



Compte-rendu des 4^{es} Journées du LYSA



8-10 février 2018, Nantes

C. Rossi*

Ces 4^{es} Journées du LYSA (Lymphoma Study Association) nous ont embarqués dans un tour du monde du lymphome en 2 jours ! Jules Verne, Nantais d'origine, aurait été fier de ce voyage au centre du monde médico-scientifique "lymphomanaïque". En effet, les sessions ont permis de couvrir non seulement la plupart des lymphomes mais aussi la plupart des domaines, qu'il s'agisse des essais cliniques, de la biologie moléculaire, de l'anatomopathologie et même de l'épidémiologie. Beaucoup trop de choses pour nous permettre un compte rendu exhaustif, mais l'intérêt de ces 5 pages est de présenter les principales études qui font et feront l'actualité du LYSA en 2018.

suivi prospectif des patients jusqu'à 9 ans. L'inclusion se fera au diagnostic pour tous les sujets ayant un lymphome parmi les 6 sous-types majoritaires : lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome folliculaire, lymphome du manteau, lymphome de la zone marginale, lymphome T et lymphome de Hodgkin. L'objectif est de recruter 5 300 patients sur une durée de 4 ans. Pour cela, les réseaux français FRANCIM (registres), les centres LYSA et le réseau LYMPHOPATH seront connectés pour inclure les patients et caractériser leur lymphome.

Programme REALYSA

H. Ghesquières et A. Monnereau ont présenté une étude ambitieuse menée en vie réelle qui devrait débiter à la rentrée 2018 et qui concerne les 6 lymphomes les plus fréquents. Ce modèle d'étude en vie réelle est déjà en place aux États-Unis (*Lymphoma Epidemiology of Outcomes* [LEO]) et en Angleterre (*Haematological Malignancy Research Network*). La raison fondamentale de ce type d'étude résulte de la discordance relevée dans les caractéristiques clinico-démographiques entre les patients inclus dans les essais thérapeutiques et les autres. Par exemple, sur le seul critère de l'âge, il a été montré, à partir des données de registre, que les patients ayant un lymphome du manteau ont une moyenne d'âge au diagnostic de 74 ans, contre 60 ans pour ceux inclus dans les essais. On comprend ainsi le décalage qui existe entre les données de vie réelle et celles des essais et ainsi l'intérêt majeur de suivre une cohorte prospective de patients pour colliger les données de la majorité des patientèles de chaque hôpital. L'objectif principal du programme REALYSA (*Real life LYSA*) est de mettre en place une plateforme épidémiologique en vie réelle des lymphomes en France à visée pronostique, incluant des données épidémiologiques, cliniques et biologiques, avec un

Lymphome diffus à grandes cellules B

Étude RT3 (d'après F. Jardin et C. Copie)

L'objectif de l'étude RT3 (*Real Time Tailored Therapy*) est de créer une plateforme LYSA de rendu de résultats histologiques et de caractérisation biomoléculaire à partir du matériel de biopsie tumorale, et ce, dans les 38 jours suivant le diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) pour des patients naïfs de traitement. L'objectif est de disposer de ces résultats dans le délai imparti pour au moins 80 % des patients. Cette étude est compatible avec l'inclusion dans un essai thérapeutique.

Les différentes analyses qui seront réalisées sont regroupées en 5 items :

- le diagnostic histologique selon la classification OMS 2016 ;
- la classification de la cellule d'origine en immunohistochimie (IHC) : algorithme de Hans (CD10, BCL6 et MUM1), MYC (*cut off* de 40 %) et BCL2 (*cut off* de 50 %) ;
- la recherche de réarrangement génique en FISH (BCL2, BCL6, MYC) ;

© Correspondances en Onco-Hématologie 2018;13(2):54-8.

* Service d'hématologie clinique, CHU de Dijon et CRCT - UMR 1037, Toulouse.

- la classification de la cellule d'origine en biologie moléculaire selon la technique de RT-MLPA ;
- le profil de mutation en NGS (*Next-Generation Sequencing*) selon le lymphopanel 2.0 (*Dubois et al. Clin Cancer Res 2016*).

L'étape 1 a consisté à analyser en monocentrique (centre Henri-Becquerel de Rouen) 58 patients recrutés dans 13 centres LYSA. Dans 88,7 % des cas, l'objectif des 38 jours a été rempli, avec une médiane de rendu des résultats de 36 jours (extrêmes : 17-43). Une surprise a été de constater que le tissu biopsié n'était ganglionnaire que dans 43 % des cas. Les autres sites se distribuaient de la manière suivante : anneau de Waldeyer, 9 % ; médiastin, 8 % ; tractus digestif, 11 % ; foie ou sein, 15 % ; peau ou sous-cutané, 8 %.

Selon l'algorithme de Hans, 53 % des cas étaient GCB (*Germinal Center-B*), 45 % des cas non GCB et 2 % des cas de type indéterminé. Un profil double exprimeur (BCL2-MYC) était retrouvé dans 32 % des cas et un profil double/triple *hit* en FISH dans 4 % des cas. Selon l'analyse en RT-MLPA, 41 % des cas étaient GCB, 36 % ABC (*Activated B-Cell*), 4 % correspondaient au sous-type lymphome sclérosant du médiastin et 13 % étaient inclassables. De plus, 98 % des patients avaient au moins une mutation détectée en NGS, avec une médiane de 4 par cas (extrêmes : 0-12).

L'étape 2 (2018-2020) a pour objectif de réaliser ces analyses selon la même stratégie pour 150 patients à partir des 8 à 12 plateformes RT3 (en cours de validation) réparties de façon homogène sur le territoire français et qui auront, au préalable, standardisé leurs techniques avec la plateforme RT3 "souche" de Rouen.

La vocation ultime de cette étude LYSA est une caractérisation "histogénomique" avant le troisième cycle de R-CHOP21 des nouveaux patients LDGCB et, dans le futur, de disposer de ces résultats pour identifier les mutations actionnables au cas par cas dès ce troisième cycle de traitement. En route vers la médecine de précision !

Résultats de l'étude GAINED

L'analyse finale de l'étude GAINED a été présentée par O. Casasnovas. Pour rappel, cet essai de phase III de première ligne – ciblant les patients atteints d'un LDGCB, âgés de 18 à 60 ans et ayant au moins un facteur de l'IPI – était fondé sur les résultats de l'essai de phase II LNH 2007-3B, dont le traitement d'induction était randomisé entre

R-ACVBP14 et R-CHOP14 avec des tomographies par émission de positons (TEP) avant traitement et après 2 et 4 cycles. Les résultats des TEP2 et TEP4 (critères IHP [*International Harmonization Project*]) conditionnaient la consolidation soit par chimiothérapie (TEP2 et TEP4 négatives), soit par autogreffe (TEP2 positive et TEP4 négative), soit par rattrapage en cas de TEP4 positive. Cette stratégie permettait d'éviter 26 % d'autogreffes. Une analyse de cette même étude avait montré que l'utilisation du delta-SUVmax (TEP0-2 : *cut-off* de 66 % et TEP0-4 : *cut-off* de 70 %) permettait d'améliorer la valeur prédictive précoce de la TEP et ainsi d'identifier les patients les plus gravement atteints.

L'essai GAINED a testé la comparaison rituximab versus obinutuzumab (GA101) dans un schéma de phase III randomisant 4 cycles de R-CHOP14 ou R-ACVBP14 versus GA101-CHOP14 ou GA101-ACVBP14 suivis d'une consolidation "TEP-guidée" incluant les résultats des TEP2 et TEP4 (critères delta-SUVmax) : si TEP0-4 < 70 %, rattrapage ; si TEP0-4 > 70 % et TEP0-2 > 66 %, poursuite de l'immunochimiothérapie avec l'anticorps de randomisation et le régime de chimiothérapie choisi ; si TEP0-4 > 70 % et TEP0-2 < 66 %, 2 cycles de méthotrexate à haute dose, puis intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

L'étude GAINED n'a pas montré de différence entre les 2 bras de randomisation (rituximab versus GA101) sur la survie sans événement (SSE), la survie sans progression (SSP) ni la survie globale (SG), le GA101 étant associé à plus d'effets indésirables (neutropénies et neutropénies fébriles). En revanche, la stratégie TEP guidée montre son intérêt, avec une survie particulièrement favorable pour les 69 % de patients TEP2 et TEP4 négatives qui ont reçu une consolidation par immunochimiothérapie conventionnelle (SSP à 2 ans : 90 % ; SG à 2 ans : 94 %), mais également pour les 15 % de ceux ayant une TEP2 positive et une TEP4 négative et qui ont reçu une consolidation par autogreffe, dont la SSP à 2 ans était comparable aux doubles négatifs (SSP à 2 ans : 85 % ; SG à 2 ans : 91 %). Ce sous-groupe bénéficie donc de la consolidation par autogreffe. Enfin, les 16 % de patients avec une TEP4 positive avaient une survie défavorable malgré le rattrapage (SSP à 2 ans : 61 % ; SG à 2 ans : 83 %).

Dans cette étude, la cellule d'origine, évaluée tant en IHC (algorithme de Hans) [53 % GCB, 47 % non GCB] qu'en profil d'expression génique

(Nanostring: 80 % GCB, 19 % ABC et 11 % inclassables), n'influence pas la SSP.

Des études ancillaires utilisant de nouvelles métriques TEP (volume métabolique, seuils pronostiques, relation volume TEP/cellule d'origine, etc.) sont actuellement menées pour affiner l'identification précoce des patients bons et mauvais répondeurs.

Lymphome à cellules du manteau

Deux essais majeurs recrutent actuellement des patients souffrant d'un lymphome à cellules du manteau.

► Essai LyMA 101. Le premier essai, LyMA 101, s'adresse aux patients éligibles à l'autogreffe. Il teste une induction GA101-DHAP suivie d'une autogreffe conditionnée par GA101-BEAM, puis un traitement d'entretien en 2 temps: 3 ans sous GA101 tous les 2 mois, puis un deuxième traitement d'entretien par GA101 mensuel ciblé chez les patients ayant une MRD positive.

► Essai MCLR2. Le deuxième essai, MCLR2, s'adresse aux patients de plus de 60 ans et inéligibles à l'autogreffe. L'induction compare 8 cycles de R-CHOP à une alternance de 3 cycles de R-CHOP et de 3 cycles de R-HAD; une deuxième randomisation concerne ensuite le traitement d'entretien: rituximab seul versus rituximab-lénalidomide. En termes de biomarqueurs pour monitorer la réponse, il a été rappelé que la place de la MRD dans ce lymphome est primordiale, que ce soit dans la moelle osseuse ou dans le sang. Les résultats préliminaires issus de l'étude ancillaire LYMA ont mis en évidence une fréquence de MRD négative plus élevée dans le sang que dans la moelle. La technique de référence est une RQ-PCR analysant le réarrangement IgH (utilisable chez 80 à 95 % des patients), mais d'autres techniques sont à l'étude, que ce soit en biologie moléculaire (*Droplet Digital PCR™*) ou en cytométrie en flux. De plus, l'expression en IHC de P53 (*cut-off*: 30 %) et de P16 (*cut-off*: 10 %) semble avoir un impact sur la SSP et sur la SG, indépendamment de Ki67 et du MIPI. Pour l'avenir des essais, le rationnel des ciblage thérapeutiques pertinents a été présenté par M. Amiot. En particulier, l'intérêt d'utiliser des BH3 mimétiques – dont le chef de file est le vénétoclax – est majeur, car les cellules des lymphomes à cellules du manteau sont "primées" pour la mort, et la dissociation des complexes de molécules anti-

apoptotiques "BH3 only" par des BH3 mimétiques est particulièrement inductrice de mort cellulaire. Plusieurs stratégies permettent d'outrepasser la résistance aux BH3 mimétiques:

- augmenter le priming par des inhibiteurs de BRAF, de MEK ou la dexaméthasone;
- cibler d'autres protéines de survie (MCL1, etc.);
- mobiliser les cellules tumorales en dehors de leur environnement protecteur (place de l'ibrutinib, inhibiteur de CXCR4);
- cibler l'axe NF-κB/BCLXL (GA101).

Ce rationnel est au cœur de l'essai OAsis, qui associe ibrutinib, GA101 et vénétoclax pendant 9 cycles, puis ibrutinib et GA101 du cycle 10 au cycle 24 (*tableau*).

Lymphome folliculaire

Cette session a permis de fêter les 10 ans de suivi de l'étude PRIMA, publiée en 2011 (*Salles G et al. Lancet 2011*), et qui a instauré le standard de traitement en première ligne des patients souffrant d'un lymphome folliculaire (LF) et avec des critères de forte masse tumorale: 6 R-CHOP + 2 cycles de rituximab, puis, en cas de réponse partielle (RP) ou de réponse complète (RC), rituximab en entretien tous les 2 mois pendant 2 ans. Le suivi a été actualisé et permet d'afficher une médiane à 9,8 ans après l'inclusion. Le bénéfice du traitement d'entretien est confirmé, avec un hazard ratio à 0,61 (IC₉₅: 0,52-0,73; $p < 0,001$). La SSP estimée à 10 ans est de 51 % dans le bras entretien versus 35 % dans le bras observation, tandis que la SG est similaire, à 80 % dans les 2 bras. Pour la moitié des patients sous traitement d'entretien, la non-progression persiste à 10 ans. Au total, 253 biopsies initiales de patients inclus dans PRIMA ont été analysées avec pour objectif de déterminer les biomarqueurs IHC sur TMA (*Tissue Microarray*) pouvant rendre compte d'un pronostic péjoratif. En analyse univariée, 2 marqueurs apparaissent associés à une SSP plus courte: l'expression de P53 avec un *cut-off* supérieur à 20 % ($p = 0,008$) et l'expression de MYC avec un *cut-off* supérieur à 10 % ($p = 0,056$). En analyse multivariée, seule l'expression de P53 reste significative ($p = 0,048$). Pour valider ces résultats, le travail va se poursuivre avec une cohorte de validation (Mayo Clinic) pour savoir si l'expression de P53 pourrait être intégrée dans l'analyse IHC de routine au diagnostic afin d'identifier les patients de plus mauvais pronostic.

Tableau. Résumé des principaux essais thérapeutiques LYSA en cours d'inclusion* ou dont l'ouverture est programmée courant 2018.

Type de lymphome	Patients ciblés	Phase	Type de traitement	Nom de l'étude (ClinicalTrials.gov identifier)
Lymphome diffus à grandes cellules B	1 ^{re} ligne 18-80 ans, IPI = 2 à 5	III	6 cycles R-CHP + polatuzumab védotine (anti-CD79b) versus R-CHOP	POLARIX NCT03274492
	1 ^{re} ligne 60-80 ans, IPIaa ≥ 1	Ib-II	8 cycles R-CHOP + entosplétinib (anti-Syk)	EntoRCHOP* NCT03225924
	1 ^{re} ligne 60-80 ans, IPIaa ≥ 1	Ib-II	8 cycles R-CHOP + tazémétostat (inhibiteur EZH2)	EpiRCHOP* NCT02889523
	1 ^{re} rechute ≥ 18 ans (non éligibles à une autogreffe)	II-III	R-Gemox + nivolumab (anti-PD-1)	NIVEAU* NCT03366272
	Rechute ≥ 18 ans (éligibles ou non à une autogreffe)	II	6 cycles R-ifosfamide-étoposide + pixantrone (anthracènediones)	PIVeR NCT03458260
	Rechute 18-70 ans (éligibles à une autogreffe)	Ib	3 cycles R-DHAox + ibrutinib (560 mg J5-J18)	BIBLOS* NCT02055924
	Rechute 18-70 ans	Ib	R-GDP ou R-DHAox + sélinexor (anti-XPO1)	SELINDA* NCT02741388
Lymphome à cellules du manteau	1 ^{re} ligne < 60 ans	II	GA101-DHAP/Ox puis autogreffe (GA101 BEAM) puis 3 à 6 ans d'entretien par GA101 selon MRD	LyMA101* NCT02896582
	1 ^{re} ligne ≥ 60 ans	III	Double randomisation : – Induction 8 R-CHOP versus 3 R-CHOP/3-RHAD – Si > RP, entretien 2 ans : R s.c. versus R-lénalidomide (15 mg)	MCL-R2 elderly* NCT01865110
	Rechute ≥ 18 ans	I-II	GA101 + ibrutinib (560 mg) + vénétoclax	OAsis* NCT02558816
Lymphome folliculaire et indolent	Rechute après au moins 1 ligne incluant du rituximab, 3 cohortes – LF 1, 2, 3a – LNH agressifs – LZM ou MALT	II	Induction : GA101 + atézolizumab (anti-PD-L1) + vénétoclax puis entretien 12 mois par vénétoclax	GATA* NCT03276468
Lymphome de Hodgkin	1 ^{re} ligne ≥ 60 ans et unfit pour une chimiothérapie standard	II	Induction : 6 cycles de nivolumab (anti-PD-1) puis TEP – Si RC, TEP : nivolumab 18 cycles – Si RP, TEP : nivolumab 18 cycles + vinblastine	NIVINHO Pas de NCT à la date de rédaction
Lymphomes T	Rechute (après au moins 1 ligne et < 3 lignes)	III	Induction : 4 cycles gemcitabine + brentuximab védotine (ADC anti-CD30) Puis, pour les patients en RP/RC : 12 cycles de BV ou greffe (auto-greffe ou allogreffe) si éligibles	TOTAL Pas de NCT à la date de rédaction
	Rechute après au moins 1 ligne (lymphome T de phénotype TFH OMS 2016)	II	Azacitidine orale versus choix de l'investigateur (romidepsine ou bendamustine ou gemcitabine)	ORACLE Pas de NCT à la date de rédaction

LZM : lymphome de la zone marginale ; IPIaa : index pronostique international ajusté à l'âge.

Lymphome de Hodgkin

En première ligne, l'analyse finale de l'essai de phase III AHL 2011 a été présentée par O. Casanovas. Les résultats restent confidentiels jusqu'à leur présentation en congrès (ASCO® ou ASH 2018). La seule chose que l'on puisse dire est qu'ils confirment ce qui a été présenté en analyse intermédiaire au congrès de l'ASH en 2014. Pour rappel, cet essai a randomisé les patients de stades avancés (IIB haut risque-IV) en première ligne entre une stratégie standard de 6 cycles BEACOPP escaladés et une stratégie expérimentale guidée par la TEP dans laquelle la TEP, après 2 BEACOPP escaladés, était

décisionnelle, avec une désescalade par 4 ABVD des patients TEP2 négatifs (selon le score de Deauville) et la poursuite par 4 BEACOPP escaladés des TEP2 positifs. La stratégie TEP guidée semble la plus pertinente dans cette population pour optimiser le bénéfice-risque, avec une SSP à 2 ans à plus de 90 % équivalente chez les patients TEP2 négatives. Il reste à améliorer la survie des sujets TEP2 positive, et des projets d'études sont en cours de réflexion.

Toujours en première ligne, mais cette fois chez des patients âgés de plus de 60 ans non éligibles à la chimiothérapie standard, l'essai NIVINHO va ouvrir très prochainement aux inclusions. La stratégie consiste en une induction par nivolumab (anti-PD-1),

puis en un renforcement par une chimiothérapie de type vinblastine en plus du nivolumab pendant les 18 cycles suivants chez les patients en RP à la TEP de fin d'induction. Ceux en RC pourraient poursuivre le nivolumab pendant 18 cycles. Le rationnel repose sur les impressionnantes réponses obtenues dans le lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire, avec près de 80 % de réponse globale, dont 10 à 30 % de RC, et la synergie potentielle de la chimiothérapie avec l'anti-PD-1, qui entraîne une mort immunogénique par relargage de néo-épitopes et restimulation des cellules immunitaires par l'anti-PD-1 pour aboutir, in fine, à la régression tumorale. Ce concept a été investigué pour le LYSA dans une série rétrospective de 30 cas de lymphome de Hodgkin en rechute et en échec après anti-PD-1 (Rossi C et al. ASH 2017). La réexposition à la chimiothérapie a permis l'obtention de 67 % de réponse globale, dont 48 % de RC. De plus, 6 patients ont pu être allogreffés, et 4 d'entre eux étaient en RC plus de 1 an après l'allogreffe. Pour les 2 autres, le suivi n'est encore que de 6 mois après l'allogreffe, mais toujours en RC. Cette étude a permis de suggérer un rôle des anti-PD-1 dans une resensibilisation à la chimiothérapie, et ainsi d'ouvrir de nouvelles perspectives chez ces patients.

Lymphomes T

N'oublions pas les lymphomes T, pour lesquels l'actualité en 2018 bouillonne également ! Tout d'abord, on devrait connaître en fin d'année les résultats finaux très attendus de RoCHOP. Pour rappel, cet essai de phase III a randomisé 6 cycles de CHOP versus 6 cycles de romidepsine (Ro)-CHOP (Ro est un inhibiteur d'histone désacétylases). Les 421 patients inclus présentaient un lymphome T périphérique en

première ligne ; 49 % des biopsies ont été relues et 237 TEP au diagnostic sont disponibles.

Les autres essais qui vont ouvrir aux inclusions (ORACLE et TOTAL) sont décrits dans le [tableau, p. 61](#). De plus, le registre des lymphomes T associés aux prothèses mammaires est toujours en cours d'inclusion, et les 29 premiers cas colligés sont en cours d'analyse.

Enfin, il faut signaler ce qui a fait l'effet d'une bombe : l'évolution de TENOMIC en LYSATOMIC ! Ce projet clinico-pathologique a pour objectif de caractériser les biomarqueurs moléculaires diagnostiques, pronostiques et théranostiques associés à la prise en charge des lymphomes T. Ce consortium, qui est en lien avec le projet REALYSA (cf. *supra* : "Programme REALYSA"), s'organise pour mettre en place une collection de matériels biologiques : blocs FFPE, blocs congelés, sang, plasma, sérum, salive, cheveux, frottis buccaux.

Conclusion

À travers ce survol rapide de l'actualité du LYSA, on se rend compte aisément de la spécificité des prises en charge inhérentes à chaque type de lymphome, et même à chaque sous-type moléculaire de lymphome. D'autre part, ces Journées ont permis de prendre la mesure de la place toujours plus grande du monitoring de la réponse au traitement, que ce soit par TEP ou par biologie moléculaire. Ces nouveaux outils ont également un intérêt essentiel dans l'identification précoce et préthérapeutique des patients de bon ou de mauvais pronostic. Ces avancées sont actuellement testées dans les essais présentés dans le [tableau, p. 61](#), ce qui permet de faire bénéficier nos patients de stratégies innovantes et efficaces. ■

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Toute l'équipe Edimark
vous souhaite un excellent été d'évasion
et de belles lectures !

Claudie Damour-Terrasson, directrice des publications