

LYMPHOMES DIFFUS A GRANDES CELLULES

A - BILAN INITIAL

1. Le diagnostic de lymphome malin repose sur l'examen histologique et immuno-histochimique d'une biopsie tissulaire, qu'elle soit ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Les anticorps utilisés pour le phénotypage immunologique de la lésion sont au minimum anti-CD45, anti-CD20 et anti-CD3 (niveau de recommandation C). Le diagnostic retenu dans la conclusion du compte rendu histologique doit se référer à l'actuelle classification OMS [1]. En cas de difficulté diagnostique, l'avis d'un expert national dans le domaine des lymphomes doit être pris. La congélation d'un fragment de la pièce est hautement souhaitable, elle permettra des études phénotypiques complémentaires et l'éventuelle recherche d'anomalies cytogénétiques et génétiques (C) [1]

2. L'évaluation de l'extension et du retentissement de la maladie est nécessaire pour décider du traitement. Elle doit comprendre au minimum (C) :

- Une évaluation de l'état général (indice de performance), la recherche de signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
- Un examen clinique complet avec mesure des lésions accessibles
- Des examens biologiques : hémogramme, clairance de la créatinine, uricémie, taux sériques de LDH et de bêta-2-microglobuline, sérologies des hépatites B et C et sérologie VIH.
- Scanner cervical, thoracique, abdominal et pelvien avec mesure des lésions tumorales
- Biopsie médullaire unilatérale et éventuellement myélogramme
- Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien
- Le TEP-scanner est un examen hautement souhaitable pour évaluer la réponse au traitement. Il est donc fortement recommandé de le faire avant traitement afin de disposer d'un élément de comparaison [2].

D'autres examens peuvent être utiles dans certains cas : endoscopie digestive, électrophorèse des protéines, l'évaluation des fonctions hépatique, cardiaque et rénale est nécessaire avant l'institution du traitement. Une congélation de sperme doit être proposée aux hommes ayant un désir de paternité. Chez la femme jeune, la prise d'une contraception pendant le traitement est nécessaire pour préserver la fonction ovarienne ; une congélation de tissu ovarien peut être proposée dans certains cas mais les résultats de la réimplantation ne sont pas connus.

Au terme de ces examens :

- L'extension de la maladie doit être établie en utilisant la classification de Ann-Arbor.
- L'index pronostic international (IPI) et/ou l'IPI ajusté à l'âge (IPIaa) doivent être calculés et mentionnés dans le dossier [3].

B - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Cette prise en charge doit faire l'objet d'une concertation au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le malade doit être informé du diagnostic, de la démarche et des propositions thérapeutiques. Les médecins correspondants et en particulier le médecin traitant doivent également recevoir cette information.

La décision thérapeutique repose sur le diagnostic précis (comportant le phénotype) et les données de l'IPI [3].

1. Recommandation

La participation à un essai thérapeutique doit être proposée au patient si un tel essai le concernant existe. Le meilleur traitement d'un lymphome à grandes cellules n'est pas définitivement établi et les évolutions sont rapides dans ce domaine. La participation à un essai permet de bénéficier des options thérapeutiques les plus récentes et donc d'une meilleure prise en charge.

2. Standards et options

a) Chimiothérapie des lymphomes B diffus à grandes cellules

Malades de moins de 60 ans

0-1 facteur de l'IPIaa

Deux régimes ont montré une supériorité par rapport à l'ancien standard associant une chimiothérapie de type CHOP et une radiothérapie (A) :

- L'association ACVBP suivie d'une consolidation séquentielle dans les formes à IPI=0 [4].
- L'association CHOP plus rituximab (6 ou 8 cycles) [5].

La question de l'irradiation des masses initiales ou résiduelles n'est pas tranchée. Plusieurs études ont montré l'absence de bénéfice associé à l'irradiation (A). Aucune étude n'a été présentée en cas d'utilisation du rituximab [3].

2-3 facteurs de l'IPIaa

Chez ces patients, l'intensification de la chimiothérapie paraît apporter un bénéfice par rapport à l'ancien standard de 8 cycles de CHOP (A). Cette intensification peut se faire avec des chimiothérapies conventionnelles : schémas ACVBP avec consolidation, CEEP ou CHOEP.

Même si de nombreux groupes considèrent le CHOP comme un régime insuffisant pour ces formes graves, le régime rituximab-CHOP, 8 cures, est celui qui est le plus utilisé en dehors de la France pour ces patients (recommandations de l'European Society of Medical Oncology) [6]. Il reste une option possible au même titre qu'un programme d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches en traitement de consolidation après ces chimiothérapies, laquelle était considérée

comme un standard en France avant l'avènement du rituximab (A) [7, 8]. L'autogreffe a montré dans cette situation - mais avant l'ère du rituximab - une efficacité supérieure à celle du CHOP seul.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de démonstration de l'intérêt d'associer le rituximab à une intensification thérapeutique ou à une chimiothérapie plus intensive que le CHOP, du fait de l'absence d'études publiées dans cette population (B). Il n'y a pas de bénéfice démontré à raccourcir l'intervalle de trois à deux semaines entre deux cycles de rituximab-CHOP dans cette population.

Malades de plus de 60 ans

L'association CHOP, 8 cycles espacés de 21 jours, et rituximab est le traitement standard (A) [9]. Pour les malades présentant une forme localisée, 6 cycles de R-CHOP semblent suffisants (B).

b) Chimiothérapie des lymphomes T (en dehors des lymphomes lymphoblastiques qui sont traités avec les leucémies aiguës)

Les lymphomes T, hormis les lymphomes anaplasiques, ont un pronostic plus défavorable que les lymphomes B. Leur traitement n'est pas codifié. Le CHOP est pour certains un standard. Le GELA propose en standard, dans son groupe, un traitement de type ACVBP plus consolidation pour les patients de moins de 60 ans (B). Il n'y a pas de preuve que l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches apporte un bénéfice [10]. Pour les patients plus âgés le CHOP reste le standard (C).

c) Radiothérapie

Il n'y a pas de place démontrée pour la radiothérapie complémentaire dans le traitement de première ligne des lymphomes diffus à grandes cellules de phénotype B (A) [3].

Certains lymphomes T à évolution locale, comme le lymphome NK/T de type nasal, bénéficient d'une radiothérapie en complément de la chimiothérapie (B) [11].

d) Prophylaxie neuro-méningée

Le risque de progression/rechute méningée augmente avec l'IPI. Une prophylaxie est conseillée pour les patients ayant un IPIaa ≥ 1 (C) [12]. Elle est également réalisée dans certaines localisations comme le testicule et le cavum (C). Elle repose habituellement sur quatre injections intrathécales de methotrexate parfois associées à des perfusions de methotrexate à haute dose.

Si cette prophylaxie n'est pas réalisée, il convient au minimum de pratiquer une PL exploratrice lors du premier cycle de chimiothérapie (C).

C - EVALUATION

1. Une évaluation précoce de la réponse au traitement après deux à quatre cycles de chimiothérapie peut permettre de déceler les patients qui ne seront pas en réponse complète à la fin du traitement. La réalisation d'un TEP-scanner est alors très utile (B) [13]. Elle n'est cependant pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques. Il n'existe pas de recommandation thérapeutique

standard en cas de fixation persistante au TEP-scanner intermédiaire. Il est souhaitable, dans la mesure du possible, de vérifier par biopsie ou ponction la nature évolutive des zones fixantes.

2. A la fin du traitement, une nouvelle évaluation de la réponse doit être faite portant sur les atteintes initiales. Si la moelle était initialement intéressée, la biopsie médullaire doit être contrôlée. Le bilan radiologique comporte un scanner mais la réalisation d'un TEP-scanner est fortement recommandée chez les malades traités avec une intention curative (C). Sa positivité amènera à proposer une biopsie de la zone fixante. En effet, la persistance d'une lésion évolutive orientera ce patient vers un traitement de rattrapage.

3. La réponse doit être évaluée à chaque étape selon les critères internationaux, révision 2007: [14] rémission complète (RC), rémission partielle (RP), maladie stable ou maladie progressive.

D - Surveillance post-thérapeutique

Examen clinique et hémogramme à 3 mois, 6 mois, puis tous les six mois jusqu'à 3 ans, puis annuellement jusqu'à 5 ans. Un bilan scannographique doit certainement être réalisé 6 à 12 mois après la fin du traitement pour vérifier la réponse et l'absence d'évolution. Il n'y a cependant pas de preuve que la réalisation de bilans radiologiques à des temps programmés modifie l'appréciation de la rechute [15]. En dehors des essais cliniques, ils ne doivent être indiqués que sur la présence d'anomalies cliniques ou biologiques. Il n'y a pas d'indication de TEP-scanner systématique de surveillance [14].

REFERENCES

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, JW. V. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. In. Lyon: IARC; 2001.
2. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, *et al.* Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23:4652-61.
3. Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6387-93.
4. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, *et al.* ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197-205.
5. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, *et al.* CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.

6. Jost LM, Kloke O, Stahel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i58-9.
7. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, *et al.* Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18:3025-30.
8. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, *et al.* Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004;350:1287-95.
9. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-26.
10. Mounier N, Simon D, Haioun C, Gaulard P, Gisselbrecht C. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2002;20:1426-7.
11. Li YX, Yao B, Jin J, Wang WH, Liu YP, Song YW, *et al.* Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:181-9.
12. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, *et al.* Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol* 2000;11:685-90.
13. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, *et al.* [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-81.
14. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
15. Armitage JO, Loberiza FR. Is there a place for routine imaging for patients in complete remission from aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 2006;17:883-4.