

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

A - GENERALITES EPIDEMIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES

Le lymphome folliculaire est la deuxième entité la plus fréquente parmi les lymphomes et représente 20 à 25 % des nouveaux cas diagnostiqués. Du fait de l'indolence de la maladie, avec une survie médiane après diagnostic proche de 10 ans, on peut estimer que 20 à 25 000 patients sont atteints par cette maladie en France en 2009. Bien que les stades disséminés de la maladie soient habituellement considérés comme incurables avec les traitements conventionnels, le pronostic vital de cette maladie a été significativement amélioré au cours des dernières années avec les progrès thérapeutiques et l'utilisation des anticorps monoclonaux [1,2]. Ceci doit conduire à poser les indications thérapeutiques en fonction des données scientifiques disponibles, données qui peuvent être rapidement évolutives compte tenu du développement récent de ces molécules.

B - CRITERES MINIMAUX DE DIAGNOSTIC

1. Le diagnostic de lymphome folliculaire doit nécessairement reposer sur l'analyse morphologique d'une biopsie ganglionnaire [3]. Une cytoponction ou une microbiopsie ne sont pas des prélèvements satisfaisants pour évaluer l'architecture de la prolifération et la possibilité d'une transformation histologique. L'analyse isolée d'une infiltration médullaire ou sanguine n'est pas appropriée, de même que l'analyse de localisations extra-ganglionnaires, sauf les cas exceptionnels où il s'agit de la seule manifestation de la maladie (peau, tube digestif, testicule). Ces derniers cas doivent faire l'objet d'une confirmation par un expert en hémato-pathologie.

2. L'analyse immuno-histologique initiale doit comprendre un marqueur B (habituellement CD20) associé à un marqueur de différenciation dans la lignée B (CD10 ou BCL6) qui doivent être positifs sur les cellules tumorales et qui signent l'origine du lymphome. Un marquage par le CD5 est fortement conseillé pour éliminer un lymphome du manteau qui est positif pour cet antigène. L'analyse du marquage des cellules tumorales par bcl-2 ou du réseau de cellules folliculaires dendritiques est optionnelle.

3. Le compte-rendu anatomopathologique doit suivre les recommandations de la classification WHO, en précisant le grade de la tumeur. Si l'architecture de la prolifération ou le phénotype immunologique est atypique, en cas de présence de plages prolifératives diffuses (à petites ou grandes cellules) ou en cas de suspicion de lymphome folliculaire de grade 3B, une expertise par un anatomo-pathologiste spécialisé en hémato-pathologie est indispensable pour ne pas méconnaître respectivement un autre type de lymphome à petites cellules ou un lymphome agressif (diffus à grandes cellules B).

4. L'analyse cytogénétique sur le prélèvement tumoral ainsi que les analyses moléculaires de la clonalité des immunoglobulines ou du réarrangement de bcl2 sont optionnelles.

5. **Comme pour tous les lymphomes**, une congélation de tissu tumoral est indispensable (cf. bonnes pratiques RubiH et INCA).

C - BILAN D'EXTENSION INITIAL

1. **Le bilan d'extension est d'abord clinique**, avec interrogatoire, recherche de signes généraux, et examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles ainsi que recherche d'une hépato ou splénomégalie.

2. **Il est obligatoirement complété** par un examen tomodensitométrique (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis (avec injection de produit de contraste pour ces 2 derniers territoires) ; un examen TDM de la région cervicale est recommandé chez les patients difficiles à examiner.

3. **Une biopsie médullaire unilatérale** est indispensable, sauf chez les sujets très âgés.

4. **Les examens biologiques obligatoires comprennent :**

- un hémogramme avec examen morphologique des frottis sanguins,
- un dosage de l'urée et de la créatinine,
- un dosage des LDH et de l'acide urique,
- une sérologie VIH et vis à vis des hépatites B et C,
- un dosage de la bêta2-microglobuline et l'électrophorèse des protides sont optionnels.

5. **La réalisation d'une imagerie fonctionnelle** au 18-FDG glucose (TEP-scanner) n'est pas recommandée en dehors d'un protocole clinique. Elle est optionnelle si il existe une suspicion de transformation histologique, pour éventuellement préciser le territoire qui peut faire l'objet d'une biopsie.

6. **La recherche du réarrangement IgH-bcl2** dans le sang circulant ou la moelle osseuse n'est pas recommandée en dehors d'un protocole clinique.

7. **Ce bilan doit aboutir à la classification** de la maladie selon Ann Arbor, ainsi que la mention du nombre d'aires ganglionnaires atteintes (définition des aires en se référant à l'index pronostique FLIPI) et de la taille de la plus grosse lésion tumorale. Le calcul de l'index pronostique FLIPI doit également être établi.

8. **Si un traitement doit être instauré**, un bilan viscéral pré-thérapeutique (rein, foie, cœur) sera réalisé.

D - OPTIONS THERAPEUTIQUES EN PREMIERE LIGNE

Les options thérapeutiques doivent être décidées en fonction de l'évolutivité de l'affection, appréciée selon l'index FLIPI et les critères de masse tumorale, en prenant en compte l'âge et l'état général du

malade. Les patients présentant un lymphome folliculaire de grade 3B doivent être traités comme des lymphomes agressifs et ne sont donc pas concernés par les recommandations.

A l'issue du bilan d'extension reporté ci-dessus, trois grandes situations cliniques distinctes peuvent être rencontrées :

1. Patient présentant une maladie localisée de stade I

- a) patient ne nécessitant pas de traitement systémique immédiat** : FLIPI faible (0 ou 1 facteur), FLIPI intermédiaire chez un patient de plus de 60 ans asymptomatique et avec une faible masse tumorale ;
- b) patient nécessitant un traitement systémique (se reporter au paragraphe 3)** du fait de la présence d'une forte masse tumorale, de symptômes liés à la maladie ou d'un FLIPI intermédiaire (2 facteurs) avant 60 ans ou d'un FLIPI élevé (3 facteurs ou plus) après 60 ans.

Chez un patient présentant un lymphome folliculaire localisé, sans signes généraux, et une masse tumorale inférieure à 7 cm, trois options peuvent être discutées [6]:

- radiothérapie exclusive sur l'aire ganglionnaire envahie,
- abstention thérapeutique si l'exérèse de l'adénopathie a été complète puis surveillance régulière (cf. infra),
- dans le cadre d'un essai thérapeutique. traitement par anticorps monoclonaux.

Chez un patient présentant un lymphome folliculaire de grade 3a (histologie), l'abstention thérapeutique n'est pas recommandée et une immuno-chimiothérapie brève doit être discutée, seule ou complétée par une radiothérapie.

2. Patient présentant une maladie disséminée ne nécessitant pas de traitement immédiat

Chez un patient ne nécessitant pas de traitement immédiat, une attitude de surveillance armée a été validée par plusieurs essais randomisés [4] ; elle reste la règle en attendant les résultats des essais d'intervention thérapeutique précoce par immunothérapie chez ces patients Elle nécessite un suivi régulier clinique et radiologique et un traitement doit être mis en œuvre en cas d'apparition de symptômes liés à la maladie ou d'augmentation rapide (moins de 6 mois) du volume tumoral. Une option pour ces patients est l'inclusion dans un essai thérapeutique avec une immunothérapie ou une radio-immunothérapie.

3. Patient présentant une maladie disséminée nécessitant un traitement immédiat

Chez un patient nécessitant un traitement, une association de rituximab et de chimiothérapie doit être proposée car elle permet une amélioration de la survie [7]. Le régime de chimiothérapie peut être du CHOP, du CHVP, ou du CVP, en fonction du choix du praticien, du volume tumoral ainsi que de l'âge et de l'état général du patient. Un total de 6 (CHOP) à 8 (CVP) cures doit être délivré, avec une évaluation intermédiaire de la réponse tumorale. Le chlorambucil en cures discontinues peut également être utilisé chez les patients très âgés.

La réalisation d'un traitement d'entretien par rituximab chez les patients répondeurs après cette induction apporte selon les résultats de l'étude PRIMA un bénéfice significatif pour diminuer le risque de rechute, une extension d'AMM devant être prochainement soumise aux autorités. L'utilisation en consolidation d'une radio-immunothérapie est une option dont l'intérêt pour diminuer la fréquence des rechutes a été démontré chez des patients n'ayant pas reçu une immunochimiothérapie de première ligne, mais son bénéfice reste incertain lorsque ce traitement – optimal en première ligne – a été administré.

Chez ces patients nécessitant un traitement, ne sont pas considérées comme des options habituelles en dehors de protocoles de recherche clinique :

- l'utilisation en première ligne avec le rituximab d'une association chimiothérapique comportant de la fludarabine (immunosuppression à court terme et risque de toxicité médullaire à long terme),
- l'utilisation de l'interféron, dont le rapport bénéfices/inconvénients doit être réévalué dans le contexte d'une immuno-chimiothérapie,
- la réalisation en consolidation chez les patients répondeurs d'une intensification thérapeutique par greffe de cellules souches autologues ou allogénique, avec les risques encourus à court et long terme,
- l'utilisation en consolidation d'une radio-immunothérapie ou d'un traitement par anticorps monoclonaux est en cours d'évaluation après les traitements de première ligne,
- l'administration d'une radiothérapie de consolidation sur une lésion tumorale résiduelle en fin de traitement.

Chez les patients avec une infection par un des virus des hépatites (HBV ou HCV), un avis d'expert doit être sollicité pour mise en route d'un traitement anti-viral avant la délivrance de rituximab.

E - EVALUATION DE LA REPONSE ET SUIVI DU PATIENT APRES LE TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

1. Evaluation de la réponse au traitement

Lorsqu'un traitement par immuno-chimiothérapie est mis en œuvre, la réponse clinique sur les lésions tumorales est habituellement observée rapidement, après 3 ou 4 cures. Les patients non répondeurs sur les lésions tumorales doivent faire l'objet d'une attention particulière, pour envisager éventuellement discuter une thérapeutique différente ; doit être notamment discutée une attitude plus agressive (greffe de cellules souches) chez les sujets jeunes.

En fin de traitement, un bilan complet doit être réalisé comportant la vérification de tous les paramètres anormaux observés au diagnostic, y compris imagerie et biopsie de moelle. Plusieurs études montrent que l'obtention d'une réponse complète en fin de traitement est associée à une survie plus prolongée.

La réalisation d'un TEP-Scanner ou une étude du réarrangement IgH-bcl2 ne sont pas recommandées en dehors d'un protocole clinique.

2. Surveillance après traitement

La surveillance est clinique, tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les 4 années suivantes, puis annuelle. Une imagerie est recommandée à 6 mois et un an après la fin traitement, puis tous les 1 à 2 ans. La biopsie médullaire peut également être vérifiée dans l'année qui suit la fin du traitement mais ne fait pas partie des examens indispensables par la suite.

Chez les patients pour lesquels une abstention thérapeutique a été décidée, une surveillance clinique rapprochée (tous les 3 mois) doit être exercée devant la première année de surveillance, avant de passer à un rythme semestriel. Un contrôle annuel de l'imagerie est recommandé.

F- CONDUITE A TENIR EN CAS DE RECHUTE OU DE PROGRESSION

1. Diagnostic et bilan de la rechute

Une suspicion de rechute est affirmée par un faisceau d'arguments cliniques, éventuellement complétés par l'imagerie.

Dans la mesure du possible, et particulièrement chez les sujets jeunes, il est fortement recommandé de réaliser un examen histologique lors des premières rechutes ou lorsque celles-ci s'accompagnent d'une masse tumorale élevée, d'une élévation significative des LDH, de signes généraux ou de localisations inhabituelles de la maladie, et ce afin de ne pas méconnaître une transformation histologique.

Le bilan d'extension est comparable à la situation de première ligne, en discutant la pertinence des examens invasifs en fonction du contexte (âge, nombre de rechutes, intervalle entre les rechutes, objectifs et moyens thérapeutiques utilisés).

2. Options thérapeutiques chez les patients présentant une maladie en progression

Certains patients présentant un lymphome folliculaire en rechute, ou en réponse partielle après un traitement de première ligne, peuvent faire l'objet d'une simple surveillance sans mise en œuvre d'un nouveau traitement, si le malade est asymptomatique et présente une faible masse tumorale ainsi qu'un index FLIPI faible.

De nombreuses options thérapeutiques sont disponibles et acceptables chez les patients nécessitant un traitement lors d'une progression de la maladie. Doivent entrer en ligne de compte pour la décision thérapeutique 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 de même que ses souhaits. Sont notamment efficaces certains protocoles à base d'alkylants, d'anthracyclines, d'analogues des bases puriques, de sels de platine et d'aracytine.

Quatre options principales peuvent être discutées lors d'une première rechute :

- a) **immunothérapie par anticorps monoclonal utilisé seul** : 4 injections. Peu toxique, peut être ré-administrée plusieurs années plus tard si efficace,

b) traitement par une deuxième ligne d'immuno-chimiothérapie, le choix des combinaisons dépendants des traitements déjà administrés (comportant une anthracycline ou non) et des propositions de traitement de consolidation pour prolonger la durée de réponse et qui peuvent consister en :

- soit un traitement d'entretien par rituximab, avec une injection trimestrielle pendant 2 ans. (Niveau de preuve A) [8,9]
- soit chez les sujets de moins de 65 ans, une intensification thérapeutique avec support de cellules souches périphériques.

c) chez les sujets jeunes avec un mauvais pronostic avéré, une greffe allogénique peut être envisagée si un donneur compatible existe.

Parmi les autres stratégies thérapeutiques, peuvent aussi être proposés, notamment lors des progressions ultérieures de la maladie :

- 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 x 2 Gy), qui peut être susceptible de contrôler des lésions tumorales pendant des périodes prolongées.

Les patients présentant une transformation histologique doivent recevoir un traitement similaire à l'un de ceux utilisés dans les lymphomes B à grandes cellules, et une intensification thérapeutique doit être proposée chez les patients répondeurs pour lesquels un greffon de cellules souches est disponible.

REFERENCES

1. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al: Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. J Clin Oncol 2005;23:5019-5026.
2. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al: New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23: 8447-8452.
3. 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.
4. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al: Comparison in low tumor burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. J Clin Oncol 1997;15:1110-1117.
5. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-126.

6. Advani R, Rosenberg SA, and Horning SJ. Stage I and II Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Follow-Up of No Initial Therapy J Clin Oncol 2004;22:1454-1459.
7. Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. Treatment Strategies in Follicular Lymphomas: Current Status and Future Perspectives. J Clin Oncol 2005;23:6394-6399.
8. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, Van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006;108:3295-301.
9. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour JF, Metzner B, Hänel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006;108:4003-8.