

Prédire le pronostic des lymphomes folliculaires

Fabrice Jardin, Département d'hématologie clinique et Inserm U1245, Centre Henri Becquerel, Rouen, France

Tirés à part : F. Jardin
fabrice.jardin@chb.unicancer.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Predict the prognosis of follicular lymphoma

Lymphome folliculaire, pronostic, biologie moléculaire
Follicular lymphoma, prognostic, molecular biology

Résumé

Pour les patients atteints de lymphomes folliculaires, de nombreux index cliniques (*follicular lymphoma international prognostic index* [FLIPI], FLIPI-2, PRIMA-PI), biologiques (profils d'expression génique et mutationnels, ADN circulant), radiologiques (volumes métaboliques par tomographie par émission de positrons [TEP]) ou encore composites (m7-FLIPI) permettent une stratification selon le risque évolutif avant tout traitement par immunochimiothérapie. Le statut évolutif post-thérapeutique déterminé à des temps précoces (*progression of disease within 2 years* [POD24], survie sans événement à douze/vingt-quatre mois [EFS12/24], réponse complète à trente mois [CR30], critères TEP de Deauville) permet d'identifier des patients à très haut risque. Toutefois, ces facteurs pronostiques ont encore une portée limitée dans la stratégie thérapeutique et la personnalisation du traitement. L'imagerie TEP constitue certainement l'outil prédictif le plus simple à mettre en œuvre pour proposer une adaptation des traitements postinduction. Une meilleure connaissance de la biologie de la tumeur devrait permettre à terme d'identifier les 10 à 20 % de patients progressifs rapides et constituer la pierre angulaire de thérapies personnalisées.

Abstract

For patients with follicular lymphoma, numerous clinical (FLIPI/FLIPI-2/PRIMA-PI), biological (gene expression and mutation profiles, circulating DNA), radiological (PET metabolic volumes) or composite (m7-FLIPI) indices allow stratification according to evolutionary risk before any immunochemotherapy treatment. The post-therapeutic evolutionary status determined at early steps (POD24, EFS12/24, CR30, Deauville PET criteria) allows to identify patients at very high risk. However, these prognostic factors still have a limited impact on the therapeutic strategy and personalization of treatment. In the short term, PET imaging is certainly the easiest predictive tool to implement in order to propose an adaptation of post-induction treatments. A better knowledge of the biology of the tumour should eventually make it possible to identify the 10 to 20% of patients with rapid progression and constitute the cornerstone of personalized therapies.

Prédire le pronostic des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) demeure, en 2019, un challenge. En effet, ce lymphome, dont l'histoire naturelle est longue et émaillée de rechutes, a vu sa survie très largement améliorée ces dernières années, grâce à l'immunothérapie. Le suivi à long terme de l'étude PRIMA (pour *primary rituximab maintenance*) indique l'absence de rechute à dix ans pour 50 % des patients ayant reçu un traitement d'entretien par rituximab (R). *A contrario*, 10 à 20 % des patients atteints d'un LF vont progresser dans les deux ans après un traitement de première ligne, expliquant que le lymphome reste la première cause de décès [1]. Identifier les facteurs pronostiques implique de ce fait des études rétrospectives faisant référence à des traitements qui n'ont souvent plus

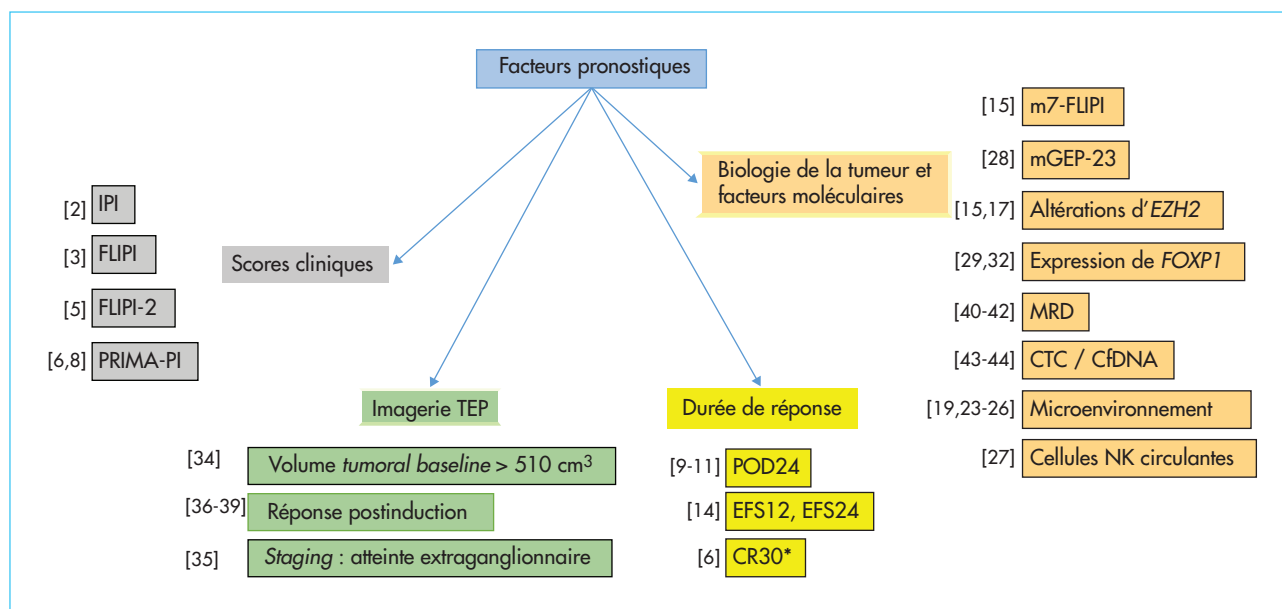
cours. Les substituts (ou *surrogate*) de prédiction de la survie peinent à émerger pour constituer des objectifs solides pour les futurs essais cliniques. Pourtant, les outils et les modèles de prédiction sont là, accessibles et – pour nombre d'entre eux – validés (*figure 1*). Nous en proposons ici une revue.

Index pronostiques cliniques : *international prognostic index, follicular lymphoma international prognostic index, follicular lymphoma international prognostic index 2* et PRIMA-PI

Si le score IPI (pour *international prognostic index*), initialement établi pour les lymphomes agressifs, a montré sa valeur prédictive dans les LF, il s'est avéré utile de développer un outil plus adapté [2]. Le FLIPI (*follicular lymphoma international prognostic index*) a ainsi été proposé à partir d'une étude multicentrique portant sur plus de 4 000 LF. Selon un score établi sur cinq points, le FLIPI définit trois groupes de risque prédictifs de la survie à cinq et à dix ans (*tableau 1*). Bien qu'établi à partir de patients non traités par rituximab en première ligne, le FLIPI reste pertinent chez les patients traités par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) et sa valeur pronostique s'est vue confirmée dans une étude rétrospective de registre nord-américaine, avec des patients se répartissant de manière égale dans les trois groupes à risque [3, 4]. Le score FLIPI-2 a, quant à lui, été établi à l'ère du rituximab, incorporant certains paramètres du FLIPI ainsi que de nouveaux marqueurs, tels que le taux de $\beta 2$ -microglobuline ($\beta 2m$), une masse > 6 cm ou l'envahissement médullaire (*tableau 1*). Il permet de prédire la survie sans progression (SSP) selon trois groupes de risque. L'intérêt de ce score, comparativement au FLIPI, réside dans le fait qu'il évite le calcul fastidieux et imprécis du nombre d'aires ganglionnaires atteintes [5].

Plus récemment défini, le score PRIMA-PI propose un modèle simple, se basant sur le taux de $\beta 2m$ (> 3 mg/L) et la présence ou non d'un envahissement médullaire (*table 1*) [6]. Établi à partir de 400 patients de la cohorte PRIMA, le modèle stratifie trois groupes avec des SSP distinctes :

FIGURE 1



Vue synthétique des principaux facteurs pronostiques dans le lymphome folliculaire [références].



Tableau 1

Index pronostiques cliniques et moléculaires dans le lymphome folliculaire.					
Modèle	Facteurs	Stratification	Survie globale (OS)	Survie sans progression (PFS)	Référence
FLIPI	Âge > 60 ans	Faible risque (0-1 facteur)	OS à 5 ans : 91 %	-	3
	Stade III-IV	Risque intermédiaire (2 facteurs)	OS à 5 ans : 78 %		
	Hb < 120 g/L	Haut risque (≥ 3 facteurs)	OS à 5 ans : 52 %		
	LDH > normale				
	> 4 sites atteints				
FLIPI-2	Âge > 60 ans	Faible risque (0-1 facteur)	-	PFS à 5 ans : 80 %	5
	Hb < 120 g/L	Risque intermédiaire (2 facteurs)		PFS à 5 ans : 51 %	
	β2-microglobuline élevée	Haut risque (≥ 3 facteurs)		PFS à 5 ans : 19 %	
	Tumeur > 6 cm				
	Envahissement médullaire				
PRIMA-PI	β2-microglobuline > 3 mg/L	Faible risque (0 facteur)	-	PFS à 5 ans : 69 %	6
	Envahissement médullaire	Risque intermédiaire (1facteur)		PFS à 5 ans : 55 %	
		Haut risque (2 facteurs)		PFS à 5 ans : 37 %	
m7-FLIPI	ECOG PS > 1	Faible risque	-	PFS à 5 ans : 77 %	15
	FLIPI haut risque	Haut risque		PFS à 5 ans : 38 %	
	Mutations touchant les gènes suivants : <i>EP300</i> , <i>CREBBP</i> , <i>CARD11</i> , <i>MEF2B</i> , <i>EZH2</i> , <i>ARID1A</i> , <i>FOXO1</i>				
mGEP-23	Expression par la tumeur et le micro-environnement de 23 gènes	Faible risque Haut risque	-	PFS à 5 ans : 73 % PFS à 5 ans : 23 %	28

- risque élevé : $\beta 2m > 3 \text{ mg/L}$,
- risque intermédiaire : $\beta 2m \leq 3 \text{ mg/L}$ avec une atteinte de la moelle osseuse,
- risque faible : $\beta 2m \leq 3 \text{ mg/L}$ sans atteinte médullaire.

Le PRIMA-PI apparaît aussi discriminant que le FLIPI ou le FLIPI2 dans la cohorte PRIMA et plus performant qu'un score se basant sur le taux de lactate déshydrogénase (LDH) et de la $\beta 2m$ [7]. Validée dans une cohorte indépendante de 479 patients, la pertinence du PRIMA-PI a également été confirmée dans une cohorte allemande de 475 patients traités par R-CHOP dans l'essai GLSG2000. Dans

cette cohorte, le PRIMA-PI apparaît plus spécifique que le FLIPI ou le FLIPI2, en permettant de mieux stratifier les patients de plus de 60 ans. En effet, contrairement au FLIPI et au FLIPI2, le PRIMA-PI, n'incluant pas l'âge, identifie une proportion de patients à risque plus réduite (< 40 %) avec une plus grande spécificité après 60 ans pour prédire la SSP (73 *versus* 33 [FLIPI] et 47 % [FLIPI-2] à cinq ans) ou la survie globale (SG) (72 *versus* 27 [FLIPI] et 41 % [FLIPI-2] à cinq ans). La spécificité est en revanche identique pour les trois scores avant 60 ans [8].

Le temps jusqu'à progression comme facteur pronostique

Le concept de POD24 (pour *progression of disease or dead within 2 years*) a pris récemment une place significative parmi les outils à notre disposition pour mieux décrire l'évolution du LF [9]. Établie rétrospectivement à partir de 588 patients traités par R-CHOP (National LymphoCare Study), la POD24 divise les patients en deux groupes : ceux dont l'évolution ou le décès sont survenus dans les deux ans (vingt-quatre mois) suivant le diagnostic et ceux pour lesquels ces événements sont survenus plus tardivement. Vingt pour cent (20 %) des patients entrent dans le groupe POD24⁺ et définissent un groupe de mauvais pronostic avec une SG de 50 % à cinq ans – contre 90 % pour le groupe POD24⁻. La POD24 est applicable à tous les groupes du FLIPI, pour d'autres régimes d'induction que le R-CHOP (R-CVP) et validée dans des cohortes indépendantes. À noter que, pour établir la POD24, les patients présentant une progression, une transformation ou une période d'observation avant le traitement ont été exclus. De manière intéressante, le PRIMA-PI reste prédictif du pronostic, y compris chez les patients POD24⁻, même si une corrélation entre les deux paramètres est établie [6]. Des facteurs cliniques sont significativement associés à la survenue d'une POD24 : sexe masculin, FLIPI haut risque, PS défavorable ou élévation de la β 2m. La valeur prédictive de la POD24⁺ est également confirmée dans l'essai GALLIUM et dans une étude rétrospective de patients traités par R-bendamustine pour laquelle la POD24⁺ concernait 13 % des patients [10, 11].

À noter également que les patients progressant dans les deux ans (POD24⁺) pourraient présenter un profil moléculaire distinct, enrichi pour les mutations touchant les gènes *KMT2C*, *TP53*, *BTG1*, *MK167*, *XPB1*, *SOCS1*, *IKZF3*, *B2M*, *SAF* ou *MYD88* [12].

L'étude FLASH (pour *FL analysis of surrogacy hypothesis*) a récemment confirmé l'impact pronostique défavorable de la POD24 sur la survie à partir de 5 453 patients inclus dans treize essais cliniques contrôlés [13]. En analyse multivariée, le sexe masculin, le *performance status* (index de performance du groupe américain Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]), le FLIPI élevé et le taux élevé de β 2m sont également associés à un risque accru de POD24⁺. La POD24 reste toutefois le facteur de risque indépendant le plus robuste pour prédire la survie après ajustement pour ces variables (hazard ratio [HR] = 5,67 ; p = 0,001). Dans cette étude, le maintien d'une RC à trente mois, diagnostiquée par TDM, permettait de prédire la SSP [13].

La survie sans événement à un an (EFS12) a également été validée comme prédictif de la SG dans une cohorte de 920 patients (dont 33 % en simple suivi, 38 % traités par immunochimiothérapie) nord-américains et validée dans une cohorte de 412 patients lyonnais (20 % en simple suivi, 59 % par immunochimiothérapie). La survie sans événement (EFS) était définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et la rechute, la progression, un retraitement non planifié après la prise en charge initiale ou un décès, quelle qu'en soit la cause. La SG était comparée à des taux standardisés de mortalité (SMR) de la population générale matchée pour l'âge et le sexe. Une EFS12⁺ s'associe à une SG défavorable dans les deux cohortes (MER SMR = 3,72, 95%CI : 2,78-4,88 ; Lyon SMR = 8,74, 95%CI : 5,41-13,36). Inversement, les patients sans événement à douze mois de présentent aucune surmortalité



par rapport à la population de référence. L'excès de mortalité le plus marqué concernait les patients traités par immunochimiothérapie et les patients de moins de 60 ans [14]. De manière intéressante le statut EFS12 s'avère indépendant du FLIPI. Pour les patients traités par immunochimiothérapie, l'EFS24 s'avère plus prédictive que l'EFS12 [14].

Score composite : le m7-FLIPI

La valeur pronostique de sept gènes fréquemment mutés dans le LF (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* et *CARD11*) a été incorporée dans un modèle clinicobiologique avec le FLIPI et le *performance status*. Ces gènes codent des protéines impliquées dans l'épigénétique (*EZH2*, *ARID1A*, *CREBBP* ou *EP300*), la régulation transcriptionnelle (*FOXO1* et *MEF2B*) ou le BCR (*CARD11*). En combinaison avec l'ECOG et le FLIPI, le score prédit la SSP de manière plus précise que le simple FLIPI (*tableau 1*) [15].

Le m7-FLIPI paraît toutefois peu discriminant pour identifier les patients à haut risque de progression dans les deux ans. En effet, un score m7-FLIPI de haut risque n'est observé que parmi 61 % des POD24⁺. De plus, 20 % des patients classés comme haut risque par le m7-FLIPI ne présenteront pas de progression précoce. Un algorithme simplifié (POD24-PI), n'utilisant que trois des sept gènes, s'avère un peu plus performant pour identifier les progresseurs précoces (61 à 78 %), mais moins spécifique, avec un tiers des patients POD24⁻ classés dans un groupe moléculaire à haut risque [16]. À noter que la valeur pronostique favorable des altérations génétiques d'*EZH2* (gains de copies ou mutations) a été confirmée dans une cohorte de 159 patients (37 % des patients) inclus dans PRIMA et dans plusieurs autres études [17, 18].

Microenvironnement et transcriptome

Au-delà des mutations génétiques de la cellule néoplasique elle-même, le microenvironnement tumoral joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du LF et probablement dans son pronostic, en supportant la croissance tumorale et en réprimant l'immunité antitumorale [23]. Un premier travail a ainsi identifié à partir de profils d'expression génique deux signatures liées au microenvironnement (*immune response* [IR]) : IR1, en rapport avec une réaction lymphocytaire T prédominante, et IR2, dominée par une réponse macrophagique et dendritique. Dans ce travail *princeps*, la signature IR2 s'associe à un plus mauvais pronostic dans une population n'ayant pas reçu de rituximab [19]. Byers *et al.* confirment par *real time* PCR et immunohistochimie la valeur pronostique de ces signatures dans une cohorte de soixante LF ne recevant pas de rituximab en première ligne [20]. Toutefois, la pertinence pronostique de ces premiers travaux est remise en cause par l'avènement du rituximab et la traduction de ces résultats au niveau protéique par immunohistochimie reste d'interprétation délicate, avec une reproductibilité médiocre [21]. En effet l'utilisation du rituximab semble inverser le paradigme proposé par Dave *et al.* en reliant l'infiltration macrophagique, évaluée par l'expression du CD68 (TAM, pour *tumor-associated macrophages*), à un pronostic plus favorable lorsque les patients reçoivent l'anti-CD20 [22-24]. Des études ont suggéré le rôle pronostique favorable de l'infiltration par des lymphocytes T régulateurs FOXP3⁺ (Treg) ainsi qu'un risque plus faible de transformation. Il semble que la distribution des Treg dans la tumeur pourrait également jouer un rôle : ainsi une infiltration diffuse a été associée à un bon pronostic, alors qu'une distribution de type folliculaire ou périfolliculaire s'associe à un mauvais pronostic [25, 26]. Des travaux récents établissent également un lien entre le nombre de cellules NK circulantes, déterminé par cytométrie et la survie (SSP et SG, HR : 2,20 ; 95%CI : 1,26-3,86 ; P = 0,0058) chez des patients recevant du rituximab ou de l'obinutuzumab [27].

Le modèle récemment proposé par Huet *et al.* à partir de la cohorte PRIMA paraît beaucoup plus robuste et prometteur [28]. Dans ce travail, une première signature portant sur 134 patients a identifié 395 gènes dont l'expression (évaluée par Affymetrix) était associée significativement à la SSP à partir d'échantillons congelés. De cette première liste, vingt-trois gènes ont finalement été retenus pour leur possibilité d'être quantifiés à partir d'échantillons FFPE et par méthode Nanostring. Ces gènes sont impliqués dans le développement (*VPREB1*, *FOXO1*, *FCRL2*, *AFF3* et *TCF4*), l'apoptose, la réponse aux dommages à l'ADN (*RASSF6* et *GADD45A*), le cycle cellulaire (*E2F5*, *USP44*), la migration cellulaire (*CXCR4*, *SEMA4B*, *EML6*, *DCAF12*, *VCL* et *RGS10*), la régulation immunitaire (*CXCR4*, *KIAA0040*, *TAGAP*, *ORAI2* et *METRNL*) et d'autres processus biologiques (*PRDM15*, *ABCB1*, *ALDH2* et *SHISA8*). Le modèle final, basé sur l'expression de ces vingt-trois gènes, permet de discriminer de manière très significative deux groupes : un groupe de haut risque avec une SSP à cinq ans de 26 % (95%CI : 16 %-43 %) *versus* un groupe de faible risque avec une SSP à cinq ans de 73 % (95%CI : 64 %-83 %). Ce modèle a été validé dans trois cohortes indépendantes et, dans une récente publication, par une technique alternative [29]. Le score est prédictif pour les trois groupes de risque du FLIPI. À noter que la valeur pronostique des signatures IR1 et IR2 n'est pas confirmée dans cette cohorte.

L'expression d'autres gènes et protéines a récemment été associée au pronostic des LF mais demande une validation dans des cohortes indépendantes. L'expression du gène *BTLA* et de son ligand *TNFRSF14*, impliquée dans la régulation de la voie NFκB (pour *nuclear factor-kappa B*) et l'activation des cellules T folliculaires auxiliaires (TFH), est corrélée à une SSP plus courte, indépendamment du FLIPI [30]. L'expression de la protéine GNA13, une protéine G couplée à un récepteur impliquée dans la signalisation lymphocytaire B, la survie cellulaire et le développement des centres germinatifs, mesurée par immunohistochimie, a également été associée à un mauvais pronostic (SG et SSP) dans une cohorte de 167 LF, indépendamment du FLIPI [31]. Mottok *et al.* ont récemment montré, dans une cohorte de 142 LF traités par R-CHOP, qu'une expression élevée de FOXP1 (pour *forkhead box protein P1*) mesurée par immunohistochimie (seuil à 10 %) était corrélée à un pronostic défavorable, et également à un profil mutationnel défavorable comprenant les mutations de TP53 et *a contrario* une fréquence moindre des mutations de GNA13, de TNFRSF14, de MEF2B et d'EZH2 [32]. L'expression de FOXP1 est également corrélée avec le groupe à haut risque défini par *gene-expression profiling* (GEP) [29]. D'autres données moléculaires telles que les modifications du nombre de copies de gènes (CNV), l'analyse du méthylome, les microARN et la transcriptomique contribuent également à la complexité biologique du LF et pourraient impacter son pronostic [18, 33].

Le rôle de la tomographie par émission de positrons

La tomographie par émission de positrons (PET-scan) constitue actuellement un des outils pronostiques les plus performants dans le LF avant tout traitement (*baseline*) mais également lors des différentes étapes du suivi. Ainsi, l'impact pronostique du volume métabolique tumoral total (TMTV) de 185 patients traités dans trois essais cliniques européens randomisés (PRIMA, PET-FOL et FOLL05) a pu être établi. Utilisant trois approches statistiques distinctes, avec une médiane de TMTV de 297 cm³, un TMTV de 510 cm³ a été déterminé comme le seuil optimal pour prédire la SG et la SSP. Les patients ayant un TMTV > 510 cm³ ont une maladie généralement plus avancée, des atteintes extraganglionnaires et une atteinte médullaire. La SSP à cinq ans est de 33 %, contre 65 % lorsque TMTV < 510 cm³ (p < 0,001), et la SG à cinq ans de 84 %, contre 94 % (p = 0,013). Cinquante pour cent (50 %) des patients progressifs rapides ont un TMTV > 510 cm³. Le TMTV et le FLIPI2 sont, en analyse multivariée, deux facteurs indépendants de la SSP et peuvent être combinés pour stratifier le risque [34].



Le PET-scan permet également un meilleur *staging*, en facilitant notamment la détection de l'atteinte splénique (28 %) et plus généralement de l'atteinte extraganglionnaire (49 %) avec un impact pronostique potentiel, indépendamment du PRIMA-PI [35].

Le PET-scan est un outil pronostique dynamique permettant d'apprécier la réponse au traitement. Ainsi, en fin de traitement, le PET-scan est prédictif de la SSP dans plusieurs études prospectives, notamment les essais récents PRIMA et GALLIUM [36-38]. Les données combinées de *baseline* et de fin de traitement sont très logiquement discriminantes [39].

Maladie résiduelle et ADN circulant

La translocation t(14;18), présente dans plus de 80 % des LF, constitue une opportunité pour suivre la maladie résiduelle minimale (MRD). C'est un biomarqueur ancien qui a démontré sa valeur pronostique après R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone (R-CVP) ou rituximab, fludarabine et mitoxantrone (RFM) dans l'essai FOLL05. La négativité de la MRD dans la moelle osseuse (seuil à 10^{-5}) à douze et à vingt-quatre mois s'associe à un pronostic plus favorable chez les patients en CR ou PR. L'essai GALLIUM confirme l'impact pronostique de la MRD [40-42].

Des travaux soulignent la valeur pronostique de la quantité d'ADN tumoral circulant (cfDNA) mesurée dans le plasma au diagnostic par PCR digitale ou par séquençage de nouvelle génération (NGS) et sa place complémentaire de l'imagerie TEP [43, 44]. Dans une étude portant sur 133 LF, avec un suivi médian de quarante-huit mois, la SSP à quatre ans était plus courte pour les patients ayant un TMTV $> 510 \text{ cm}^3$ ($p = 0,0004$) et ceux ayant une quantité de cfDNA $> 2 \text{ 550}$ équivalent-génomes/mL ($p = 0,04$). La combinaison des deux facteurs (cfDNA et TMTV) identifie un groupe à haut risque avec une SSP à quatre ans de 65 % *versus* 94 % pour les patients sans facteurs ($p = 0,009$) [44].

Prédire la transformation au diagnostic initial

Dans la cohorte PRIMA, certaines caractéristiques constituent des facteurs prédictifs de transformation [45] :

- caractéristiques cliniques présentes au diagnostic, incluant l'état général (ECOG > 1), l'anémie ($< 12 \text{ g/dL}$), le taux de LDH, les symptômes B, le grade 3a ou un FLIPI > 2 ,
- la réponse à l'immunochimiothérapie (complète *versus* partielle).

Ces données sont partiellement corroborées par l'étude de cohorte Aristotle (comprenant les patients PRIMA), réalisée sous l'égide de l'Institut européen du lymphome (ELI) et pour laquelle le risque cumulé de transformation à dix ans est estimé à 7,7 % (95%CI : 6,9-8,5, suivi médian de quatre-vingt-sept mois). En ne retenant que les cas de transformation prouvés histologiquement (509 LF transformés/8 116 LF), les facteurs de risque identifiés en analyse univariée associés à la transformation sont le grade histologique 3a, un score FLIPI > 2 , l'âge > 60 ans et l'absence d'utilisation du rituximab en induction ou en maintenance. En analyse multivariée, le FLIPI élevé et un traitement sans rituximab sont retenus comme prédictifs [46].

Les bases génétiques prédictives de la transformation sont encore incertaines. Ainsi une étude retient douze gènes, incluant *TP53*, *B2M*, *CCND3*, *GNA13*, *S1PR2* ou *P2RY8*, dont les mutations au diagnostic initial s'associent à un risque accru de transformation [12]. Ces données ne sont pas confirmées par une étude plus récente, qui identifie quant à elle une liste distincte de quatre gènes (*NOTCH2*, *DTX1*, *UBE2A* et *HIST1H1E*), soulignant la fragilité de ces données et les nombreux biais méthodologiques [47].

Conclusion

L'impact clinique des facteurs pronostiques dans la stratégie thérapeutique et la personnalisation du traitement reste à ce jour très limité. L'imagerie TEP constitue certainement l'outil prédictif le plus simple à mettre en œuvre pour proposer une adaptation des traitements et donne lieu à de nombreux essais prospectifs. Ainsi l'essai anglais PETREA (Eudra CT Number : 2016-004010-10) se base sur une stratégie guidée par TEP en fin d'induction pour évaluer l'intérêt d'une maintenance par rituximab ou rituximab/lénalidomide. L'essai randomisé italien FOLL12 (Eudra CT Number : 2012-003170-60) évalue également l'intérêt de la maintenance selon la réponse en fin d'induction, évaluée par TEP et MRD. Une meilleure connaissance de la biologie de la tumeur devrait permettre, à terme, d'identifier les 10 à 20 % de patients progressseurs rapides et constituer la pierre angulaire de thérapies personnalisées.

Références

- [1] Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, *et al.* Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era : a pooled analysis of French and U.S. cohorts. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (2) : 144-52.
- [2] Decaudin D, Lepage E, Brousse N, *et al.* Low-grade stage III-IV follicular lymphoma: multivariate analysis of prognostic factors in 484 patients-a study of the groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 (8) : 2499-505.
- [3] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 ; 104 (5) : 1258-65.
- [4] Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, *et al.* Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective U.S. patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (2) : 441-8.
- [5] Federico M, Bellei M, 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) : 4555-62.
- [6] 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.
- [7] Press OW, Unger JM, Rimsza LM, *et al.* A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131 iodine-tositumomab. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 (23) : 6624-32.
- [8] Alig S, Jurinovic V, Pastore A, *et al.* Impact of age on clinical risk scores in follicular lymphoma. *Blood Adv* 2019 ; 3 (7) : 1033-8.
- [9] 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* 2015 ; 33 (23) : 2516-22.
- [10] 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.
- [11] Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, *et al.* Early progression after BR is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood* 2019 ; 134 (9) : 761-4.
- [12] Kridel R, Chan FC, Mottok A, *et al.* Histological transformation and progression in follicular lymphoma: a clonal evolution study. *PLoS Med* 2016 ; 13 (12) : e1002197.
- [13] Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, *et al.* Thirty-month complete response as a surrogate end point in first-line follicular lymphoma therapy: an individual patient-level analysis of multiple randomized trials. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (5) : 552-60.
- [14] Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, *et al.* Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2016 ; 91 (11) : 1096-101.
- [15] Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, *et al.* Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 (9) : 1111-22.
- [16] Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, *et al.* Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood* 2016 ; 128 (8) : 1112-20.
- [17] Huet S, Xerri L, Tesson B, *et al.* EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations. *Blood Cancer J* 2017 ; 7 (4) : e555.
- [18] Weigert O, Weinstock DM. The promises and challenges of using gene mutations for patient stratification in follicular lymphoma. *Blood* 2017 ; 130 (13) : 1491-8.
- [19] Dave SS, Wright G, Tan B, *et al.* Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004 ; 351 (21) : 2159-69.
- [20] Byers RJ, Sakhinia E, Joseph P, *et al.* Clinical quantitation of immune signature in follicular lymphoma by RT-PCR-based gene expression profiling. *Blood* 2008 ; 111 (9) : 4764-70.
- [21] Sander B, de Jong D, Rosenwald A, *et al.* The reliability of immunohistochemical analysis of the tumor microenvironment in follicular lymphoma: a validation study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Haematologica* 2014 ; 99 (4) : 715-25.
- [22] Xerri L, Huet S, Venstrom JM, *et al.* Rituximab treatment circumvents the prognostic impact of tumor-infiltrating T-cells in follicular lymphoma patients. *Hum Pathol* 2017 ; 64 : 128-36.
- [23] Canioni D, Salles G, Mounier N, *et al.* High numbers of tumor-associated macrophages have an adverse prognostic value that can be circumvented by rituximab in patients with follicular lymphoma enrolled onto the GELA-GOELAMS FL-2000 trial. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (3) : 440-6.
- [24] Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg ML, Nyman H, Eerola LM, Leppä S. A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and

- cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 (19) : 5784-9.
- [25] Nelson LS, Mansfield JR, Lloyd R, *et al.* Automated prognostic pattern detection shows favourable diffuse pattern of FOXP3(+) Tregs in follicular lymphoma. *Br J Cancer* 2015 ; 113 (8) : 1197-205.
- [26] Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood* 2010 ; 115 (2) : 289-95.
- [27] Klanova M, Oestergaard MZ, Trneny M, *et al.* Prognostic impact of natural killer cell count in follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 (15) : 4634-43.
- [28] Huet S, Tesson B, Jais JP, *et al.* A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (4) : 549-61.
- [29] Silva A, Bassim S, Sarkozy C, *et al.* Convergence of risk prediction models in follicular lymphoma. *Haematologica* 2019 ; 104 (6) : e252-5.
- [30] Carreras J, Lopez-Guillermo A, Kikuti YY, *et al.* High TNFRSF14 and low BTLA are associated with poor prognosis in follicular lymphoma and in diffuse large B-cell lymphoma transformation. *J Clin Exp Hematol* 2019 ; 59 (1) : 1-16.
- [31] Shimono J, Miyoshi H, Yoshida N, *et al.* Analysis of GNA13 protein in follicular lymphoma and its association with poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2018 ; 42 (11) : 1466-71.
- [32] Mottok A, Jurinovic V, Farinha P, *et al.* FOXP1 expression is a prognostic biomarker in follicular lymphoma treated with rituximab and chemotherapy. *Blood* 2018 ; 131 (2) : 226-35.
- [33] Casulo C. Risk stratification in follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018 ; 31 (1) : 15-22.
- [34] Meignan M, Cottreau AS, Versari A, *et al.* Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (30) : 3618-26.
- [35] St-Pierre F, Broski SM, LaPlant BR, *et al.* Detection of extranodal and spleen involvement by FDG-PET imaging predicts adverse survival in untreated follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2019 ; 94 (7) : 786-93.
- [36] 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 (11) : 1530-42.
- [37] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, *et al.* Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (35) : 4317-22.
- [38] 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 multicenter studies. *Lancet Haematol* 2014 ; 1 (1) : e17-27.
- [39] Cottreau AS, Versari A, Luminari S, *et al.* Prognostic model for high-tumor-burden follicular lymphoma integrating baseline and end-induction PET: a LYSA/FIL study. *Blood* 2018 ; 131 (22) : 2449-53.
- [40] Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, *et al.* Minimal residual disease after conventional treatment significantly impacts on progression-free survival of patients with follicular lymphoma: the FIL FOLL05 trial. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 (24) : 6398-405.
- [41] Luminari S, Galimberti S, Versari A, *et al.* Positron emission tomography response and minimal residual disease impact on progression-free survival in patients with follicular lymphoma. A subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2016 ; 101 (2) : e66-8.
- [42] Pott C, Hoster E, Kehden B, *et al.* Minimal residual disease response at end of induction and during maintenance correlates with updated outcome in the phase III GALLIUM study of obinutuzumab- or rituximab-based immunochemotherapy in previously untreated follicular lymphoma patients. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 396.
- [43] Sarkozy C, Huet S, Carlton VE, *et al.* The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal Ig-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget* 2017 ; 8 (5) : 8765-74.
- [44] Delfau-Larue MH, van der Gucht A, Dupuis J, *et al.* Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv* 2018 ; 2 (7) : 807-16.
- [45] Sarkozy C, Trneny 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.
- [46] Federico M, Caballero Barrigon MD, Marcheselli L, *et al.* Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol* 2018 ; 5 (8) : e359-67.
- [47] Gonzalez-Rincon J, Mendez M, Gomez S, *et al.* Unraveling transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *PLoS One* 2019 ; 14 (2) : e0212813.