chemotherapy, half of whom had initial bulky disease and received involved-field radiation therapy, a 6-year failure free survival rate of 63% and overall survival of 69% were achieved.

In this issue of the *Journal of Clinical Oncology*, Bonnet et al¹ report results of the GELA LNH 93-4 trial on patients older than 60 years with localized aggressive lymphoma and normal LDH levels and performance status. Two thirds of the patients had stage I disease and 8% had bulky disease. Patients were randomly assigned at diagnosis to four cycles of CHOP alone or four cycles of CHOP followed by radiation therapy to 40 Gy. The investigators are to be applauded for conducting a trial that was appropriately designed to test the role of radiation therapy by using the same systemic therapy in both treatment arms. Although the final number of patients was slightly lower than the target accrual, the recruitment of 574 patients gave this trial an 85% power to detect a 10% event-free survival difference. Patient and disease characteristics were well-balanced in the two arms and a central review of the technical details of the radiation therapy was conducted. At a median follow-up of 7 years, there were no significant differences in 5-year event-free survival (61% v 64% for chemotherapy alone and combined-modality therapy, respectively) and overall survival (72% v 68%, respectively) between the two arms.

An intriguing finding in this trial is that the chemotherapy-alone arm, which used only four cycles of CHOP, yielded very similar survival rates as those after eight cycles of CHOP in the SWOG 8736 study²; both of which had a 5-year overall survival rate of 72%. Twenty percent of the patients on the SWOG trial had abnormal LDH, whereas all patients had normal LDH on the GELA LNH 93-4 trial. However, the median age of patients on the SWOG trial was almost 10 years younger than patients on the GELA LNH 93-4 trial. This highlights the heterogeneity of this disease and the importance of careful patient selection for reduced treatment.

The risk of second malignancy is often raised as a concern with the use of radiation therapy. Although this is true in Hodgkin's lymphoma, which affects a much younger group of patients, the data are less convincing for non-Hodgkin's lymphoma, for which the median age at presentation is 65 years. In the report by Shenkier et al,⁷ there was a higher than expected risk of developing another cancer after three cycles of a CHOP-

like regimen and radiation therapy. However, only 14% of the second malignancies developed within the radiation field. More important, the authors found a similar significantly increased cancer risk before the diagnosis and treatment of the non-Hodgkin's lymphoma, suggesting that these cancers were related to underlying susceptibility rather than treatment. In the GELA LNH 93-4 trial, the incidence of second malignancy of the two arms was not available. Death from second malignancies was reported, and was similar to findings from the British Columbia group; only three of the 20 second malignancy deaths in the combined-modality therapy arm were from cancers arising in the radiation treatment field.

The authors discussed the issue of quality-of-life impairment from the addition of radiation therapy, an important consideration—especially with respect to treatment to the head and neck area—as older patients often have more difficulty in regaining their salivary gland function after radiation therapy. It is worth pointing out, however, that in recent years intensity-modulated radiation therapy is increasingly used for head and neck irradiation.⁹ This technique of highly conformal therapy can substantially limit doses to the salivary glands and has been shown in a recent randomized trial to be associated with significantly reduced risk of xerostomia and improved quality of life when compared with 3-dimensional radiation treatment in head and neck cancer patients.¹⁰

Can we conclude from results of the GELA LNH 93-4 trial that four cycles of CHOP alone is adequate therapy in older patients with localized aggressive lymphoma? As we have learned from the SWOG 8736 trial, which showed continued late relapses after 5 years with the use of abbreviated chemotherapy, it will be important to obtain results beyond the 5 years of the GELA LNH 93-4 trial before definitive conclusions are reached. In contrast, the median age of patients in the GELA LNH 93-4 trial was 68 years. In a frail, elderly patient with limited life expectancy due to other comorbid illnesses, four cycles of CHOP (and rituximab) may be reasonable. This approach needs to be used with caution, however, in an otherwise healthy, older patient with a life expectancy of more than 5 years, in whom salvage options with high-dose therapy and stem-cell rescue may be limited at the time of relapse. The ECOG trial and the GELA LNH 93-4 trial, both of which used the same systemic therapy on both study arms, showed that the addition of radiation therapy reduced the percentage of isolated relapse at initial sites from 48% (15 of 31 relapses) to 17% (3 of 17 relapses), and from 47% (37 of 79 relapses) to 21% (14 of 66 relapses), respectively. It is becoming apparent that the benefit of improved local control with the addition of radiation therapy will only translate into a disease-free and overall survival improvement when it is combined with effective systemic therapy that allows for the eradication of occult distant disease. The principle of improved local control with radiation therapy leading to a disease-specific and overall survival benefit as more effective systemic therapy became available has been well-demonstrated in the treatment of breast cancer.¹¹ Currently, the CHOP and rituximab regimen is considered the standard systemic therapy for diffuse large B-cell lymphoma,¹²⁻¹⁴ whereas all four of the trials used CHOP in the combined-modality therapy arm. To meaningfully clarify the role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma, the most informative trial will be one that employs CHOP and rituximab,

followed by either radiation therapy using modern technique or no additional therapy.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The authors indicated no potential conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Manuscript writing: Andrea K. Ng, Peter M. Mauch

Final approval of manuscript: Andrea K. Ng, Peter M. Mauch

REFERENCES

1. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al: CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients. *J Clin Oncol* 25:787-792, 2007
2. 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* 339:21-26, 1998
3. Miller T, Leblanc M, Spier C, et al: CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 98:724a, 2001
4. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al: ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352:1197-1205, 2005 (abstr 3024)
5. 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* 102:4284-4289, 2003
6. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA: Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:221-236, 2004
7. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: An 18-year

experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20:197-204, 2002

8. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al: Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 22:3032-3038, 2004

9. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, et al: Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: A comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 61:275-280, 2001

10. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al: Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:981-991, 2006

11. Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005

12. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002

13. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24:3121-3127, 2006

14. 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* 7:379-391, 2006



CHOP Alone Compared With CHOP Plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma in Elderly Patients: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

Christophe Bonnet, Georges Fillet, Nicolas Mounier, Gérard Ganem, Thierry Jo Molina, Catherine Thiéblemont, Christophe Fermé, Bruno Quesnel, Claude Martin, Christian Gisselbrecht, Hervé Tilly, and Félix Reyes†

From the Centre Hospitalier Universitaire, Université de Liège, Liège, Belgium; Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique; Hôpital Hôtel-Dieu, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Paris; Clinique Victor Hugo, Le Mans; Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite; Institut Gustave Roussy, Villejuif; Centre Hospitalier Universitaire de Lille; Centre Hospitalier Général, Annecy; Centre Henri Becquerel, Rouen; and Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris; Créteil, France.

†Deceased.

Submitted April 16, 2006; accepted August 18, 2006; published online ahead of print at www.jco.org on January 16, 2007.

Supported by Grant No. AOM95061 from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique du Ministère de la Santé and in part by grants from Amgen, Thousand Oaks, CA, and Roche, Basel, Switzerland.

Presented in part at the 47th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 10-13, 2005, Atlanta, GA.

Both C.B. and G.F. contributed equally to this study.

This article is dedicated to the memory of Félix Reyes, chairman of the LNH-93 program and president of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Georges Fillet, MD, University of Liege, Centre Hospitalier Universitaire-Sart Tilman, Avenue de l'Hôpital, 13, Liège 4000, Belgium; email: g.fillet@ulg.ac.be.

© 2007 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2507-787/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2006.07.0722

ABSTRACT

Purpose

Chemoradiotherapy has been considered standard treatment for patients with limited-stage aggressive lymphoma on the basis of trials conducted before the introduction of the International Prognostic Index. To evaluate this approach in elderly patients with low-risk localized lymphoma, we conducted a trial comparing chemoradiotherapy with chemotherapy alone.

Patients and Methods

Previously untreated patients older than 60 years with localized stage I or II histologically aggressive lymphoma and no adverse prognostic factors of the International Prognostic Index were randomly assigned to receive either four cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) plus involved-field radiotherapy (299 patients) or chemotherapy alone with four cycles of CHOP (277 patients).

Results

With a median follow-up time of 7 years, event-free and overall survival did not differ between the two treatment groups ($P = .6$ and $P = .5$, respectively). The 5-year estimates of event-free survival were 61% for patients receiving chemotherapy alone and 64% for patients receiving CHOP plus radiotherapy; the 5-year estimates of overall survival were 72% and 68%, respectively. In a multivariate analysis, overall survival was affected by stage II disease ($P < .001$) and male sex ($P = .03$).

Conclusion

In this large prospective study, CHOP plus radiotherapy did not provide any advantage over CHOP alone for the treatment of low-risk localized aggressive lymphoma in elderly patients.

J Clin Oncol 25:787-792. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Radiation therapy, often after surgical staging, was the standard treatment for patients with limited-stage aggressive lymphoma until the late 1970s, providing rates of 5-year disease-free survival of less than 50%.¹ This approach subsequently evolved to the addition of chemotherapy to involved-field radiotherapy to avoid laparotomy, increase systemic control of disease, and reduce the size of irradiation fields.² Because good results were also achieved with chemotherapy alone,³ these two strategies were used⁴ until the finding by Miller et al⁵ of the superiority of three cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) followed by involved-field radiotherapy compared with eight cycles of CHOP alone with regard to survival. Of note, patients enrolled onto this study were hetero-

geneous with regard to prognostic factors such as age and serum lactate dehydrogenase level.

To determine the role of radiotherapy, the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) initiated, in 1993, a prospective randomized study comparing four cycles of standard CHOP alone with four cycles of CHOP followed by involved-field radiotherapy. The study was conducted in a homogeneous population of elderly patients with localized aggressive lymphoma and no adverse prognostic factors as defined by the age-adjusted International Prognostic Index.⁶ The results are presented here with a median follow-up time of 7 years.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Patients had to be older than 60 years and were required to have newly diagnosed aggressive lymphoma

(International Working Formulation groups⁷: diffuse mixed, diffuse large-cell, and immunoblastic and updated Kiel subgroup⁸: anaplastic) and to present without any of the adverse prognostic factors of the age-adjusted International Prognostic Index⁶ (eg, elevated lactate dehydrogenase level, performance status > 1, and Ann Arbor stage III or IV). Exclusion criteria included positive serology for HIV and human T lymphotropic virus type I, transformation of previous indolent lymphoma, primary cerebral lymphoma, previous organ transplantation, concomitant or previous cancer (except in situ cervical carcinoma), liver or kidney failure, and cardiac contraindication to doxorubicin. Intestinal lymphoma, which could not be encompassed safely in a radiation field, was also excluded from the study.

Histology and Immunophenotype

Central review was conducted by at least two pathologists from GELA, and the International Working Formulation⁷ and Kiel grouping⁸ used at the time of entering patients onto the study was then reclassified according to the WHO classification.⁹

Staging

The extent of the disease was evaluated by physical examination; computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis; CSF examination; bone marrow biopsy; and other investigational procedures depending on the clinical symptoms. Patients were staged on the basis of Ann Arbor classification. Stage I was defined as an involvement of a single lymph node region or extranodal site, and stage II included involvement of two or more node regions or involvement of an extranodal site and one or more adjacent node regions on the same side of the diaphragm. Tumor measurements were obtained before biopsy, and bulky disease was defined as any mass 10 cm or more in maximal diameter. Performance status was assessed according to the Eastern Cooperative Oncology Group scale, and lactate dehydrogenase level was expressed as the maximum to normal value ratio.⁶

Treatment

Patients were randomly assigned to treatment with either chemotherapy alone or combined chemoradiotherapy. The chemotherapy-alone arm consisted of four cycles of the CHOP regimen (doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² [up to a maximum dose of 2 mg] on day 1, and prednisone 60 mg/m² on days 1 to 5) repeated at 21-day intervals. The combined arm consisted of four cycles of CHOP repeated at 21-day intervals, followed in patients with complete or partial response by involved-field radiotherapy beginning 1 month after the last cycle of CHOP.

The prescribed dose of radiation was 40 Gy in 22 fractions of 1.8 Gy 5 days per week. Irradiated volumes encompassed involved nodal or extranodal sites and adjacent uninvolved nodes. For example, the iliac or the supraclavicular nodes were included if inguinal or cervical nodes were initially involved, respectively. The whole Waldeyer's ring or stomach had to be irradiated if any part was involved, and irradiation of the uninvolved adjacent regional nodes was recommended. Specific technical factors, such as optimal ballistic combination of photons and/or electrons or energy, were determined by the treating radiation oncologist. Dosimetric calculations were recommended at least bi-dimensionally on the central axis and in two other in-field clinically relevant areas. Radiotherapy data were prospectively reported in a specific case record form and centrally reviewed for identification of protocol deviations.

In both arms, no dose adjustment of chemotherapy was planned according to toxicity, but courses were postponed until leukocyte and platelet counts increased to greater than 2,000 and 100,000/ μ L, respectively. Patients could receive granulocyte colony-stimulating factor at the discretion of each investigator.

Assessment of Response

Response was evaluated 1 month after the completion of treatment, according to the International Workshop criteria.¹⁰ A complete response was defined as the disappearance of all clinical evidence of disease and of radiologic abnormalities observed at diagnosis. An unconfirmed complete response was defined as a complete response with some persisting radiologic abnormalities, which in the aggregate had to be at least 75% smaller than the original abnormality. A partial response was defined as the regression of tumor volumes by

more than 50%, and stable disease was defined as a lower response. Progressive disease (growth of the initial lesion by > 25% or the appearance of a new lesion) during treatment was considered to indicate primary failure.

Statistical Analysis

Random assignment was stratified according to participating center and the presence or absence of bulky disease. The primary end point was event-free survival; the secondary end points were the response rate and overall survival. Calculation of sample size was based on the primary end point. To detect a change at 2 years of 10% (null hypothesis: 60%; alternative hypothesis: 70%), we calculated that 650 patients (330 events) would be required to provide the trial with 90% power at an overall 5% significance level. The trial began in March 1993. After 500 patients had been enrolled, the data and safety monitoring committee undertook the planned interim analysis, which was completed in December 2001. Results indicated no significant difference in 5-year event-free survival (chemotherapy alone, 67% *v* chemoradiotherapy, 62%; *P* > .05). Because, at that time, there was growing evidence that rituximab might dramatically improve chemotherapy efficacy in elderly patients with aggressive lymphoma, the data and safety monitoring committee recommended that the study be stopped. A total of 576 patients had been randomly assigned and were observed to assess event-free survival. The revised power of the study with 576 patients is 0.85.

Analyses included all of the enrolled patients and followed the intent-to-treat principle. Patient characteristics and response rates were compared using χ^2 and Fisher's exact tests. Event-free survival was measured from the date of random assignment to primary failure, relapse, or death from any cause. Overall survival was measured from the date of random assignment to the date of death from any cause. Survival functions were estimated using the Kaplan-Meier method¹¹ and compared by log-rank test.¹² Multivariate analyses were performed using the Cox model for survival data.¹³

Differences between the results of comparative tests were considered significant if the two-sided *P* < .05. All statistical analyses were performed using SAS 9.1 software (SAS Institute, Cary, NC).

The study was designed by the GELA scientific committee and monitored by the GELA coordinating center, which issued treatment allocation by fax after confirmation of the patient eligibility. Case report forms collected at participating centers were sent to the GELA centralized database and keyed in twice for verification. Outliers and erroneous values were checked routinely. Queries and onsite monitoring were used for final validation.

The trial was approved by the local committee on human investigations and was conducted in accordance with a written assurance approved by the local Department of Health and Human Services. All of the patients included had to give informed consent to participate.

RESULTS

Patient Characteristics

Between March 1993 and June 2002, 576 patients were enrolled at 65 participating centers; 277 were assigned to chemotherapy alone, and 299 were assigned to CHOP plus radiotherapy. The characteristics of the patients did not differ between the two treatment groups; entire clinical data were available in 96% of the enrolled patients, and histologic central review was performed in 89% of patients (Table 1). Median age was 68 years (range, 60 to 85 years). Bulky disease was present at random assignment in 49 patients (8%). Sixty-five percent of the patients had stage I disease. Extranodal involvement was found in half of the patients. Diffuse large B-cell lymphoma was the most common subtype, occurring in 80% of the patients.

Response to Treatment

A complete or unconfirmed complete response was observed in 89% of the patients treated with chemotherapy alone and in 91% of

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	CHOP		CHOP Plus Radiotherapy	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Total No. of patients	277		299	
Median age, years		69		68
Male sex	148	53	151	50
Bulky disease at random assignment	21	8	28	9
Clinical characteristics				
Information available	266	96	289	97
Stage				
I	172	65	186	65
II	87	32	99	34
IV*	7	3	4	1
Lactate dehydrogenase				
Normal	261	98	281	97
Elevated*	5	2	8	3
Performance status				
0	191	72	211	73
1	74	27	75	26
2*	1	< 1	3	1
Age-adjusted International Prognostic Index scores				
0	253	95	274	95
1*	13	5	15	5
Extranodal involvement	139	52	135	46
Organ involved				
Waldeyer's ring and sinus	53	20	72	25
Stomach	29	11	18	6
Bone	11	4	10	3
Skin	9	3	7	2
Other†	37	14	28	10
Histologic findings				
Centrally reviewed‡	242	87	269	90
Eligible histology	218/242	90	250/269	93
Diffuse large B-cell lymphoma	187	77	223/269	83
Anaplastic large-cell lymphoma	8	3	7	3
Nonanaplastic T/NK-cell lymphoma	13	6	12	4
Unclassified aggressive lymphoma	10	4	8	3
Inappropriate histology*	24	10	19	7
Small lymphocytic lymphoma	5	2	1	< 1
Marginal zone lymphoma	2	< 1	0	0
Follicular lymphoma	5	2	6	2
Mantle cell lymphoma	5	2	2	< 1
Lymphoblastic lymphoma	1	< 1	1	< 1
Burkitt's lymphoma	1	< 1	2	< 1
Hodgkin's lymphoma	2	< 1	4	1
Carcinoma	2	< 1	1	< 1
Nonmalignant	1	< 1	2	< 1

Abbreviations: CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; NK, natural killer.

*This was an exclusion criterion.

†Other categories include: breast, thyroid, testis, orbit, kidney, pancreas, adrenal gland.

‡The classification of the WHO was used.

Table 2. Response to Treatment in the Assessable Patients*

Outcome	CHOP Alone (n = 273)		CHOP Plus Radiotherapy (n = 295)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Complete or unconfirmed complete response	244	89	270	91
Partial response	8†	3	1	< 1
Stable disease	8	3	4	1
Primary failure	9	3	17	6
Death	4	1	3	1

Abbreviation: CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.
 *Response was assessed 1 month after completion of treatment. Because of missing data, response could not be assessed in four patients from the CHOP-alone group and in four patients from the CHOP plus radiotherapy group.
 †Protocol violation occurred in six patients with partial response who were given additional radiotherapy by their physician.

days; 5% of patients started irradiation before 21 days, and 5% started after 59 days. Ninety-six percent of the irradiated patients received a dose of 36 to 44 Gy, and 77% received the recommended dose of 40 Gy. Thirty-five of the 299 allocated patients did not receive the planned radiotherapy as a result of poor response (n = 9) or death after CHOP chemotherapy (n = 3), medical decision (n = 10), and refusal (n = 13).

Among the seven deaths that occurred during treatment (Table 2), five resulted from toxicity secondary to chemotherapy, and two resulted from lymphoma progression. No life-threatening acute toxicity of radiotherapy was reported. Eight episodes (3%) of grade 3 infection were reported in the CHOP-alone group compared with 10 episodes (3%) of grade 3 and two episodes of grade 4 infection in the chemoradiotherapy group.

Outcome

With a median follow-up time of 7 years, 252 events (primary failure, relapse, or death) were observed (125 in the chemotherapy-alone group and 127 in the chemoradiotherapy group). Event-free survival did not differ between the groups (P = .6), with 5-year estimates of 61% (95% CI, 55% to 66%) in the chemotherapy-alone group and 64% (95% CI, 58% to 69%) in the chemoradiotherapy group (Fig 1).

There were 145 relapses, 79 in the chemotherapy-alone group and 66 in chemoradiotherapy group; median times to relapse were 14 and 17 months, respectively. In the chemotherapy-alone group, disease recurred in the initial site in 47% of patients who experienced relapse, at a distant site in 37% of patients, and at both initial and distant sites in 16% of patients. In the CHOP plus radiotherapy group, disease recurred in the irradiation field in 21% of patients who experienced relapse, out of field in 66% of patients, and both in and out of field in 13% of patients.

There were 215 deaths, 101 in the chemotherapy-alone group and 114 in the CHOP plus radiotherapy group. Overall survival did not significantly differ between the groups (P = .5), with 5-year estimates of 72% (95% CI, 66% to 77%) in the chemotherapy-alone group and 68% (95% CI, 63% to 74%) in the chemoradiotherapy group (Fig 2). In the subgroup of 247 patients older than 70 years, the 5-year overall survival rate was higher in patients treated with

patients treated with chemoradiotherapy (Table 2). In each treatment group, 94% of the patients received at least 80% of the theoretical dose-intensity of doxorubicin and cyclophosphamide.

In the CHOP plus radiotherapy group, the median time from the last cycle of chemotherapy to the beginning of radiotherapy was 35

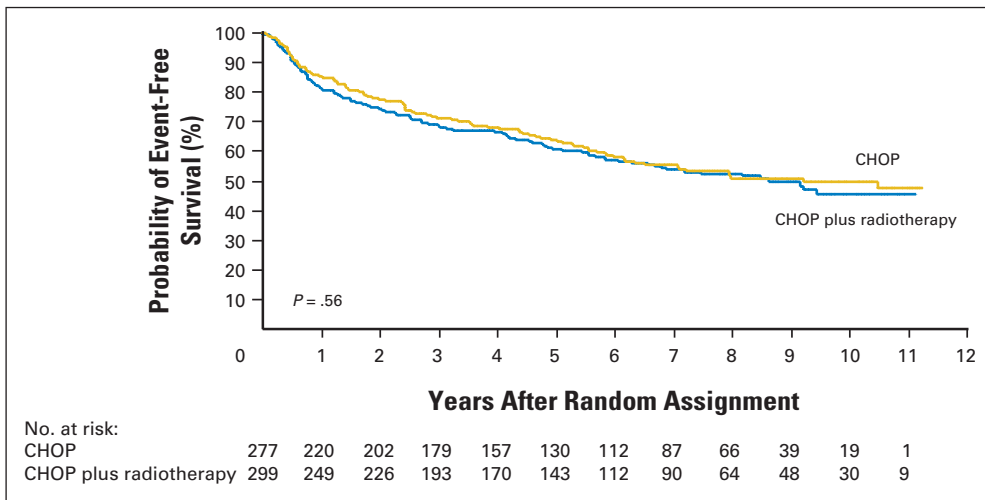


Fig 1. Event-free survival among 576 patients assigned to either chemotherapy alone with four cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or four cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy.

chemotherapy alone (69% v 58% in patients receiving chemoradiotherapy), but this trend did not reach significance ($P = .2$).

When analysis was restricted to patients who met eligible histologic criteria, 5-year estimates of event-free and overall survivals were identical for both treatment arms. Event-free survival estimates were 62% for CHOP alone compared with 63% for chemoradiotherapy ($P = .8$), and the overall survival estimates were 71% for CHOP alone compared with 68% for chemoradiotherapy ($P = .6$).

In a multivariate analysis of the 576 patients, overall survival was affected by stage II disease ($P < .001$; risk ratio, 1.9; 95% CI, 1.4 to 2.5) and male sex ($P = .03$; risk ratio, 1.4; 95% CI, 1.0 to 1.8) but not by bulky disease ($P = .3$); event-free survival was affected only by stage II disease ($P < .001$; risk ratio, 1.8; 95% CI, 1.4 to 2.3). Of note, among the 576 patients, 5-year event-free and overall survival rates were 70% and 76% for patients with stage I disease, respectively, and 49% and 58% for patients with stage II disease, respectively.

Among the 215 deaths, the cause could be documented in 212 patients (99 patients in the chemotherapy-alone group and 113 patients in the chemoradiotherapy group). Among the 212 docu-

mented deaths, 135 (64%) were related to lymphoma progression (65 in the CHOP alone group and 70 in the chemoradiotherapy group). Twenty-nine deaths (14%) occurred as a result of a second cancer that developed in patients after their entry onto the study. Nine of these second cancers were observed in the CHOP-alone group, including one myelodysplasia; 20 occurred in the chemoradiotherapy group, including one acute myelogenous leukemia and three cancers within the irradiation field. At the time of death, these 29 patients with second cancer were in remission from their lymphoma. In the aggregate, 8 patients died from toxicity that occurred during or after primary treatment, and three additional patients died from toxicity related to salvage treatment for lymphoma relapse. Other causes of death in patients with lymphoma in primary or secondary remission included cardiovascular disease in 32 patients (16 patients in each treatment group), infection in two patients, suicide in two patients, and hypereosinophilic syndrome in one patient. Of note, nonfatal late effects of radiotherapy included persistent xerostomia in 36% of patients with Waldeyer's ring lymphoma and other events such as gastritis (three patients) and ileitis (two patients).

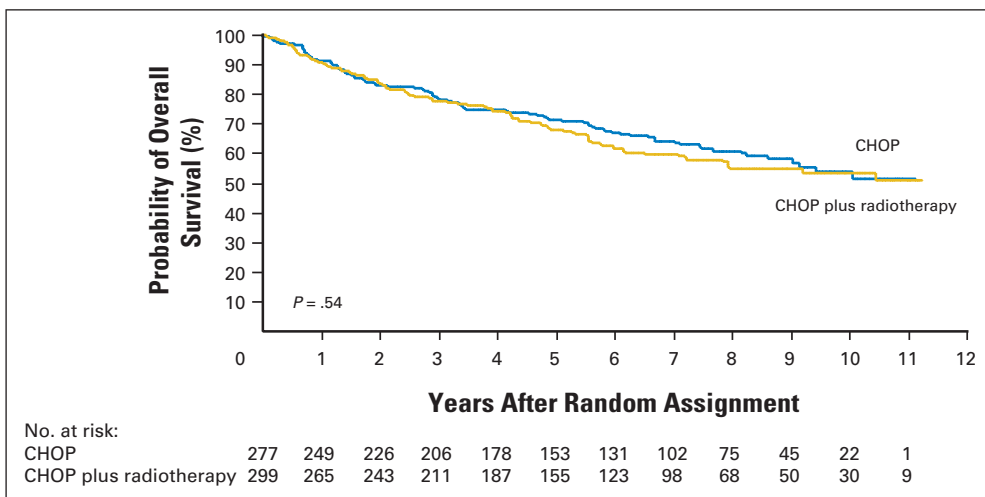


Fig 2. Overall survival among 576 patients assigned to either chemotherapy alone with four cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or four cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy.

DISCUSSION

This study of 576 patients is the only randomized trial comparing brief chemotherapy alone consisting of four cycles of CHOP with the same chemotherapy followed by consolidative involved-field radiotherapy. The latter approach has been considered standard therapy for localized disease¹⁴ since the study of Miller et al⁵ based on 400 patients with 4.4 years of median follow-up time. In the present study of patients older than 60 years with low-risk stage I or II aggressive lymphoma and with a median follow-up time of 7 years, we found that event-free and overall survival estimates among patients treated with chemotherapy alone did not differ from those observed among patients treated with chemoradiotherapy. Of note, we observed a lack of difference in outcome for the 49 patients with bulky disease, a condition in which adjuvant radiotherapy is believed to optimally control local disease^{15,16}; however, this must be interpreted cautiously because of the small size of this subset of patients.

We selected our study population of elderly patients using the age-adjusted International Prognostic Index, the widely used system to stratify patients before therapy,⁶ thus providing a homogeneous cohort of patients with regard to main prognostic parameters such as age, lactate dehydrogenase level, and performance status. By contrast, the patient sample in the study by Miller et al⁵ included half of patients younger than 61 years and 20% of patients with an elevated lactate dehydrogenase level. Of note, an update of this study with a longer follow-up showed that survival curves ultimately converged as a result of an excess of lymphoma relapses in the CHOP plus radiotherapy group.¹⁷ Horning et al¹⁸ recently reported the results of a study with a median follow-up of 12 years in which patients with limited-stage aggressive lymphoma received consolidative radiotherapy after eight cycles of CHOP; as in the study by Miller et al,⁵ the study population was heterogeneous because it included young adult and elderly patients and possibly varying lactate dehydrogenase levels (not available at diagnosis). Of note, radiotherapy did not affect survival despite some marginal improvement in event-free survival. As commented by the authors,¹⁸ radiotherapy provided good local control, but systemic relapses remained the major cause of treatment failure. This is confirmed in our study because, although the majority of patients had stage I disease, belonging to the very limited category described by Miller,¹⁹ consolidative radiotherapy altered the pattern of localization of relapses but did not decrease their overall rate compared with CHOP alone.

With a median follow-up time of 7 years, we observed, as have others,¹⁴ that second malignancies and cardiovascular disease remained a significant cause of subsequent death in elderly patients with lymphoma. Twenty-nine second cancers developed after patient en-

rollment onto the study. Nine second cancers were in the CHOP-alone group, including one myelodysplasia; 20 occurred in the chemoradiotherapy group but included only one acute myelogenous leukemia and three cancers within the irradiation field. This is in keeping with existing reports of a moderate risk of second malignancy after brief CHOP chemotherapy plus involved-field radiotherapy.^{14,20}

Our study demonstrates that chemotherapy with four cycles of CHOP followed by consolidative radiotherapy, as administered in a large-scale trial, is not superior to four cycles of CHOP alone in elderly patients with low-risk localized aggressive lymphoma. Taking also into account the results of our previous study in young adult patients that showed an advantage of chemotherapy alone over chemoradiotherapy,²¹ the GELA decided to abandon radiotherapy as first-line treatment of localized aggressive lymphoma, with the advantage of avoiding its late effects, especially in the frequently involved cervical and Waldeyer's ring regions.

To improve survival over the 72% 5-year rate observed in the present study, a result which is in keeping with that of earlier cited studies,^{5,18} it is reasonable to propose that such elderly patients with localized B-cell aggressive lymphoma should be treated with a combination of CHOP and rituximab. This recommendation is based on the results of the previous GELA study in elderly patients²² and of its recent update²³ in which the 5-year survival rate of patients with low-risk stage II disease is estimated at more than 80% after eight cycles of CHOP plus rituximab. Alternatively, a shorter immunotherapy regimen followed by radiolabeled antibodies might be a potential approach that deserves to be investigated.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The authors indicated no potential conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Georges Fillet, Christian Gisselbrecht, Hervé Tilly, Félix Reyes

Administrative support: Hervé Tilly, Félix Reyes

Provision of study materials or patients: Georges Fillet, Thierry Jo Molina, Catherine Thiéblemeont, Christophe Fermé, Bruno Quesnel, Claude Martin, Christian Gisselbrecht, Hervé Tilly, Félix Reyes

Collection and assembly of data: Christophe Bonnet, Gérard Ganem, Thierry Jo Molina, Hervé Tilly, Félix Reyes

Data analysis and interpretation: Christophe Bonnet, Nicolas Mounier, Gérard Ganem, Hervé Tilly, Félix Reyes

Manuscript writing: Georges Fillet, Hervé Tilly, Félix Reyes

Other: Georges Fillet, Félix Reyes

REFERENCES

1. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, et al: Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 43:1245-1254, 1979
2. Connors JM, Klimo P, Fairey RN, et al: Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 107:25-30, 1987
3. Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ: Management with chemotherapy only of stage I and II

malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer* 46:2356-2359, 1980

4. Jones SE, Miller TP, Connors JM: Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 7:1186-1191, 1989

5. 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* 339:21-26, 1998

6. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993

7. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: 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. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al: Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1:292-294, 1988

9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: World Health Organization Classification of Tumours/ Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2001

10. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI-sponsored international working group. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999

11. Kaplan E, Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958

12. Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50:163-170, 1966

13. Cox D: Regression model and life tables. *J R Stat Soc B* 34:187-220, 1972

14. Shenker TN, Voss N, Fairey R, et al: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: An 18-

year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20:197-204, 2002

15. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al: Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood* 94:3289-3293, 1999

16. Connors J: Principles of chemotherapy and combined modality therapy, in Mauch P, Armitage J, Coiffier B, et al (eds): *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 201-219

17. Miller TP, Leblanc M, Spier CM, et al: CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 98:S742-S743, 2001 (suppl)

18. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al: Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: East-

ern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol* 22:3032-3038, 2004

19. Miller TP: The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 22:2982-2984, 2004

20. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al: Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol* 21:897-906, 2003

21. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al: ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352:1197-1205, 2005

22. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002

23. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 23:4117-4126, 2005

Acknowledgment

We thank Isabelle Gaillard and Chafika Coppeaux for data management, Nicolas Nio for statistical analyses, and Corinne Haioun for helpful discussion.

Appendix

The Appendix is included in the full-text version of this article, available online at www.jco.org. It is not included in the PDF version (via Adobe® Reader®).

How Can We Determine the Role of Radiotherapy in the Treatment of Localized Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma?

TO THE EDITOR: In the recently published phase III trial by Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)—a group of authors who are opponents of adjuvant radiotherapy in treatment of aggressive localized non-Hodgkin's lymphoma—the role of radiotherapy was questioned again.^{1,2} However, we believe that there are certain drawbacks in their trial. First, primary failures are two times more common in the group assigned to adjuvant radiotherapy (6% v 3%), although the two groups were treated with the same chemotherapy regimen (four cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [CHOP]). Secondly, more than 10% of the patients allocated to adjuvant radiotherapy did not receive it, and in one fourth of patients, this was attributed to poor response obtained with CHOP chemotherapy. Thus, the two groups, although they appear to be well-balanced with respect to stage, age-adjusted international prognostic index scores, and other factors such as bulky disease, do not seem similar with respect to treatment sensitivity. Another drawback of the study that may have affected the results was the administration of radiotherapy to the majority of the partial responders in the CHOP alone arm (six of eight patients). Despite all of these factors negatively influencing the results of CHOP plus radiotherapy, the total number of relapsed patients in this group was lower than the total number of relapsed patients treated only with chemotherapy (66 v 79 patients). More interestingly, although not mentioned in the study, radiotherapy achieved its objective, as the infield failure rates decreased more than half by radiotherapy when compared with the group receiving only chemotherapy (21% v 47%).

Fewer lymphoma relapses (66 v 79 patients) despite higher lymphoma-related deaths (70 v 65 patients) in the CHOP plus radiotherapy arm seems paradoxical, and the authors claim that the administration of radiotherapy alters the pattern of localization of relapses, but does not decrease the overall rate. In their reply³ to correspon-

dences concerning the GELA's former trial, they state that the aim of first-line treatment of localized lymphoma is to improve survival rather than to control local disease. But how can we talk about cure without controlling malignancy locally? In contrast to many other malignant diseases, negative effect of local recurrence on survival in lymphomas may be offset by the efficacy of salvage treatments. But still the adverse effect of bulky disease on survival has been demonstrated in a multivariate analysis.²

Another important point that must be mentioned, which was also observed in this study, was the different sensitivity and outcome of aggressive non-Hodgkin's lymphomas to the same treatment. This difference may depend on many and even unknown factors such as WHO classification, site of origin of lymphoma, and pattern of gene and protein expression, which may be different even in the same lymphoma type.⁴

In order to prove the benefit of radiotherapy in localized aggressive non-Hodgkin's lymphomas, it would be better to stage patients with positron emission tomography scanning rather than with conventional imaging, and to include patients only with a single WHO-classified disease entity with same localization, size, and International prognostic index scores. In this way the groups can be made more homogenous with respect to treatment sensitivity.

Cengiz Gemici and Taflan Salepci

Dr Lutfi Kirdar Kartal Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. 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'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 25:3958-3964, 2007
2. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al: ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352:1197-1205, 2005
3. Hoecht S, Hinkelbein W: Treatment of localized lymphoma. *N Engl J Med* 352:2449-2451, 2005
4. Armitage JO: Defining the stages of aggressive non-Hodgkin's lymphoma - a work in progress. *N Engl J Med* 352:1250-1252, 2005

DOI: 10.1200/JCO.2007.11.1450

IN REPLY: We thank Drs Gemici and Salepci for their interest in our study.¹ We are not opponents of adjuvant radiotherapy in aggressive localized non-Hodgkin's lymphoma. In our article, we analyzed the mature data of a trial initiated in 1993 to compare radiotherapy versus nothing after four cycles of chemotherapy.

According to the comments by Gemici and Salepci, primary failures were twice as common in the group assigned to radiotherapy. Indeed primary failures at the end of treatment were observed in 17 (6%) of 295 assessable patients assigned to the combined modality as compared with nine (3%) of 273 patients assigned to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) alone. However, these values are not statistically significant ($P = .16$).

As presented in Table 1, there is no significant difference in relapse rate between the two arms. The death rate related to the lymphoma is the same in both groups (24%). Gemici and Salepci are right when they state that more than 10% of the patients allocated to adjuvant radiotherapy did not receive it. As mentioned in Results section of our article, 12 of 299 patients allocated to chemotherapy could not be irradiated because of progression (according to the protocol) or death during CHOP induction and 23 could not receive

Table 1. Results According to Different Analyses

Type of Analysis	CHOP Alone		CHOP + Radiotherapy		P
	No.	%	No.	%	
Intention to treat	277		299		
Relapse	79	29	66	22	.07
Death due to lymphoma	65	24	70	24	.98
5-year EFS		61		64	.6
5-year OS		72		68	.5
As treated	255		259		
5-year DFS		64		71	.2
5-year OS		75		75	.6
Restricted to DLBCL	187		223		
5-year EFS		63		62	.7
5-year OS		74		67	.3
Restricted to patients with limited-stage disease	248		270		
5-year EFS		61		66	.3
5-year OS		70		72	.9

Abbreviations: CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; EFS, event-free survival; OS, overall survival; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; DFS, disease-free survival.

radiation because of a medical decision by local investigators or refusal of the patients. Such protocol deviations are inescapable in a trial conducted on a multicenter basis and reflect real medical practice. In our opinion, they legitimize the analysis performed on an intention-to-treat basis. Because one might argue that such protocol deviations might have influenced negatively the results of CHOP plus radiotherapy, we performed an as-treated analysis for patients in complete remission at the end of treatment. The as-treated analysis (not included in our article) compares the outcomes of complete response patients who have or have not received radiotherapy. No significant difference is observed in terms of disease-free or overall sur-

vival rates (Table 1).

We agree with comments concerning the histologic and stage-adapted International prognostic index heterogeneities of the included cohorts. Analyses restricted to patients with DLBCL fail to demonstrate any advantage of radiotherapy (Table 1). Similarly, analyses restricted to patients with limited disease (excluding patients with stage II bulky disease) do not affect our conclusions.

Finally, we know that the addition of anti-CD20 to CHOP improves the results in term of complete response rate, event-free survival, and overall survival, particularly in a subset of elderly patients with a low-risk age-adjusted International prognostic index score.^{2,3} In our study, we observed a 5-year overall survival of 72% after 4 cycles of CHOP repeated at 21-day intervals (CHOP 21). By adding rituximab, we hoped for an increase of approximately 15% in survival.³ Thus, taking into account the percentage of deaths related to natural causes in this elderly population, the demonstration of a potential benefit of radiotherapy will be even more difficult to assess in a study including rituximab.

Georges Fillet and Christophe Bonnet

Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, University of Liège, Liège, Belgium

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

REFERENCES

- 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'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 25:3958-3964, 2007
- Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:280-282, 2002
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 23:4117-4126, 2005

DOI: 10.1200/JCO.2007.11.6004

Sunitinib Malate and Multiple Receptor Tyrosine Kinases Inhibitors: Are They Also Novel Drugs for Chronic and Neurophatic Pain?

TO THE EDITOR: Recently, I read with interest the article "Sunitinib: From Rational Design to Clinical Efficacy"¹ published in the March 1, 2007, issue of the *Journal of Clinical Oncology*. Interestingly, Chow et al reported a range of in vitro and in vivo RTK (RTKs are transmembrane proteins at the cell surface that transduce extracellular signals to the cytoplasm, which may be inhibited by sunitinib) targets that have been further validated by the clinical activity observed in patients treated with sunitinib and other agents inhibiting these pathways. "However," they added, "the contribution and/or dominance of inhibition of which specific RTK pathways are associated with sunitinib-induced responses are not well understood and are under active investigation."¹

The authors reported data on preclinic and clinic phase I, II, and III trials. They correctly concluded that although initially promising, RTK targets need additional validation in phase II/III trials. Overall, they said, the clinical benchmarking of an agent that influences multiple signaling pathways of tumor, stromal, and endothelial compartments should stimulate additional research into the biology of responsive tumors. Challenges ahead include the ability to combine sunitinib with other therapies where toxicities may be overlapping, optimization of dosing regimens, and additional assessment and development of patient selection criteria. Reading this interesting article, I recalled another recently published article² where the authors discussed how the past decade has been characterized by a better understanding of physiology of chronic pain. These other authors reported that nerve-growth factor (NGF),² "the founding member of the neurotrophin family of structurally related secreted proteins, binds to two types of receptors: a common receptor, p75NTR, which binds all neurotrophins with a similar affinity, and members of the trk family of receptor tyrosine kinases (trkA, trkB, and trkC), which bind

ANNEXE IV : CURRICULUM VITAE

Nom : BONNET

Prénom : Christophe

Date de naissance : 31 janvier 1974

Lieu de naissance : Liège

Nationalité : Belge

Etat civil : marié (18 mars 2000 à Dolhain)
2 filles

Adresse : Avenue des 3 Roses n°14, 4053 – EMBOURG

Tél. : 04/365.87.02

Langues : Français (langue maternelle)
Anglais (bonne compréhension)
Néerlandais (notions)

Loisirs et Hobbies : Cyclisme, natation, marche
Mouvements de jeunesse de 1982 à 1997
Bricolage
Musique

Études :

Études secondaires :

Collège Épiscopal Saint-Louis, Liège, 1986-1992

Options : Latin-Mathématiques puis Sciences-Mathématiques

Mention : Distinction

Études Universitaires (Université de Liège) :

Première candidature en Médecine : 1992-1993 : Grande distinction;

Deuxième candidature en Médecine : 1993-1994 : La plus grande distinction;

Troisième candidature en Médecine : 1994-1995 : La plus grande distinction;

Premier doctorat en Médecine : 1995-1996 : La plus grande distinction;

Deuxième doctorat en Médecine : 1996-1997 : Grande distinction;

Troisième doctorat en Médecine : 1997-1998 : La plus grande distinction;

Quatrième doctorat en Médecine : 1998-1999 : La plus grande distinction;

Obtention du diplôme de Docteur en médecine, chirurgie et accouchements avec la plus grande distinction en juin 1999.

Postes d'élève moniteur :

1994-1995 : Professeur J. Fissette, Anatomie, "travaux pratiques de dissection"

1994-1997 : Professeur G. Moonen, Physiologie Humaine et Physiopathologie

"répétitions pour les étudiants de deuxième et troisième candidatures en Médecine"

Recherches de laboratoire :

1994-1997 : Professeur G. Moonen, Physiologie Humaine et Physiopathologie :

participation au programme de recherche sur l'oreille interne : ototoxicité, otoprotection et régénération cellulaire (Docteur B. Malgrange, Docteur Ph. Lefebvre et Professeur G. Moonen)

Autres formations :

1999 : Certificat d'électrocardiographie (cours du Professeur Piérard)

1998 : Cours de médecine palliative (cours des Professeurs Devoghel et Giet)

Formation complémentaire :

- Reconnaissance en médecine interne le 01.10.2004
- Reconnaissance en Hématologie le 01.10.2005

Activités cliniques :

Poste de Chef de Clinique, Service d'Hématologie clinique (Professeur Fillet), CHU Liège

Recherche clinique :

Contribution à l'étude des lymphomes agressifs du sujet âgé

Dosage du CA125 dans les lymphomes non-hodgkiniens.

Etude des particularités anatomo-cliniques des lymphomes non hodgkiniens de localisation amygdalienne.

Sociétés scientifiques :

- Membre du Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)
- Membre de la Société Belge d'Hématologie (BHS)
- Membre du Groupe de travail sur les maladies lymphoprolifératives de la Société Belge d'Hématologie.

8. PARTICIPATION À DES CONGRÈS

- 9^{èmes} Journées du GELA, Gent, octobre 2001.
- 10^{èmes} Journées du GELA, Paris, mars 2003.
- 11^{èmes} Journées du GELA, Strasbourg, octobre 2004
- 12^{èmes} Journées du GELA, Dijon, mars 2006
- 8^e International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano (Switzerland), 12-15 June 2002
- 9^e International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano (Switzerland), 8-11 June 2005
- 18th General Meeting of the Belgian Hematological Society, Brussels, January 2003
- 21st General Meeting of the Belgian Hematological Society, Genva, January 2006
- Programme LyFe, Barcelona (Spain), 15-16 November 2005
- MabThera Expert Investigator Forum, Valencia (Spain), 6-8 October 2006

Publications :

1. Rogister B. , Mazy-Servais C. , Leprince P. , Schils F. , Bonnet C. , Moonen G.
Molecular cloning of mouse AstaC', a brain protein which is upregulated during development.
Belgian Society for neuroscience, first annual meeting, 1996.
2. Malgrange B. , Lefebvre P.P. , Rogister B. , Mazy-Servais C. , Bonnet C. , Van De Water T.R.,
Moonen G.
Expression of growth factors and their receptors in various compartments of the postnatal
cochlea.
XXth Meeting ARO, St-Petersburg, 18-18, 1997.
Abstract Book
3. Malgrange B., Lefebvre P.P., Rigo J.M., Rogister B., Belachew S., Coucke P., Bonnet C., Van
De Water T.R., Moonen G.
Effect of neuropeptides on cultured postnatal auditory neurons.
34th Workshop on Inner Ear Biology, 1997.
Abstract Book
4. Malgrange B., Rogister B., Lefebvre P.P., Mazy-Servais C., Welcher A.A., Bonnet C., Hsu R.Y.,
Rigo J.M., Van De Water T.R., Moonen G.
Expression of growth factors and their receptors in the postnatal rat cochlea.
Neurochemical Research, 23, N° 8, pp 1135-1140, 1998.
5. Bonnet C., Jerusalem G., Bours V., Fillet G.
Approches thérapeutiques du cancer ovarien.
Médecine et Hygiène, 2311, pp 1625-1628, 2000.
6. Bonnet C., Fillet G., Mounier N., Thieblemont C., Fermé C., Quesnel B., Martin C., Blanc M.,
Conroy Th., Penny A.M., Petrella T., Reyes F.
Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non Hodgkin's
lymphoma : results of the LNH 93-4 study.
VIIIth International Conference on Malignant Lymphoma,
Lugano, June 2002.
Ann. Oncol., 13 (suppl. 2), p27 (abstract), 2002.
7. Fillet G., Bonnet C., Mounier N., Thieblemont E., Ferné C., Quesnel B., Martin C., Blanc M.,
Conroy Th., Penny A.M., Petrella T., Royes F..
Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non Hodgkin's
lymphoma : results of the LNH 93-4 study
Annual meeting of the American Society of Hematology (ASH)
Philadelphia, December 2002
Blood, 100, n°11, 337 (Abstract), p92a, 2002.
8. Bonnet C., Fillet G., Mounier N., Thieblemont C., Fermé C., Quesnel B., Martin C., Blanc M.,
Conroy Th., Penny A.M., Petrella T., Reyes F.
Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non Hodgkin's
lymphoma : results of the LNH 93-4 study
Annual meeting of the Belgian haematology society (BHS),
Brussel, January 2003.
Abstract Book
9. Gillain S., Gennigens C., Sautois B., Polus M., Bonnet C., Fillet G., Jerusalem G.
Traitement du cancer du sein chez la personne âgée.
Médecine et Hygiène, 62, 1618-1621, 2004.
10. Vanstraelen G., Baron F., Willems E., Frère P., Bonnet C., Hafraoui K., Fillet G., Beguin Y.
Efficacy of recombinant human erythropoietin therapy started one month after autologous
peripheral blood stem cell transplantation.
Haematologica, 90, 269-1270, 2005.

11. Fillet G., Bonnet C., Mounier N., Ganem G., Molina T., Thieblemont C., Fermé C., Quesnel B., Martin C., Gisselbrecht C., Tilly H., Reyes .
No advantage of chemoradiotherapy over chemotherapy alone in elderly patients with localized low risk aggressive lymphoma : results of the LNH 93-4 GELA study.
IXth International Conference on Malignant Lymphoma,
Lugano, June 2005.
Ann. Oncol., 16, (suppl. 2), abstract , p174. 2005
12. Fillet G., Bonnet C., Mounier N., Ganem G., Molina T., Thieblemont C., Fermé C., Quesnel B., Martin C., Gisselbrecht C., Tilly H., Reyes .
No role for chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone in elderly patients with localized low risk aggressive lymphoma : final results of the LNH93-4 GELA study.
Annual meeting of the American Society of Hematology (ASH),
December 2005.
Blood, 106, abstract n°15, 2005
13. Willems E., Castermans E., Baron F., Baudoux E., Wanten N., Bonnet C., Hafraoui K., Frère P., Fillet G., Beguin Y.
Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with CD8-Depleted or Unmanipulated Peripheral Blood Stem Cells : A Prospective Randomized Trial.
Annual meeting of the American Society of Hematology (ASH),
December 2005.
Blood, 106, abstract n°1075, 2005
14. Bonnet C., Fillet G., Mounier N., Ganem G., Molina T., Thieblemont C., Fermé C., Quesnel B., Martin C., Gisselbrecht C., Tilly H., Reyes .
No role for chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone in elderly patients with localized low risk aggressive lymphoma : final results of the LNH93-4 GELA study.
Annual Meeting of the Belgian Haematological Society (BHS),
Genva, January, 2006.
Poster
15. Bonnet C., Beguin Y., Fassotte M-F., Fillet G.
Limited usefulness of CA125 measurement in the management of Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma.
Annual Meeting of the Belgian Haematological Society (BHS),
Genva, January 2006.
Poster
16. Vanstraelen G., Baron F., Willems E., Bonnet C., Hafraoui K., Frère P., Fillet G., Beguin Y.
Recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen : low donor chimerism predicts for poor response.
Exp. Hematol., 34, 841-50, 2006
17. Frère P., Baron F., Bonnet C., Hafraoui K., Pereira M., Willems E., Fillet G., Beguin Y.
Infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen.
Bone Marrow Transplant., 37, 411-8, 2006
18. de Leval L, Bonnet C., Briere J., Molina T., Petrella T., Bosq J., Falini B., Gisselbrecht C., Reyes F., Fillet G., Gaulard P.
Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) of the Waldenstrom's Ring (WR) frequently have a GC-Like phenotype: a clinico-pathological study of 209 patients from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)
XIIIth Meeting of the European Association for Hematopathology (EAHP),
Vienna, October 2006
Abstract book

19. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina T, Thieblemont C, Fermé C, Quesnel B, Martin G, Gisselbrecht C, Tilly H, Reyes F.
CHOP Alone Compared With CHOP Plus Radiotherapy For Localized Aggressive Lymphoma in Elderly Patients: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.
J. Clin. Oncol., 25: 787-792, 2007
20. Bonnet C., Beguin Y., Fassotte M.F., Seidel L., Luyckx F., Fillet G..
Limited usefulness of CA125 measurement in the management of Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma.
European Journal of Haematology, 78: 399-404, 2007
21. Fillet G. , Bonnet C.
How Can We Determine the Role of Radiotherapy in the Treatment of Localized Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma ? In reply.
J. Clin. Oncol., 25: 2857-2858, 2007
22. Trimèche M., Bonnet C., Korbi S., Boniver J., de Leval L.
Association between Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma in Belgium: a pathological and virological study.
Leukemia and Lymphoma, 48: 1323-1331, 2007
23. De Prijck B., Baron F., Beguin Y., Bonnet C., Willems E., Fillet G.
Current therapies in hematology
Rev Med Liège, 62: 384-390, 2007