



Antoine Bonnet



Steven Le Gouill

## Les lymphomes B de haut grade

Dr Antoine Bonnet\*, Pr Steven Le Gouill\*

Le début des années 2000 a été marqué par 2 avancées majeures dans le champ des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) : la description de profils moléculaires caractéristiques de l'origine cellulaire (centro-germinative ou non) [1] et de leur impact pronostique (2), ainsi que l'avènement de l'immunothérapie grâce au rituximab, associé aux protocoles de polychimiothérapie (3).

Les 10 dernières années se sont évidemment inscrites dans la continuité de ces découvertes, étendant leur portée. Mais les progrès de l'imagerie fonctionnelle, ou de la biologie moléculaire, ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la lymphomagenèse devraient également permettre d'améliorer sensiblement la prise en charge thérapeutique des LBDGC dans la décennie à venir.

### Ce qu'il faut retenir de ces 10 dernières années

Dans le domaine de la biologie, les différences entre les sous-types moléculaires *Germinal Center* (GC) et *Activated B Cell* (ABC) ont fait l'objet de nombreux travaux, révélant notamment une activation constitutive de la voie du BCR et de NF- $\kappa$ B dans les lymphomes de type ABC (4) ou le rôle central d'EZH2 dans les dérégulations épigénétiques des types GC (5). Il a également été démontré que le microenvironnement tumoral avait une véritable influence pronostique, en fonction du degré de fibrose ou d'angiogenèse, ou des effecteurs immunitaires présents (6). Ainsi, les multiples acteurs identifiés dans la lymphomagenèse représentent autant de cibles thérapeutiques potentielles, tout en révélant la complexité de cette pathologie hétérogène.

Ces progrès biologiques et moléculaires expliquent l'évolution permanente des classifications nosologiques. L'actualisation de la classification OMS en 2008 se distinguait, entre autres, par l'entrée des sous-types moléculaires GC et ABC. L'identification systématique de ces profils ayant été facilitée par l'utilisation d'algorithmes immunohistochimiques, l'impact pronostique de ces sous-types a été confirmé à l'ère de l'immunochimiothérapie (7). Tout en validant la nécessité de

cette identification "GC/non-GC" au vu des implications thérapeutiques à venir, la révision 2016 de l'OMS (8) a été enrichie par les lymphomes B de haut grade impliquant des réarrangements de *MYC* (cible d'une translocation récurrente dans 5 à 20% des cas) et de *BCL2* et/ou *BCL6*. Le pronostic de ces formes "double ou triple-hit" a en effet été rapporté comme particulièrement défavorable (9).

Au lit du malade, c'est la tomographie par émission de positrons (TEP) qui constitue peut-être l'apport le plus notable dans l'évaluation diagnostique et de la réponse au traitement dans les LBDGC (10). Les contours de son utilisation ne cessent de se préciser, notamment par la standardisation des méthodes (score de Deauville) ou la définition de sa place dans l'évaluation précoce de la réponse au traitement (11). Après évaluation initiale et détermination du stade de la maladie, le *Revised International Prognostic Index* (R-IPI), validé à l'heure de l'immunochimiothérapie (12), reste la clé de la stratification des patients en fonction du niveau de risque. Sur le plan thérapeutique, le sacre de l'immunothérapie anti-CD20 a été conforté par le bénéfice du rituximab sur le long terme (43,5 versus 27,6% de survie globale [SG] à 10 ans en association avec le CHOP chez les sujets âgés) [13] ou pour les formes de pronostic favorable chez les sujets jeunes (survie à 3 ans de 93 versus 84%) [14]. L'association du rituximab au CHOP ou à l'ACVBP garde ainsi une place de choix en première ligne. De nombreux essais comparant ces protocoles d'immunochimiothérapie en fonction de leur intensité, du nombre de cycles ou de la fréquence d'administration ont d'ailleurs permis d'en préciser les modalités d'utilisation selon les différentes situations cliniques (15). Ainsi, même chez les sujets très âgés (> 80 ans), ce schéma à doses atténuées (R-miniCHOP) a prouvé sa faisabilité et son efficacité (16).

Aujourd'hui, après un traitement de première ligne par immunothérapie anti-CD20 associée à la polychimiothérapie (par exemple, R-CHOP ou R-ACVBP), la survie sans progression (SSP) de la maladie pour l'ensemble des patients atteints de LBDGC, tous âges ou scores IPI confondus, atteint 75% à 2 ans (17). Si cette rémission perdure au-delà de la deuxième année, la survie des patients devient équivalente à celle de la population générale (18). Cependant, près d'un quart de ces patients rechute avant 2 ans, et leur pronostic reste sombre,

\* Service d'hématologie, CHU de Nantes.

avec plus de 60% de mortalité à 4 ans (19). Aujourd'hui comme hier, la bataille contre le LBDGC se gagne dès la première ligne de traitement, tant les options thérapeutiques à la rechute manquent d'efficacité.

### Ce que l'on peut attendre des 10 années à venir

Sur le versant biologique, les techniques de SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) ou de séquençage à haut débit (*Next Generation Sequencing [NGS]*) pourraient permettre l'identification, d'une part, de nouvelles mutations somatiques (20), et, d'autre part, de polymorphismes individuels à impact pronostique ou thérapeutique (21). De plus, les algorithmes immunohistochimiques déterminant le statut GC/non-GC sont imparfaits en termes de classification et ne permettent pas d'orienter une décision thérapeutique en routine (15). Ces limites ont conduit au développement de techniques de biologie moléculaire, de type NanoString® (22) ou rt-MLPA (*reverse transcriptase Multiplex Ligation-dependent Probe Assay*) [23], dont l'application permettrait d'affiner le diagnostic de ces profils moléculaires. Cela constituerait le socle d'une approche thérapeutique personnalisée, comme le suggère le bénéfice possible du schéma R-ACVBP dans les LBDGC de type non-GC (24). De même, les lymphomes avec réarrangement et/ou hyperexpression de *MYC* constituent un groupe dont les limites restent à définir, notamment au vu du pronostic de la double hyperexpression *MYC* et *BCL2* (25), du rôle des partenaires de *MYC* dans la translocation (26) ou encore du poids des anomalies additionnelles.

La "personnalisation" de la prise en charge viendra donc de la caractérisation moléculaire individuelle de la tumeur de chaque patient au diagnostic, conditionnant le choix du traitement optimal selon un rationnel biologique, mais également de l'adaptation de la stratégie en cours de traitement, guidée par la réponse précoce évaluée par une TEP intermédiaire. L'essai du LYSA LNH 09-1B évalue par exemple, chez les patients avec un score aalPI à 0, la faisabilité d'une désescalade thérapeutique en cas de TEP négative après 2 cures. À l'inverse, l'essai LNH 2007-3B proposait, pour les LBDGC de plus haut risque (aalPI 2 ou 3), une intensification par autogreffe pour les mauvais répondeurs à 2 cures.

Suite aux avancées scientifiques sur la lymphomagenèse et la croissance tumorale, de nombreuses molécules se bousculent enfin pour étoffer l'arsenal thérapeutique et faire évoluer les stratégies d'immuno-polychimiothérapie actuelles. De nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre CD20 ou d'autres marqueurs B osent même se mesurer au sacro-saint rituximab. Certaines molécules ont déjà fait leurs preuves dans d'autres pathologies, comme c'est le cas du lénalidomide, ciblant la voie NF-κB (si chère aux LBDGC de type ABC), qui, en association au R-CHOP, semblerait gommer le caractère péjoratif des LBDGC non-GC (27). D'autres thérapies aux cibles très diverses sont en développement ou en évaluation dans les LBDGC (tableau). Ces avancées nous permettent d'envisager des associations sans traitement génotoxique comme alternatives crédibles aux protocoles d'immunochimiothérapie actuels.

Au-delà des molécules en développement, c'est bien tout le champ de l'immunothérapie qui est en plein essor, avec notamment le développement des *CAR T-cells*. Leurs TCR chimériques sont issus de la fusion

**Tableau.** Cibles thérapeutiques potentielles dans les LBDGC (résultats cliniques publiés).

	Cible	Références
Anticorps monoclonaux	CD20	Morschhauser et al., J Clin Oncol 2013 (28)
	CD79b	Palanca-Wessels et al., Lancet Oncol 2015 (29)
	Bispécifiques CD3/CD19	Goebeler et al., J Clin Oncol 2016 (30)
Cascade du BCR	BTK	Wilson et al., Nat Med 2015 (31)
	SYK	Friedberg et al., Blood 2010 (32)
Voie Ras	MEK 1/2	Gaudio et al., Ann Oncol 2016 (33)
Blocage de l'apoptose	Bcl-2	Davids et al., J Clin Oncol 2013 (34)
Checkpoints immuns	PD-1	Armand et al., J Clin Oncol 2013 (35)
	PD-L1	Chan et al., Ann Hematol 2016 (36)
Régulation épigénétique	HDAC	Straus et al., Brit J Haematol 2015 (37)
	BRD4	Amorim et al., Lancet Haematol 2016 (38)

A. Bonnet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.  
S. Le Guillou n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

des domaines d'activation cellulaire T et des domaines variables de reconnaissance de l'antigène d'immunoglobulines, dirigés contre les épitopes tumoraux, comme CD19. Les réponses impressionnantes obtenues après transfusion de ces lymphocytes autologues manipulés, chez des patients réfractaires ou en rechute, ouvrent un vaste champ dont la place reste à définir (39).

En conclusion, les approches théranostiques avec l'établissement de profils moléculaires individuels, la modulation de l'immunité antitumorale ou encore l'adaptation précoce du traitement en fonction de la réponse métabolique sont autant de stratégies qui bouleverseront sûrement la prise en charge des patients de demain. ■

## RÉFÉRENCES

- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403(6769):503-11.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al., Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(25):1937-47.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
- Davis RE, Ngo VN, Lenz G et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010;463(7277):88-92.
- McCabe MT, Ott HM, Ganji G et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* 2012;492(7427):108-12.
- Lenz G, Wright G, Dave SS et al., Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008;359(22):2133-23.
- Meyer PN, Fu K, Greiner TC et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29(2):200-7.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
- Green TM, Young KH, Visco C et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3460-7.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al., International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.
- Barrington SF, Mikhael 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.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2373-80.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A et al., MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7(5):379-91.
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al., ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl. 5):v116-25.
- Peayre F, Jardin F, Thieblemont C et al., Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) investigators. Attenuated immunotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):460-8.
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817-26.
- Maurer MJ, Ghesquière H, Jais JP et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1066-73.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexa-methasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-6.
- Dubois S, Vially PJ, Mareschal S et al. Next-generation sequencing in diffuse large B-cell lymphoma highlights molecular divergence and therapeutic opportunities: a LYSA study. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2919-28.
- Ghesquière H, Slager SL, Jardin F et al. Genome-wide association study of event-free survival in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3930-7.
- Scott DW, Wright GW, Williams PM et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood* 2014;123(8):1214-7.
- Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C et al. Accurate classification of germinal center B-cell-like/activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma using a simple and rapid reverse transcriptase-multiplex ligation-dependent probe amplification assay: a CALYM study. *J Mol Diagn* 2015 (Epub ahead of print).
- Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3996-4003.
- Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3452-9.
- Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood* 2015;126(22):2466-74.
- Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):251-7.
- Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2912-9.
- Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015;16(6):704-15.
- Goebeler ME, Knop S, Viardot A et al. Bispecific T-Cell Engager (BiTE) antibody construct blinatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1104-11.
- Wilson WH, Young RM, Schmitz R et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21(8):922-6.
- Friedberg JW, Sharmar J, Sweetenham J et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;115(13):2578-85.
- Gaudio E, Tarantelli C, Kwee I et al. Combination of the MEK inhibitor pimasertib with BTK or PI3K-delta inhibitors is active in preclinical models of aggressive lymphomas. *Ann Oncol* 2016;27(6):1123-8.
- Daids MS, Seymour JF, Gerecitano JF et al. Updated results of a phase I first-in-human study of the BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2013;31:15.
- Armand P, Nagler A, Weller EA et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31(33):4199-206.
- Chan TS, Khong PL, Kwong YL. Pembrolizumab and lenalidomide induced remission in refractory double-hit lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95(11):1917-8.
- Straus DJ, Hamlin PA, Matasar MJ et al. Phase I/II trial of vorinostat with rituximab, cyclophosphamide, etoposide and prednisone as palliative treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not eligible for autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;168(5):663-70.
- Amorim S, Stathis A, Gleeson M et al. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with lymphoma or multiple myeloma: a dose-escalation, open-label, pharmacokinetic, phase 1 study. *Lancet Haematol* 2016;3(4):e196-204.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33(6):540-9.