Collection de Lymphormation

1

AVANCÉES
DANS LES LYMPHOMES
NON HODGKINIENS
INDOLENTS

LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

COORDINATION SCIENTIFIQUE
Pr Thierry Lamy (Rennes)

France Lymphome Espoir

Sous l'égide de

CORRESPONDANCES EN Onco-Hématologie

Document réalisé
en partenariat avec

mundipharma oncologie
THINK HUMAN* www.mundipharma.fr

* Au cœur de l'humain

1 LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

SOMMAIRE

Préface 3

Aspects diagnostiques 4

- Quelle est la fréquence actuelle des diagnostics de lymphome folliculaire ?
- Quelle présentation au diagnostic ?
- Quels sont les critères nécessaires pour la confirmation du diagnostic de lymphome folliculaire à la biopsie ganglionnaire ?

Bilan préthérapeutique 12

- Quels sont les éléments incontournables du bilan préthérapeutique d'un lymphome folliculaire ?
- Comment conclure à l'issue du bilan ?

Principes de prise en charge et de suivi 19

- Chez les patients avec une faible masse tumorale, quelle est la place actuelle de l'attitude de "surveillance armée" ?
- Quel traitement de première ligne aujourd'hui pour les patients ayant une forte masse tumorale (stades III-IV) ?
- Les critères de réponse ont-ils évolué ?
- Quels principes de prise en charge en cas de progression ou de rechute ?
- Les principes de prise en charge du lymphome folliculaire sont-ils différents chez les sujets âgés ?
- Quel risque de transformation histologique et avec quelles implications ?
- Quel rythme de surveillance au long cours ?

Références 26

PRÉFACE

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) constituent un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas), plus rarement de la lignée T (15 % des cas) *[1]*. Dans 40 à 50 % des cas, il s'agit de lymphomes indolents, caractérisés par une présentation clinique peu symptomatique, une évolution lente et un risque de récurrence élevé *(1)*.

Le lymphome folliculaire (LF), toujours de phénotype B, représente environ 80 % des formes indolentes *(1)*. Bien que considéré comme incurable, il a bénéficié au cours de ces dernières années de progrès majeurs dans sa prise en charge, tant en ce qui concerne le traitement de première ligne que celui des rechutes ou des progressions. Ces progrès ont conduit à un allongement significatif de l'espérance de vie des patients *(2)* et font du diagnostic de la maladie, de son bilan, du choix des stratégies thérapeutiques et de la surveillance au long cours des enjeux importants.

Ce premier numéro de la collection de Lymphormation : *Avancées dans les lymphomes non hodgkiniens indolents* a pour objectif de faire partager aux cliniciens les principaux acquis et nouveautés dans la connaissance du LF, mais aussi les perspectives à venir. D'autres éditions suivront, développées selon les mêmes axes, sur les autres formes de LNH indolent.

Pr Thierry Lamy
Service d'hématologie clinique, CHU de Rennes

Les articles publiés dans ***Correspondances en Onco-hématologie*** le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.
Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.
Edimark SAS – © décembre 2006
Président-directeur général et directeur de la publication : C. Damour-Terrasson
Imprimé en France – Point 44 - 94500 Champigny-sur-Marne – Dépôt légal : octobre 2012

Aspects diagnostiques

Quelle est la fréquence actuelle des diagnostics de lymphome folliculaire ?

Le lymphome folliculaire (LF) constitue, par ordre de fréquence, la deuxième entité parmi les lymphomes non hodgkiniens (LNH), après le lymphome diffus à grandes cellules B *(3, 4)*.
Il représente 20 à 25 % de l'ensemble des diagnostics de lymphome, avec une incidence annuelle qui a rapidement augmenté au cours des dernières décennies, de 2-3/100 000 habitants dans les années 1950 jusqu'à 5-7/100 000 habitants aujourd'hui ***(encadré 1)*** *[5, 6]*.
En France, environ 3 000 à 4 000 nouveaux cas de LF sont diagnostiqués chaque année, et le nombre de patients concernés par la maladie se situe entre 20 000 et 25 000 *(5, 7)*.

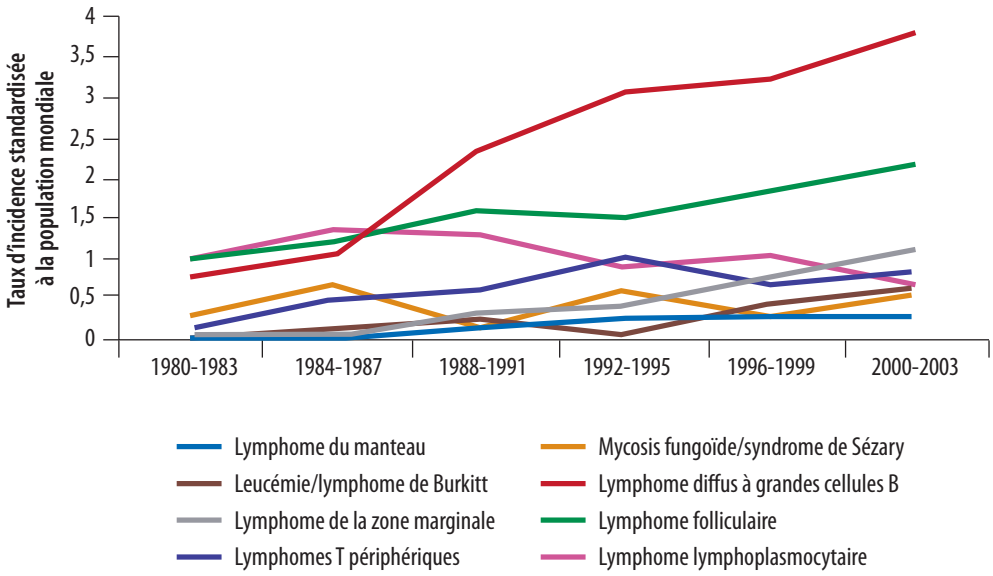
Encadré 1. LF : un des 3 principaux lymphomes expliquant l'augmentation de l'incidence globale des LNH.

Au cours des dernières décennies, l'épidémiologie des hémopathies malignes a été marquée par une augmentation exceptionnelle de l'incidence des LNH *(4)*. Même si l'augmentation semble stabilisée depuis le début des années 2000, les LNH sont devenus l'hémopathie maligne la plus fréquente *(4, 8)*. En France, selon les dernières estimations disponibles, ils se situent au septième rang des cancers les plus fréquents chez l'homme (avec une incidence de 12,1*) et au sixième rang chez la femme (avec une incidence de 8,2*) *[1, 4]*.

Les données du registre des hémopathies malignes de Côte-d'Or montrent par ailleurs que l'augmentation de leur incidence a principalement concerné 3 types de lymphome : les lymphomes diffus à grandes cellules B, les LF et les lymphomes de la zone marginale ***(figure 1)*** *[4]*.

** Incidence rapportée à la population mondiale/100 000 habitants par an.*

Figure 1. Évolution des taux d'incidence standardisée à la population mondiale de différentes entités de lymphomes non hodgkiniens (LNH) B et T entre 1980 et 2003. Données du registre des hémopathies malignes de Côte-d'Or *(4)*.



Quelle présentation au diagnostic ?

Le LF est avant tout une maladie ganglionnaire, habituellement révélée par des adénopathies superficielles indolores, de taille fluctuante ou d'augmentation progressive avec le temps (pouvant toucher n'importe quel territoire ganglionnaire), plus rarement par des symptômes liés à la présence d'adénopathies profondes (le plus souvent sous-diaphragmatiques) *[9, 10]*. Dans certains cas, la maladie se manifeste par des douleurs abdominales ou lombaires en rapport avec une masse rétro-péritonéale volumineuse, éventuellement compressive et pouvant alors s'accompagner d'œdèmes des membres inférieurs ou d'ascite. Des formes extraganglionnaires, avec atteinte digestive ou cutanée notamment, sont possibles, mais sont beaucoup plus rares *(9)*.

1 LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Au diagnostic, les patients ont le plus souvent une maladie disséminée, avec atteinte médullaire (70 % des cas), splénique (40 % des cas) ou hépatique (50 % des cas) *[10, 11]*. L'existence de symptômes B (amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes) ne concerne en revanche que moins de 20 % des patients *(10)*.
L'âge médian au diagnostic est de 60 ans ***(encadré 2)***, avec une discrète prédominance féminine *(10, 12)*.

Encadré 2. LF chez le sujet âgé : des spécificités ?

Le LF est aussi fréquent après qu'avant 60 ans, à la différence des principaux autres types de lymphome dont l'incidence chez le sujet âgé est plus importante *(3, 13)*. Dans leur ensemble, les LNH des patients âgés ont au diagnostic des caractéristiques cliniques et biologiques identiques à celles des patients jeunes, y compris chez les sujets âgés de plus de 80 ans *(13, 14)*.

Quels sont les critères nécessaires pour la confirmation du diagnostic de lymphome folliculaire à la biopsie ganglionnaire ?

Comme le diagnostic des autres LNH, celui de LF repose dans la majorité des cas sur l'analyse d'une biopsie ganglionnaire périphérique ou profonde ***(encadré 3)*** *[1, 5, 6, 15]*. À l'examen morphologique, la prolifération tumorale, issue de cellules B matures, reproduit typiquement l'architecture et la cytologie des centres germinatifs normaux : elle est organisée en follicules néoplasiques, sous-tendus par un réseau de cellules folliculaires dendritiques, et renfermant un mélange de centrocytes et de centroblastes ***(figure 2A, p. 8)*** *[10, 11, 16]*. Le grade histologique OMS, élément pronostique important, est défini par le nombre de centroblastes évalué par comptage sur 10 champs microscopiques au fort grossissement. Lorsque le compte moyen est au maximum de 5 centroblastes par champ, il s'agit d'un grade 1 ; les tumeurs contenant de 6 à 15 centroblastes par champ sont de grade 2, et celles renfermant plus de 15 centroblastes par champ sont de grade 3. Selon la classification OMS 2008, les grades 1 et 2 sont regroupés au sein d'une même entité (grades OMS 1-2). Les LF de grade 3 sont catégorisés en 3a et 3b selon qu'il persiste un contingent de centrocytes (3a) ou que la tumeur est exclusivement constituée de centroblastes (3b) ***[figure 2B, p. 8]***. Le grade 3a est généralement de forme indolente, tandis que le

Encadré 3. La biopsie ganglionnaire : un geste indispensable pour le diagnostic.

Le diagnostic de LF passe obligatoirement par l'analyse d'une biopsie ganglionnaire *(5)*. Une cytoponction n'est pas suffisante car elle ne permet pas d'évaluer l'architecture de la prolifération et la proportion de centrocytes et de centroblastes (déterminante pour distinguer les grades 3a des grades 3b, ces derniers relevant d'une prise en charge différente), ni d'apprécier la possibilité d'une transformation histologique *(5, 6)*. L'analyse isolée d'une infiltration médullaire n'est pas non plus appropriée car il peut exister une discordance entre le grade histologique observé au niveau de la moelle osseuse et celui du ganglion *(5, 11)*. Quant à l'analyse de localisations extraganglionnaires, elle ne se justifie que dans les cas exceptionnels où ces localisations constituent la seule manifestation de la maladie *(5)*.

Comme les autres LNH, le LF est corticosensible, de sorte que toute corticothérapie peut modifier l'aspect anatomopathologique. Devant une adénopathie d'origine inconnue, sauf urgence compressive, il est par conséquent recommandé de ne pas prescrire de corticoïdes préalablement à la biopsie *(1)*.

La biopsie doit être de taille suffisante et prise en charge rapidement, le prélèvement devant être adressé frais et non fixé à l'anatomopathologiste pour permettre les analyses nécessaires à l'établissement du diagnostic *(19, 22)*.

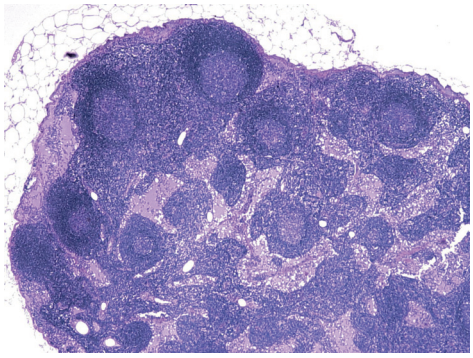
La conclusion du compte-rendu anatomopathologique doit se référer à la classification actuelle de l'OMS 2008 des hémopathies malignes *(1, 15)*. Selon les recommandations de l'INCa, une seconde lecture doit être effectuée par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes *(1)*. Pour cela, un réseau national de référence anatomopathologique, LYMPHOPATH, a été mis en place par l'INCa et la DGOS *(1)*.

grade 3b est considéré comme une forme agressive, assimilée à un lymphome diffus à grandes cellules B *(9-11, 17, 18)*.

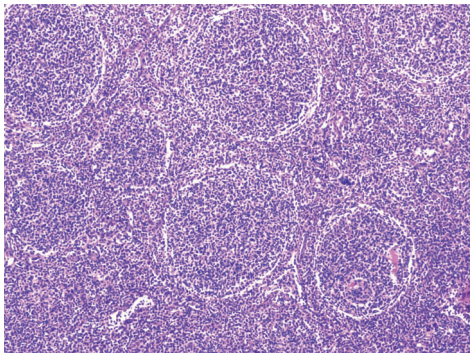
L'analyse immunohistochimique fait partie intégrante de l'analyse histologique *(19)*. Elle est systématiquement réalisée pour le diagnostic positif de LF et pour son diagnostic différentiel avec les autres LNH de phénotype B à petites cellules. Les cellules de LF sont porteuses des antigènes de surface classiquement associés à la lignée B (CD19, CD20) et expriment de façon quasi constante les marqueurs de différenciation des cellules B des centres germinatifs (CD10, Bcl-6). Elles sont par ailleurs souvent positives pour les immunoglobulines de surface *(5, 10, 11, 20)*. En revanche, elles n'expriment pas l'antigène CD5 (diagnostic différentiel avec le lymphome du

1 LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Figure 2A. Histologie ganglionnaire : ganglion normal (à gauche) et ganglion de LF (à droite). *[Remerciements à Patrick Tas, laboratoire d'anatomie pathologique, CHU de Rennes.]*

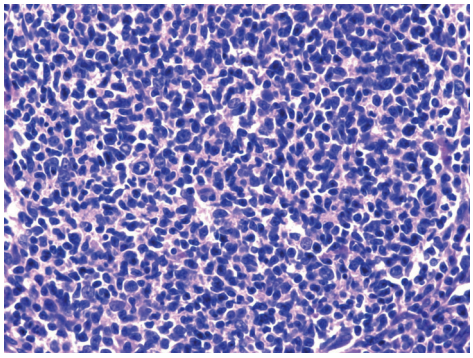


Ganglion normal (grossissement × 4). Les follicules physiologiques sont alignés dans le cortex sous la capsule, avec un centre clair et une zone du manteau périphérique polarisée vers la capsule.

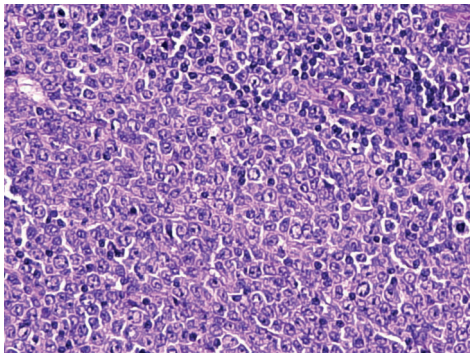


Lymphome folliculaire (grossissement × 20). Il existe un développement de nodules sur toute l'aire ganglionnaire (zones corticales et médullaires). On distingue des pseudo-centres clairs dépourvus de zone de manteau et constitués de centrocytes et de centroblastes.

Figure 2B. Histologie ganglionnaire : LF de grade 1-2 (à gauche) et LF de grade 3b (à droite). *[Remerciements à Patrick Tas, laboratoire d'anatomie pathologique, CHU de Rennes.]*



Lymphome folliculaire de grade 1-2 (grossissement × 40). Il existe moins de 15 centroblastes par champ. Toutes les autres cellules sont des centrocytes.

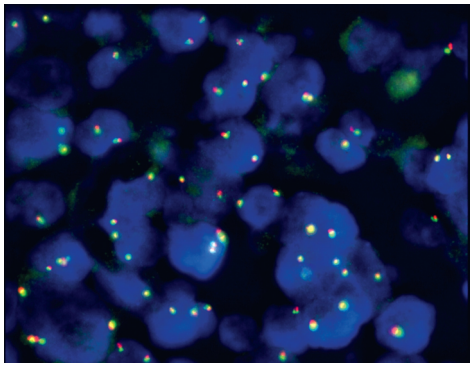


Lymphome folliculaire de grade 3b (grossissement × 40). Le nodule tumoral est constitué exclusivement de centroblastes.

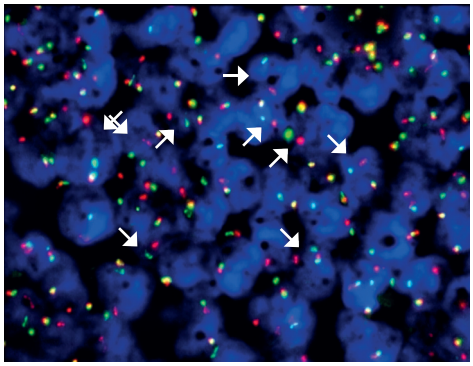
manteau), ni l'antigène CD23 (diagnostic différentiel avec le lymphome lymphocytique) *[5, 20]*. Enfin, dans la majorité des cas, l'immunomarquage est positif pour Bcl-2 ***(figure 3)***, secondairement à l'existence d'une translocation t(14;18), ce qui peut avoir un intérêt pour le diagnostic différentiel avec certaines hyperplasies folliculaires (qui sont Bcl-2 négatives) *[10, 11, 16]*.

L'analyse cytogénétique, optionnelle pour le diagnostic (de même que les analyses moléculaires), identifie dans 85 % des cas une translocation t(14;18) ***[figure 4]*** *(5, 10)*. Cette translocation possède une valeur diagnostique, mais n'a pas de valeur pronostique *(21)*.

Figure 3. FISH (hybridation in situ en fluorescence) ganglionnaire pour Bcl-2 : tissu normal (à gauche) versus tissu tumoral au cours du LF (à droite). *[Remerciements à Catherine Henry, laboratoire de cytogénétique, CHU de Rennes.]*

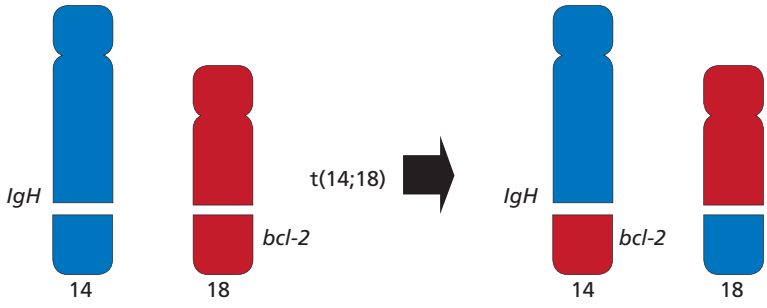


Profil non réarrangé de Bcl-2. Présence de 2 copies bicolores par noyau.



Profil réarrangé de Bcl-2. Séparation des signaux rouges (5'Bcl-2) et verts (3'Bcl-2).

Figure 4. Translocation (14;18) des cellules de LF.

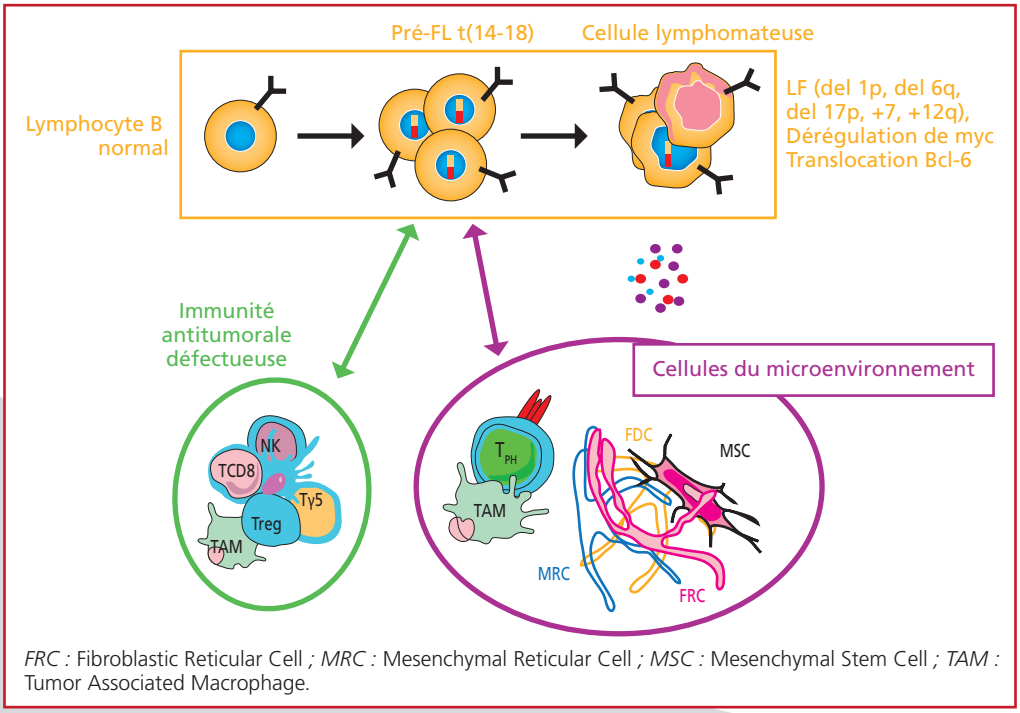


PERSPECTIVE

La biopsie chirurgicale remplacée par la biopsie guidée *(23)* ?

Pour le diagnostic de lymphome, la méthode de référence en ce qui concerne la biopsie repose sur un geste chirurgical par exérèse d'un ganglion entier, afin que l'ensemble des techniques nécessaires au diagnostic (anatomopathologique, immunohistochimique, cytogénétique, possibilité de congélation) soit réalisable. Cette procédure invasive peut s'accompagner de cicatrices, de lymphocèles ou d'infections, ce qui justifie actuellement la réalisation de plus en plus fréquente de biopsies guidées par imagerie (échographie ou tomodensitométrie). Plusieurs études ont en effet montré que les biopsies guidées permettent un diagnostic fiable dans 95 % des cas, aussi bien au niveau des ganglions profonds que des ganglions superficiels, dès lors que le nombre et la taille des prélèvements sont suffisants et leur qualité adéquate. Comme avec les biopsies chirurgicales, une coopération entre tous les acteurs impliqués dans le diagnostic (clinicien, radiologue, anatomopathologiste) est indispensable.

Figure 5. Facteurs impliqués dans le développement tumoral au cours du LF *(d'après K. Tarte, U917 université de Rennes 1).*



FRC : Fibroblastic Reticular Cell *; MRC :* Mesenchymal Reticular Cell *; MSC :* Mesenchymal Stem Cell *; TAM :* Tumor Associated Macrophage.

La physiopathologie du LF mieux appréhendée.

Le LF résulte de la transformation maligne de cellules B issues du centre germinatif. L'anomalie génétique majeure rencontrée dans le LF est la translocation t(14;18), présente chez 85 à 90 % des patients et responsable d'une surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 *(24)*.

Cette translocation intervient à un stade précoce de la différenciation lymphocytaire B au sein de la moelle osseuse, alors même que le contact avec l'antigène n'a pas encore eu lieu.

Cet événement n'est cependant pas à lui seul suffisant pour conduire au processus malin *(25)*. Des mécanismes secondaires vont intervenir lors de l'entrée de la cellule B, dite pré-LF, dans le centre germinatif. Tout d'abord, cette cellule B va être l'objet d'anomalies génétiques additionnelles. Ainsi, le séquençage du génome du LF a montré qu'il existait dans 88,5 % des cas (n = 31/35) des mutations du gène MLL2 impliqué dans la méthylation des histones, et dans 13,4 % des cas (n = 35/261), des mutations du gène MEF2B impliqué dans leur acétylation *(24)*. Par ailleurs, plusieurs de ces anomalies ne sont pas oncogéniques en elles-mêmes, mais elles permettent un contact renforcé avec des cellules du microenvironnement tumoral. C'est le cas des mutations du BCR qui favorisent une stimulation continue en l'absence d'antigène *(26)*. Ces interactions complexes impliquent, au sein de nodules tumoraux intriqués, des cellules stromales comme les cellules folliculaires dendritiques (FDC), des sous-populations T spécifiques (T folliculaires *helpers* [TFH] et T régulateurs), les cellules folliculaires *helpers* et des cellules myéloïdes, et établissent des contacts étroits avec les cellules tumorales (sécrétion de cytokines comme l'IL-15, présentation antigénique), facilitant la croissance et la survie de celles-ci ***(figure 5)*** *[27]*. Les nouveaux marqueurs pronostiques proposés dans le LF reflètent d'ailleurs la composition du microenvironnement (nombre de macrophages CD68+, nombre de TFH PD-1+, etc.) *[28]*. Une étude a mis en évidence que le nombre de lymphocytes T CD8+ et de macrophages CD68+ présents dans le microenvironnement tumoral ganglionnaire était significativement moins important lorsqu'il existait un envahissement médullaire que dans le cas contraire, ce résultat suggérant que l'extension extraganglionnaire du LF pourrait dépendre du profil des cellules immunitaires associées aux cellules tumorales au sein des ganglions *(29)*. Tous ces éléments vont ainsi permettre de guider les perspectives thérapeutiques en s'appuyant sur des associations de molécules ciblant conjointement les cellules tumorales et les cellules du microenvironnement.

Bilan préthérapeutique

Quels sont les éléments incontournables du bilan préthérapeutique d'un lymphome folliculaire ?

Le bilan préthérapeutique d'un LF a pour objectifs d'évaluer :

- le stade de la maladie (localisée ou disséminée) ;
- l'importance de la masse tumorale (faible ou forte) ;
- le retentissement sur l'état général et les éventuelles comorbidités.

L'ensemble des informations conditionnent le pronostic et la décision thérapeutique. Elles permettent également de fournir des données de référence pour le suivi du patient.
Le bilan est d'abord clinique *(1, 5, 6, 19, 30, 31)* :

- interrogatoire avec, en particulier, recherche de signes généraux (symptômes B : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes), d'antécédents personnels ou familiaux d'hémopathies, d'une exposition à des substances particulières (par exemple, dioxine, pesticides agricoles) ou d'un risque d'infection ;
- examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles et de la cavité buccale, en particulier de l'anneau de Waldeyer, accompagné d'un schéma récapitulatif détaillé des aires atteintes ;
- recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie ;
- évaluation de l'indice fonctionnel (échelle ECOG/OMS).

Le ***tableau I*** présente les principales explorations recommandées en complément du bilan clinique *(1, 5, 6, 12, 30, 31)*.
Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien doit être réalisé avec injection intraveineuse de produit de contraste (en l'absence de contre-indication) pour permettre de différencier les structures ganglionnaires des vaisseaux sanguins et d'augmenter la sensibilité de détection d'une atteinte hépatique ou splénique. Pour l'examen abdominal, une opacification digestive est recommandée afin de différencier d'éventuelles masses abdominales des anses intestinales.
La biopsie médullaire est indispensable en raison de la fréquence élevée de l'atteinte médullaire au diagnostic ; si elle est négative, certains auteurs proposent la réalisation d'une biopsie controlatérale pour affirmer l'absence d'envahissement médullaire, mais cela est, en pratique, rarement effectué.

Tableau I. Explorations complémentaires recommandées lors du bilan pré-thérapeutique du LF *(1, 5, 6, 30, 31).*

Examen	Objectifs
Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne	Évaluation d'une extension ganglionnaire et viscérale pour la détermination du stade et la décision thérapeutique Examen de référence pour l'estimation de la réponse au traitement
Biopsie médullaire unilatérale	Recherche d'un envahissement médullaire pour la détermination du stade
Bilan biologique	
• Hémogramme avec examen morphologique des frottis sanguins	Anémie (pronostic) Recherche d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie (pronostic et adaptation du traitement si une chimiothérapie est envisagée) et de cellules lymphomateuses circulantes (pronostic)
• Urée, créatininémie, uricémie	
• LDH et β2-microglobuline sériques	Marqueurs dont la valeur est utile pour la détermination du pronostic
• Sérologie VIH, hépatites B et C	Prise en compte des conséquences thérapeutiques (par exemple, réactivation du VHB, voire du VHC, sous immunochimiothérapie)
• Électrophorèse des protides sériques	Recherche d'un pic monoclonal ou d'une hypogammaglobulinémie

PERSPECTIVE

Une place pour la TEP lors du bilan d'extension initial ?

Plusieurs études ont montré que la TEP* pouvait jouer un rôle important dans le bilan d'extension initial du LF, en apportant des informations complémentaires par rapport à la TDM** pour l'évaluation des localisations ganglionnaires, spléniques ou hépatiques ***(figure 6, p. 14)***. Par ailleurs, cet examen peut confirmer l'existence d'une localisation médullaire et s'avérer ainsi complémentaire de la biopsie médullaire *(32)*. La TEP permet également d'évaluer l'intensité de la fixation (SUV) et de fournir ainsi un argument de poids en faveur de l'existence d'une transformation du LF en lymphome agressif. Une biopsie dirigée sur le site où la SUV apparaît très franchement élevée par rapport aux autres sites de fixation peut être alors discutée *(32)*. Le caractère encore limité des données explique qu'en 2012, la TEP ne constitue pas encore, en dehors d'essais cliniques prospectifs, un examen recommandé pour le staging initial et l'évaluation de la réponse au traitement *(6, 30, 31, 33, 34)*. Selon les recommandations du NCCN***, l'examen peut néanmoins s'avérer utile pour confirmer les stades localisés (en éliminant l'existence de sites d'atteinte "occulte", non détectés par les examens conventionnels), ou chez les patients pour lesquels existe une suspicion de transformation histologique *(30)*.

** TEP : tomographie par émission de positrons ; ** TDM : tomodensitométrie ; *** NCCN : National Comprehensive Cancer Network.*

Figure 6. TEP. Bilan initial d'un patient présentant un LF. Il existe des foyers d'hyperfixation cervicaux, axillaires gauches, médiastinaux et rétro-péritonéaux. *[Remerciements à Anne Devillers, service de médecine nucléaire, CRLCC de Rennes.]*

Comment conclure à l'issue du bilan ?

Au terme du bilan préthérapeutique, le bilan d'extension du LF doit être précisé selon la classification d'Ann Arbor ***(tableau II)***, et son profil évolutif selon l'index pronostique FLIPI-1 ***(tableau III ; encadré 4, p. 16)*** et les critères de forte masse tumorale définis par le GELF ***(encadré 5, p. 17)*** *[5, 6, 30, 35]*. Pour la détermination du FLIPI-1 et de la masse tumorale, le calcul du nombre d'aires ganglionnaires atteintes s'appuie sur la définition des aires présentées dans la ***figure 7, p. 17***.

Tableau II. Classification d'Ann Arbor *(6).*

Stades	Description
Stade I (I_E)	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou atteinte extraganglionnaire unique localisée (I_E)
Stade II (II_E)	Atteinte d'au moins 2 aires ganglionnaires du même côté du diaphragme Une atteinte extraganglionnaire contiguë à une aire ganglionnaire atteinte est notée (II_E)
Stade III (III_E, III_S)	Atteintes ganglionnaires des 2 côtés du diaphragme, avec ou sans atteinte extraganglionnaire de contiguïté (III_E) ou splénique (III_S)
Stade IV	Atteinte(s) extraganglionnaire(s) autres que celles désignées par $_E$

Les structures lymphoïdes – comme le thymus ou l'anneau de Waldeyer – sont considérées comme des aires ganglionnaires. Une atteinte médullaire est toujours un stade IV.
Le stade d'Ann Arbor est complété par la lettre A en l'absence de signes généraux et par la lettre B en présence d'au moins un signe général (fièvre > 38° C, sueurs nocturnes profuses, amaigrissement > 10 % du poids corporel en 6 mois) *[6]*.

Tableau III. Index pronostique FLIPI-1 *(35).*

L'index pronostique FLIPI-1 tient compte de 5 paramètres identifiés comme facteurs pronostiques autres que la survie globale : le stade d'Ann Arbor (III-IV versus I-II), le nombre d'aires ganglionnaires atteintes (≥ 5 versus < 5), l'âge (> 60 ans versus ≤ 60 ans), le taux sérique de LDH (élevé versus normal) et l'hémoglobinémie (< ou ≥ 12 g/dl).

Groupes de risque selon le FLIPI-1	Nombre de facteurs pronostiques	Patients au diagnostic (%)	Survie globale à 5 ans (%)	Survie globale à 10 ans (%)
Faible	0-1	36	91	71
Intermédiaire	2	37	78	51
Élevé	≥ 3	27	52	35

L'évaluation pratique de l'index FLIPI-1 n'est pas toujours aisée en raison du critère lié au nombre de sites ganglionnaires : il n'est pas toujours facile d'attribuer à la maladie un ganglion de taille limite, et certaines aires ganglionnaires ne sont pas toujours clairement délimitées. De plus, certains patients peuvent avoir un index FLIPI faible (exemple des fortes masses tumorales isolées) et nécessiter une intervention thérapeutique, tandis que d'autres, notamment âgés, peuvent avoir un index FLIPI élevé et une présentation clinique indolente. Ainsi, si cet index constitue un apport indiscutable pour comparer les séries de patients bénéficiant de différentes stratégies thérapeutiques, il n'est pas nécessairement le plus adapté pour décider d'une attitude thérapeutique au diagnostic chez un patient donné. Les critères d'évaluation de la masse tumorale du GELF sont donc souvent préférentiellement utilisés en pratique clinique pour décider d'une indication thérapeutique *(2, 9)*.

Encadré 4. Évaluation pronostique du LF : FLIPI-1 ou FLIPI-2 ?

L'index FLIPI-1 a été élaboré à partir de données de survie globale obtenues dans une série rétrospective de 1 795 patients diagnostiqués entre 1985 et 1992, avant l'ère du traitement par immunochimiothérapie *(35, 36)*. L'index FLIPI-2 en est une version modifiée, élaborée pour tenir compte de la modification des schémas thérapeutiques et de l'allongement des taux de survie globale liés à l'arrivée d'un traitement par anticorps monoclonal, mais également pour évaluer l'importance de la β2-microglobuline, pour laquelle trop peu de données étaient disponibles lors de la réalisation du FLIPI-1 *(36)*. Le modèle pronostique a porté sur des données de survie sans progression obtenues de façon prospective chez 942 patients diagnostiqués entre 2003 et 2005, dont plus de la moitié était traitée par immunothérapie (559/942, soit 59 %). Le FLIPI-2 fait intervenir, comme le FLIPI-1, l'âge et le taux d'hémoglobinémie (avec les mêmes valeurs seuils), mais remplace le stade d'Ann Arbor par l'envahissement médullaire (présent versus absent), le nombre d'aires ganglionnaires par le plus long diamètre du plus gros ganglion (> 6 cm versus ≤ 6 cm) et le taux de LDH par le taux de β2-microglobuline (supérieur à la normale versus normal) ***[tableau IV]*** *(36)*. Actuellement, le FLIPI-1 reste l'index pronostique de référence dans la plupart des recommandations (même s'il n'a pas été validé de manière prospective) *[5, 6, 30]* ; il a en effet été validé, lors de son élaboration, en cas d'abstention thérapeutique et à la fois pour les patients jeunes et âgés (> ou ≤ 60 ans), puis, secondairement, avec les nouveaux traitements d'immunochimiothérapie *(2, 35, 36)*. Le FLIPI-2 est volontiers présenté comme un index secondaire, réservé aux patients relevant d'un traitement systémique *(10, 30)*. Précisons par ailleurs que le FLIPI-1 et le FLIPI-2 constituent des outils d'évaluation du pronostic, mais que ni l'un ni l'autre n'ont été validés pour guider la décision thérapeutique individuelle *(30)*.

Tableau IV. Index pronostique FLIPI-2 (n = 832) *[36]*.

Groupes de risque selon le FLIPI-2	Nombre de facteurs pronostiques*	Patients au diagnostic (%)	Survie sans progression à 3 ans (%)	Survie sans progression à 5 ans (%)
Faible	0	20	90,9	79,5
Intermédiaire	1-2	53	69,3	51,2
Élevé	≥ 3	27	51,3	18,8

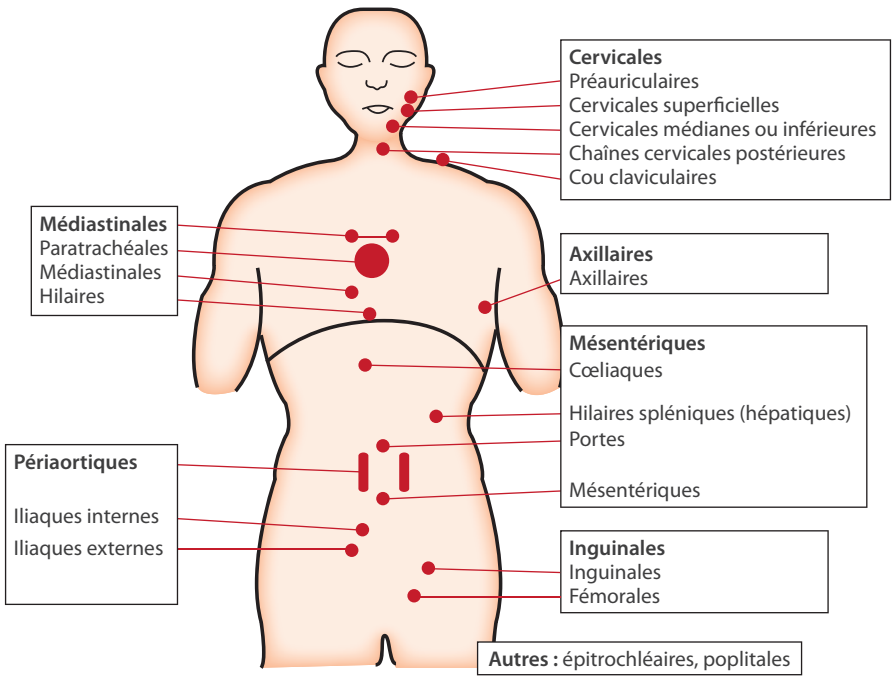
** Parmi les 5 facteurs suivants : taille du plus gros ganglion > 6 cm, existence d'un envahissement médullaire, taux de β2-microglobuline supérieur à la normale, âge > 60 ans, taux d'hémoglobine < 12 g/dl.*

Encadré 5. Critères de forte masse tumorale selon le GELF *(30)*.

La présence d'au moins 1 des critères suivants conduit à considérer le LF comme étant de forte masse tumorale :

- Atteinte d'au moins 3 aires ganglionnaires, chacune de diamètre supérieur ou égal à 3 cm
- Toute localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire de diamètre ≥ 7 cm
- Présence de symptômes B
- Splénomégalie dépassant la ligne ombilicale
- Épanchement pleural ou péritonéal
- Cytopénie (leucocytes < 10^9/l et/ou plaquettes < 100 × 10^9/l)
- Présence de cellules lymphomateuses circulantes (> 5 × 10^9/l)

Figure 7. Schéma des aires ganglionnaires pour la détermination du nombre d'aires atteintes (index FLIPI-1 et critères de masse tumorale du GELF) *[30]*.



PERSPECTIVE

Vers de nouveaux facteurs pronostiques biologiques ?

Sur le plan histologique, plusieurs études ont permis d'identifier la densité intratumorale en macrophages comme un facteur de mauvais pronostic, mais ce résultat n'a pas été reproduit dans d'autres travaux, notamment ceux conduits chez des patients traités par immunochimiothérapie *(21, 37)*.

Sur le plan moléculaire, des études de profil d'expression génique sur biopsies tumorales ont mis en évidence deux signatures d'expression génique associées à la survie des patients : une signature "favorable", correspondant à des gènes exprimés par les lymphocytes T et les macrophages, et une signature "défavorable", correspondant à des gènes exprimés par les macrophages et les cellules dendritiques. De tels résultats sont prometteurs, mais il est encore trop tôt pour savoir s'ils conduiront un jour à modifier les pratiques *(21, 38)*. En attendant, en dehors du contexte des essais thérapeutiques, les critères cliniques et biologiques combinés aux index FLIPI restent la référence pour l'évaluation du pronostic des patients.

Principes de prise en charge et de suivi

Chez les patients avec une faible masse tumorale, quelle est la place actuelle de l'attitude de "surveillance armée" ?

Chez les patients ayant une faible masse tumorale, la stratégie de "surveillance armée" (abstention thérapeutique immédiate suivie d'une surveillance attentive) a été validée depuis plusieurs années, sur la base d'études montrant que l'espérance de vie en cas de traitement retardé n'était pas différente de celle observée avec un traitement systémique immédiat par alkylant *(2)*. Selon les recommandations récentes, cette stratégie reste une option thérapeutique acceptable dans 2 situations *(5, 6, 30, 39)* :

- en cas de maladie de stade I, réellement localisée, en alternative à la radiothérapie externe ***(encadré 6)***, lorsque l'irradiation de l'aire ganglionnaire envahie pourrait avoir une toxicité excessive (par exemple, risque de syndrome sec après irradiation cervicale ou d'insuffisance médullaire après irradiation abdominale) [recommandations européennes, ESMO 2011], ou chez les patients pour lesquels une exérèse ganglionnaire totale a pu être réalisée (recommandations françaises) ;
- chez les patients ayant une faible masse tumorale (selon les critères du GELF voir page 17) [recommandations européennes et françaises].

Encadré 6. Radiothérapie externe des LF de stade I.

Chez les patients présentant un LF localisé de stade I, une radiothérapie externe exclusive focalisée sur l'aire ganglionnaire atteinte (technique IFRT *[Involved-Field Radiation Therapy]*) est une option thérapeutique possible, avec une efficacité éventuellement curative *(5, 6, 39)*. La dose conventionnelle de 30-40 Gy utilisée dans le passé est maintenant jugée trop élevée. En dehors des essais cliniques, la dose standard actuelle est de 24 Gy en 12 fractions *(31)*. De très faibles doses (4 Gy en 2 fractions) ont été testées dans plusieurs études, mais, en l'absence d'un niveau de preuve suffisant, elles ne sont pas encore recommandées pour le traitement initial *(31)*.

En cas de maladie disséminée ne nécessitant pas de traitement immédiat, l'effet d'un traitement précoce par immunothérapie (ou radio-immunothérapie) sans chimiothérapie pourrait être intéressant (prolongation de la survie sans progression). Dans l'attente de résultats plus complets, notamment sur le bénéfice à long terme, il est trop tôt pour recommander ce type de traitement en routine ou en dehors d'essais cliniques *(5, 6)*.
En cas d'abstention thérapeutique, un suivi clinique et radiologique est indispensable ***(encadré 7)***, et un traitement doit être mis en place en cas d'apparition de symptômes liés à la maladie ou d'augmentation rapide (moins de 6 mois) du volume tumoral *(5)*.

Encadré 7. Surveillance du LF en cas de décision d'abstention thérapeutique initiale.

Chez les patients pour lesquels une abstention thérapeutique a été décidée, une surveillance clinique rapprochée (tous les 3 mois) doit être exercée durant la première année, avant de passer à un rythme semestriel. Un contrôle annuel de l'imagerie est par ailleurs recommandé *(5)*.

Quel traitement de première ligne aujourd'hui pour les patients ayant une forte masse tumorale (stades III-IV) ?

Dans cette situation, le traitement de référence est l'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20 avec une chimiothérapie (en fonction de l'âge et de l'état général du patient), administrée sur 6 à 8 cycles *(1, 5)*. Chez les patients répondeurs à cette induction, le bénéfice, en termes de survie sans progression, d'un traitement d'entretien par anticorps monoclonal anti-CD20 administré tous les 2 mois pendant 2 ans, a été montré par une étude clinique *(40)*. L'intérêt d'une radio-immunothérapie en traitement de consolidation a été démontré chez les patients n'ayant pas reçu une immunochimiothérapie de première ligne, mais son bénéfice reste incertain lorsque ce traitement a été administré *(5, 6)*. Chez les patients jeunes mauvais répondeurs au traitement d'induction, la réalisation d'une autogreffe de consolidation après traitement de deuxième ligne peut être discutée *(6, 31)*.

PERSPECTIVE

Quelles thérapeutiques futures ?

Plusieurs nouvelles molécules sont à l'étude dans le LF, parmi lesquelles des anticorps monoclonaux anti-CD20 de deuxième ou troisième génération, des anticorps monoclonaux dirigés contre d'autres antigènes exprimés par les cellules B (CD80, CD22, CD40), et des thérapies ciblées, comme certains inhibiteurs de kinase *(10, 41)*.

Une autre voie de recherche est une approche combinant une immunothérapie par anticorps anti-CD20 et agent immunomodulateur. Cette voie fait l'objet d'une étude internationale randomisée ayant débuté en 2012 (avec actuellement déjà plus de 60 inclusions).

Les critères de réponse ont-ils évolué ?

Au cours des lymphomes, la réponse est évaluée selon les critères actualisés du Groupe de Travail International, dits de Cheson ***(tableau V, p. 22)*** *[42]*. Par rapport aux critères antérieurs, les nouveaux critères de réponse suppriment la catégorie des réponses complètes non confirmées *(42, 43)*. Pour les réponses complètes ou partielles, ils prennent en compte l'intérêt éventuel de la TEP pour l'évaluation des atteintes ganglionnaires et précisent la place de l'immunohistochimie et de la cytométrie en flux pour l'évaluation de l'envahissement médullaire *(42)*.

En ce qui concerne le LF, la TEP n'est pas encore recommandée pour évaluer la réponse en fin de traitement, sauf dans le cadre d'essais cliniques pour lesquels l'évaluation du taux de réponse complète fait partie des objectifs principaux. Dans ce cas, un examen de référence avant instauration du traitement est nécessaire. De la même façon, la TEP n'est pas non plus indiquée en routine pour évaluer la réponse intermédiaire après les 3 ou 4 premiers cycles de traitement, hors du contexte des essais cliniques *(42)*.

Concernant l'évaluation médullaire, les nouveaux critères, applicables aux LF, précisent qu'en cas d'atypie morphologique lors de la biopsie de contrôle, l'immunohistochimie doit être négative pour pouvoir conclure à une réponse complète.

Le Groupe de Travail International indique enfin qu'un prélèvement négatif en immunohistochimie pour lequel la cytométrie en flux détecte une faible population de cellules lymphomateuses résiduelles (< 2 %) permet tout de même de conclure à une réponse complète *(42)*.

Tableau V. Critères actuels de réponse au cours des lymphomes malins *(42).*

Réponse	Définition	Masse ganglionnaire	Foie, rate	Moelle osseuse
Réponse complète	• Disparition de toute manifestation de la maladie	• TEP positive avant traitement ou type histologique fixant fortement le 18-FDG : TEP négative (même si masse résiduelle) • TEP négative avant traitement ou type histologique fixant peu le 18-FDG : TDM normalisée	• Non palpables, disparition des nodules	• Disparition de l'infiltrat Immunohistochimie négative si morphologie équivoque
Réponse partielle	• Régression des masses mesurables et absence de nouvelles localisations	Diminution ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres des 6 localisations initialement les plus volumineuses Pas d'augmentation de taille des autres ganglions • TEP initialement positive ou fixant fortement le 18-FDG : persistance d'un ou plusieurs foyers sans nouvelle hyperfixation • TEP négative ou fixant peu le 18-FDG : régression TDM	• Diminution ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres des nodules (du plus grand diamètre transverse pour un nodule unique) • Pas d'augmentation du volume du foie ou de la rate	
Maladie stable	• Absence de réponse ou de progression	• TEP positive avant traitement : TEP positive dans les sites initiaux et absence de nouveaux sites en TEP et en TDM • TEP négative, pas de modification de la taille des lésions en TDM		

PERSPECTIVE

La TEP dans l'évaluation de la réponse au cours du LF ?

Plusieurs études récentes ont mis en évidence une valeur prédictive sur la survie de la TEP en fin de traitement. Chez des patients de l'étude PRIMA ayant eu une TEP à l'issue de la phase d'induction (n = 122), le taux de survie sans progression à 42 mois s'est révélé plus important chez les patients dont la TEP était négative (n = 90) que chez ceux pour lesquels elle était encore positive (n = 32) *[44]*.
Le GELA-GOELAMS a rapporté des résultats comparables dans une autre étude prospective portant sur des patients traités en première ligne par 6 cycles d'immunochimiothérapie et 2 cycles d'immunothérapie seule (n = 118) *[45]*. Ces résultats intéressants restent à confirmer par d'autres travaux prospectifs avant d'envisager en routine l'inclusion de la TEP dans l'évaluation de la réponse thérapeutique au cours du LF.

Quels principes de prise en charge en cas de progression ou de rechute ?

La suspicion de progression ou de rechute repose sur un faisceau d'arguments cliniques ou paracliniques et doit être confirmée sur des critères objectifs apportés par l'imagerie et l'analyse histologique ***(tableau VI)*** *[5, 42]*.

Tableau VI. Critères actuels de rechute ou de progression au cours des lymphomes malins *(42).*

Réponse	Définition	Masse ganglionnaire	Foie, rate	Moelle osseuse
Progression ou rechute	Apparition d'une nouvelle localisation ou augmentation des sites déjà atteints ≥ 50 % à partir du nadir	Apparition de nouvelle(s) lésion(s) ≥ 1,5 cm (quel que soit l'axe), ou augmentation ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres, ou augmentation ≥ 50 % du diamètre maximal d'un ganglion connu > 1 cm dans son petit axe	Augmentation > 50 % à partir du nadir de la somme des produits des diamètres de toute lésion connue	Apparition d'une infiltration ou récidive

Le bilan d'extension est comparable à celui effectué lors de la première ligne, en discutant la pertinence des examens invasifs en fonction du contexte (âge, nombre de rechutes, intervalles entre les rechutes, objectifs et moyens thérapeutiques utilisés) *[5]*. La biopsie du site de la rechute permet aussi de documenter l'existence d'une transformation histologique *(5)*. Dans ce contexte, la TEP peut avoir un intérêt pour guider la biopsie *(46)*.

Chez les malades nécessitant un traitement lors d'une progression de la maladie, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles, dont l'immunothérapie seule, l'immunochimiothérapie, un agent alkylant en monothérapie, une autogreffe chez les patients jeunes après chimiothérapie de rattrapage, une radio-immunothérapie, une allogreffe chez des patients sélectionnés *(5, 6)*. Doivent entrer en ligne de compte pour la décision thérapeutique l'âge et l'état général du patient, l'évolutivité de la maladie (délai sans progression, masse tumorale et FLIPI à la rechute), ainsi que les traitements antérieurement administrés *(5)*. Lors des rechutes précoces, survenant dans un délai de moins d'un an, si une nouvelle chimiothérapie est décidée, il est préférable d'utiliser un schéma thérapeutique sans résistance croisée avec le schéma thérapeutique initial *(6)*.

PERSPECTIVE

Une étude prospective de l'EORTC montre que la détection et la quantification par PCR du réarrangement du gène de la protéine Bcl-2 n'est pas un paramètre utile pour la décision thérapeutique en cas de LF réfractaire à une immunochimiothérapie de première ligne *(47)*.

Chez 238 patients atteints d'un LF réfractaire ou en rechute inclus dans une étude prospective randomisée de phase III ayant évalué une immunochimiothérapie de première ligne suivie d'une phase de maintenance sous immunothérapie seule, le groupe de l'EORTC a mesuré la valeur pronostique de la présence dans le sang ou la moelle osseuse de cellules Bcl-2/IgH positives. Les échantillons de sang périphérique ou de moelle osseuse ont été prélevés avant le début du traitement d'induction (chez les patients répondeurs), puis à la fin de la période de 2 ans d'observation ou de maintenance. La quantification préthérapeutique s'est révélée sans signification pronostique sur le taux de réponse globale ou de réponse complète à la fin du traitement d'induction. De la même façon, la valeur du signal PCR à la fin du traitement d'induction n'a pas été corrélée à la survie sans progression pendant la phase de maintenance.

Les principes de prise en charge du lymphome folliculaire sont-ils différents chez les sujets âgés ?

L'abstention ou la décision de traitement se fondent sur les mêmes critères que chez les patients plus jeunes *(6)*. Si un traitement est décidé, le choix des options doit tenir compte des facteurs liés à l'âge, par exemple des altérations physiologiques (diminution de la filtration glomérulaire rénale, de la fonction hépatique, dégradation des capacités d'adaptation du système hématopoïétique, plus grande vulnérabilité du système cardiovasculaire), en portant une attention particulière aux comorbidités *(13)*. Aucune option n'est à réfuter de principe, en dehors de la chimiothérapie intensive avec autogreffe, non proposée après 65 ans en raison de ses effets toxiques *(48)*. Pour la chimiothérapie, l'âge civil n'est pas en soi un critère devant conduire à un traitement à posologies réduites et potentiellement moins efficaces, mais il faut savoir gérer la toxicité hématologique, qui constitue le principal facteur limitant *(49)*.

Quel risque de transformation histologique et avec quelles implications ?

La transformation histologique d'un LF indolent en lymphome agressif (lymphome diffus à grandes cellules B le plus souvent) survient chez 25 à 50 % des patients *(11, 50)*. Elle est parfois présente dès le début de l'évolution, mais survient plus souvent secondairement, au moment d'une rechute *(12)*. Le pronostic après transformation est extrêmement réservé, avec une survie médiane de l'ordre de 1 à 2 ans *(50)*.
La physiopathologie et les facteurs de risque de transformation sont encore mal compris *(50)*. Sur le plan biologique, l'hypothèse serait que la transformation est la conséquence de la prolifération d'une population cellulaire indifférenciée différente de la population tumorale, plutôt que de l'évolution d'un clone cellulaire tumoral initial *(50)*. Sur le plan clinique, plusieurs facteurs de risque sont évoqués – stade avancé de la maladie, FLIPI élevé, abstention thérapeutique, nature du traitement systémique mis en place, etc. –, mais sont l'objet d'analyses contradictoires *(50)*. En pratique, il est encore très difficile d'identifier les patients à risque, de prévoir et, a fortiori, de prévenir la transformation, et d'améliorer l'évolution des patients chez lesquels elle survient *(50)*. L'attitude est donc de penser au diagnostic tout au long de la surveillance, notamment au moment des rechutes ou en cas de progression, et de répéter l'analyse histologique à chaque rechute *(5)*.

Quel rythme de surveillance au long cours ?

Les recommandations actuelles concernant la surveillance sont fondées sur des consensus d'experts plutôt que sur la médecine basée sur les preuves *(6)*. La surveillance préconisée par l'ESMO est la suivante *(6)* :

- bilan clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, tous les 4 à 6 mois pendant les 3 années suivantes, puis tous les ans, avec une vigilance particulière vis-à-vis du risque de transformation histologique ou de tumeurs secondaires (y compris de leucémies secondaires) ;
- bilan biologique standard tous les 6 mois pendant 2 ans, puis quand nécessaire, en présence de nouveaux symptômes ;
- évaluation de la fonction thyroïdienne à 1, 2 et 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une irradiation cervicale ;

- bilan minimal adéquat radiologique ou échographique tous les 6 mois pendant 2 ans et annuellement ensuite. La TDM n'est pas indispensable en dehors des essais cliniques, tandis que la TEP n'est pas validée pour le suivi.

L'évaluation de la maladie résiduelle minimale par les méthodes de biologie moléculaire n'a pas de place en routine. Elle est utile dans les essais thérapeutiques, mais n'a pas encore démontré sa pertinence pour guider les stratégies thérapeutiques *(6)*.

RÉFÉRENCES

1. *Haute Autorité de santé. Institut national du cancer. Guide Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Mars 2012. www.ansm-sante.fr*

2. *Salles G. Quelles sont les stratégies de traitement de première ligne des lymphomes indolents. Gisselbrecht C (ed). John Libbey Eurotext. Collection FMC/SFH. 2008:57-67.*

3. *The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. Ann Oncol 1997;8:973-8.*

4. *Maynadié M. Épidémiologie des lymphomes. Rev Prat 2010;60:33-8.*

5. *Référentiels SFH. Lymphome folliculaire. Hématologie 2010;16(Suppl.4):35-8.*

6. *Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22(Suppl.6):vi59-63.*

7. *SFH. Information patient. Le lymphome folliculaire. Mars 2009. http://sfh.hematologie.net*

8. *Carli PM, Maynadié M. Épidémiologie des hémopathies lymphoïdes matures. In: Les lymphomes non hodgkiniens. Gisselbrecht C (ed). John Libbey Eurotext. Collection FMC/SFH. 2008:9-24.*

9. *Salles G. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:216-25.*

10. *Freedman A. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2011;86(9):768-75.*

11. *Kurtin PJ. Indolent lymphomas of mature B lymphocytes. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(4):769-90.*

12. *McLaughlin P. The indolent B-cell lymphomas. Cancer Treat Res 2006;131:89-120.*

13. *Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. J Clin Oncol 2007;25(14):1916-23.*

14. *Thieblemont C, Grossoeuvre A, Houot R et al. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. Ann Oncol 2008;19(4):774-9.*

15. *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon, France: IARC Press; 2008.*

16. *Gaulard P, Thieblemont C. Classification histopathologique des lymphomes non hodgkiniens. In: Les lymphomes non hodgkiniens. Gisselbrecht C (ed). John Libbey Eurotext. Collection FMC/SFH. 2008: 25-40.*

17. *Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:523-31.*

18. *Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117(19):5019-32.*

19. *Tilly H. La démarche diagnostique initiale. In: Les lymphomes non hodgkiniens. Gisselbrecht C (ed). John Libbey Eurotext. Collection FMC/SFH. 2008: 41-8.*

20. *Molina TJ. Classification des lymphomes. Rev Prat 2010:48-52.*

21. *Johnston A, Salles G. Prognostic systems for lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am 2008;22(5):839-61.*

22. *Delarue R. Devant quel tableau clinique suspecter un lymphome et comment orienter la prise en charge ? Rev Prat 2010;60:41-7.*

23. *De Kerviler E, Benet C, Brière J et al. Image-guided needle biopsy for diagnosis and molecular biology in lymphomas. Best Pract Res Clin Haematol 2012;25(1):29-39.*

24. *Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. Nature 2011;476(7360):298-303.*

25. *Roulland S, Faroudi M, Mamessier E et al. Early steps of follicular lymphoma pathogenesis. Adv Immunol 2011;111:1-46.*

26. *Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. Blood 2012;119:3659-67.*

27. *Epron G, Ame-Thomas P, Le Priol J et al. Monocytes and T cells cooperate to favor normal and follicular lymphoma B-cell growth: role of IL-15 and CD40L signaling. Leukemia 2012;26:139-48.*

28. *Mourcin F, Pangault C, Amin-Ali R et al. Stromal cell contribution to human follicular lymphoma pathogenesis. Front Immunol 2012;3:280.*

29. *Rajnai H, Bödör C, Balogh Z et al. Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma. Histopathology 2012;60(6B):E66-75.*

30. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's lymphomas. Version2.2012. 02/23/12. www.nccn.org*

31. *McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. Br J Haematol 2012;156(4):446-67.*

32. *Juweid ME. FDG-PET/CT in lymphoma. Methods Mol Biol 2011;727:1-19.*

33. *Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al.; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):571-8.*

34. *Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. J Clin Oncol 2011;29(14):1844-54. Erratum in: J Clin Oncol 2011;29:2739.*

35. *Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104(5):1258-65.*

36. *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.*

37. *Federico M, Molica S, Bellei M et al. Prognostic factors in low-grade non-Hodgkin lymphomas. Curr Hematol Malig Rep 2009;4(4):202-10.*

38. *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.*

39. *Institut national du cancer. Lymphomes de l'adulte. Indications de la radiothérapie. Collection Recommandations. Novembre 2008. www.e-cancer.fr*

40. *Salles G, Seymour JF, Offner E et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase III, randomised controlled trial. Lancet 2011;377(9759):42-51.*

41. *Feugier P. Anticorps monoclonaux dans les lymphomes non hodgkiniens : place dans la stratégie thérapeutique. In: Les lymphomes non hodgkiniens. Gisselbrecht C (ed). John Libbey Eurotext. Collection FMC/SFH. 2008: 125-34.*

42. *Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579-86.*

43. *Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999;17(4):1244.*

44. *Trotman J, Fournier M, Lamy T et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011;29(23):3194-200.*

45. *Dupuis J, Berriolo-Riedenger, Julian A et al. Impact of (18F)Fluorodeoxyglucose PET response evaluation in high-tumor burden follicular lymphoma patients treated with immuno-chemotherapy (a prospective study from the GELA & GOELAMS). J Clin Oncol 2012 (Sous presse).*

46. *Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. Haematologica 2008;93(3):471-2.*

47. *Van Oers MH, Tönnissen E, Van Glabbeke M et al. BCL-2/IgH polymerase chain reaction status at the end of induction treatment is not predictive for progression-free survival in relapsed/resistant follicular lymphoma: results of a prospective randomized EORTC 20981 phase III intergroup study. J Clin Oncol 2010;28:2246-52.*

48. *Coiffier B. Comment traiter un lymphome chez un sujet âgé. Gisselbrecht C (ed). John Libbey Eurotext. Collection FMC/SFH. 2008: 83-94.*

49. *Italiano A, Peyrade F, Thyss A. Lymphomes non hodgkiniens du sujet âgé. Correspondances en Onco-hématologie 2008;3(1):22-8.*

50. *Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. J Clin Oncol 2011;29(14):1827-34.*

MUN 12OH026 - Édition octobre 2012