

et a permis de mettre en évidence un allongement du TDD pour la majorité des scores dans le bras Kd70 hebdo par rapport au bras Kd27 bihebdo.

Cette étude permet de confirmer que l'administration hebdomadaire du carfilzomib en plus de permettre une efficacité supérieure, semble également mieux convenir aux patients. Il est important de rappeler que plus d'effets indésirables de grade 3 avaient été rapportés avec le carfilzomib hebdomadaire, toutefois cela n'a pas impacté l'évaluation de la qualité de vie des patients. Un lien entre l'efficacité du traitement et l'amélioration de la qualité

de vie semble évident au regard de différents résultats. Une administration simplifiée permet aux patients de rester plus longtemps sous traitement et donc d'obtenir de meilleurs résultats qui eux-mêmes en permettant une diminution des symptômes favorisent l'acceptation du traitement.

Il est donc absolument nécessaire de s'intéresser à la qualité de vie des patients dans les essais cliniques ainsi qu'en vie réelle pour proposer des associations de molécules pertinentes d'un point de vue clinique et acceptable du point de vue des patients. Sur la base de l'étude ARROW, le carfilzomib hebdomadaire devrait donc pro-

chainement devenir une alternative à la version bihebdomadaire. Ces résultats seront à confirmer par l'étude ARROW 2 qui testera selon le même principe l'association K56Rd hebdomadaire versus K27Rd bihebdomadaire (NCT03859427).]

Références

[1] Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 953-64.

[2] Moreau P, Kumar S, Boccia R, et al. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia* 2019 ; 33 : 2934-46.

Lymphome B de haut grade : peut-on réduire la toxicité pour les patients de pronostic favorable ?

Florence Sabirou
Stéphanie Guidez

L'association rituximab-cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) reste le traitement standard des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) B de haut grade [1]. Les patients de moins de 60 ans ayant un score IPI_{aa} (pour *age adjusted international prognostic index*) favorable et n'ayant pas de forte masse tumorale (plus grand diamètre < 7,5 cm), ont un pronostic très favorable avec 95 % de survie sans progression (SSP) et 98 % de survie globale (SG) [2]. Au vu des toxicités des traitements d'immunochimiothérapie et du pronostic favorable de ces patients, la question d'une possibilité d'allègement des traitements, et donc ainsi des effets secondaires, se pose chez ces patients. L'objectif de l'essai FLYER était de démontrer la non-infériorité d'un traitement par quatre cycles de R-CHOP suivis de deux injections de rituximab par rapport au traitement

standard (6 R-CHOP) chez les patients jeunes au pronostic favorable [3].

Cette étude de phase III randomisée, menée sur 138 centres (Danemark, Israël, Italie, Norvège et Allemagne), incluait les patients de 18 à 60 ans avec un LNH de haut grade CD20+ nouvellement diagnostiqué et de bon pronostic (sans facteur de risque de l'IPI_{aa}, ni forte masse). Les patients présentant une atteinte neuroméningée étaient exclus. La randomisation entre les deux bras de traitement (6R-CHOP ou 4R-CHOP + 2R) était réalisée après stratification sur le centre et le stade Ann Arbor. Les cycles de R-CHOP étaient réalisés tous les 21 jours avec une administration concomitante de rituximab à 375 mg/m² intraveineux (IV) à J1 et de CHOP : cyclophosphamide (750 mg/m²), doxorubicine (50 mg/m²), vincristine (1,4 mg/m², maximum 2 mg dose totale), IV à J1 avec une corticothérapie orale par prednisone ou prednisolone (100 mg) de J1 à J5.

Dans le bras 4 cycles de R-CHOP, les patients recevaient le cinquième et sixième cycle de rituximab en monothérapie (cycles de 21 jours). Une radiothérapie n'était prévue qu'en cas d'atteinte testiculaire pour irradiation du testicule controlatéral. Le critère d'évaluation principal était la SSP à 3 ans, en supposant un taux de réponse à 93 % dans le groupe 6 R-CHOP et pas de différence entre les groupes avec une marge de non-infériorité fixée à -5.5 %

Entre décembre 2005 et octobre 2016, 592 patients ont été inclus : 295 dans le bras 6R-CHOP et 297 dans le bras 4R-CHOP + 2R. Les deux groupes étaient comparables en dehors d'un nombre un peu plus important de patients présentant des signes généraux dans le groupe expérimental (9 versus 3 % [p = 0,002]). L'âge médian était de 47 mois (19-60) dans le bras standard et 49 mois (17-60) dans le bras expérimental. Avec un suivi médian de 66 mois, la SSP à trois ans était de 96 % (IC95% : 94-99 %)

dans le groupe 4R-CHOP+2R *versus* 94 % (IC95% : 91-97 %) dans le groupe 6R-CHOP soit une différence absolue de 3 % démontrant la non-infériorité (marge de non-infériorité prédéfinie de -5,5 %). Dans les deux groupes, le taux de réponse était élevé avec un taux de rémission complète de 91 % dans le bras 4R-CHOP+2R *versus* 92 % dans le bras standard. En termes de toxicité, on retrouve légèrement moins de leucopénies de grade 3-4 dans le groupe expérimental (80 *versus* 110 événements). Par contre, le nombre d'effets secondaires non hématologiques, en particulier cardiologiques et seconds cancers, semble comparable dans les deux groupes. L'essai FLYER semble montrer que chez les patients jeunes avec un

LMNH B de haut grade de pronostic favorable, un traitement par quatre R-CHOP puis deux rituximab n'est pas inférieur au traitement standard par 6 R-CHOP. Cependant, il est dommage que l'étude se soit limitée aux patients de moins de 60 ans pour un lymphome dont l'âge médian au diagnostic est de 60 ans. De plus il aurait également été intéressant que soient pris en compte les critères de mauvais pronostics tels que les anomalies moléculaires comme les caractères double ou triple-hit. Une réduction du nombre de R-CHOP semble donc dédiée à une population très précise, au vu des résultats de cet essai. Cette amélioration de l'efficacité pour tous les patients tout en réduisant la toxicité sera probablement liée à

l'utilisation de nouvelles thérapies ciblées.]

Références

- [1] Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, *et al.* Six *versus* eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas : a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 105-16.
- [2] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, *et al.* Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2373-80.
- [3] Poeschel V, Held G, Ziepert M, *et al.* Four *versus* six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2020 ; 394 : 2271-81.

Comparaison de la cytométrie en flux et de l'immunohistochimie dans la détection de l'envahissement médullaire au diagnostic de lymphome non hodgkinien

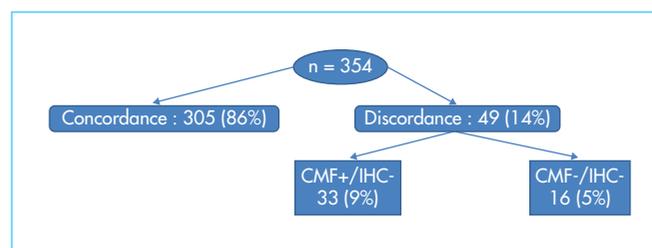
Jérôme Paillassa

L'examen anatomopathologique avec immunohistochimie (IHC) de la biopsie ostéomédullaire est l'examen de référence pour la détection de l'envahissement médullaire au diagnostic de lymphome non hodgkinien (LNH). Récemment, une équipe italienne a publié un travail intéressant visant à comparer cette technique avec la cytométrie en flux (CMF) sur aspiration médullaire [1]. Dans cette étude rétrospective et monocentrique, les examens IHC et CMF réalisés simultanément au diagnostic de LNH-B ou -T ont été comparés. Les leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies à tricholeucocytes, leucémie à grands lymphocytes granuleux T et leucémies aiguës lymphoblastiques T ont été exclues de l'étude. La CMF a utilisé six couleurs.

Trois cent cinquante-quatre (354) patients ont été inclus entre janvier 2012 et décembre 2018. L'immense majorité des patients a un LNH-B (339 soit 96 %). Les résultats IHC/CMF sont concordants dans 305 cas (86 %), discordants dans 49 (14 %). Parmi ces cas discordants, 33 cas (9 %) ont une CMF positive et une IHC négative, 16 cas (5 %) une CMF négative et une IHC positive

(figure 1). Les types histologiques pour lesquels il y a le plus de discordances sont le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome de la zone marginale et le lymphome folliculaire. Ces données sont en accord avec celles de la littérature, avec une concordance dans 79 %-90 % des cas. Les études les plus anciennes [2-4] tendent à montrer une supériorité

FIGURE 1



Résultats concordants et discordants en CMF et IHC.