

Lymphome folliculaire : quelle prise en charge thérapeutique en 2019 ?

Guillaume Cartron, Département d'hématologie clinique CHU Montpellier, hôpital Saint-Eloi, université de Montpellier, Montpellier, France

Tirés à part : G. Cartron
g-cartron@chu-montpellier.fr

Liens d'intérêt : GC est consultant pour Roche et Celgene, et a reçu des honoraires de Sanofi, de Gilead, de Jansen, de Roche et de Celgène.

Follicular Lymphoma: Which treatment in 2019?

Lymphome folliculaire, immunothérapie, anticorps monoclonal anti-CD20
Follicular lymphoma, immunotherapy, anti-CD20 monoclonal antibodies

Résumé

Le lymphome folliculaire représente l'un des lymphomes les plus fréquents à l'âge adulte. Il s'agit d'un lymphome dont l'évolution est caractérisée par une indolence et une chimiosensibilité habituelle des lymphomes, mais une tendance aux rechutes successives avec un intervalle libre sans traitement qui se réduit avec le nombre des rechutes. Des progrès très significatifs ont été obtenus en associant un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) à la chimiothérapie permettant d'améliorer la survie des patients. L'arrivée de l'obinutuzumab a permis d'augmenter de manière substantielle la survie sans progression et le temps avant le prochain traitement, pourtant déjà évalué à plus de dix ans avec le rituximab. Pour autant, le lymphome folliculaire constitue la cause principale de décès des patients et, dans la moitié des cas, il est lié à une transformation histologique. Améliorer le traitement des rechutes précoces et des transformations histologiques constitue donc aujourd'hui l'enjeu de la prise en charge du lymphome folliculaire.

Abstract

Follicular lymphoma is one of the most common lymphomas in adulthood. This lymphoma is characterized by an indolent evolution and an usual chemo-sensitivity but a tendency to successive relapses with a free interval without treatment reducing with the number of relapses. Significant progress has been achieved by combining an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) with chemotherapy to improve patient survival. Obinutuzumab significantly increased progression-free survival and time to the next treatment, which has already been evaluated to be more than 10 years with rituximab. However, follicular lymphoma is the main cause of death in patients and in half of the cases related to a histological transformation. Improving the treatment of early relapses and histological transformations is therefore today the issue of the management of follicular lymphoma.

Le lymphome folliculaire (FL) représente entre 20 et 25 % des lymphomes de l'adulte, soit un peu plus de 2 500 nouveaux cas par an diagnostiqués en France. La médiane d'âge au moment du diagnostic est de 64 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme, avec une incidence maximale entre 70 et 80 ans. Le FL est un lymphome indolent dont l'évolution naturelle ne justifie que très rarement d'une décision thérapeutique rapide. Cette indolence conduit à proposer un traitement uniquement dans les formes symptomatiques. L'utilisation d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 (rituximab ou obinutuzumab) associé à une chimiothérapie permet alors une survie de près de 80 % à dix ans. Ainsi, du fait de l'âge au diagnostic, de son indolence et des progrès thérapeutiques, et malgré une maladie

Pour citer cet article : Cartron G. Lymphome folliculaire : quelle prise en charge thérapeutique en 2019 ? *Hématologie* 2019 ; 25(supplément 3) : 11-22. doi : 10.1684/hma.2019.1478



considérée encore aujourd'hui comme incurable, certains patients ne recevront jamais de traitement, et la plupart de ceux à qui il sera nécessaire d'en prescrire un ne verront pas leur maladie rechuter et/ou ne décéderont pas de leur maladie, même si celle-ci reste la première cause de décès chez ces patients. Ces observations imposent un discours adapté vis-à-vis des patients au moment du diagnostic, car, pour la plupart d'entre eux, l'enjeu est bien aujourd'hui d'identifier ceux chez qui un traitement sera justifié, et de définir le plus adapté au regard de l'âge du patient, de ses comorbidités et de sa probabilité de rechuter. Moins de 20 % des patients qui recevront un traitement seront en échec ou présenteront une rechute au cours des deux premières années suivant l'initiation du premier traitement. Ces échecs correspondent le plus souvent à une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B, véritable tournant évolutif de cette maladie, qui explique plus de 50 % des décès pour les patients présentant un FL. Faute de facteur permettant d'identifier ces patients avant l'initiation d'un traitement, il est impératif de mettre en œuvre une stratégie permettant de les identifier précocement et de leur proposer des stratégies thérapeutiques innovantes.

Préambule à la prise en charge

Le diagnostic histologique

Le diagnostic de FL est fait sur une *biopsie ganglionnaire* ou d'organe. Le diagnostic initial à partir d'une cytoponction ou d'une microbiopsie n'est pas recommandé, en raison du risque d'ignorer une transformation histologique. De même, l'analyse isolée d'une infiltration médullaire ou sanguine n'est pas appropriée.

Le FL est une entité nosographique parfaitement définie dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1] et regroupe les FL de grades 1, 2 et 3A. On rappelle que les FL de grade 3B doivent être considérés comme des lymphomes agressifs, avec lesquels ils partagent les mêmes recommandations thérapeutiques. Même s'il n'existe pas de difficulté diagnostique devant une architecture ganglionnaire faite de follicules infiltrés par des cellules centrocytiques de phénotype CD10⁺, BCL2⁺, CD20⁺ et CD5⁻, il est recommandé de disposer, au moment de la décision thérapeutique, d'une *relecture dans le cadre du réseau LymphoPath* [2], notamment lorsque des plages diffuses à petites ou grandes cellules sont décrites, ou encore lorsqu'un FL de grade 3B peut être suspecté. Le recours à la relecture doit aussi être recommandé dans le cas d'une atteinte extraganglionnaire. L'étude cytogénétique (mise en évidence de la translocation 14;18) ou moléculaire (mise en évidence du réarrangement *IGH-BCL2*) n'est pas indispensable au diagnostic.

Le bilan d'extension

L'*examen clinique* à la recherche des aires ganglionnaires envahies et des signes généraux est l'étape initiale du bilan d'extension, qui comprendra par ailleurs des *examens biologiques* permettant d'évaluer une éventuelle dissémination sanguine ou médullaire symptomatique (hémogramme avec frottis, immunophénotypage des lymphocytes B), les éventuelles comorbidités associées (clairance de la créatinine, sérologies virales et bilan hépatique) ou des indicateurs d'évolutivité de la maladie (lactate déshydrogénases [LDH], β2-microglobuline).

La *biopsie ostéomédullaire* (BOM) est indispensable, notamment lorsqu'un traitement est discuté du fait de la valeur pronostique de son infiltration. Elle peut être évitée chez les patients les plus âgés, chez qui le caractère symptomatique du traitement prédomine.

La tomographie par émission de positons (TEP) fait partie du bilan habituel de tous les lymphomes. Il doit être réalisé avec injection d'un produit de contraste et inclure au minimum le

thorax, l'abdomen et le pelvis. Il est important de disposer de la mesure des deux plus grands diamètres transverses de six lésions cibles préétablies, particulièrement si le patient est inclus dans un essai clinique, et d'indiquer la taille du plus gros ganglion pour faciliter l'appréciation de l'efficacité du traitement et pouvoir suivre l'évolution.

La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluorodéoxyglucose (^{18}F FDG), éventuellement couplée à la TDM (TEP-TDM) est aujourd'hui recommandée dans le bilan d'extension initial. Plus de 90 % des FL sont avides pour le ^{18}F FDG [3] et le compte rendu doit indiquer la lésion présentant l'index d'assimilation du glucose (SUV) le plus élevé. Dans les formes localisées en TDM, il permet de modifier le stade localisé (I, II) vers un stade disséminé (II, IV) dans près de 30 % des cas [4], modifiant potentiellement la stratégie thérapeutique. Dans tous les cas, il permet de suspecter une transformation histologique et/ou d'orienter la biopsie ganglionnaire vers le site présentant le SUV le plus élevé. En effet, même s'il est difficile de définir un seuil consensuel, l'intensité maximale du SUV corrèle assez bien avec l'index de prolifération, faisant suspecter, lorsqu'il est élevé [5], une transformation. Plus récemment, il a été jugé que la valeur pronostique de la TEP réalisée après l'induction constituait un argument supplémentaire pour disposer d'un examen préthérapeutique permettant au mieux d'analyser la TEP postinduction.

La synthèse préthérapeutique

Au terme de ces étapes diagnostiques et d'appréciation de l'extension de la maladie, la maladie doit être caractérisée de manière synthétique en utilisant :

- la classification d'Ann Arbor, permettant de distinguer les formes localisées (stade I) des stades disséminés (II, III et IV),
- les critères d'initiation de traitement selon le Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) [6] (tableau 1) : ces critères permettent de définir le caractère symptomatique ou non du FL et de décider de la nécessité de la mise en œuvre d'un traitement. Ils ont été définis de manière empirique pour des stades disséminés (II, III, IV),

Tableau 1

Critères d'initiation d'un traitement selon le Groupe d'étude du lymphome folliculaire (GELF).

Critères d'initiation d'un traitement

Masse ganglionnaire ou extraganglionnaire > 7 cm

Au moins trois aires ganglionnaires envahies, chacune avec des ganglions \geq 3 cm

Présence d'un symptôme B

Splénomégalie significative

Cytopénie

Présence d'un syndrome compressif*

Présence d'un épanchement pleural ou péritonéal lié au lymphome*

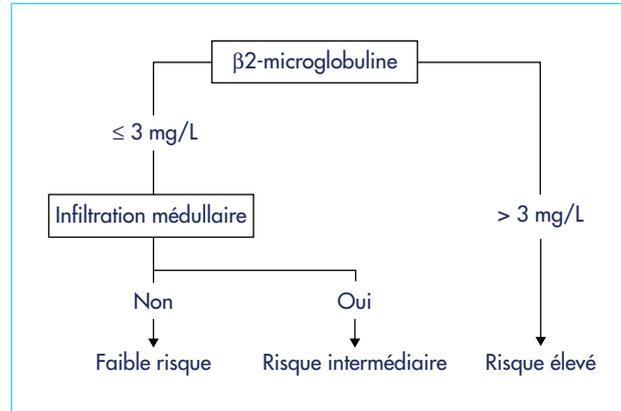
LDH > normale*

β 2-microglobuline > normale*

* Ces critères n'étaient pas présents dans la description initiale des critères GELF



FIGURE 1



Critères pronostiques des lymphomes folliculaires selon le PRIMA-PI.

– les index pronostiques follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) [7], FLIPI-2 [8] et PRIMA-PI¹ [9] (voir l'article de F. Jardin, dans ce supplément) sont conçus pour permettre de prédire la survie (FLIPI) ou la survie sans progression (FLIPI2 et PRIMA-PI, *figure 1*).

Ainsi, trois situations cliniques se distinguent :

- patients se présentant avec un FL localisé stade I,
- patients se présentant avec un FL disséminé sans critère d'initiation d'un traitement,
- patients se présentant avec un FL disséminé avec critère d'initiation d'un traitement.

Prise en charge thérapeutique au diagnostic initial

Stades localisés

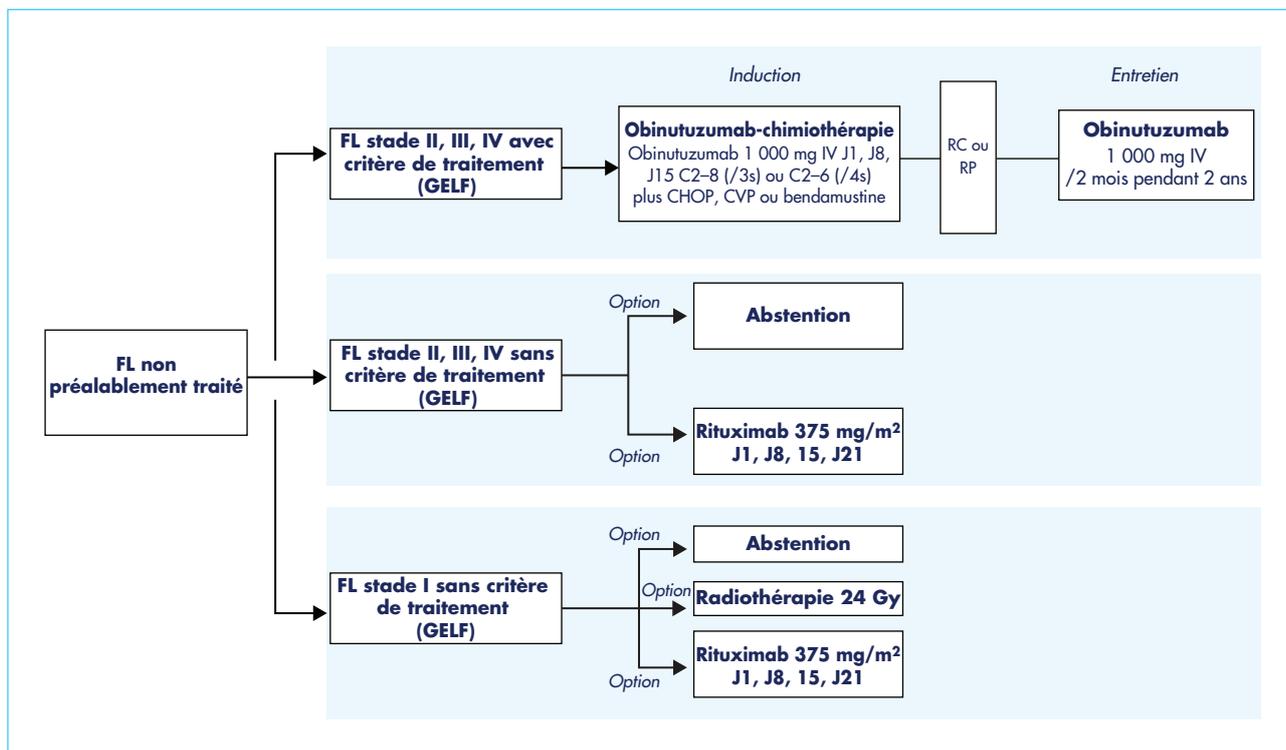
Il est important, pour ces stades localisés, de disposer d'un *bilan exhaustif (TEP et BOM notamment)* afin de pouvoir s'assurer du caractère localisé de la maladie et de l'absence de critère de mauvais pronostic (hémoglobine, LDH, β2-microglobuline). Les stades I, avec exérèse du seul ganglion pathologique (stade I0), doivent bénéficier d'une abstention thérapeutique. Bien que cette situation soit peu fréquente, l'abstention ne semble pas modifier l'évolution de ces patients, dont le profil de rechute est dans la moitié des cas disséminé [10]. Cette proposition est le plus souvent acceptable pour le patient.

Pour les stades avec adénopathie persistante après biopsie diagnostique, différentes alternatives sont possibles :

- l'abstention thérapeutique,
- la réalisation d'une radiothérapie ; si cette option est retenue, une dose de 24 Gy en douze fractions donne des résultats équivalents à une dose de 40-45 Gy [11],
- l'administration d'un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab),
- la réalisation d'une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie,
- la réalisation d'une immunochimiothérapie.

Aucune de ces stratégies n'a montré de supériorité en termes de survie ; l'immunochimiothérapie [12] ou la chimiothérapie suivie d'une radiothérapie [13] semblent offrir une meilleure probabilité de survie sans progression.

FIGURE 2



Proposition d'algorithme de prise en charge d'un lymphome folliculaire en première ligne.

En pratique, et en tenant compte à la fois de la morbidité liée à l'usage de la chimiothérapie et de la radiothérapie et du caractère rétrospectif et non randomisé des études concernées, il est possible de recommander aujourd'hui (figure 2) :

- l'abstention, la radiothérapie (24 Gy) ou l'usage du rituximab pour les stades I, sans critères de traitement GELF ni facteur de mauvais pronostic,
- la réalisation d'une immunochimiothérapie telle que décrit pour les stades disséminés, pour les patients ayant un stade I, mais avec des éléments de moins bon pronostic, tels que décrit dans les critères GELF ou dans les scores FLIPI et FLIPI-2. On sera particulièrement vigilant en cas de stade localisé avec un ganglion de taille importante (> 7 cm selon GELF, ou 6 cm selon FLIPI-2), une élévation des LDH ou de la β 2-microglobuline (inclus dans les critères GELF), voire un grade histologique 3A. Ces situations de stade I requérant un traitement restent exceptionnelles après la réalisation d'un bilan exhaustif (BOM et TEP).

Stades disséminés sans critère de traitement

Dans ces stades disséminés (II, III et IV) sans critère d'initiation de traitement selon le GELF, la règle est habituellement de proposer l'abstention thérapeutique (figure 2). Cette proposition est toujours d'actualité et repose sur :

- l'absence d'intérêt, en termes de survie globale, d'une intervention thérapeutique [6, 14]. Il est donc inutile d'exposer ces patients à un traitement potentiellement toxique,
- l'observation que 15 à 20 % des patients n'auront toujours pas reçu de traitement à dix ans, 12 % observeront une réduction spontanée de leur maladie



avec – dans un nombre de cas estimé à 6 % des patients – l'obtention d'une réponse complète [15].

Ces patients doivent néanmoins bénéficier d'une *surveillance attentive* car le délai médian de mise en route d'un traitement est de trente et un mois [15].

La réalisation d'un traitement par rituximab a été proposée dans deux grands essais prospectifs multicentriques [15, 16]. Dans ces essais, le rituximab était administré à raison de quatre injections hebdomadaires, suivies d'un traitement d'entretien (une injection tous les deux mois pendant deux ans ou jusqu'à progression) ou d'un retraitement selon les mêmes modalités à progression. On peut retenir plusieurs points de ces essais :

- le rituximab n'entraîne pas d'effet secondaire notable à court ou moyen terme. Il n'augmente pas l'incidence des transformations histologiques,
- le rituximab permet d'augmenter la survie sans progression et le temps avant le prochain traitement, sans influence sur la survie globale. La réalisation d'un traitement d'entretien amplifie l'effet sur la survie sans progression et le temps avant le prochain traitement, au prix d'un traitement prolongé et d'un risque infectieux augmenté,
- il n'existe pas de bénéfice à un traitement d'entretien comparé à un retraitement à progression,
- un traitement par quatre injections hebdomadaires éventuellement reconduit à la progression permet, pour un même résultat, une consommation moindre de soins.

L'administration de *quatre injections hebdomadaires de rituximab* peut donc constituer une alternative à l'abstention thérapeutique chez certains patients, pour qui la compliance à l'abstention apparaît difficile. Dans le cas où un entretien est décidé, un schéma court (M3, M5, M7 et M9) sera privilégié, les résultats semblant équivalents [17].

Chez ces patients, pour qui une abstention thérapeutique a été décidée, une surveillance clinique rapprochée (tous les trois mois) doit être exercée durant la première année de surveillance, avant de passer à un rythme semestriel en l'absence de signes de progression. Un contrôle annuel de l'imagerie est recommandé. *L'usage du TEP pour surveiller ces patients n'est pas recommandé.*

Stades disséminés avec critère de traitement L'intérêt d'une immunochimiothérapie

L'intérêt d'associer une immunothérapie par anticorps monoclonal anti-CD20 à une chimiothérapie a été démontré dans quatre essais prospectifs randomisés [18-21]. Dans ces études, la chimiothérapie associée au rituximab était différente (*tableau 2*). Un bénéfice sur la survie globale pour toutes les populations de patients a été observé dans ces quatre études, sauf pour l'étude française, qui ne rapporte un avantage que pour les patients de risque élevé. Une analyse Cochrane [22] tenant compte de l'ensemble de ces études a montré une réduction du risque de décès de 37 % (hazard ratio [HR] : 0,63, CI95% : 0,51-0,79) lorsque l'on utilise le rituximab associé à la chimiothérapie en première ligne de traitement d'un FL. Même si l'association bendamustine-rituximab n'a pas été comparée en première ligne avec l'utilisation de la bendamustine seule, l'augmentation de la survie sans progression observée dans l'étude StiL, comparant rituximab-cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine (R-CHOP) à rituximab-bendamustine [23], suggère que le bénéfice de l'addition du rituximab à la bendamustine est vraisemblable.

L'intérêt d'un traitement d'entretien par un anticorps anti-CD20

L'intérêt d'un traitement d'entretien par un anticorps anti-CD20 a été démontré par l'essai PRIMA [24]. Cet essai randomisait un traitement d'immunochimiothérapie d'induction (R-CHOP, rituximab-cyclophosphamide-vincristine-prednisone [R-CVP]

Tableau 2

Études prospectives randomisées démontrant l'effet de l'immunochimiothérapie sur l'amélioration de la survie.					
Études	Traitement	Nombre de patients	Suivi	Survie globale (%)	
				Contrôle	Rituximab
M3902 [18]	8 × CVP vs 8 × R-CVP	318	53 mo	77	83
GLSG [21]	6-8 × CHOP vs 6-8 × R-CHOP	428	60 mo	84	90
M39023 [20]	8 × MCP vs 8 × R-MCP	201	47 mo	74	87
FL2000 [19]	6 × CHOP-I vs 6 × R-CHOP-I	360	100 mo	70	78

CVP: 750 mg/m² cyclophosphamide 750 mg/m² IV jour 1 ; 1,4 mg/m² du vincristine 1,4 mg/m² (maximum 2 mg) IV, jour 1 ; prednisone 40 mg/m² p.o. de jours 1 à 5

CHOP: cyclophosphamide 750 mg/m² IV, jour 1, doxorubicine 50 mg/m² IV jour 1, vincristine 1,4 mg/m² (maximum, 2,0 mg) IV jour 1, et prednisone 100 mg/m² p.o. de jours 1 à 5

MCP : mitoxantrone 8 mg/m² IV, jours 1 et 2 ; chlorambucil 3 × 3 mg/m² PO jours 1 à 5 ; et prednisolone 25 mg/m² p.o. jours 1 à 5

CHVP : cyclophosphamide 600 mg/m² IV, jour 1, doxorubicine 25 mg/m² IV jours 1, 100 mg/m² étoposide 100 mg/m² IV jour 1 et prednisolone 40 mg/m² p.o. jours 1 à 5

I : interféron α : 3 fois par semaine pendant 18 mois à la dose de 4,5 MUI si moins de 70 ans et 3 MU si plus de 70 ans

R : rituximab : 375 mg/m² IV

ou rituximab-fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone [R-FCM]), suivi pour les patients répondeurs, d'un traitement d'entretien par rituximab, tous les deux mois, pendant deux ans. Avec un suivi de dix ans, cet essai a montré une *augmentation très significative de la survie sans progression* pour les patients recevant un traitement d'entretien, avec une médiane de 10,5 ans contre 4,1 ans. Le temps médian avant le prochain traitement n'était pas atteint chez les patients recevant un traitement d'entretien, alors qu'il était de 6,6 ans dans le bras contrôle. Cet essai n'a pas montré un avantage en survie globale pour les patients recevant un entretien, la survie de l'ensemble de la population étant de 80 % à dix ans. Le bénéfice d'un traitement d'entretien par rituximab après une immunochimiothérapie par bendamustine-rituximab a été récemment suggéré dans une analyse *ad hoc* de l'étude BRIGHT [25].

Quelle chimiothérapie ?

Un certain nombre de chimiothérapies sont utilisables en association avec l'anticorps anti-CD20 car elles ont montré leur intérêt dans un essai multicentrique (CHOP, CVP, MCP). Plusieurs commentaires peuvent être ajoutés :

- une seule étude (Foll05) a étudié l'intérêt des différents régimes de chimiothérapie [26] (R-CVP *versus* R-CHOP *versus* R-FC). Cette étude a montré que R-CHOP et R-FC étaient supérieurs à R-CVP en termes de PFS,
- cette même étude a démontré que la toxicité notamment immunosuppressive et à long terme de la fludarabine n'en fait pas un choix de première intention et doit même être évitée,
- la comparaison du R-CHOP à l'association R-bendamustine a été faite dans deux études [23, 27]. Ces deux études souffrent de problèmes méthodologiques (population non exclusivement folliculaire, résultats anormalement faibles du bras R-CHOP, agrégation R-CHOP/R-CVP dans le même bras), mais tendent à montrer une supériorité de l'association bendamustine-rituximab.



Le choix de la chimiothérapie dépend donc avant tout de facteurs liés au patient et de ses comorbidités. Ainsi, chez les patients présentant une contre-indication aux anthracyclines le choix pourra se porter sur l'association bendamustine-rituximab (qui n'a pas d'autorisation en première ligne de traitement France), tandis que l'association R-CVP pourra être privilégiée chez les plus âgés du fait de sa moins grande toxicité hématologique. Un des intérêts à l'usage du R-CHOP en première intention est sans doute sa capacité à réduire l'incidence des progressions dans les deux premières années [28].

Quel anticorps anti-CD20 ?

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 modifié dans le but d'améliorer la cytotoxicité directe et la cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCC). Cet anticorps a été comparé au rituximab dans un essai de phase III (GALLIUM) [29] associé en induction à différents régimes de chimiothérapie (CHOP, bendamustine, CVP). Cette immunochimiothérapie était suivie, pour les patients répondeurs, d'un traitement d'entretien par rituximab ou obinutuzumab tous les deux mois pendant deux ans (figure 2). On peut noter que la dose et le schéma d'administration de l'anticorps anti-CD20 étaient différents. En effet les études pharmacocinétique réalisées au cours du développement de l'obinutuzumab ont permis d'optimiser son administration. Cette étude a montré que l'obinutuzumab permet une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie avant le prochain traitement pour les patients recevant de l'obinutuzumab comparativement à ceux recevant du rituximab. Après un suivi de 57 mois, cela se traduit par une réduction du risque de progression de 27 % (HR : 0,73, CI 95 % : 0,59, 0,90) et une augmentation du temps avant le prochain traitement de 30 % (HR : 0,70, CI 95 % : 0,54, 0,90) [30]. Dans une analyse secondaire, l'obinutuzumab associé à la chimiothérapie semblait réduire le nombre de progression dans les deux premières années suivant l'initiation du traitement.

Quel traitement de première ligne ?

Aujourd'hui les résultats des différentes études montrent l'intérêt d'une immunochimiothérapie d'induction suivi d'un traitement d'entretien. L'induction associant anti-CD20 et chimiothérapie permet d'améliorer très significativement la survie des patients et constitue donc un standard dont doivent bénéficier tous les patients. Le traitement d'entretien permet d'améliorer très significativement la survie sans progression et le temps avant prochain traitement (figure 2). Le choix de la chimiothérapie dépend avant tout de facteurs liés au patient et il est difficile aujourd'hui de recommander l'un ou l'autre de ces traitements, ceux-ci ayant des profils de toxicité différents. Le CHOP pourrait constituer un avantage en cas de transformation histologique suspectée et non démontrée. Il réduirait l'incidence des rechutes précoces. En ce qui concerne le choix de l'anti-CD20, l'obinutuzumab sera préféré au rituximab par ceux qui souhaitent offrir au patient un temps plus long avant le prochain traitement.

Quelle surveillance ?

Les patients bénéficiant d'un traitement de première ligne d'un FL doivent bénéficier d'une surveillance rigoureuse pendant et après la fin du traitement. Pendant le traitement, il est habituel de s'assurer de la réponse tumorale après trois ou quatre cycles de traitement, puis à la fin de l'induction et tous les six mois pendant la durée du traitement d'entretien. L'utilisation du TEP avant le début de l'entretien est recommandé. En effet, l'obtention d'une réponse complète métabolique en fin d'induction constitue un élément pronostique important, quel que soit l'anticorps anti-CD20 utilisé [31, 32]. Il n'existe pas aujourd'hui de

recommandation thérapeutique, mais les patients en réponse complète métabolique (score de Deauville 1, 2 ou 3) doivent poursuivre le traitement d'entretien. Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse complète métabolique doivent au minimum bénéficier d'une surveillance attentive et régulière au cours du traitement d'entretien. Pour les patients en réponse partielle métabolique et ne présentant pas un gros volume tumoral et/ou une SUV élevée, on peut sans doute poursuivre le traitement d'entretien après la réalisation d'une biopsie si elle est possible. Pour les autres (score de Deauville à 5), une nouvelle biopsie doit être réalisée dans le site de fixation maximale afin de s'assurer de l'absence de transformation.

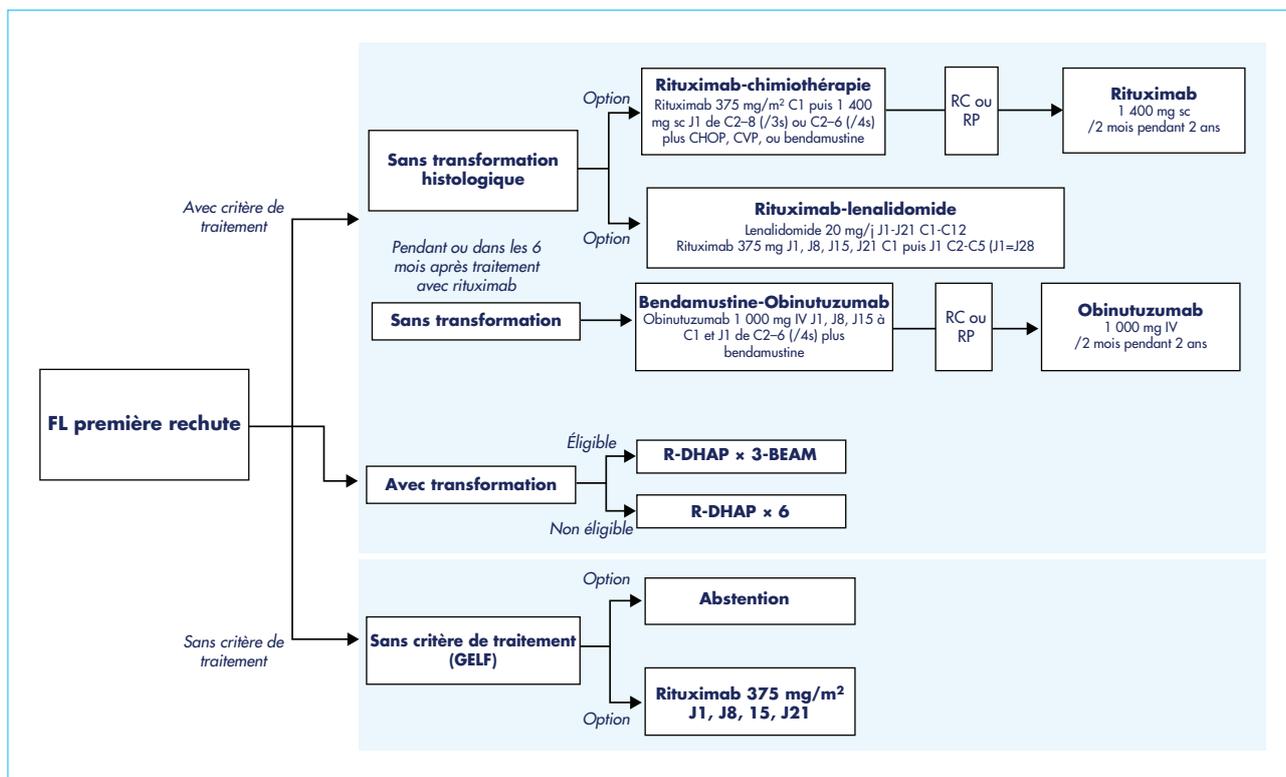
Après traitement, il est habituel de recommander une surveillance clinique tous les trois mois la première année, tous les six mois les quatre années suivantes, puis annuelle. Une imagerie (TDM) est recommandée, six mois et un an après la fin du traitement, puis tous les un à deux ans, même si l'impact d'une imagerie systématique sur la survie des patients n'est pas démontré. *La TEP n'est pas recommandée pour surveiller ces patients.*

Prise en charge thérapeutique à la rechute

Un certain nombre de ces rechutes présentent des caractéristiques indolentes sans critères de mise en traitement et peuvent donc bénéficier d'une simple surveillance (*figure 3*), même si cette attitude est tout à fait empirique.

Il est important en cas de rechute ou de progression symptomatique de pouvoir disposer d'une *nouvelle biopsie* afin de s'assurer de l'absence de transformation histologique. Celle-ci doit être réalisée sur le site le plus fixant à la TEP.

FIGURE 3



Proposition d'algorithme de prise en charge d'un lymphome folliculaire en rechute.



L'incidence des transformations histologiques augmente rapidement au cours de la première année et 36 % des biopsies effectuées au cours de cette période démontrent une transformation, tandis que celle-ci ne représente que 12 % des biopsies réalisées entre un et cinq ans [33]. À l'opposé, l'incidence des rechutes et des progressions sur le mode folliculaire augmente de manière linéaire avec le temps. La médiane de survie d'un lymphome folliculaire transformé est de 3,8 ans, et même de 2,0 ans si cette transformation survient dans l'année qui suit l'initiation du traitement d'entretien, alors qu'elle est de 6,4 ans en cas d'histologie folliculaire.

Première rechute

Chez les patients présentant des critères de traitement, de nombreuses options thérapeutiques sont disponibles et acceptables. Doivent entrer en ligne de compte, pour la décision thérapeutique : l'existence d'une transformation histologique, l'évolutivité de la pathologie (délai sans progression, masse tumorale et FLIPI à la rechute), les traitements déjà reçus, l'âge et l'état général du patient, ainsi que ses propres souhaits.

Rechute précoce ou progression pendant le traitement initial

Les rechutes survenant précocement, c'est-à-dire dans les deux ans suivant l'initiation du traitement, ont un *mauvais pronostic* [28]. Les patients en rechute ou en progression dans les deux années qui suivent le diagnostic ont une survie globale de 50 %, contre 90 % pour les autres patients. Ce facteur pronostique s'observe de la même manière avec des traitements comportant un traitement d'entretien avec rituximab ou obinutuzumab [34], même si la fréquence des rechutes précoces semble être réduite par l'usage de l'obinutuzumab.

En cas de rechute précoce ou de progression en cours de traitement, deux alternatives peuvent être discutées :

- la réalisation d'une intensification thérapeutique avec support de cellules souches périphériques, précédée d'une immunochimiothérapie contenant un sel de platine et de la cytarabine : c'est l'option privilégiée chez le patient éligible à l'autogreffe présentant une transformation histologique,
- une rechute précoce sans transformation histologique peut bénéficier de l'association bendamustine-obinutuzumab suivie d'un entretien par obinutuzumab [35].

Rechute tardive

Globalement, plusieurs options peuvent être discutées :

- une immunothérapie par quatre injections hebdomadaires de rituximab à 375 mg/m². Peu toxique, le rituximab peut être réadministré plusieurs années plus tard s'il a été efficace une première fois. C'est l'option à privilégier en cas de maladie peu évolutive ou chez les patients les plus fragiles,
- une immunochimiothérapie suivie d'un traitement d'entretien par rituximab, avec une injection trimestrielle de 375 mg/m² pendant deux ans [36]. Le choix de l'immunochimiothérapie (rituximab-bendamustine, R-CHOP ou R-CVP) dépend alors des traitements déjà administrés (comportant une anthracycline ou non),
- une immunothérapie associant lénalidomide et rituximab. Cette association a montré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au rituximab seul, et peut être proposée comme une alternative à l'immunochimiothérapie. On préfère alors un schéma court, sur un an, avec douze cycles de lénalidomide (20 mg/j, J1-J21) et cinq cycles de rituximab (J1, J8, J15 et J21, puis tous les mois pour quatre cycles) [37].

Rechutes ultérieures

Outre les options déjà discutées lors de la première rechute et qui peuvent être discutées lors d'une rechute ultérieure, on peut citer :

- la participation à un essai thérapeutique,
- l'idélalisib en monothérapie dispose d'une autorisation de mise sur le marché chez les patients en troisième ligne de traitement dont le traitement a comporté un alkylant et du rituximab. Une prophylaxie anti-infectieuse (cotrimoxazole et valaciclovir) est alors fortement recommandée,
- une radio-immunothérapie, si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- le recours aux agents alkylants en monothérapie ou aux analogues des purines (seuls ou en association). Ces produits peuvent garder une efficacité même chez des patients multitraités,
- la radiothérapie à faibles doses (2×2 Gy), qui peut être susceptible de contrôler des lésions tumorales localisées pendant des périodes prolongées,
- une greffe allogénique (avec conditionnement atténué) peut être proposée en cas de rechute postautogreffe, si l'état général du patient le permet.

Conclusion

Le pronostic des lymphomes folliculaire a été significativement modifié depuis quinze ans par l'arrivée de l'immunochimiothérapie en induction suivie d'un traitement d'entretien. Elle a permis d'améliorer la survie des patients de manière très significative (*tableau 2*). Aujourd'hui, l'association d'obinutuzumab et de chimiothérapie suivie d'un traitement d'entretien par obinutuzumab constitue l'option thérapeutique permettant d'obtenir le plus grand intervalle de temps avant qu'un nouveau traitement soit nécessaire. Face à ces progrès, le besoin médical concerne aujourd'hui les patients qui vont progresser ou rechuter dans les deux ans suivant le diagnostic. Nous devons maintenant développer des outils nous permettant d'identifier ces patients et explorer de nouvelles voies thérapeutiques. Parmi ces voies, on citera notamment l'utilisation des anticorps bispécifiques (CD20 \times CD3) ou encore les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T), deux stratégies actuellement en cours d'évaluation dans le FL.

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; 127 : 2375-90.
- [2] Laurent C, Baron M, Amara N, *et al.* Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: study of patients from the french lymphopath network. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (18) : 2008-17.
- [3] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, *et al.* Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 (27) : 3048-58.
- [4] Wirth A, Foo M, Seymour JF, *et al.* Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 213-9.
- [5] Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006 ; 107 : 175-83.
- [6] Brice P, Bastion Y, Lepage E, *et al.* Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas 487 between an initial no-treatment policy, prednimustine, or inter-488 feron alfa: a randomized study from the Groupe d'Étude des 489 Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1110-7.
- [7] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 ; 104 : 1258-65.
- [8] Federico M, Cabalero MD, Marcheselli L, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (27) : 4555-622009.
- [9] Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, *et al.* A simplified scoring system in *de novo* follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* 2018 ; 132 (1) : 49-58.
- [10] Soubeyran P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hoerni B. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I0 follicular lymphoma? A study of 43 consecutive patients in a single center. *Ann Oncol* 1996 ; 7 (7) : 713-8.
- [11] Lowry L, Smith P, Qian W, *et al.* Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2011 ; 100 (1) : 86-92.
- [12] Michallet AS, Lebras L, Bauwens D, *et al.* Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? *J Hematol Oncol* 2013 ; 6 : 45.

- [13] Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, *et al.* Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3368-75.
- [14] Ardeschna KM, Smith P, Norton A, *et al.* Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 516-22.
- [15] Ardeschna KM, Qian W, Smith P, *et al.* Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 (4) : 424-35.
- [16] Kahl B, Hong F, Williams ME, *et al.* Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 3096-102.
- [17] Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, *et al.* Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004 ; 103 (12) : 4416-23.
- [18] Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, *et al.* Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4579-86.
- [19] Bachy E, Houot R, Morschhauser F, *et al.* Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013 ; 98 (7) : 1107-14.
- [20] Herold M, Haas A, Srock S, *et al.* Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (15) : 1986-92.
- [21] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, *et al.* Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005 ; 106 (12) : 3725-32.
- [22] Shulz H, Bohlius J, Skoetz N, *et al.* Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 4 : CD003805.
- [23] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013 ; 381 (9873) : 1203-10.
- [24] Salles G, Seymour JF, Offner F, *et al.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; 377 (9759) : 42-51.
- [25] Kahl B, Burke J, van der Jagt R, *et al.* Assessment of maintenance rituximab after first-line bendamustine-rituximab in patients with follicular lymphoma: an analysis from the BRIGHT trial. *Blood* 2017 ; 130 : 484.
- [26] Federico M, Luminari S, Dondi A, *et al.* R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLLO5 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1506-13.
- [27] Flinn Iw, van der Jagt R, Kahl B, *et al.* First-line treatment of patients with indolent non-hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 984-91.
- [28] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, *et al.* Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2018 ; 33 : 2516-22.
- [29] Marcus R, Davies A, Ando K, *et al.* Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017 ; 377 (14) : 1331-44.
- [30] Townsend W, Buske C, Cartron C, *et al.* Obinutuzumab-based immunochemotherapy prolongs progression-free survival and time to next anti-lymphoma treatment in patients with previously untreated follicular lymphoma: 4-year results from the Phase III GALLIUM study. *Blood* 2018 ; 132 : 1597.
- [31] Trotman J, Luminari S, Boussetta S, *et al.* Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol* 2014 ; 1 : e17-27.
- [32] Trotman J, Barrington SF, Belada D, *et al.* Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 1530-42.
- [33] Sarkozy C, Trnety M, Xerri L, *et al.* Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (22) : 2575-82.
- [34] Seymour JF, Marcus R, Davies A, *et al.* Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica* 2019 ; 104 (6) : 1202-8.
- [35] Sehn L, Chua N, Mayer J, *et al.* Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma (GADOLIN) : a randomised, controlled open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 1081-93.
- [36] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, *et al.* Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006 ; 108 : 3295-301.
- [37] Leonard JP, Trnety M, Izutsu K, *et al.* AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (14) : 1188-99.

¹ Pour *primary rituximab and maintenance prognostic index*, à savoir l'index établi dans le cadre de l'étude PRIMA.