

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Hématologie clinique

par

Clara SORTAIS

Née le 22 mai 1991 à Caen

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2020

Intérêt pronostique de la POD24 (progression de la maladie dans les 2 ans) dans le lymphome folliculaire : étude monocentrique et rétrospective

Président : Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Patrice CHEVALLIER

Madame le Docteur Béatrice MAHÉ

Monsieur le Docteur Thomas GASTINNE

Remerciements

À Monsieur le Professeur Philippe MOREAU,
de m'avoir accueillie dans votre service il y a cinq ans. Merci de votre confiance et d'avoir accepté de présider le jury.

À Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL
d'avoir dirigé ce travail,
de m'avoir accompagnée avec exigence tout au long de son élaboration et au cours de mon internat.
Merci de votre soutien et de votre enseignement.

À Monsieur le Professeur Patrice CHEVALLIER,
de votre aide et collaboration en hôpital de jour, et, par avance, à l'unité stérile ;

À Madame le Docteur Béatrice MAHÉ,
de ton accompagnement lors de mes premiers pas en hématologie. Merci de ton sens clinique et de ton humanité ;

À Monsieur le Docteur Thomas GASTINNE,
de ton aide, de ta disponibilité et de notre travail partagé en hospitalisation conventionnelle et à l'unité de recherche clinique.
Merci de m'avoir fait découvrir les CAR T Cells.

Merci à chacun d'entre vous d'avoir accepté de prendre part au jury et de juger ce travail.

Merci à Christophe Leux et Benoît pour leur aide précieuse dans les analyses statistiques.

Merci à tous les acteurs nombreux, divers, qui ont jalonné ces onze années d'études et d'hôpital. C'est à dire...

Aux patients et à leur famille, pour leur confiance et leur courage qui nous portent ;

Aux équipes soignantes, médecins, internes et externes rencontrés au CHU de Grenoble pendant mon externat, en particulier le Docteur Rémy GRESSIN dont la rencontre et l'énergie inspirante m'ont poussée vers ce choix de spécialité et le Professeur Gaëtan GAVAZZI qui m'a fait découvrir « l'art » de la médecine ;

À toutes les équipes rencontrées tout au long de mon internat au CHU de Nantes en hématologie, en néphrologie, au laboratoire de cytologie, en réanimation médicale, aux urgences et en onco-hématologie au CH de La Roche-sur-Yon ;

À tous les médecins seniors dont j'ai bénéficié de leur enseignement et qui m'ont accompagnée, soutenue : en particulier Nicolas, Anne, Amandine et Pierre en hématologie ; Vianney en néphrologie, le Professeur Hervé Maisonneuve et Jessie en onco-hématologie, Amélie en réanimation médicale ;

À mes co-internes successifs, alliés précieux du quotidien et amitiés installées : en hématologie tout particulièrement Anne-Victoire, parce que « le conven c'est cool » ; Domitille et Chloé, Louise pour ton aide au recueil de données, Sophie, Antoine et Maxime ; et dans les autres services, en particulier Raphaël et Pauline, pour nos vendredis soirs ; Claire, Alice et Rognon's land ; Nowenn, Adeline et Marie, pour la sueur, les larmes et les joies partagées ;

À tous les membres de l'équipe 10 du CRCINA, pour leur accueil et leur patience dans les derniers mois de rédaction de ce travail tout en m'ouvrant le monde de la recherche, particulièrement Salomé au soutien indéfectible et la positivité communicative, Carolane, Céline et David.

Merci à chacun d'entre vous dont l'amitié m'est fondatrice, de (très) longue date ou bien plus récente, tout particulièrement :

Tatie et Jean-Pierre, en souvenir d'une enfance normande ;

Carmen, pour nos retrouvailles rares mais précieuses ;

Laure, pour nos conversations philosophico-culturelles sans fin ;

Anatole, pour ce bout de chemin ;

Pauline, pour les années grenobloises et notre complicité grandissante malgré la distance ;

Les « nanas » de la fac Floriane, Lucie et Elsa, pour nos années d'externat et le fil rouge de mes retours à Grenoble ;

Cindy, pour notre soutien mutuel dans les aléas de l'internat depuis ce premier jour nantais et ta gaieté inimitable ;

Emmanuelle pour ton exemple de vie et de choix assumés ;

Olivier, Dominique et Marie-Claude, pour nos relations familiales tissées au fil des générations qui continuent de me faire grandir ;

Et tous les autres !

Merci à ma famille proche et élargie, à qui je dois tant et plus :

À Anne-Marie J. pour ton accueil parisien à bras ouvert ;

À mes grands-parents Jean, Mamie Henriette, Papy et Mamie de Lyon, et mon oncle Jean-François que j'espère rendre fiers ;

À mes belles-sœurs Eviola et Shadia venues élargir le cercle, qui va s'élargir un peu plus encore ;

À mes frères Etienne et Emmanuel si essentiels, chacun à leur manière ;

et à mes parents sans qui rien n'aurait été possible.

Tables des matières

Remerciements	2
Tables des matières	5
Listes des abréviations et acronymes	7
Listes des tableaux et figures	9
Introduction	10
1. Rappels sur le lymphome folliculaire	12
1.1. Épidémiologie	12
1.2. Oncogénèse	12
1.2.1. Histoire naturelle.....	12
1.2.2. Paysage moléculaire.....	14
1.2.1. Microenvironnement tumoral	14
1.3. Présentation anatomopathologique et phénotypique.....	16
1.4. Présentation clinique	17
1.5. Séquences thérapeutiques	17
1.5.1. Critères de traitement.....	17
1.5.2. Traitement de première ligne	19
1.5.3. Traitement à la rechute.....	24
2. Facteurs pronostiques clinico-biologiques.....	28
2.1. Introduction.....	28
2.2. Au diagnostic	28
2.2.1. Scores pronostiques clinico-biologiques.....	28
2.2.2. Valeur pronostique de la masse tumorale	31
2.2.3. Valeur prédictive des données métaboliques	31
2.2.4. Les éléments pronostiques biologiques.....	32
2.3. En post-thérapeutique	36
2.3.1. Évaluation conventionnelle de la réponse thérapeutique	36
2.3.2. Évaluation de la réponse métabolique	37
2.3.3. La maladie résiduelle	37
2.3.4. Temps jusqu'à la progression	38
2.3.5. Problématique de travail	44
3. La POD24 comme facteur prédictif péjoratif pour les patients atteints de lymphome folliculaire : étude rétrospective de 317 patients.....	46
3.1. Article publié	46
3.2. Principaux résultats.....	56
4. Conclusion et perspectives.....	58
4.1. Conclusion générale.....	58

4.2. Perspectives et suite de l'analyse de la cohorte nantaise	59
4.2.1. Analyse des données de TEP	59
4.2.2. Évaluation moléculaire	60
4.2.3. Séquences de traitement et impact des rechutes précoces au-delà de la première ligne ..	60

Listes des abréviations et acronymes

(ct)ADN acide déoxyribonucléique (tumoral circulant)

ADP adénopathie

AID activation induced deaminase

ARID1A AT-rich interaction domain 1A

A/S Abstention - surveillance

Auto autogreffe de cellules souches périphériques

B bendamustine

BCL2 B cell lymphoma 2

BCR B cell receptor

β2m bêta-2-microglobuline

BNLI British National Lymphoma Investigation

BOM biopsie ostéo-médullaire

BTLA B and T lymphocytes attenuator

CALGB Cancer and Leukemia Group B

CARD11 Caspase recruitment domain-containing protein 11

CARTs chimeric antigen receptor t cells

CD cluster de différenciation

CDF cellule dendritique folliculaire

CG centre germinatif

CHOP cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

CHU centre hospitalier universitaire

CMH complexe majeur d'histocompatibilité

CREBBP CREB Binding Protein

CVP cyclophosphamide, vincristine, prednisone

DHAC/Ox/P Dexamethasone cytarabine carboplatine/oxaliplatine/cisplatine

DPT délai jusqu'au prochain traitement

EP300 E1A binding protein p300

ESHAP etoposide solumedrol cytarabine cisplatine

EZH2 enhancer of zeste homologue 2

(m7)-FLIPI(2) Follicular lymphoma international prognostic index

FLLC Follicular lymphoma like cells

F(C)M fludarabine (cyclophosphamide) mitoxantrone

FOXO1 Forkhead box protein O1

FOXP1/3 forkhead box protein P1/3

G Gazivaro, obinutuzumab

GELF Groupe d'étude des Lymphomes Folliculaires

GEP gene expression profiling

GLSG German Lymphoma Study Group

Gy gray

Hb hémoglobine

HLA Human Leucocyte Antigen

HR hazard ratio

HVEM herpes-virus entry mediator

i.e. id est

IFN interféron

IFRT Involved field radiotherapy

IGH chaîne lourde des immunoglobulines

ILI Intergroupe italien du lymphome

IPI International prognostic index

IR immune response

JAK-STAT Janus kinases-signal transducers and activators of transcription

KMT2D H3K4 histone méthyltransférase 2D

LB Lymphocyte B

LBDGC lymphome B diffus à grandes cellule

LCM lymphome à cellule du manteau

LDH lactate deshydrogenase

LF Lymphome folliculaire

LNH Lymphome non hodgkinien

LT lymphocytes T

MEF2B Myocyte enhancer binding factor 2B

MER Molecular Epidemiology Resource

MO moelle osseuse

MRD minimal residual disease

mTORC1 mammalian target of rapamycin complex 1

NA non applicable

Nb nombre

ND non disponible

NGS séquençage de nouvelle génération

NK natural killer

NLCS National LymphoCare Study

NS non significatif

OMS Organisation mondiale de la santé

(q)PCR (quantitative) polymerase chain reaction

Pi3K phosphoinositide 3-kinase

POD24 Progression of disease within 24 months

PRIMA-PI PRIMA-prognostic index

PS performans status

R Rituximab

R2 Rituximab Revlimid

RC rémission complète

RP rémission partielle

RxT radiothérapie

SG survie globale

SMR standardized mortality ratios

SP sang périphérique

SSE survie sans évènement

SSP survie sans progression

SUV standardized uptake value

TDM tomodensitométrie

TEP tomographie par émission de positon

T_{FH} Lymphocyte T folliculaire *helper*

TMTV total métabolique tumor volume

TNFRSF14 TNF Receptor Superfamily Member 14

TP53 tumor protein 53

vs versus

95 % CI intervalle de confiance à 95 %

Listes des tableaux et figures

FIGURE 1. ONCOGENESE ET HISTOIRE NATURELLE DU LF.....	13
TABLEAU 1. ANOMALIES GENETIQUES RECURRENTES DANS LE LF	15
TABLEAU 2 GRADUATION DES LF SELON L’OMS	16
TABLEAU 3. CLASSIFICATION D’ANN ARBOR.....	18
TABLEAU 4. CRITERES DE FORTE MASSE TUMORALE SELON LES GROUPES GELF/GELA ET BNLI	18
TABLEAU 5. PRINCIPAUX ESSAIS RANDOMISES ET META-ANALYSE EVALUANT	22
TABLEAU 6. ETUDES EXPLORANT L’INTERET DE L’AUTOGREFFE (AUTO) PAR RAPPORT A UNE CHIMIOTHERAPIE STANDARD DANS LE LF EN RECHUTE OU REFRACTAIRE	26
FIGURE 2. SCHEMA DE SYNTHESE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LE LF ET LEURS CAPACITES PREDICTIVES DE LA SSP ET DE LA SG.....	29
TABLEAU 7. DESCRIPTION DES 3 PRINCIPAUX SCORES CLINICO-BIOLOGIQUES PRONOSTIQUES DANS LE LYMPHOME FOLLICULAIRE.....	30
TABLEAU 8. DESCRIPTION DES 2 PRINCIPAUX MODELES PRONOSTIQUES INTEGRANT DES DONNEES MOLECULAIRES DANS LE LYMPHOME FOLLICULAIRE.....	34
TABLEAU 9. ETUDES EVALUANT L’IMPACT PRONOSTIQUE DE LA POD24.....	42
TABLEAU 10. SENSIBILITES ET SPECIFICITES DES DIFFERENTS SCORES PRONOSTIQUES PREDICTIFS DE LA POD24.....	44

Introduction

Le lymphome folliculaire (LF) est un lymphome B non-hodgkinien, issu du follicule lymphoïde ganglionnaire. Il est le 2^e lymphome le plus fréquent après le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) et représente 20 à 25 % des lymphomes non-hodgkiniens (LNH) dans les pays occidentaux pour une incidence de 2530 nouveaux cas par an en France (1). L'évolution des patients est hétérogène : 20 à 30 % d'entre eux présentent une maladie limitée et indolente sans ou avec une faible progression ; 70 à 80 % des patients ont une maladie étendue dès le diagnostic (2,3) et malgré de bonnes réponses thérapeutiques initiales, les rechutes sont systématiques avec un risque de transformation en lymphome agressif de 2 % par an (4). La prise en charge varie selon les caractéristiques initiales, allant de l'abstention-surveillance à l'immuno-chimiothérapie suivie d'une maintenance de Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), voire une intensification thérapeutique par autogreffe pour les patients réfractaires (5). La survie globale (SG) des patients s'est considérablement améliorée au cours des dernières années notamment grâce à l'usage de l'immunothérapie. La SG à 10 ans est de 80 % (6,7) avec une médiane à 18.4 ans (8). Cette amélioration ne concerne pourtant pas tous les patients et 20 % d'entre eux présentent des rechutes précoces et une SG à 5 ans entre 40 % et 60 % (6,9–12).

La prédiction du pronostic des patients est donc un enjeu majeur afin de guider leur prise en charge et la construction des essais cliniques. De nombreux outils pronostiques existent, parmi lesquels des scores clinico-biologiques faciles d'usage (FLIPI, FLIPI2, Prima PI), des scores intégrant des données moléculaires (m7-FLIPI, mGEP-23), des données d'imagerie métabolique ou de maladie résiduelle, sans pour autant impacter les choix thérapeutiques. Parmi les facteurs les plus discriminants, le temps jusqu'à la progression émerge comme un outil prédictif de premier plan. Le concept de POD24 (*progression of disease within 24 months*) est élaboré par Casulo *et al.* en 2015 sur la base de 588 patients traités par immuno-chimiothérapie dans des essais cliniques. Le terme de POD24 traduit la progression ou non dans les 2 ans suivant le diagnostic. La survenue d'une rechute dans l'intervalle de 24 mois est hautement prédictive d'une diminution de la SG (50 % vs 90 % à 5 ans) (9). Sa robustesse et sa reproductibilité en font un candidat de choix comme marqueur de substitution à la SG ou la SSP dans l'évaluation des nouvelles thérapeutiques. Si la valeur prédictive de la POD24 a été décrite dans de nombreuses études essentiellement sur la base d'essais cliniques (10–13), les données de vie réelle sont limitées et la problématique de prédire dès le diagnostic quels sont les patients qui expérimenteront une progression précoce est majeure.

Afin d'apporter des éléments de réponses, nous avons étudié de façon rétrospective le devenir des patients pris en charge à Nantes pour un LF et inclus dans notre base de données LhenaBase entre 2007 et 2016, selon la survenue ou non d'une POD24. Ce travail a aussi cherché à décrire les séquences thérapeutiques reçues et les facteurs prédictifs de la POD24 et de la SG de ces patients.

Notre thèse commencera par un rappel sur le LF puis nous décrirons l'état de l'art concernant la prédiction de la survie des patients atteints de LF et les différents outils disponibles, en développant particulièrement la place de la POD24. Nous exposerons ensuite notre étude et les résultats obtenus puis concluerons en ouvrant sur les perspectives d'analyses de la cohorte nantaise.

1. Rappels sur le lymphome folliculaire

1.1. Épidémiologie

Le LF représente 5 % des hémopathies malignes dans leur ensemble et le plus fréquent des lymphomes indolents. L'incidence standardisée sur l'âge est comprise entre 2 et 4 / 100 000 personnes et par an, avec 2 530 nouveaux cas par an en France (1) et 13 960 aux États-Unis. Il existe une augmentation progressive de l'incidence du LF de 2 - 3 % par an, en partie expliquée par le vieillissement de la population, avec une tendance à la stabilisation depuis 2005 (1,14). La médiane d'âge de survenue est de 65 ans, l'incidence augmentant avec l'âge à partir de 35 ans avec un pic à 70 ans. Le LF est légèrement plus fréquent chez les hommes avec un sex ratio à 1.2.

Si certains facteurs de risque cliniques, génétiques et environnementaux sont décrits, leur analyse est complexe et la plupart nécessitent de nouvelles évaluations : l'incidence varie selon l'origine ethnique et géographique, particulièrement diminuée en Asie (Japon, Corée) et parmi les populations noires et hispaniques aux États-Unis (15,16). L'existence d'un antécédent familial de lymphome semble augmenter de 2 à 4 fois le risque de développer un LF (17–19). Appuyant l'existence d'une susceptibilité génétique, les données issues d'études du génome dans son entier montrent une association entre le risque de LF et certains variants nucléotidiques de *loci* spécifiques des gènes du HLA I et II (20,21) ou d'autres gènes impliqués dans l'oncogénèse (*BCL2*, *CXCR5*, *ETS1*...) (22). Enfin, de nombreuses études rapportent une association entre LF et exposition aux pesticides, potentiellement causale, avec une augmentation de la prévalence de cellules t(14 ;18)+ chez les individus exposés (23).

1.2. Oncogénèse

1.2.1. Histoire naturelle

La cellule tumorale est classiquement décrite comme l'équivalent malin d'un lymphocyte B (LB) mature post-centre germinatif (CG), caractérisée par la présence dans plus de 85 % des cas de la translocation (14 ; 18) (q32 ; q21) à l'origine d'une surexpression de la protéine anti-apoptotique *BCL2*.

L'histoire naturelle du LF (Figure 1) débute en amont du CG, pendant la lymphogénèse dans la moelle osseuse. L'acquisition précoce de la t(14 ; 18) y survient dans une cellule pré-B du fait d'une erreur de réparation de l'ADN lors de la recombinaison V(D)J. L'expression du gène *BCL2* est ainsi placée sous le contrôle transcriptionnel du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines (*IGH*) d'où une expression constitutive de *BCL2* dès les stades précoces de différenciation. La rencontre avec l'antigène dans le CG induit des mutations somatiques du récepteur B (BCR) par l'enzyme AID (activation-induced deaminase). La sélection des lymphocytes B porteurs d'un BCR de haute affinité

pour l'antigène se fait en collaboration avec les cellules dendritiques folliculaires (CDF) et les lymphocytes T (LT) folliculaires helper (T_{FH}). La surexpression de *BCL2* dans les cellules $t(14;18)^+$ empêche l'apoptose d'où la persistance de celles-ci indépendamment du processus de sélection.

Une proportion variable d'individus sains, parfois jusqu'à 75 %, sont porteurs en faible proportion de cellules $t(14;18)^+$ (appelées *FL-like cells*, FLLC) et ne développeront jamais de LF (24,25). La prévalence de ces FLLC a tendance à augmenter avec l'âge (24), l'infection au virus de l'hépatite C (26,27) et l'exposition aux pesticides (28), sans qu'un lien clonal formel soit établi avec le LF ni les mécanismes étiologiques complètement élucidés. Ces cellules sont parfois détectables longtemps avant le diagnostic de LF et le risque de LF est décrit comme 23 fois supérieur si la fréquence des FLLC est supérieure à 10^{-4} (23).

Si la dérégulation de la protéine *BCL2* est nécessaire, elle est donc insuffisante à la transformation du clone tumoral. L'intégration de données transcriptomiques, génétiques et phénotypiques permet de décrire de plus en plus profondément les profils dynamiques des cellules tumorales dont l'évolution n'est plus superposable à celle des LB normaux au sein du CG (29). Le clone tumoral acquiert notamment au fur et à mesure des stimulations antigéniques et des passages itératifs dans le CG du fait de l'instabilité génétique induite par AID, des mutations additionnelles au niveau d'oncogènes variés.

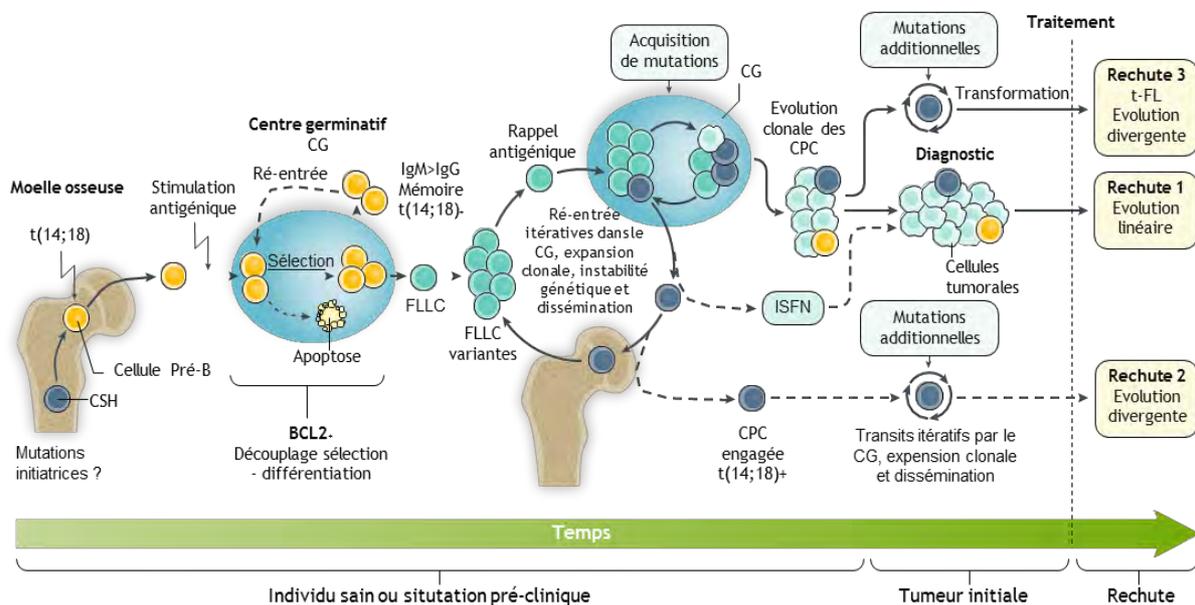


Figure 1. Oncogénèse et histoire naturelle du LF

CSH : cellule souche hématopoïétique, FLLC : Follicular lymphoma like cells, CPC : cellules tumorales précurseurs, ISFN : in situ follicular neoplasia ; LF-t : LF transformé
D'après Carbone, A. et al. Nature Reviews Disease Primers 5, 2019.

1.2.2. Paysage moléculaire

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis d'identifier de nombreuses anomalies génétiques candidates à la promotion du clone tumoral dessinant un paysage moléculaire complexe. Des mutations de gènes impliqués dans la régulation transcriptionnelle et épigénétique sont retrouvées à des fréquences variables (Tableau 1), comme *KMT2D* (H3K4 histone méthyltransférase 2D) dans 70 à 90 % des cas, *EZH2* (enhancer of zeste homologue 2, sous-unité catalytique du complexe polycomb impliqué dans la méthylation des histones) dans plus de 25 % des cas, *CREBBP* (CREB binding protein) et *EP300*, 2 histone acétyltransférases. Des gènes impliqués dans la signalisation du BCR, des voies mTorC1, JAK-STAT, NOTCH ou dans les fonctions de migration cellulaire, de survie ou d'échappement immunitaire sont aussi décrites (30). Les analyses longitudinales du paysage mutationnel dans différentes études ont mis en évidence l'hétérogénéité inter-individuelle et intra-tumorale du LF : son évolution dans le temps au fur et à mesure des rechutes/transformation (31,32), et dans l'espace selon le territoire ganglionnaire, médullaire ou circulant (33,34) (Figure 1), rend particulièrement complexe l'appréhension mécanistique et prédictive de ces anomalies.

1.2.1. Microenvironnement tumoral

Au-delà des modifications intrinsèques à la cellule tumorale induite par ces anomalies génétiques, le microenvironnement joue également un rôle important dans la pathogénie du LF. La structure tumorale reste organisée sous forme de follicules au sein desquels des interactions multiples, aussi bien cytokiniques que de contact, existent entre cellules tumorales et cellules du microenvironnement incluant CDF, LT (CD4⁺ dont les T_{FH} et CD8⁺ cytotoxiques), cellules stromales et macrophages associés à la tumeur dont les proportions sont variables selon la localisation ganglionnaire ou médullaire. Ces interactions vont soit contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale, soit être réorientées par la tumeur afin de soutenir de manière directe ou indirecte sa croissance et sa résistance aux traitements (35,36). Parmi les anomalies génétiques fréquentes du LF impactant le microenvironnement, les mutations inactivatrices de *CREBBP* induisent notamment une diminution d'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II d'où une diminution de la stimulation des LT CD4⁺ anti-tumoraux. Celles du récepteur HVEM (herpes-virus entry mediator, ou TNFRSF14), en abolissant l'interaction avec son ligand (BTLA, pour *B and T lymphocytes attenuator*) et en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires, favorisent le recrutement des T_{FH} pro-tumoraux et l'activation du stroma lymphoïde (30,36).

	Gene	Function	Frequency (%)	Oncogenic alteration
Epigenetic and transcriptional regulation	<i>KMT2D</i>	Histone H3K4 methyltransferase	70–90	Loss of function
	<i>CREBBP</i>	Histone H3K27 and H3K18 acetyltransferase	50–70	Loss of function
	Histone-encoding genes	Histone linkers and core histones	20–30	Unknown
	<i>EZH2</i>	Histone H3K27 methyltransferase	10–30	Gain of function
	<i>EP300</i>	Histone H3K27 and H3K18 acetyltransferase	10–20	Loss of function
	<i>MEF2B</i>	Transcription factor	10–20	Gain of function
	<i>KMT2C</i>	Histone methyltransferase	13	Loss of function
	<i>BCL7A</i>	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~10	Unknown
	<i>ARID1A</i>	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~10	Unknown
	<i>ARID1B</i>	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~5	Unknown
	<i>SMARCA4</i>	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~5	Unknown
<i>BCL6</i>	Transcriptional inhibitor	Mutations, ~5 ; translocations, ~10	Gain of function	
BCR signalling	<i>IGH</i> and <i>IGL</i> variable domains	Promotes <i>N</i> -glycosylation	~80	Gain of function
	<i>CARD11</i>	BCR–NF-κB signalling pathway	10–15	Gain of function
	<i>BTK</i>	BCR–NF-κB signalling pathway	5–10	Unknown
	<i>TNFAIP3</i>	BCR–NF-κB signalling pathway	~5	Loss of function
	<i>FOXO1</i>	Transcription factor activated downstream of BCR signalling	5–10	Gain of function
mTORC1 signalling	<i>RRAGC</i>	Guanine nucleotide-binding protein	10–15	Gain of function
	<i>ATP6V1B2</i>	V-ATPase complex	~10	Unknown
	<i>ATP6AP1</i>	V-ATPase complex	~10	Unknown
	<i>VMA21</i>	V-ATPase complex	5	Unknown
Migration	<i>GNAI3</i>	Guanine nucleotide-binding G protein	5–10	Loss of function
	<i>GNAI2</i>	Guanine nucleotide-binding and inhibiting G protein	5	Unknown
Survival	<i>BCL2</i>	Anti-apoptosis	Translocations, ~85 Mutations, ~50	Gain of function Unknown
	<i>SOCS1</i> , <i>STAT6</i> and <i>STAT3</i>	JAK–STAT signalling	20	Gain of function
	<i>NOTCH1</i> , <i>NOTCH2</i> , <i>NOTCH3</i> , <i>NOTCH4</i> , <i>DTX1</i> and <i>SPEN</i>	NOTCH pathway	18	Unknown
Immune escape	<i>HVEM</i>	Receptor	~50	Loss of function
	<i>EPHA7</i>	Ephrin receptor	70	Loss of function

Tableau 1. Anomalies génétiques récurrentes dans le LF

Seules les anomalies avec une fréquence $\geq 5\%$ sont rapportées.

BCR : B cell receptor ; JAK : Janus kinase ; NF-κB : nuclear factor-κB ; mTORC1 : mTOR complex 1; STAT : signal transducer and activator of transcription ; SWI/SNF : switch/sucrose non-fermentable

D'après Huet, S. et al., Nature Reviews Cancer 18, 224–239 (2018)

1.3. Présentation anatomopathologique et phénotypique

Sur le plan histologique, le LF est composé d'un mélange de centrocytes (petites à moyennes cellules au noyau clivé) et de centroblastes (grandes cellules au noyau irrégulier). Ceux-ci sont répartis de manière homogène au sein de follicules néoplasiques, abolissant la structure organisée des follicules normaux réactionnels. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande la graduation histologique du LF selon le nombre de centroblastes par champ au microscope (moyenne sur au moins 10 champs, grossissement 40) (Tableau II) : le grade 1 (s'il y a moins de 5 centroblastes) et le grade 2 (entre 5 et 15 centroblastes) partagent une présentation clinique similaire (indolente) et ne nécessitent pas systématiquement une distinction ; le grade 3 (s'il y a plus de 15 centroblastes) est dichotomisé en 3A si les centrocytes sont toujours présents et 3B si la tumeur est composée uniquement de centroblastes s'apparentant alors à un LBDGC en termes d'évolution clinique et de prise en charge. Une relecture par un hématopathologiste spécialisé est recommandée, en particulier en présence d'un grade 3 ou d'une répartition atypique.

Grade	Définition
1-2 (bas grade)	0 - 15 centroblastes par champ
1	0 – 5 centroblastes par champ
2	5 – 15 centroblastes par champ
3	> 15 centroblastes par champ
3A	Centrocytes présents
3B	Absence de centrocytes

Tableau 2 Graduation des LF selon l'OMS

D'après Jaffe, E., et al. in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed Swerdlow, S. H. et al.) 190–198 (IARC, 2017).

Un envahissement médullaire est présent dans 40 à 60 % des cas (3,37,38) et se caractérise sur la biopsie ostéo-médullaire par la présence d'aggrégats paratrabéculaires de cellules lymphoïdes (centrocytes/centroblastes).

Sur le plan immunohistochimique et phénotypique, les cellules de LF expriment classiquement des marqueurs B (CD19, CD20, CD22, CD79a et immunoglobuline de surface), des marqueurs du centre germinatif (BCL6+, CD10+) et sont BCL2+, CD23+/-, CD5-, CD43-, CyclinD1-, permettant généralement la distinction avec d'autres lymphopathies B matures. La fréquence et l'intensité du marquage de BCL2 et du CD10 ont tendance à diminuer avec l'augmentation du grade histologique et il n'est pas rare que les zones inter-folliculaires et les grades 3B perdent l'expression du CD10, mais restent BCL6+. L'index de prolifération, évalué grâce au marquage du Ki67, est généralement corrélé au grade histologique : < 20 % pour les grades 1-2 et > 20 % pour les grades 3 (39).

Sans être nécessaire pour porter le diagnostic, la détection de la t(14 ;18) peut être recherchée par différentes techniques de biologie moléculaire : en cytogénétique classique (caryotype), en FISH (fluorescent in situ hybridation) ou en PCR (polymerase chain reaction), ainsi que la preuve d'une clonalité par l'évaluation des réarrangements du gène IGH.

L'établissement du diagnostic de LF repose sur une biopsie (ganglionnaire, médullaire ou de l'organe atteint) pour laquelle il faut toujours privilégier qu'elle soit chirurgicale (plutôt qu'une cytoponction ou microbiopsie) afin d'être la plus exhaustive possible quant à l'hétérogénéité cellulaire et architecturale de la tumeur.

1.4. Présentation clinique

Chez la plupart des patients, la présentation clinique est celle d'un syndrome tumoral périphérique d'évolution indolente et volontiers asymptomatique, diagnostiqué entre 50 et 70 ans. L'atteinte initiale est fréquemment étendue (dans 65 à 85 % des cas), peut concerner toutes les aires ganglionnaires et comprendre une masse rétropéritonéale volumineuse, une hépatosplénomégalie, une atteinte médullaire et plus rarement, une autre atteinte extra-ganglionnaire. Les atteintes duodénale, testiculaire ou cutanée isolées de LF représentent des sous-types spécifiques, au même titre que le LF de type pédiatrique (39). La présence de signes généraux (fièvre prolongée, sueurs nocturnes et amaigrissement) est rapportée dans 20 à 30 % des cas (40).

1.5. Séquences thérapeutiques

1.5.1. Critères de traitement

Le bilan d'extension initial permet d'établir le stade de la maladie selon la classification Ann Arbor (Tableau III). Il doit comprendre un bilan biologique, un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien et une biopsie ostéo-médullaire. Le TEP-scanner au diagnostic est plus précis que le scanner en terme de stadification (41–44), notamment pour identifier les patients avec une maladie localisée ou des atteintes extra-ganglionnaires (44,45). S'il fait souvent partie du bilan initial, il n'est recommandé qu'en cas de suspicion de transformation ou afin de confirmer un stade localisé avant de la radiothérapie, seules situations pour lesquelles la TEP a un impact dans le choix thérapeutique (5).

L'instauration d'un traitement chez les patients atteints de LF dépend ensuite du caractère symptomatique de la maladie et de la présence de critères de forte masse tumorale, déterminés par le Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELF) en 1993 (47) et complétés par le Groupe d'Étude du Lymphome de l'Adulte (GELA) en 1999 (48). Une forte masse tumorale est ainsi définie par la présence d'au moins un critère parmi ceux exposés dans le Tableau IV. Le groupe d'étude

britannique, le *British National Lymphoma Investigation* (BNLI), a lui aussi proposé des critères d'instauration de traitement en 2003 (49) (Tableau IV).

Stade	Atteinte ganglionnaire
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde extra-ganglionnaire (IE)
II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, éventuellement associée à une seule atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE)
III	Atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, éventuellement associées à une atteinte splénique (III S) ou d'un seul organe extra-ganglionnaire de contiguïté (IIIE)
IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation extra-ganglionnaire contiguë
A	Absence de signes généraux
B	Présence d'un ou plusieurs signes généraux : fièvre supérieure 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée, amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps au cours des six derniers mois ou sueurs nocturnes profuses
X	Masse tumorale volumineuse : rapport médiastin/thorax > 0.33 sur un cliché thoracique de face ou masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou situé à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint
S	Atteinte splénique

Tableau 3. Classification d'Ann Arbor

D'après Carbone, P. P., et al. *Cancer Res.* 31, 1860–1861 (1971)(46)

Critères GELF/GELA	Critères BNLI
Masse ganglionnaire ou extra-ganglionnaire > 7 cm dans son plus grand diamètre	Progression rapide de la maladie dans les 3 mois précédent
Envahissement d'au moins 3 sites ganglionnaires, chacun de plus de 3 cm dans son plus grand diamètre	Atteinte d'organe mettant en jeu le pronostic vital
Splénomégalie symptomatique	Infiltration rénale ou hépatique
Présence d'un syndrome compressif	Atteinte osseuse
Épanchement pleural ou péritonéal	Symptômes systémiques ou prurit
Symptômes B	Cytopénies en lien avec un envahissement médullaire (Hb < 10 g/dl, plaquettes < 100 G/l ou leucocytes < 3 G/l)
Taux de LDH supérieur à la normale	
Taux de bêta2-microglobuline (β2m) supérieur à la normale	

Tableau 4. Critères de forte masse tumorale selon les groupes GELF/GELA et BNLI

D'après Solal-Celigny, P. et al. *N. Engl. J. Med.* 329, 1608–1614 (1993), Coiffier, B. et al. *Ann. Oncol.* 10, 1191–1197 (1999) et Ardesna, K. M. et al. *Lancet* 362, 516–522 (2003)(47–49)

Si ces critères doivent toujours être considérés, le choix d'initier ou non un traitement du LF doit également reposer sur l'âge, les comorbidités, l'autonomie et la volonté du patient, ainsi que les

toxicités éventuelles des thérapeutiques, dont nous allons décrire maintenant les principales séquences. L'inclusion dans un essai doit être privilégiée dans les centres ayant accès à la recherche clinique.

1.5.2. Traitement de première ligne

1.5.2.1. Faible masse tumorale

1.5.2.1.1. Stade localisé (I/II)

Seulement 15 à 25 % des patients atteints de LF se présentent au diagnostic avec un stade localisé (I et II de Ann Arbor) (2). Les essais randomisés dans cette situation sont rares et la prise en charge difficile à standardiser. L'étude américaine de vie réelle *National LymphoCare Study* (NLCS) rapporte 27 % de patients traités par radiothérapie (RxT) seule, 17 % en abstention-surveillance (A/S), 12 % traités par Rituximab (R) en monothérapie, 28 % par R-chimiothérapie et 13 % avec un traitement combinant RxT et R-chimiothérapie (n = 471 patients de stade I), dressant le panorama de la diversité de prise en charge de ces patients (50).

La RxT seule en champ réduit (IFRT pour *involved field radiotherapy*) à la dose de 24 Gy peut être recommandée en première intention (5). Sur la base d'études exclusivement observationnelles, la RxT a fait la preuve depuis des décennies d'excellentes SG à 10 ans (entre 60 et 80 %) (51–54), avec une médiane à 19 ans (52). Une irradiation sur un champ étendu n'impacte pas la SG (51,55) avec théoriquement un risque de toxicité plus élevé. La IFRT est maintenant largement répandue en pratique courante. Concernant la dose d'irradiation, elle est variable d'une étude observationnelle à une autre : l'essai prospectif randomisé de Lowry *et al.* en 2011 ne montrait pas de différence en termes de réponse globale (93 % vs 92 %, p = 0.72), de SSP (HR 0.74, p = 0.13) ni de SG à 5 ans (74 % vs 73 %, p = 0.84) entre les doses de 24 Gy et 40-45 Gy respectivement, avec une tendance à une moindre toxicité avec 24 Gy (56). La comparaison des doses de 4 et 24 Gy n'a pas atteint l'objectif de non-infériorité défini dans l'essai de Hoskin *et al.*, avec un HR de 3.42 (95 % CI 2.1 – 5.27, p < 0.0001) concernant la SSP et le contrôle local de la maladie en faveur de l'utilisation de 24 Gy, sans impact sur la SG (57).

Chez des patients sélectionnés, l'A/S reste une possibilité : Advani *et al.* en 2004 montraient que 63 % des patients de stade I/II en A/S étaient toujours sans traitement 7 ans après le diagnostic avec une SG à 10 ans de 85 % (n = 43) (58). Avec un suivi médian de 57 mois dans la NLCS, il n'y avait pas de différence de SSP ni de SG entre les patients en A/S et ceux traités par RxT seule (50). Une tendance à une meilleure SG chez les patients traités par radiothérapie par rapport à l'A/S a été rapportée dans une expérience norvégienne (p = 0.054) mais les auteurs ne retrouvent pas de différence de SSP (suivi médian de 15 ans) (53).

Il a aussi été proposé des traitements systémiques pour les LF localisés, adjoints ou non à la RxT, afin d'augmenter la survie sans maladie ou sans traitement. Aucune stratégie n'a fait la preuve à ce jour d'une amélioration de SG avec parfois des résultats contradictoires. L'utilisation du R en monothérapie n'a ainsi montré aucune différence de SSP par rapport à la RxT ou à l'A/S dans la NLCS (n = 25). Dans l'étude rétrospective sur 95 patients de Janikova *et al.*, la SSP médiane augmente de 3.3 ans (groupe RxT seule) à 4.9 ans (groupe R seul ; p = 0.035 ; suivi médian de 5 ans) (59). L'association du R à la RxT dans cette dernière étude améliore encore la SSP, non atteinte en médiane et à 85.7 % à 3 ans (p = 0.035). Les études de Ruella *et al.* en 2015 et l'expérience allemande de l'essai de phase II MIR (pour *Mabthera and Involved field Radiotherapy*) en 2018 confirment de meilleurs résultats en terme de SSP avec l'association R et RxT par rapport à la RxT seule. La SSP à 10 ans passe de 50.7 % (RxT) à 64.6 % (R+ RxT) (p < 0.05) dans l'étude italienne et la SSP à 5 ans est de 78 % dans l'étude allemande (60,61). Un essai randomisé est actuellement en cours au centre M.D. Anderson comparant la RxT (24Gy) à l'association RxT + R (4 doses hebdomadaires puis 4 doses espacées de 2 mois), qui apportera des données plus solides quant à l'intérêt d'une telle association (NCT01473628).

L'immunochimiothérapie conventionnelle associée à la RxT a aussi fait l'objet d'un essai randomisé multicentrique : la comparaison du bras IFRT + chimiothérapie (CVP ou R-CVP) au bras IFRT seule (30 Gy) dans des LF localisés (n = 150) montre la supériorité en termes de SSP à 10 ans du bras IFRT + chimiothérapie (59 % vs 41 % ; p = 0.033 ; suivi médian de 9.6 ans), au prix d'une toxicité aiguë augmentée. Aucune différence de SG ni d'incidence de transformation n'est rapportée (62). D'autres études rétrospectives avaient aussi montré une amélioration de la SSP ou du temps jusqu'à progression ou prochain traitement avec la combinaison RxT et chimiothérapie (50,53,54,63), option à considérer parmi les choix possibles de prise en charge des LF localisés.

Le choix parmi les différentes options de traitement décrites ci-dessus doit reposer sur un faisceau d'arguments incluant âge, comorbidités, état général et choix du patient, site d'irradiation et toxicité attendue. La préservation d'une bonne qualité de vie doit ainsi faire partie des objectifs premiers chez ces patients avec des survies très prolongées.

1.5.2.1.2. Stade III/IV

La majorité des patients atteints de LF (70 à 80 % des cas) se présente au diagnostic avec une maladie étendue (stade III/IV d'Ann Arbor). Beaucoup sont asymptomatiques et ne présentent aucun des critères de forte masse tumorale et d'indication thérapeutique décrits par le GELF/BNLI (Tableau IV).

L'A/S reste la principale démarche à adopter en première intention chez ces patients sans critère GELF. Plusieurs études rétrospectives (64,65) et prospectives randomisées (49,66,67), comparant l'A/S à l'initiation immédiate d'un traitement systémique, suggèrent de longue date l'absence de

différence de SG entre les 2 stratégies. L'étude anglaise incluant 309 patients atteints de LNH de bas grade asymptomatiques de stade III/IV ne retrouvait pas de différence de SG entre A/S et traitement immédiat par chlorambucil (6.7 vs 5.9 ans en médiane ; $p = 0.84$; suivi médian de 16 ans). Dix-neuf patients n'avaient toujours reçu aucun traitement à 10 ans (49).

Afin de préserver leur qualité de vie le plus longtemps possible, la question de retarder l'instauration d'une chimiothérapie chez ces patients aux rechutes systématiques s'est posée avec l'utilisation du Rituximab à partir des années deux mille.

L'utilisation du R en monothérapie (4 doses hebdomadaires à 375 mg/m^2 , 4R) a rapidement montré dans des essais rétrospectifs ou prospectifs de phase II une bonne efficacité en termes de réponse globale et de survie avec une excellente tolérance dans des essais rétrospectifs ou prospectifs de phase II (68–70). Avec un suivi médian de 7 ans, Colombat *et al.* en 2012 rapportaient 80 % de réponse globale, une SSP médiane à 23.5 mois et une SG à 91.7 % chez 49 patients de faible masse traités par 4R (68). L'étude de Solal-Céligny *et al.*, sur la base des données de l'étude prospective observationnelle F2, a comparé l'A/S ($n = 107$) à 4R ($n = 242$) et ne retrouve pas de différence en termes de temps sans échec de traitement à 4 ans (temps entre le diagnostic et la rechute, la progression sous traitement, l'initiation d'un traitement de rattrapage ou le décès) (79 % vs 69 % respectivement ; $p = 0.103$) (71). En 2014, Ardeshta *et al.* rapportent les résultats de l'étude de phase III randomisée multicentrique comparant A/S vs 4R associés ou non à une maintenance (1 injection de R tous les 2 mois pendant 2 ans) ($n = 379$). La SSP et le délai jusqu'au prochain traitement (DPT) étaient significativement plus longs avec le R par rapport à l'A/S, sans nouveau traitement à 3 ans chez 78 % vs 46 % des patients respectivement ($p < 0.0001$). Il n'y avait pas de différence de SG (97 % vs 94 % à 3 ans, $p = 0.4$), d'incidence de transformation ni de qualité de vie entre les groupes. La SSP était plus longue dans le groupe maintenance par rapport au groupe 4R (HR 0.53 ; 95 % CI 0.32 – 0.87, $p = 0.011$) mais il n'y avait pas de différence de DPT ($p = 0.33$) (72).

Deux autres études randomisées ont également posé la question de l'intérêt de l'administration prolongée de R dans cette situation. L'étude RESORT a randomisé 289 patients pour recevoir 4R suivis ou non d'une dose de R tous les 3 mois. L'étude n'a montré aucune différence de temps jusqu'à échec de traitement ou de temps jusqu'à la première chimiothérapie (73). L'étude SAKK 35/03 n'a pas non plus montré de différence de survie sans événement (SSE) (3.4 vs 5.3 ans, $p = 0.14$) ni de SG entre un schéma court (4 doses) ou long (jusqu'à progression) de R après 4R d'induction ($n = 165$), avec significativement plus d'effets indésirables avec du R jusqu'à progression (74).

Si le R en monothérapie est donc une option envisageable chez les patients de faible masse afin de retarder l'instauration d'un traitement cytotoxique sans modifier la SG, l'administration prolongée de R n'a pas fait la preuve d'un avantage dans cette situation.

1.5.2.2. Forte masse tumorale

Les patients symptomatiques et/ou présentant des critères de forte masse tumorale, doivent recevoir un traitement dès le diagnostic de leur maladie. La référence actuelle de prise en charge est l'administration d'un schéma associant du R à une chimiothérapie conventionnelle (5). Quatre essais randomisés et une méta-analyse (Tableau V) sont les fondements de cette recommandation. L'addition du R aux traitements cytotoxiques a fait la preuve, non seulement d'une amélioration de la SSP, de la SSE et du taux de réponse globale mais également de la SG (75–79), en faisant une avancée majeure dans la prise en charge du LF.

Références	Type de chimiothérapie	Effectifs de patients	Suivi médian	SG		p
				Chimio	R-Chimio	
Hiddeman <i>et al.</i> , Blood 2005 (75)	CHOP +/- R	428	5 ans	84	90	0.0493
Herold <i>et al.</i> , JCO 2007 (78)	MCP +/- R	306	4 ans	74	87	0.096
Marcus <i>et al.</i> , JCO 2008 (77)	CVP +/- R	321	4.5 ans	77	83	0.029
Salles <i>et al.</i> , Blood 2008 (79)	CHVP-IFN +/- R	358	5 ans	79	84	0.025 *
Schulz <i>et al.</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2007 (80)	NA	1480 / 5 essais randomisés	2 ans	HR 0.63 [0.51 - 0.79]		

Tableau 5. Principaux essais randomisés et méta-analyse évaluant l'association R-Chimiothérapie en première ligne

*chez les patients de haut risque selon le FLIPI score.

R : Rituximab ; CHOP : cyclophosphamide doxorubicine vincristine prednisone ; CVP : cyclophosphamide vincristine prednisone ; MCP : mitoxantrone chlorambucil prednisone ; CHVP-IFN : cyclophosphamide doxorubicine etoposide prednisone – interféron

Le choix de la chimiothérapie à utiliser est moins tranché, parmi des schémas à base d'anthracyclines, d'alkylants ou d'analogues des purines. Aucun n'a fait la preuve d'une amélioration de SG par rapport à une autre.

La comparaison du R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), R-CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone) et R-FM (fludarabine et mitoxantrone) dans l'essai randomisé italien FOLL05 (n = 534) retient un rapport bénéfice/risque en faveur du R-CHOP : avec un suivi médian de 7 ans, les patients des bras R-CHOP et R-FM sont restés sans échec de traitement plus longtemps que ceux du bras R-CVP (45 % vs 49 % vs 38 % (p = 0.033 et 0.016) à 8 ans respectivement) et présentaient une meilleure SSP (R-CHOP vs R-CVP : HR 0.73, 95 % CI 0.54 - 0.98, p = 0.037 et R-FM vs R-CVP : HR 0.67, 95 % CI 0.50 - 0.91, p = 0.009, ajustés au FLIPI2). Il n'y avait pas de différence de SG entre les 3 bras (85 %, 83 % et 79 % pour R-CVP, R-CHOP et R-FM respectivement, p = 0.243), mais le taux de neutropénie de grade 3/4 et le risque de décès pour cause non liée au lymphome étaient augmentés dans le bras R-FM par rapport aux autres bras de traitement. Cette étude plaide donc pour l'utilisation du R-CHOP en première intention au profit du R-FM (amélioration de la SSP et profil de toxicité). Le R-CVP, malgré une moins bonne

SSP, reste une option valable pour les patients âgés, fragiles ou contre-indiqués aux anthracyclines (81,82).

Le schéma associant R et bendamustine (BR) est également un traitement possible en première ligne du LF. Deux essais randomisés multicentriques de non-infériorité ont comparé BR à RCHOP ou R-CVP avec une amélioration de la SSP et du DPT en faveur de BR, au prix d'une toxicité non-négligeable. L'étude StiL portant sur des lymphomes indolents (dont 55 % de LF) ou lymphomes à cellules du manteau (LCM) confirme la non-infériorité de BR par rapport à R-CHOP avec un allongement de la SSP médiane (69.5 mois et 31.2 mois respectivement, $p = 0.0001$) et du DPT médian (non atteint vs 56 mois respectivement ($p < 0.0001$), sans différence de SG (à 10 ans 71 % vs 66 %, $p = 0.249$) (83,84). Sur le même schéma, l'étude BRIGHT incluait 60 % de LF (parmi d'autres lymphomes indolents et LCM) et montrait que la SSP (65.5 % vs 55.8 %, $p = 0.025$), la SSE ($p = 0.002$) et la durée de réponse ($p = 0.0134$) à 5 ans étaient significativement plus importantes dans le bras BR que R-CHOP/R-CVP sans différence de SG. La tolérance immédiate restait comparable, avec des profils différents de toxicités aiguës (vomissement et hypersensibilité prédominante avec BR, alopecie et neuropathie périphérique avec R-CHOP/CVP) mais il existe un taux plus élevé de cancers secondaires avec BR (42 % vs 24 %, $p = 0.022$) (85,86). Le design de non-infériorité et l'inclusion de différents types de lymphomes rendent les conclusions de ces essais moins percutants, mais le schéma BR, en prenant en considération le profil de toxicité, peut être utilisé en première ligne.

Pour les patients ayant obtenu une réponse au traitement d'induction, la maintenance par Rituximab (à raison d'une injection de 375 mg/m² tous les 2 mois pendant 2 ans) a fait la preuve d'une amélioration de la SSP et du DPT et fait maintenant partie de la prise en charge standard des LF. Dans l'essai prospectif randomisé PRIMA (n = 1018), les patients en réponse après une immunochimiothérapie (R-CHOP/CVP ou R-FCM) étaient randomisés entre observation et maintenance de R débutée 8 semaines après l'induction. Avec un suivi médian de 9 ans, il existait quel que soit le groupe d'âge, de FLIPI ou de chimiothérapie d'induction, un allongement de la SSP (10.5 ans vs 4.1 ans en médiane dans les groupes maintenance et observation respectivement ; $p = 0.001$), du temps jusqu'au nouveau traitement du lymphome ou jusqu'à une nouvelle chimiothérapie ($p < 0.001$) mais il n'y avait pas de différence de SG (80 % à 10 ans, médiane non atteinte dans les deux groupes ; $p = 0.7948$). La maintenance était associée à plus d'effets secondaires de grade 3-4 (24.4 % vs 16.9 %), essentiellement cytopénies et infections (7,87), avec une bonne tolérance globale dans les 2 groupes. L'intérêt de l'administration d'une maintenance par R après d'autres schémas d'induction n'est pas strictement tranché. Dans l'essai rétrospectif de Hill *et al.* interrogeant l'intérêt d'une maintenance après BR (n = 640), la durée de réponse était allongée avec la maintenance chez les patients en réponse partielle (RP) post-induction mais pas chez les patients en rémission complète (RC) (88). L'essai de phase III MAINTAIN avec la même randomisation que l'essai PRIMA après une induction par BR apportera des éléments de réponse (NTC00877214).

Les perspectives dans la prise en charge initiale du LF de forte masse sont multiples. L'arrivée de nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD20 entrent en compétition avec le Rituximab. L'essai GALLIUM compare l'Obinutuzumab (ou GA-101, G) au Rituximab en association au traitement d'induction (bendamustine, CHOP ou CVP, non randomisé) puis en maintenance (1 injection tous les 2 mois pendant 2 ans) avec des résultats probants : 1202 patients (601 par groupes, G ou R) ont été inclus dans l'essai, avec un suivi médian de 34.5 mois. La SSP à 3 ans était significativement augmentée dans le groupe G (80 % vs 73.3 % dans le groupe R, $p = 0.001$), ainsi que la durée de réponse (HR 0.66 [0.5 - 0.87]), la SSE (HR 0.65 [0.51 - 0.83]) et le DPT (HR 0.68 [0.51 - 0.91]), et ce quel que soit le type de traitement d'induction. Il n'y avait pas de différence de SG entre les 2 groupes (94 % et 92 % à 3 ans respectivement, $p = 0.21$). La survenue d'effets indésirables de grade > 3 (essentiellement infections, cytopénies et réactions liées à l'injection) étaient plus fréquentes dans le groupe G (75 % vs 69 %), avec un excès d'effets indésirables mortels lorsque l'induction était la bendamustine (89,90). Sous réserve d'un suivi plus long et de l'absence de randomisation de la chimiothérapie d'induction, l'obinutuzumab semble plus actif en première ligne que le Rituximab, sans amélioration de la SG et avec un excès de toxicité notamment en association avec la bendamustine.

Une autre perspective est l'utilisation de schémas sans chimiothérapie (*chemo-free*), dont l'association du R à l'immunomodulateur Revlimid (R2). Plusieurs essais de phase II ont suggéré de très bons de taux de réponses et une bonne tolérance de l'association (91–93), amenant à l'essai de phase III RELEVANCE publié par Morschhauser *et al.* en 2018. Mille trente patients ont été randomisés entre un groupe R-chimiothérapie suivi d'une maintenance de R et un groupe R2 (20 mg de revlimid 3 semaines sur 4 pendant 6 mois puis 10 mg par jour pendant 18 mois, associé au R : hebdomadaire le premier mois puis mensuel, suivi de la maintenance tous les 2 mois). Il n'y avait pas de différence significative du taux de RC à 3 mois (48 % vs 53 % respectivement, $p = 0.13$) ni de la SSP à 3 ans (77 % et 78 % respectivement, $p = 0.48$) (94). Si l'essai échoue à montrer la supériorité du R2 sur R-Chimiothérapie pour laquelle il était conçu, ces résultats ouvrent la perspective de schémas sans cytotoxiques en première ligne de LF de forte masse, nécessitant des études d'efficacité et de sécurité à plus long terme.

1.5.3. Traitement à la rechute

Malgré l'amélioration des traitements de première ligne, les rechutes sont le plus souvent systématiques, la durée de réponse diminuant après chaque ligne successive (95–97). Il est fortement recommandé de réaliser une nouvelle biopsie, éventuellement guidée par le TEP-scanner, afin de ne pas méconnaître une transformation en lymphome agressif dont les implications pronostique et thérapeutique sont tout autres.

Une fois confirmée, les options de prise en charge de la rechute sont nombreuses, sans consensus défini. L'objectif reste le contrôle de la maladie, la préservation de la qualité de vie et la limitation des toxicités liées aux traitements. Les facteurs devant intervenir dans la décision dépendent :

- du patient : âge, comorbidités, état général et préférence ;
- de la maladie : qualité et durée de la réponse aux précédents traitements, temps écoulé depuis le diagnostic, présence de symptômes ou de critères de forte masse tumorale ;
- du traitement en lui-même : type de traitement reçu lors des lignes précédentes, contre-indications spécifiques à certains traitements (autogreffe), essais cliniques disponibles dans le centre.

Comme au diagnostic, la rechute asymptomatique ne doit pas systématiquement déclencher une nouvelle ligne thérapeutique et l'A/S reste dans ce cas une option valable. L'atteinte isolée et peu symptomatique d'une aire ganglionnaire peut faire l'objet d'une irradiation de faible dose (4 Gy) avec un taux de réponse globale à 82 % (98).

En cas d'indication de traitement, il faut comme en première ligne évaluer la possibilité d'inclure le patient dans un essai clinique, selon les disponibilités du centre et les critères d'inclusion. La première option hors essai est l'immunochimiothérapie. Parmi les rares patients naïfs de R, l'association R-chimiothérapie doit être administrée, ayant fait la preuve d'une amélioration de la SSP par rapport à la chimiothérapie seule (99,100). Chez la grande majorité des patients ayant déjà reçu du R, sa réutilisation à la rechute avec ou sans chimiothérapie est également recommandée car les taux de réponses et de SSP restent au moins similaires à la première ligne (101–103), témoins de la persistance d'efficacité du R en cas d'exposition antérieure.

Le choix de la chimiothérapie est très variable selon les facteurs cités ci-dessus, parmi les schémas classiques à base d'anthracyclines (R-CHOP), d'alkylants (R-CVP, BR), d'analogues des purines (R-Fludarabine, R-FCM) et de sels de platine (RDHAC/Ox, ESHAP), dont peu ont fait l'objet d'essais randomisés mais tous ont montré des taux de réponses globales élevés (99,100,104–109). En cas de rechute tardive, il est raisonnable de réutiliser le même schéma qu'en première ligne si les doses cumulées et les toxicités attendues le permettent. En cas de rechute précoce (à moins de 2 ans), l'utilisation d'un autre schéma est recommandée parmi ceux non reçus par le malade et doit se discuter une intensification thérapeutique par autogreffe. Celle-ci a été abandonnée dans le cadre de la première ligne en l'absence d'amélioration de SG dans des essais prospectifs (110–112), mais il existe un regain d'intérêt pour son utilisation en rechute (Tableau VI). La seule étude randomisée multicentrique comparant l'autogreffe à la chimiothérapie sans intensification est maintenant ancienne et avait été menée avant l'ère du Rituximab : il existait une nette amélioration de la SSP à 2 ans (26 % dans le groupe chimiothérapie vs 55 % et 58 % dans les groupes autogreffe, greffon purgé et non-purgé respectivement ; $p = 0.0037$), ainsi que de la SG à 4 ans, sans atteindre la significativité (46 % vs 77 % - 71 % ; $p = 0.079$; $n = 89$) (113). D'autres études rétrospectives ont aussi décrit une

amélioration de la SSP voire de la SG grâce à l'autogreffe (114–116), avec des survies extrêmement prolongées décrites dans l'étude de registre espagnole (SSP et OS médianes à 9.7 et 21.3 ans respectivement, n = 655) (117) et un intérêt tout particulier chez les patients en rechute précoce après la première ligne de traitement (118–120) (Tableau VI). L'intensification thérapeutique par autogreffe fait donc partie des options de prise en charge du LF en rechute, en particulier lorsqu'elle survient dans les 2 ans suivant la première ligne, en prenant en compte un risque augmenté de néoplasies secondaires à long terme (112).

Références	Effectifs de patients	Suivi	SSP		p	SG		p
			Autogreffe	Pas d'auto		Autogreffe	Pas d'auto	
Schouten <i>et al.</i> , JCO 2003* (113)	89	SSP : 2 ans SG : 4 ans	55 (purgé) / 58 (non-purgé)	26	0,0037	77 (purgé) / 71 (non-purgé)	46	0,079
Brice <i>et al.</i> , Ann. Oncol 2000 (114)	372	5 ans	42	16	0,0001	58	38	0,0005
Sebban <i>et al.</i> , JCO 2008 (115)	254	5 ans	51	24	< 0,001	70	42	< 0,001
Le Gouill <i>et al.</i> , Haematologica 2011 (116)	358	3 ans	73	39	0,005	92	63	0,0003
Casulo <i>et al.</i> JCO 2018 (118)	349	5 ans	ND	ND	ND	67	60	0,16
Jurinovic <i>et al.</i> , Biol Blood Marrow Transplant 2018 (119)	162	5 ans	52	33	0,048	78	60	0,12
Jimenez <i>et al.</i> , Bio Blood Marrow Transplant 2017 (117)	655	12 ans	63	NA	NA	73	NA	NA

Tableau 6. Etudes explorant l'intérêt de l'autogreffe (auto) par rapport à une chimiothérapie standard dans le LF en rechute ou réfractaire
*seule étude prospective randomisée

Suite au traitement de rattrapage, le R en maintenance a toujours sa place, que ce soit après du R en monothérapie (121–123), R-chimiothérapie (99,100) ou autogreffe (124) du fait d'un allongement significatif de la SSP. Son intérêt dans le cas de patients ayant déjà reçu une maintenance de R après la première ligne n'a pas été évalué et elle ne doit a priori pas être réutilisée si la rechute survient pendant la maintenance (5).

Les perspectives de nouveaux traitements dans le cadre de la rechute sont extrêmement variées, au premier rang desquelles :

- le schéma R2 (R – Revlimid) (125) ;

- l'utilisation de l'Obinutuzumab seul (126), associé à la chimiothérapie (127–129) ou au Revlimid (130) ;

mais également des traitements innovants dont :

- les inhibiteurs des Pi3K (idelalisib (131), copanlisib (132) et duvelisib (133)),

- les inhibiteurs d'EZH2 (Tazemetostat (134)),

- les anticorps conjugués ou bispécifiques (135,136),

- les CAR T cells (essai ZUMA-5, (137)), etc.

Tous sont encore au stade expérimental et ne sont pas utilisés hors essais cliniques, en dehors de l'idelalisib qui a reçu l'AMM dans le LF réfractaire à au moins 2 lignes de traitement sur la base d'un essai de phase II (131). Ces nombreuses perspectives font la dynamique du futur traitement du LF en rechute et posent la question de l'évaluation de ces nouvelles molécules ou associations dans le cadre des essais cliniques : l'amélioration de la SG devenant un critère extrêmement long à obtenir, la recherche de marqueurs précoces et fiables pouvant s'y substituer et permettre l'enregistrement et l'accès rapide à ces traitements, est plus que jamais d'actualités.

2. Facteurs pronostiques clinico-biologiques

2.1. Introduction

Grâce à l'essor de l'arsenal thérapeutique et l'avènement du Rituximab, la survie des patients atteints de LF s'est considérablement améliorée au cours des quarante dernières années. En Europe, la survie relative à 5 ans évolue de 58.9 % à 74.3 % ($p < 0.0001$) entre 1997 et 2008 (138). Les données américaines de l'Université de Stanford décrivent l'amélioration de la survie des patients atteints de LF de grade 1-2 entre la période 1960 - 1990 et 1990 - 2000, avec une SG médiane passant de 11 à 18 ans, quel que soit le stade de la maladie (8). Les patients traités par une immunochimiothérapie en première ligne suivie d'une maintenance de R dans l'essai PRIMA ont une SG à 10 ans de 80 % et la moitié des patients n'ont pas nécessité de nouveaux traitements anti-lymphomateux 10 ans après leur première ligne (7). Cependant, le LF reste une pathologie incurable et la première cause de décès des patients (6). Il n'y a pas de plateau objectivé sur les courbes de survie, avec une évolution variable d'un patient à l'autre. L'estimation du pronostic des patients demeure donc un enjeu en 2020 aussi bien sur le plan individuel afin de guider la surveillance et les choix thérapeutiques, que sur le plan méthodologique. Pour l'élaboration des essais cliniques, l'allongement des SG et SSP pousse à la recherche de marqueurs de substitution fiables et d'évaluation précoce afin de valider les innovations thérapeutiques. De nombreux outils et modèles de prédiction sont décrits dans la littérature dont nous nous proposons d'exposer l'état de l'art. Certains sont évaluables au diagnostic du LF avec l'objectif d'estimer la SSP et SG et de constituer des groupes homogènes, reproductibles et comparables de patients dans les essais. Rares sont les critères d'intérêt théranostique permettant d'orienter spécifiquement la prise en charge, notamment vers des thérapies ciblées (134). D'autres critères pronostiques sont évalués pendant ou à la fin de la 1^{re} ligne thérapeutique, dont l'intérêt sera de vérifier l'efficacité du traitement, d'impacter le choix de la 2^e ligne et de constituer potentiellement de nouveaux critères de jugement (Figure 2).

2.2. Au diagnostic

2.2.1. Scores pronostiques clinico-biologiques

L'IPI (*International prognostic index*) a d'abord été établi dans les LBDGC en 1993 à partir de cinq variables cliniques : le stade Ann Arbor, l'âge, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, le taux de LDH et le *performans status* (PS) (139). Plusieurs études rétrospectives ont montré une valeur prédictive de l'IPI dans le LF (140–142). Mais ce score est peu adapté, avec un faible nombre de patients dans le groupe « haut risque » et un état général fréquemment conservé au diagnostic rendant le critère du PS moins pertinent. Il était donc nécessaire de développer de nouveaux scores pronostiques spécifiques au LF.

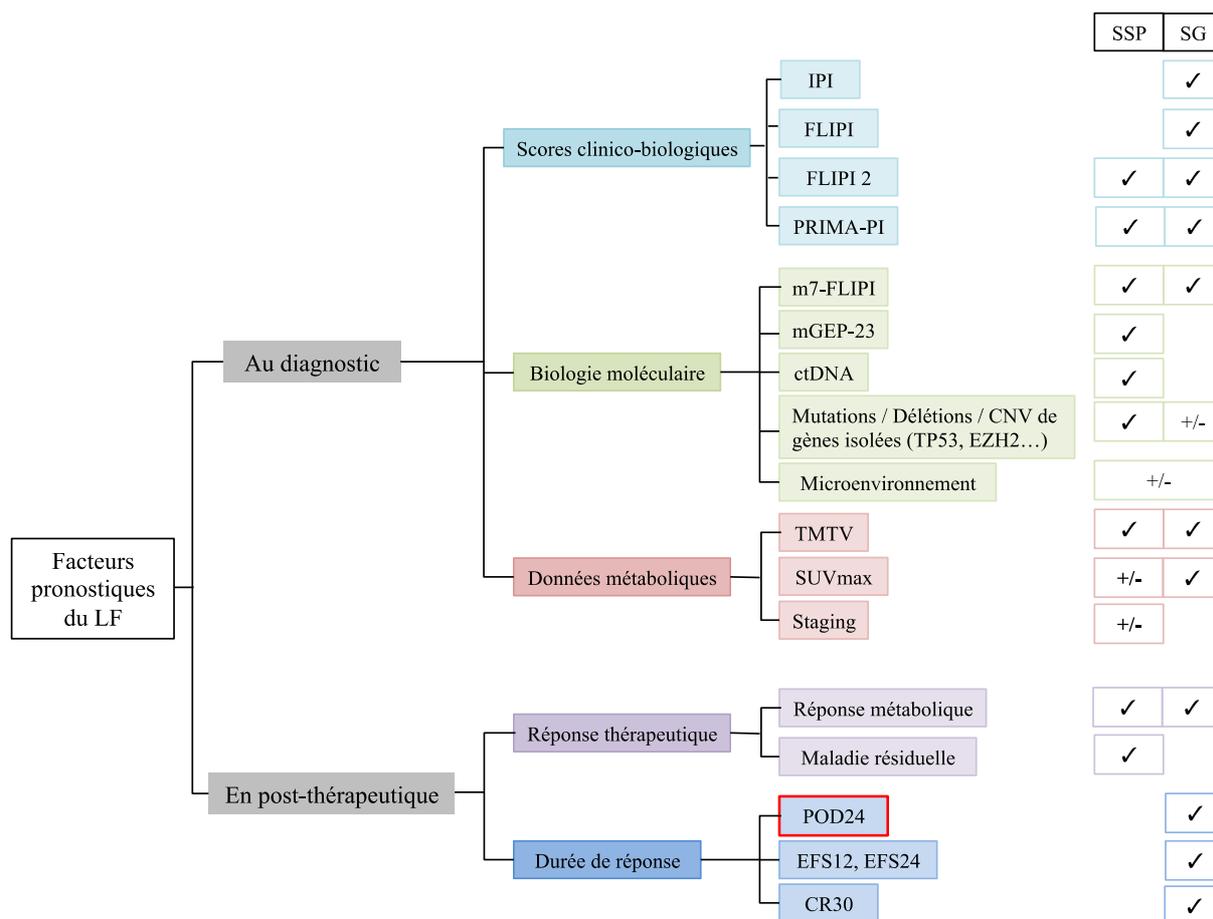


Figure 2. Schéma de synthèse des facteurs pronostiques dans le LF et leurs capacités prédictives de la SSP et de la SG

IPI : International prognostic index ; (m7-)FLIPI(2) : follicular lymphoma international prognostic index ; GEP : Gene expression profiling ; ctDNA : ADN tumoral circulant ; CNV : variations du nombre de copies ; TMTV : volume tumoral métabolique total ; SUVmax : maximum standardized uptake value ; EFS12/24 : survie sans évènements à 12/24 mois ; CR30 : rémission complète à 30 mois

L'intergroupe italien du lymphome (ILI) propose en 2000 un score basé sur 6 critères permettant une stratification des patients en 3 groupes de risques, plus équilibrés qu'avec l'IPI. Mais il est trop complexe, avec encore peu de patients dans le groupe à haut risque (45 vs 264 et 120 dans les groupes de risque faible et intermédiaire respectivement) (143).

À partir de 2004, c'est le FLIPI (*Follicular lymphoma international prognostic index*) qui s'impose en pratique clinique (3). Établi à partir de l'analyse rétrospective de plus de 4000 patients issus de 27 groupes/centres avant l'ère du Rituximab, le FLIPI est un score à 5 points : âge supérieur à 60 ans, stade d'Ann Arbor III - IV, hémoglobine inférieure à 12 g/dl, LDH supérieure à la norme et nombre de sites ganglionnaires atteints supérieur à 4. Il permet de stratifier les patients en 3 groupes de risque : faible s'il y a 0 ou 1 facteur, intermédiaire s'il y a 2 facteurs, et haut risque s'il y a 3 facteurs de risque ou plus. Les groupes sont équilibrés (36, 37 et 27 % de l'effectif respectivement) et prédictifs de la SG à 5 ans (90.6 %, 77.6 % et 52.5 % respectivement) (Tableau VII). Ce score a ensuite été validé à l'ère du Rituximab dans des études rétrospectives (144,145), notamment dans

l'étude de registre nord-américaine (NLCS) sur plus de 2700 patients (146). Le FLIPI est encore fréquemment utilisé, sans pour autant guider les choix thérapeutiques.

Le FLIPI2, construit prospectivement dans 69 institutions européennes et américaines, inclut la mesure de la bêta-2-microglobuline ($\beta 2m$), la présence ou non d'une atteinte médullaire et remplace l'évaluation souvent fastidieuse du nombre d'aires ganglionnaires par la mesure du plus grand diamètre ganglionnaire (> 6 cm). Les 3 groupes de risque définis (bas, intermédiaire et haut) sont prédictifs de la SSP à 5 ans utilisée comme substitution à la SG, mais leur répartition est inégale avec seulement 20 % de patients dans le groupe de bas risque (37).

	FLIPI (3)			FLIPI2 (37)			PRIMA-PI (38)		
Variables	Stade Ann Arbor III - IV Âge > 60 ans Nb d'aires ganglionnaires > 4 LDH $> N$ Hb < 12 g/dl			$\beta 2m > N$ Âge > 60 ans Diamètre de l'ADP la plus volumineuse > 6 cm Présence d'un envahissement médullaire Hb < 12 g/dl			$\beta 2m \geq 3$ mg/l sans infiltration médullaire à la BOM	$\beta 2m \geq 3$ mg/l avec infiltration médullaire à la BOM	$\beta 2m > 3$ mg/l
Groupes de risque (Nb de critères)	Bas (0-1)	Intermédiaire (2)	Haut (3-4-5)	Bas (0-1)	Intermédiaire (2)	Haut (3-4-5)	Bas	Intermédiaire	Haut
% de patients au diagnostic	36	37	27	20	53	27	34	34	32
SSP à 5 ans (%)	ND	ND	ND	79	51	20	69	55	37
SG à 5 ans (%)	91	78	52	98	88	77	93		81

Tableau 7. Description des 3 principaux scores clinico-biologiques pronostiques dans le lymphome folliculaire

SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; ADP : adénopathie ; BOM : biopsie ostéomédullaire ; ND : non disponible ; Nb : nombre

Plus récemment à partir des données de l'essai PRIMA, Bachy *et al.* proposent un modèle simplifié appelé PRIMA-PI (PRIMA-prognostic index) utilisant seulement 2 critères : le taux de $\beta 2m$ et la présence d'un envahissement médullaire (38). Il définit 3 groupes de risque : bas si la $\beta 2m$ est inférieure ou égale à 3 mg/l sans envahissement médullaire, intermédiaire si la $\beta 2m$ est inférieure ou égale à 3 mg/l avec un envahissement médullaire, haut si la $\beta 2m$ est supérieure à 3 mg/l. La SSP à 5 ans était de 69 %, 55 % et 37 % respectivement ($p < 0.0001$). Le PRIMA-PI a été validé dans une cohorte indépendante de 479 patients, puis chez 475 patients traités par R-CHOP dans l'essai allemand GLSG2000 (147). Ce score paraît aussi discriminant que le FLIPI ou le FLIPI2 dans l'essai PRIMA, voire plus spécifique chez les patients de plus de 60 ans dans le GLSG2000. Le PRIMA-PI a aussi été évalué chez des patients traités par un schéma *chemo-free* (Rituximab +/- interféron) par Kimby *et al.* à partir de 2 essais du groupe nordique du lymphome avec les mêmes capacités prédictives de la SG, augmentées chez les patients de plus de 60 ans (148). Dans l'essai RELEVANCE comparant R-chimiothérapie à R2 en première ligne, le PRIMA-PI permet la répartition équilibrée des patients en

3 groupes de risques prédictifs de la SSP, mais uniquement dans le groupe R-chimiothérapie, le score n'étant pas prédictif dans le groupe R2 (149).

Certains auteurs, sur la base de données rétrospectives sans cohorte de validation, ont récemment proposé de combiner d'autres facteurs au score FLIPI afin d'en augmenter les capacités pronostiques, notamment le grade histologique et le score de comorbidité de Charlson (150) ou l'existence d'une lymphopénie inférieure à 1 G/l (151). Les capacités prédictives du score sont effectivement augmentées, au prix de groupes de risque déséquilibrés, nécessitant des évaluations prospectives et de validation. En août 2020, Mir *et al.* proposent un nouveau score de risque appelé FLEX (*Follicular lymphoma evaluation index*), développé à partir des données de l'essai GALLIUM : complexe puisqu'incluant 9 variables clinico-biologiques, ce score semble discriminer plus efficacement les patients de bas et haut risque que les 3 scores cités plus haut, mais avec des performances équivalentes voire moins bonnes que le FLIPI dans la cohorte de validation (152).

2.2.2. Valeur pronostique de la masse tumorale

Comme nous l'avons déjà vu (2.5.1), les critères cliniques établis en 1986 par le GELF (Tableau IV) définissent les LF de forte masse tumorale et posent l'indication d'un traitement. La présence d'un de ces critères est prédictive d'une moins bonne SG comme confirmée par Bachy *et al.* en 2010 à partir des données de l'essai GELF86 : les SG à 5, 10 et 15 ans des patients de forte masse étaient de 64 %, 45 % et 34 % respectivement vs 76 %, 59 % et 43 % chez les patients de faible masse tumorale ($p = 0.01$) (153). De nouvelles méthodes plus robustes d'évaluation de la masse tumorale sont maintenant disponibles, notamment métabolique et moléculaire dont nous allons discuter l'impact pronostique.

2.2.3. Valeur prédictive des données métaboliques

Différents paramètres évaluables au TEP-scanner présentent un intérêt pronostique au diagnostic. L'évaluation métabolique de la masse tumorale grâce au calcul du volume tumoral métabolique total (TMTV) a fait la preuve d'une bonne valeur prédictive chez 185 patients traités par R-chimiothérapie dans 3 essais randomisés (PRIMA, PET-FOL et FOLL05). La médiane du TMTV, dont le calcul est hautement reproductible, était de 297 cm³ et le seuil de 510 cm³ a été déterminé comme optimal pour prédire la SSP et la SG. Un TMTV > 510 cm³ est ainsi associé à 5 ans à une moins bonne SSP (32.4 %) et une moins bonne SG (84.8 %) par rapport aux patients avec un faible TMTV (65.1 % ($p < 0.001$) et 94.7 % ($p = 0.013$) respectivement) (154). L'impact pronostique du TMTV nécessite encore d'être évalué chez des patients avec une faible masse tumorale et ayant reçu d'autres traitements en première ligne. La glycolyse lésionnelle totale (TLG), un autre paramètre

volumétrique quantitatif, est également évoquée comme pronostique dans quelques études rétrospectives (155,156).

La SUVmax (*maximum standardized uptake value*) est le reflet de l'avidité de la tumeur pour le 18-fluoro-deoxy-glucose et sera évocatrice d'une transformation en cas de SUVmax élevée, pouvant éventuellement guider une biopsie. Il est cependant difficile d'établir un seuil optimal pour ce paramètre. Parmi 346 patients sans preuve histologique de transformation, Strati *et al.* rapportent 15 % de patients avec une SUVmax > 18 au diagnostic. Le taux de RC et la SSP étaient significativement diminués chez les patients avec une SUVmax > 18 traités par un schéma sans antracyclines, mais pas chez les patients traités par R-CHOP. La SG à 8 ans était diminuée quel que soit le schéma de traitement (65 % vs 89 %, $p = 0.001$) avec un taux plus élevé de transformation (11 % vs 4 %, médiane de survenue à 23 mois ; $p = 0.04$) (157). L'hétérogénéité tumorale pourrait être à l'origine de faux négatifs en termes de documentation histologique de transformation initiale, mais cette étude, même rétrospective, souligne la possibilité d'une biologie tumorale plus agressive chez les patients avec une SUVmax élevée au diagnostic. Son intérêt pronostique nécessite d'être confirmé dans des essais prospectifs.

La TEP participe dans certains cas à la stratification des patients au diagnostic : elle permet d'identifier plus de localisations extra-nodales et d'atteinte splénique (44,45), à l'origine d'un changement de stade chez 18 à 30 % des patients. L'impact thérapeutique est important chez les patients passant d'un stade localisé à un stade III/IV (44,158,159), d'où la recommandation de réaliser un TEP en cas de stade localisé au scanner (5). La récente analyse des TEP de 613 patients au diagnostic par St Pierre *et al.* décrit une association entre la SSE et le nombre d'atteinte extra-nodale, la répartition diffuse de l'atteinte osseuse et la présence d'une atteinte splénique à la TEP, sans association avec la SG en analyse multivariée (45). La présence d'un envahissement médullaire est de longue date décrite comme pronostique (3) et fait partie des critères du FLIPI-2 et du PRIMA-PI. Son évaluation par la TEP reste insuffisamment sensible (53 - 57 %) pour se passer d'une biopsie ostéo-médullaire en cas de négativité du TEP, avec une bonne spécificité (82 - 88 %) (45,160).

2.2.4. Les éléments pronostiques biologiques

2.2.4.1. Données moléculaires

Grâce au développement des techniques de biologie moléculaire (NGS, *gene expression profiling* ou GEP, analyse du génome dans son entier etc.), la présence de certaines anomalies moléculaires a été associée au pronostic des patients atteints de LF avec des résultats parfois contradictoires.

Un nombre élevé d'anomalies génomiques est associé à une diminution du pronostic, comme rapporté par Qu *et al.* en 2019 sur 255 biopsies diagnostiques de patients de l'essai SWOG S0016 (161). Parmi les plus robustes d'entre elles, malgré sa faible fréquence dans le LF (< 5 %), les mutations ou délétions du gène *TP53* sont associées à une diminution de la SSP et de la SG, aussi bien avant l'avènement du Rituximab (162) que depuis la généralisation de son usage (161,163).

Les mutations de type gain de fonction ou les variations du nombre de copies du gène de l'histone méthyltransférase *EZH2*, présentes dans 25 % à 30 % des cas, ont été systématiquement associées à un pronostic favorable (163–165) : 37 % des patients de l'essai PRIMA (parmi 159) présentaient une altération du gène *EZH2* (mutation ou gain, à l'origine du même profil transcriptionnel), facteur associé de manière indépendante à un allongement de la SSP (HR 0.58, 95 % CI 0.36 – 0.93, $p = 0.025$) (164). Cette anomalie a non seulement une valeur pronostique mais bientôt thérapeutique, avec le développement des inhibiteurs d'*EZH2* dont l'efficacité est nettement plus importante chez les patients porteurs d'une mutation de ce gène (134). La protéine FOXP1 (*forkhead box protein P1*), parmi les cibles transcriptionnelles d'*EZH2*, est significativement diminuée en cas de mutations de celui-ci. Sa surexpression évaluée en immunohistochimie dans 2 cohortes de patients traités par R-CHOP était ainsi associée à une SSP plus courte (166).

Plusieurs scores ou modèles de prédiction intégrant des mutations et des données cliniques ont été décrits, avec l'ambition de refléter et synthétiser la complexité tumorale. En 2015, Pastore *et al.* proposent un modèle de risque clinico-biologique appelé m7-FLIPI associant le FLIPI et le PS au statut mutationnel de 7 gènes, impliqués dans l'épigénétique (*EP300*, *CREBBP*, *EZH2* et *ARID1A*), la régulation transcriptionnelle (*FOXO1* et *MEF2B*) ou le BCR (*CARD11*) (Tableau VIII). Établi à partir de 151 biopsies pré-thérapeutiques de LF dans l'essai GLSG2000 (R-CHOP) puis confirmé dans une cohorte de validation traitée par R-CVP, le score identifie un groupe de faible risque (72 % des patients) et un groupe de haut risque (28 %) avec une SSP à 5 ans de 77 % et 38 % respectivement ($p < 0.0001$). Les mutations d'*EP300*, *FOXO1* et *TP53* sont associées à une diminution de la SSP à 5 ans alors que les mutations d'*EZH2* et *ARID1A* sont associées à un allongement de la SSP. Les facteurs du score ayant le plus de poids pronostique restent le FLIPI élevé et le PS > 1. Sous réserve de comparer un score de 2 catégories à un score de 3 catégories, le m7-FLIPI est plus précis que le FLIPI : il reclasse près de 50 % des patients avec un FLIPI élevé dans le groupe de faible risque, suggérant que le FLIPI surclasse certains patients au diagnostic (163). La reproductibilité de ce score dans d'autres études est cependant difficile à établir. Krisiak *et al.* en 2017 dans une cohorte hétérogène de 105 LF ne retrouvent pas de différence de SSP entre les groupes de faible et haut risque selon le m7-FLIPI (167). Dans l'essai PRIMA ($n = 252$), le m7-FLIPI est bien corrélé à la SSP, de manière légèrement plus précise que le FLIPI, mais pas plus que le FLIPI2 ; il est pronostique dans le groupe ayant reçu une maintenance de R, mais pas dans le groupe en observation. Les mutations d'*ARID1A* et *CARD11* ne sont pas pronostiques et celles de *FOXO1* sont même associées à un bon

pronostic, à l'inverse de ce qui est rapporté dans l'étude princeps du m7-FLIPI (168). Enfin, le groupe norvégien du lymphome rapporte l'analyse de 95 LF issus de 2 essais randomisés (R +/- interféron) et il n'y a pas d'association entre m7-FLIPI et temps jusqu'à échec de traitement ou SG (suivi médian de 10.6 ans) (169).

En 2018, Huet *et al.* proposent un autre modèle très prometteur à partir de la cohorte PRIMA. Sur la base d'échantillons congelés de 134 patients randomisés dans l'essai, les auteurs ont d'abord identifié 395 gènes (Affimetrix) dont l'augmentation d'expression était associée à la SSP. L'expression de 95 gènes parmi ceux-ci est vérifiée par une autre technique (NanoString). Vingt-trois gènes, reflétant la biologie du lymphocyte B et de son microenvironnement, dont le coefficient de corrélation est supérieur à 0.75 et l'expression validée par les 2 techniques d'analyse, sont enfin sélectionnés pour construire le modèle prédictif. Celui-ci permet d'identifier 2 groupes, de faible et haut risque, prédictifs de la SSP à 5 ans (73 % vs 26 % respectivement ($p < 0.0001$), indépendamment du FLIPI et de la maintenance de R. Les performances prédictives du modèle ont été confirmées dans 3 cohortes indépendantes (essentiellement traitées par R-CHOP/R-CVP) issues de l'essai PRIMA, de l'hôpital de Barcelone et de l'université d'Iowa/Mayo Clinic (170). Dans l'essai GALLIUM comparant G et R associés à de la chimiothérapie puis en maintenance, cette signature de 23 gènes est bien pronostique chez les patients traités par CHOP/CVP (HR 2.4 [1.19 - 4.85] ; $p = 0.015$), mais pas chez les patients traités par bendamustine, chez qui ceux classés à haut risque ont même une meilleure SSP que les patients de faible risque (HR 0.43 [0.2 - 0.92] ; $p = 0.031$) (171).

Variables	m7-FLIPI (163)		mGEP-23 (170)	
	FLIPI élevé		Augmentation d'expression de 23 gènes : <i>VPREB1, CXCR4, FOXO1, E2F5, PRDM15, FCRL2, AFF3, TAGAP, ORAI2, SEMA4B, KIAA0040, USP44, EML6, TCF4, DCAF12, RASSF6, GADD45A</i> * <i>ABCBI, METRNL, VCL, ALDH2, RGS10, SHISA8</i> §	
	PS > 1			
	Statut mutationnel de 7 gènes : <i>EP300, CREBBP, CARD11, FOXO1*</i> <i>EZH2, ARID1A, MEF2B</i> §			
Groupes de risque	Faible risque	Haut risque	Faible risque	Haut risque
% de patients au diagnostic	72	28	65	35
Survie sans échec ou SSP à 5 ans (%)	77.3	38.3	73	26
SG à 5 ans (%)	90	65.3	ND	ND

Tableau 8. Description des 2 principaux modèles pronostiques intégrant des données moléculaires dans le lymphome folliculaire.

SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; ND : non disponible

* Gènes dont la mutation ou l'augmentation d'expression est associée à un pronostic péjoratif

§ Gènes dont la mutation ou l'augmentation d'expression est associée à un pronostic favorable

Il existe donc une interaction importante de ces modèles prédictifs avec le type de traitement reçu par les patients. Les difficultés de reproductibilité des résultats à travers les différentes cohortes sont les témoins de la grande hétérogénéité et complexité tumorale.

2.2.4.2. Microenvironnement tumoral

Les caractéristiques cliniques et moléculaires du LF apportent une information pronostique précieuse mais les données intrinsèques à la tumeur sont aussi à prendre en considération.

Sur le plan anatomopathologique, la valeur prédictive du grade histologique selon l'OMS et de l'index de prolifération fait depuis longtemps débat. Les grades 1/2 et 3A sont composés de 2 types cellulaires différents (centrocytes et centroblastes) tandis que le grade 3B est composé uniquement de centroblastes avec des caractéristiques génétiques et phénotypiques distinctes, considéré d'emblée comme un lymphome agressif et pris en charge comme un LBDGC (Tableau II). Plusieurs études récentes montrent un pronostic similaire entre les grades 1/2 et 3A (172–175) chez des patients traités par immunochimiothérapie, rendant moins probant l'intérêt d'une telle distinction histologique pour établir le pronostic de ces patients. Parmi 687 patients traités par BR en première ligne, les patients avec un grade 3A avaient une SG à 3 ans inférieure aux grades 1-2 (65 % vs 75 % respectivement, $p = 0.035$) (176). L'impact pronostique de l'index de prolifération, évalué en immunohistochimie par le marquage du Ki67, est également peu clair : certaines études suggèrent l'absence d'association entre pronostic et niveau du Ki67 (174,177), d'autres décrivent un meilleur pronostic en cas de Ki67 élevé, avec l'argumentaire qu'une prolifération plus élevée augmenterait la chimiosensibilité de la tumeur (175).

Le microenvironnement tumoral joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du LF et probablement dans son pronostic, bien que ce domaine soit encore cantonné à la recherche. En 2004, sur la base de l'analyse en GEP de 191 biopsies pré-thérapeutiques de LF, Dave *et al.* identifient 2 profils d'expression génique liés au microenvironnement : IR1 (*immune response 1*) en lien avec une infiltration lymphocytaire T prédominante et IR2 associée à une réponse macrophagique et dendritique, cette dernière étant associée à un moins bon pronostic chez des patients n'ayant pas reçu de R (178). D'autres études ont confirmé la valeur pronostique de ces 2 signatures évaluées par PCR et immunohistochimie chez des patients ne recevant pas d'anticorps anti-CD20 (179). Cependant, les données chez les patients traités par R contredisent les observations de Dave *et al.* en mettant en évidence un pronostic favorable chez ces malades en cas d'infiltration macrophagique évaluée par l'expression du CD68 (180,181). Ces 2 signatures moléculaires ne sont pas pronostiques dans l'analyse des données de l'essai PRIMA (170).

D'autres études suggèrent un impact pronostique favorable et un risque moindre de transformation en cas d'infiltration par des LT régulateurs FOXP3+, d'autant plus que leur distribution au sein de la tumeur est de type folliculaire ou intra-folliculaire plutôt que diffuse (182,183). D'autres encore décrivent un lien entre quantité de cellules NK (natural killer) circulantes et SSP/SG chez les patients de l'essai GALLIUM (184). Le niveau d'expression élevé de TNFRSF14 (dont le ligand est BTLA, impliqué dans l'activation des LT folliculaires helpers) en GEP et en immunohistochimie

semble associé à un mauvais pronostic, indépendamment du FLIPI (185). L'infiltration tumorale par des macrophages CD163+ (186) ou des LT CD4+, un marquage élevé de PD-L1 (187,188), un faible taux de vitamine D (189), un taux élevé d'IL2-R (190) sont autant d'autres marqueurs évalués pour leur association au pronostic dans le LF. Toutes ces données en lien avec le microenvironnement tumoral, nombreuses, complexes et en constante évolution selon l'arrivée de nouvelles thérapeutiques et techniques d'analyse, nécessitent de nouvelles évaluations de validation.

2.2.4.3. ADN tumoral circulant

La quantification de l'ADN tumoral libre circulant (ctDNA), grâce aux techniques de PCR digitale ou de NGS, repose sur la détection dans le sang périphérique de la t(14 ; 18) (réarrangement *BCL2-IGH*) ou du réarrangement clonal du locus V(D)J. Elle se veut le reflet de la masse tumorale et de son hétérogénéité car le ctDNA provient a priori de tous les sites envahis (ganglionnaires et extra-nodaux). Dans l'essai PRIMA (n = 29), la présence d'un taux élevé de ctDNA (i.e. supérieur au taux médian de ctDNA pour chaque échantillon) est associée à une diminution de la SSP médiane (15.3 mois vs non atteinte en cas de taux bas de ctDNA ; p = 0.004) (33), notion rapportée également par d'autres auteurs (191–193). La notion de « masse moléculaire » au diagnostic, mesurée en qPCR (*BCL2-IGH*) sur des prélèvements médullaires chez 105 patients de l'essai FOLL05, avec un seuil établi à 1.10^4 , est également associée à la qualité de la réponse thérapeutique et la SSP (80 % vs 59 % avec une faible ou forte masse moléculaire respectivement ; p = 0.015) (191).

Dans une étude portant sur 133 patients avec un suivi médian de 48 mois, Delfau-Larue *et al.* associent le calcul du TMTV à la quantification du ctDNA et/ou des cellules tumorales circulantes pour une évaluation pronostique de la masse tumorale. Il existe une corrélation significative entre TMTV et marqueurs tumoraux circulants ; la SSP à 4 ans est plus courte pour les patients avec un TMTV > 510 cm³ (p = 0.0004) et pour ceux ayant une quantité d'ADN libre circulant > 2550 équivalents génome/ml (p = 0.04) ; la combinaison de ces deux facteurs élevés identifie un groupe à haut risque avec une SSP à 4 ans de 65 % vs 94 % chez les patients sans aucun de ces facteurs (193).

2.3. En post-thérapeutique

2.3.1. Évaluation conventionnelle de la réponse thérapeutique

Parmi les données prédictives évaluables après la première ligne thérapeutique, la qualité de la réponse évaluée par TDM, à savoir l'obtention d'une RC, est classiquement la première d'entre elles. Dans l'étude de Bachy *et al.* en 2010, les patients traités avant l'ère du Rituximab obtenant une RC avaient une meilleure SG (45 %) que les patients ayant obtenue une RP (39 %) (HR 0.53 ; 95 % CI

0.38 - 0.73 ; $p < 0.001$). La même observation, quoique non significative, était observée parmi les patients traités par R-CHVP-IFN dans l'essai FL2000, l'obtention d'une RC tendant à être associée à une meilleur SG (HR 0.40 ; 95 % CI 0.16 - 1.00 ; $p = 0.051$) (153). Une méta-analyse incluant 20 essais randomisés (publiés entre 1978 et 2005) portant sur 5128 patients porteurs de lymphomes indolents retrouve une forte corrélation entre l'obtention d'une RC et le ratio SSE/SSP à 3 ans ($p = 0.0007$) mais pas entre RC et SSP, SSE (individuellement) et SG à 3 ans (194).

2.3.2. Évaluation de la réponse métabolique

Si les données métaboliques au diagnostic (TMTV, SUV max et staging) impactent le pronostic des patients, l'évaluation de la réponse thérapeutique après la première ligne grâce au TEP est également prédictive des SG et SSP. L'analyse groupée de 246 TEP des 3 essais prospectifs randomisés PRIMA, PET-FOLL et FOLL05 (44,195,196) a confirmé le caractère pronostique de la réponse métabolique. 17 % des patients avaient une TEP positive en post-induction (TEP+, Deauville 4 ou 5) et 83 % une TEP négative (TEP-, Deauville 1, 2 ou 3). Avec un suivi médian de 54.8 mois, la SSP médiane des patients TEP+ était de seulement 17 mois et leur SSP à 4 ans était de 23.2 % vs 63.4 % chez les patients TEP- ($p < 0.0001$). La SG à 4 ans restait très bonne, mais significativement diminuée chez les patients TEP+ par rapport aux patients TEP- (87 % vs 97 % respectivement, $p < 0.0001$) (197). L'analyse secondaire des données de TEP post-induction dans l'essai GALLIUM, mise à jour récemment dans une analyse de long terme (suivi médian de 76.5 mois) (198), confirme la haute valeur pronostique de la RC métabolique, aussi bien sur la SSP et la SG. La combinaison du TMTV ($> 510 \text{ cm}^3$) au diagnostic et de la TEP post-induction positive est d'autant plus discriminante avec une SSP à 5 ans de 67 % en l'absence de ces facteurs de risque vs 33 % et 23 % en présence d'un ou 2 facteurs respectivement ($p < 0.0001$) (199). Si la réponse métabolique est classiquement évaluée grâce à l'échelle semi-quantitative de Deauville (200), une autre méthode d'évaluation, non validée dans le LF, est le calcul du changement relatif de SUV entre la TEP au diagnostic et intermédiaire ou post-thérapeutique, appelé ΔSUV . La valeur pronostique de celle-ci a été évaluée dans 2 études rétrospectives avec des résultats contradictoires : Tatsumi *et al.* ne retrouvent pas d'association entre la ΔSUV en fin de traitement et la SSP en analyse multivariée (201), tandis que Zhou *et al.* retrouvent une association significative entre la SSP et la ΔSUV en fin de traitement, mais pas avec la ΔSUV évaluée sur une TEP intermédiaire après 2 à 4 cycles de chimiothérapie (156).

2.3.3. La maladie résiduelle

La maladie résiduelle minimale (MRD) est un biomarqueur reposant sur le suivi du réarrangement *BCL2-IGH* dans le sang ou dans la moelle en cours de traitement et en post-thérapeutique. Elle a fait la preuve d'une valeur pronostique dans de nombreux essais et schémas

thérapeutiques : parmi les 220 patients évaluable en MRD (médullaire) dans l'essai FOLL05 (RCHOP vs R-CVP vs R-FM), la SSP était significativement allongée en cas de MRD négative à 12 mois (66 % vs 41 % en cas de MRD+, $p = 0.015$) et à 24 mois (84 % vs 50 %, $p = 0.014$), d'autant plus lorsque les patients obtenaient une RC ou RP post-induction (191,202). La même association est retrouvée avec d'autres schémas d'immunochimiothérapies (203,204), notamment dans l'essai GALLIUM, avec la particularité d'avoir un point de MRD en milieu d'induction : l'obtention d'une MRD négative était plus élevée dans le bras G (92 % vs 85 % dans le bras R, $p = 0.0041$) et survenait précocement en milieu d'induction pour 94 % et 83 % des patients des bras G et R respectivement. Elle était associée à une SSP plus longue chez les patients en RC et RP en fin de d'induction (HR 0.35, 95 % CI 0.22-0.56, $p < 0.0001$) (205,206). Dans l'essai RELEVANCE, la MRD était évaluée dans le sang périphérique et dans la moelle en post-induction (semaine 24) et la réponse moléculaire complète était associée à une amélioration de la SSP à 3 ans (84 % vs 55 % lorsque la MRD était détectable, $p = 0.015$). Elle était plus fréquente dans le bras R2 (90 % vs 77 % dans le bras R-CHOP, $p = 0.022$).

La valeur prédictive de la MRD semble plus discutable avec un traitement à base de bendamustine : si Zohren *et al.* décrivaient une même association entre MRD et SSP avec R-CHOP et BR en première ligne (192), Galimberti *et al.* ne retrouvent pas d'association significative chez 48 patients traités pas BR : 93 % de ceux-ci étaient en MRD négative en fin de traitement, suggérant une telle efficacité de la bendamustine à éradiquer la MRD qu'elle permettrait de surpasser l'impact pronostique de celle-ci (207). L'obtention d'une MRD négative en fin de traitement après la bendamustine plus ou moins associée à l'obinutuzumab chez les patients en rechute ou réfractaire dans l'essai GADOLIN est quant à elle pronostique de la SSP (HR 0.33, $p < 0.0001$) et de la SG (HR 0.39, $p = 0.008$) (208).

Si l'intérêt pronostique de la MRD est globalement bien ancré, celle-ci ne permet pas d'adaptation thérapeutique spécifique et n'est pas recommandée en routine (5). L'essai multicentrique randomisé FOLL12, incluant 790 patients, pose la question d'une stratégie thérapeutique basée sur la réponse métabolique et moléculaire en post-induction, mais les résultats préliminaires sont décevants avec une SSP inférieure dans le bras « adapté à la réponse » par rapport au bras standard (209).

2.3.4. Temps jusqu'à la progression

2.3.4.1. Le concept de POD24

Au-delà de l'obtention d'une RC, la maintenance de cette RC dans le temps est un facteur prédictif fort récemment décrit. Shi *et al.* présentent en 2016 les résultats d'une méta-analyse regroupant les données de 13 essais randomisés de première ligne et incluant 3837 patients chez qui la persistance de la RC à 30 mois (ou CR30) est prédictive de la SSP (OR 11.8, 95 % CI 10.0 - 13.7)

(210). Les auteurs proposent la CR30 comme marqueur de substitution de la SSP pour de futurs essais cliniques. Une étude rétrospective du groupe espagnol GELTAMO (n = 263) retrouve une SG à 10 ans diminuée chez les patients non-CR30 par rapport aux patients toujours en RC à 30 mois (53 % vs 87 %, $p < 0.001$). L'espérance de vie des patients CR30 est la même que la population générale espagnole matchée sur l'âge et le sexe. Ces données sont donc confirmées sur une cohorte rétrospective indépendante et renforce l'intérêt prédictif de la CR30, même si ce facteur nécessite de futures validations dans des études prospectives (211).

La durée de la réponse, et plus précisément le temps jusqu'à la progression est devenu un marqueur pronostique de premier plan. Le concept de POD24 (*Progression of disease within 24 months*) a ainsi pris une place prépondérante parmi les outils à disposition pour décrire l'évolution des patients.

Il a ainsi été constaté dans les essais randomisés l'existence systématique de rechutes survenant dans les 2 ans suivant la première ligne thérapeutique (81,83,87,212). Ceci suggère un groupe de patients avec un profil de risque et une biologie tumorale différents. L'association de la POD24 avec la SG a été établie de manière rétrospective sur 588 patients traités par RCHOP en première ligne dans le cadre de l'étude observationnelle multicentrique américaine *National LymphomaCare Study*, menée entre 2004 et 2007. Les patients avec une progression, transformation ou période d'observation avant le début du traitement étaient exclus. Dans sa définition initiale, il s'agit de la survenue de la progression (évaluée cliniquement et/ou radiologiquement) ou du décès pour progression dans les 2 ans suivant le diagnostic de la maladie, divisant les patients en 2 groupes distincts : ceux avec une progression dans les 2 ans (POD24+) et ceux pour lesquels ces événements surviennent plus tardivement (no-POD24). Les patients perdus de vue ou décédés d'autres causes que la progression dans les 2 ans étaient exclus de l'analyse. La SG est estimée à partir du moment de la progression pour les patients POD24+ et à partir de 2 ans pour les patients no-POD24. Dans l'étude princeps de Casulo *et al.* en 2015, 19 % des patients ont expérimenté une POD24 et présentaient une SG à 5 ans de 50 %, nettement inférieure aux patients no-POD24 (90 %). Cela reste vrai après ajustement sur le FLIPI, chez les patients traités par R-CVP et R-Fludarabine, et dans une cohorte indépendante de validation de 147 patients émanant de la Mayo Clinic (9).

D'autres études ont ensuite décrit la même capacité pronostique robuste de la POD24 chez des patients traités par immunochimiothérapie (Tableau IX). Le plus gros effectif de patients correspond aux résultats de l'analyse de l'étude FLASH (*Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis*) avec 5453 patients issus de 13 essais cliniques randomisés de l'ère pré- et post-Rituximab. Cette étude confirme l'association de la POD24 à une diminution de la SG (HR 5.24 (4.63 – 5.9), $p < 0.01$) (213). Jurinovic *et al.* en 2016 utilisent les données cliniques de 2 cohortes indépendantes de patients (*German Low-Grade Lymphoma Study*, GLSG et *British Columbia Cancer Agency*, BCCA) traités par R-Chimiothérapie suivie d'une maintenance et décrivent une POD24 chez 15 % et 18 % des patients (GLSG et BCCA respectivement), chez qui la SG à 5 ans est de 41 % et 26 % vs 91 % et 86 % chez

les patients no-POD24 respectivement ($p < 0.001$) (10). Dans cette étude, la définition de la POD24 était légèrement modifiée : la progression précoce était définie à 2 ans suivant le début du traitement de première ligne, plutôt que le diagnostic. Plusieurs études basées sur des essais cliniques ont défini la POD24 à partir de l'entrée dans l'étude ou la randomisation (11,12,214,215), excluant éventuellement une période d'observation préalable à la première ligne.

Une analyse exploratoire de l'essai GALLIUM décrit un risque augmenté de mortalité chez les patients POD24+, avec un HR à 25.5 (95 % CI 16.2 – 40.3), le risque étant proportionnel à la précocité de la progression (11). La proportion de patients POD24+ était diminuée dans le groupe G-Chimio (9.5 %) par rapport au groupe R-Chimio (16.5 %), avec une réduction du risque de survenue de POD24 avec le G de 46 % (95 % CI 25.0 - 61.1 % ; $p = 0.0003$). Comme Winter *et al.* (176), Freeman *et al.* en 2019 décrivent 13 % de POD24 dans une cohorte de patients traités par BR en première ligne avec 38 % de SG à 2 ans et un risque élevé de transformation (76 %) (214).

En 2016, Maurer *et al.* utilisent un délai plus court (1 an) et une définition différente : c'est la SSE (rechute, progression, re-traitement et décès de toute cause confondue) à 12 (EFS12) et à 24 mois (EFS24) qui est évaluée dans une étude prospective observationnelle (MER pour *Molecular epidemiology resource*, $n = 920$) et une cohorte de validation lyonnaise ($n = 412$). Les prises en charges étaient principalement de l'A/S (33 % et 20 % respectivement), du R en monothérapie (12 % et 10 %) et de l'immunochimiothérapie à base d'anthracyclines (38 % et 59 %). La SG était comparée à celle de la population générale appariée sur l'âge et le sexe en utilisant des ratios de mortalité standardisés (SMR). L'EFS12 était associée à un excès de mortalité dans les 2 cohortes (MER SMR = 3.72, 95 % CI 2.78 – 4.88, $p < 0.0001$; Lyon SMR = 8.74, 95 % CI 5.41 – 13.36, $p < 0.0001$) et dans tous les sous-groupes de traitement, de manière plus marquée chez les patients de plus de 60 ans et chez ceux traités par immunochimiothérapie. Les patients sans EFS12 avaient quant à eux un excellent pronostic, sans excès de mortalité par rapport à la population générale de même âge et même sexe (13).

L'impact pronostique de la POD24 chez les patients de forte masse tumorale traités par des schémas *chemo-free* a également été décrit. L'analyse des patients de 2 essais randomisés du groupe nordique du lymphome (Rituximab +/- interféron, $n = 269$) montrent une diminution de la SG à 10 ans chez les patient POD24 (59 % vs 91 % chez les patients no-POD24 ; $p = 0.001$) (215). Lansigan *et al.* en 2019 rapportent l'analyse rétrospective poolée de 3 essais randomisés de première ligne à base de R-galiximab (Anti-CD80, CALGB 50402), R-Epratuzumab (Anti-CD22, CALGB 50701) et R-lenalidomide (CALGB 50803). 28 % des patients sont POD24+ avec une SG à 5 ans de 74 % vs 90 % chez les no-POD24 ($p = 0.007$) (12). Enfin, Moccia *et al.* décrivent récemment 27 % de POD24 parmi 318 patients de 3 essais randomisés (R en monothérapie ou R2) avec une SG à 10 ans chez les patients POD24+ de 69 % vs 77 % chez les no-POD24 ($p < 0.0001$) (216).

Il est intéressant de noter que chez les patients dont l'évaluation de la progression est clinique, la POD24 est bien prédictive de la SG, ce qui n'est pas le cas chez les patients dont la progression est constatée fortuitement sur une imagerie (TDM ou PET) (217).

Etude princeps	Références	Schémas thérapeutiques (1er ligne)	Suivi médian	Effectifs de patients (%)		SG (%)		p ou HR (95% IC)
				POD24+	no-POD24	à 5 ans		
Etudes de validation	Casulo <i>et al.</i> , J Clin Oncol 2015 (9)	R-CHOP	7 ans	588	19%	50	HR 6.44 (4.33 - 9.58)	
	Casulo <i>et al.</i> , Blood 2017 (FLASH) (213)	13 essais cliniques	ND	5453	29%	HR 5.24 (4.63 - 5.9)	< 0.01	
	Jurinovic <i>et al.</i> , Blood 2016 (10)	GLSG	R-CHOP-IFN + IFN en m.	7.7 ans	151	15%	41	< 0.001
		BCCA°	R-CVP + R en m.	6.7 ans	107	18%	26	< 0.001
	ICT	Maurer <i>et al.</i> , Am J Hematol. 2016 (13)	MER°	6 ans	920	échec EFS12	SMR 3.72 (2.78 - 4.88)	< 0.0001
			Lyon°	5.3 ans	412	succès EFS12	SMR 0.73 (0.56 - 0.94)	< 0.0001
		Seymour <i>et al.</i> , Haematologica 2019 (GALLIUM) (11)	Gvs R - CHOP/CVP/B +/- Gou R en m.	3.4 ans	1071	12.9 %	82.4	HR 12.2 (5.6 - 26.5)
			BR + R en m.°	3.1 ans	296	13%	38	ND
	Chemofree	Lockner <i>et al.</i> , J Clin Oncol. 2018 (215)	R +/- IFN	10.6 ans	269	42%	59	< 0.001
		Lansigan <i>et al.</i> , Cancer Med. 2019 (12)	R-galiximab / R-epratuzumab / R2	5.4 ans	174	28%	74	0.007
R monothérapie / R2			7 ans	318	27%	59	< 0.0001	
Mocchia <i>et al.</i> , BH 2020 (SAKK) (216)						77		

Tableau 9. Etudes évaluant l'impact pronostique de la POD24

° basé sur des cohortes de patients hors essais cliniques
 ICT : Immunochimiothérapie ; SG : survie globale ; ND : non disponible ; GLSG : German lymphoma study group ; BCCA : British Columbia Cancer Agency ; MER : Molecular epidemiology resource ; m. : maintenance

2.3.4.2. Prédire la POD24 au diagnostic

Un autre enjeu actuellement est l'identification des patients qui expérimentent une POD24 dès le diagnostic de leur maladie. La reproductibilité à travers les publications de la survenue d'une POD24 chez environ 20 % des patients suggère une entité tumorale distincte sur le plan biologique, microenvironnementale ou clinique. Définir les contours de cette entité et identifier les facteurs prédictifs de la POD24 au diagnostic permettraient à terme d'adapter la prise en charge initiale de ces patients.

L'étude FLASH (n = 5453) retrouve une association entre un risque augmenté de POD24 et le fait d'être de sexe masculin (OR = 1.35 [1.19 - 1.52] ; p < 0.01), d'avoir un PS \geq 2 (OR = 1.85 [1.47 - 2.38] ; p < 0.01), un score FLIPI élevé (OR = 2.94 [2.38 - 3.57] ; p < 0.01) et une β 2m \geq 3 mg/l (OR = 1.47 [1.25 - 1.75] ; p < 0.01). Les scores clinico-biologiques décrits ci-dessus ne sont qu'imparfaits pour prédire la POD24 au diagnostic. La sensibilité (probabilité que le score soit positif, i.e. de haut risque, chez les patients qui seront POD24+) et la spécificité (probabilité que le score soit négatif, i.e. de risque bas ou intermédiaire, chez les patients no-POD24) ont été évaluées pour la plupart d'entre eux (Tableau X). Huet *et al.* en 2017 ont étudié les performances statistiques de ces scores pour prédire la POD24 parmi 252 patients de l'essai PRIMA : les scores FLIPI, FLIPI-2 et m7-FLIPI ont des sensibilités médiocres de 60 %, 53 % et 46 % et des spécificités de 62 %, 76 % et 77 % respectivement (168). Le PRIMA-PI présente quant à lui une sensibilité de 52 % et une spécificité de 70 % (38). Le modèle de risque basé sur 23 gènes (mGEP-23) prédit la POD24 avec une faible sensibilité (43 %), mais une meilleure spécificité (79 %) (170). Jurinovic *et al.* développent spécifiquement un score associant données moléculaires et cliniques, simplifié par rapport au m7-FLIPI : c'est le POD24-PI (POD24-*prognostic index*), dont les variables sont la présence d'un FLIPI élevé et de mutations non silencieuses d'*EP300*, *FOXO1* et *EZH2*. Ce score est effectivement plus sensible que le m7-FLIPI pour prédire la POD24 (78-61 % vs 43-61 %) au détriment d'une diminution de la spécificité (67-73 % vs 79-86 %), soit près de 30 % des patients no-POD24 malgré tout classés à haut risque au diagnostic (10).

Sur le plan moléculaire, les patients qui expérimentent une POD24+ semblent effectivement présenter un profil spécifique : la quantité d'hypermutation somatique n'était pas associée à la progression précoce (dans les 2.5 ans) dans l'étude de Kridel *et al.*, mais il existe chez ces patients un enrichissement de mutations parmi 10 gènes : *KMT2C*, *TP53*, *BTG1*, *MK167*, *XBPI*, *SOCS1*, *IKZF3*, *BEM*, *FAS* et *MYD88*. Aucun de ceux-ci ne fait partie de ceux utilisés dans le m7-FLIPI, qui dans cette étude avait une relativement bonne spécificité (88 %) au détriment de la sensibilité (36 %) (218). Une analyse moléculaire de prélèvements de patients de l'essai SWOG retrouvait une augmentation de la quantité d'anomalies chromosomiques, de gains 2p, de délétions 9p et 15q chez les patients POD24+ (161).

Enfin, la TEP au diagnostic pourrait également illustrer des caractéristiques spécifiques des patients futurs POD24+, avec un TMTV > 510 cm³ chez 56.4 % vs 22 % des patients POD24+ (n = 39) et no-POD24 (n = 142) respectivement (p < 0.001) (154). La TEP et la présence ou quantification du ctDNA nécessitent d'être plus amplement évaluées dans le cadre de la prédiction de la POD24.

	FLIPI		FLIPI-2	PRIMA-PI	mGEP-23	m7-FLIPI		POD24-PI	
Références	Huet <i>et al.</i> , Hematol Oncol 2017 (168)	Jurinovic <i>et al.</i> , Blood 2016 (10)	Huet <i>et al.</i> , Hematol Oncol 2017 (168)	Bachy <i>et al.</i> , Blood 2018 (38)	Huet <i>et al.</i> , Lancet 2018 (170)	Jurinovic <i>et al.</i> , Blood 2016 (10)	Huet <i>et al.</i> , Hematol Oncol 2017 (168)	Jurinovic <i>et al.</i> , Blood 2016 (10)	Huet <i>et al.</i> , Hematol Oncol 2017 (168)
Sensibilité (%)	60	70-78	53	52	43	43-61	46	61-78	54
Spécificité (%)	62	56-58	76	70	79	79-86	77	67-73	72

Tableau 10. Sensibilités et spécificités des différents scores pronostiques prédictifs de la POD24.

2.3.5. Problématique de travail

La POD24 apparaît donc comme un outil robuste permettant l'identification d'une population à risque d'une SG inférieure, a priori pour différents types de traitements de première ligne.

Si la SG reste le marqueur standard pour juger de l'efficacité des traitements, la SSP est souvent utilisée comme critère de jugement dans les essais cliniques, mais son usage nécessite aussi de très longues durées de suivie. L'histoire naturelle extrêmement prolongée du LF fait de la SG et de la SSP des informations longues à obtenir et il est de plus en plus difficile et coûteux de concevoir des essais cliniques dont l'objectif principal est l'amélioration de la SG/SSP. La POD24 est un critère simple et précoce d'évaluation d'où un intérêt grandissant dans la communauté médicale comme potentiels outil de décision thérapeutique et marqueur de substitution à ceux traditionnellement utilisés.

Si la valeur prédictive de la POD24 a été largement établie chez des patients de forte masse tumorale essentiellement traités par immunochimiothérapie (Tableau IX), ceux-ci étaient en grande majorité traités dans des essais cliniques, impliquant d'importants biais de sélection. Les données de POD24 en vie réelle sur des effectifs importants de patients sont le reflet du quotidien et de l'hétérogénéité de prise en charge des centres d'hématologie. Ces données sont limitées, en particulier à des cohortes américaines (13,217,219) dans lesquelles les habitudes de prises en charges diffèrent de celles pratiquées en Europe. Ces analyses sont pourtant importantes à la confirmation de la valeur pronostique de tel marqueur en vie réelle, permettant également la description des schémas de traitement et du devenir des patients à long terme. Nous exposons ici les résultats d'analyse rétrospective de l'impact pronostique de la POD24 chez 317 patients pris en charge au CHU de Nantes pour un LF de grade 1, 2 ou 3A au diagnostic et enregistrés dans notre base de données LhenaBase

depuis 2007. Nous décrivons également les séquences thérapeutiques et le devenir des patients après chaque ligne de traitement, données rares, soulignant l'intérêt de cohortes rétrospectives de vie réelle avec de longs suivis. Ce travail a fait l'objet d'un article publié en avril 2020 dans *Annals of Hematology*.

3. La POD24 comme facteur prédictif péjoratif pour les patients atteints de lymphome folliculaire : étude rétrospective de 317 patients

3.1. Article publié

Annals of Hematology (2020) 99:1595–1604
<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04025-2>

ORIGINAL ARTICLE



Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life

Clara Sortais¹ · Anne Lok¹ · Benoit Tessoulin^{1,2} · Thomas Gastinne¹ · Béatrice Mahé¹ · Viviane Dubruille¹ · Nicolas Blin¹ · Cyrille Touzeau^{1,2} · Anne Moreau³ · Céline Bossard³ · Pierre Peterlin¹ · Alice Garnier¹ · Thierry Guillaume¹ · Amandine Le Bourgeois¹ · Patrice Chevallier^{1,2} · Philippe Moreau^{1,2} · Christophe Leux⁴ · Steven Le Gouill^{1,2}

Received: 26 November 2019 / Accepted: 4 April 2020 / Published online: 16 May 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Follicular lymphoma (FL) is an indolent non-Hodgkin's lymphoma with heterogeneous outcomes. Progression or relapse of FL within 2 years (so-called POD24) after diagnosis is associated with a poor outcome for patients treated with R-CHOP (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) in clinical trials. POD24 needs further validation before it can be used as a relevant endpoint to assess treatment efficacy. In the present retrospective monocentric study, we investigated the predictive value of POD24 in a cohort of grade 1, 2, or 3a FL patients treated in our institution (Nantes Medical University, France) and registered in our local database. We investigated the nature of treatment lines, patients' outcomes, and the prognostic value of POD24. Between 2007 and 2016, 317 patients were included. After first-line therapy, 60 patients relapsed within 2 years (POD24-pos cohort), and 254 patients did not relapse within 2 years (POD24-neg cohort). Thirty-three patients died, and 34 patients had an aggressive transformation. The median follow-up is 59.9 months (1.6–395.5). The median PFS is 59.9 months. Overall survival (OS) at 1 year, 3 years, and 5 years is 98.4% [97.0–99.8], 95.1% [92.6–97.6], and 92.5% [89.3–95.9], respectively. The 5-year OS was statistically lower for POD24-pos patients (82% [71.9–93.5]) than for POD24-neg patients (93.3% [88.98–97.8]) ($p = 10^{-5}$). In multivariate analyses, transformation was predictive of OS, and PS (≥ 1) was predictive of POD24. POD24 is predictive of a worse OS and may be recommended as a relevant endpoint in clinical trials and in real life in particular for patients with advanced disease.

Keywords Follicular lymphoma · POD24 · Overall survival

Introduction

Follicular lymphoma (FL) is a mature B cell malignancy and is the second most frequent form of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in Western countries [1]. Follicular lymphoma is usually a slowly proliferating disease. Various treatments can be used frontline depending on tumor burden and prognostic

factors at diagnosis, varying from a “watch and wait” strategy for patients with a low tumor burden to the use of an immunopolychemotherapy regimen followed by anti-CD20 antibody maintenance treatment for advanced disease. The disease commonly responds to initial treatment, but patients typically experience repeated relapses. Moreover, the duration of response decreases with each successive salvage therapy [2]. Owing to therapeutic advances during the past decades, the median overall survival (OS) for patients with FL currently is around 15 years, but survival remains heterogeneous from one patient to another. Because the response to initial therapy and OS are generally long, the evaluation of new frontline therapies has become challenging. Indeed, new endpoints other than progression free survival (PFS) and OS are needed to investigate the efficacy of new treatment entities in clinical trials. In 2015, Casulo et al. showed that progression of disease (POD) within 24 months (so-called POD24) after

✉ Steven Le Gouill
Steven.legouill@chu-nantes.fr

¹ Service d'hématologie clinique, CHU de Nantes, Nantes, France

² CRCINA, INSERM UMR 1232, Université de Nantes NeXT, Nantes, France

³ Service d'anatomopathologie, CHU de Nantes, Nantes, France

⁴ Service d'information médicale, CHU de Nantes, Nantes, France

diagnosis for FL patients treated with R-CHOP was associated with poor outcomes [3], suggesting that POD24 could be used as an endpoint in clinical trials and for medical decision-making in real life. In the present retrospective monocentric study, we investigated POD24 as a predictive value for all FL patients treated at our institution (Nantes University Hospital, France) regardless of the nature of the frontline treatment.

Method

Patient selection

All patients with histologically confirmed grade 1, 2, or 3a FL, over the age of 18 years, registered from 2007 to 2016 in our local database (so-called LhenaBase, started in 2007) and who were diagnosed and/or treated in Nantes University Hospital were eligible for the present study. LhenaBase is a database approved for medical research by the French governmental agency CNIL (National Committee for transparency in computerized databases, or Comité national de l'informatique et des libertés). According to French legislation (articles L. 1121-1 paragraph 1 and R1121-2, Public Health Code), this observational retrospective registry-based study requires neither informed consent nor ethics committee approval. All transplanted patients gave informed consent and were registered in the EBMT Registry Database.

The following data were collected: disease type, patient characteristics at diagnosis, date of administration and nature of treatments, and response to treatment lines. All data were assessed through clinical examination, standard biological parameters, computed tomography (CT) scan and, when available, bone marrow aspiration/biopsy and positron emission tomography (PET) scan. The outcomes were updated in February 2018.

No external pathology review was performed for the purpose of the present study. However, all diagnoses were confirmed by our local pathologist (AM and CB are members of the national LYSA pathologist group and the French Lymphopath network of the French National Cancer Institute-INCa) according to the WHO classification [4]. Patients presenting with grade 3B or initially transformed FL were not included in the study.

Complete remission (CR) was defined as the disappearance of all clinical, biological, and radiological disorders related to lymphoma. Uncertain complete remission (uCR) was defined as a > 75% decrease of tumor burden with only one tumor mass > 1.5 cm. Partial remission (PR) was defined as a > 50% decrease of tumor burden. Progressive disease (PD) was defined as a > 50% increase in tumor mass. The remaining cases were classified as stable disease (SD) [5].

Statistical methods

We first analyzed the whole cohort of patients to determine OS (time from diagnosis to death of any cause) and PFS (time from diagnosis to the first event defined as relapse, progression, or death from any cause, whichever occurred first). The Kaplan-Meier method was used to generate the survival curves with differences assessed by a log-rank test.

Secondly, POD24-pos group was defined as the group of patients for whom disease progression or death from POD occurred within 24 months after diagnosis, consistent with the definition used by Casulo et al. To evaluate the association between time of POD and OS, OS was calculated from risk-defining events, i.e., survival from time of progression for POD24-pos patients and from 24 months after diagnosis for POD24-neg patients, as done by Casulo et al. [3]. Cox regression models were used to perform multivariate analyses. All *p* values were two-sided, and the 0.05 level was considered statistically significant. Data was computed using R software (R Development Core Team (2017), R: A language and environment for statistical computing, and R Foundation for statistical computing, Vienna, Austria (URL: <http://www.R-project.org/>).

Results

Patient characteristics, treatment lines, and response to therapy

Three hundred and seventeen patients with confirmed FL were included. Patient characteristics at baseline are shown in Table 1. The median age was 60.3 years, with a majority of male patients (57.7%) and those with a low FLIPI score (39.4%). The FLIPI2 score was available for 111 patients (35%), among whom 63 patients (19.9%) were in the high-risk group.

At first line (Fig. 1), 24 patients did not receive any treatment (watch and wait, WW); 259 patients were treated with rituximab (R)-containing therapy, including 97 cases who received R alone; 121 received an anthracycline-containing regimen (mainly R-CHOP or low dose R-CHOP [rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone]); and 5 patients received a bendamustine-containing regimen (bendamustine is not registered nor reimbursed for frontline FL patients in France; these patients received bendamustine because of comorbidities that prevented the use of an anthracycline-based regimen). Furthermore, another immune- or immune-chemotherapy regimen was used in 36 cases (R-COP (*n* = 14), R2 (rituximab lenalidomide, *n* = 9), R and radiotherapy (*n* = 10), and other (*n* = 3)). Other therapies (*n* = 34) included radiotherapy alone in 9 cases, anthracycline-based regimens without R in 15 cases, 3 cases of obinutuzumab-lenalidomide, and 7 other regimens. Thirty-

Table 1 Patient baseline characteristics

Characteristics	No. (%)			p values
	Total (n = 317)	No-POD24 (n = 254)	POD24 (n = 60)	
Age, y (range)				0.416
Median	60.33	60.25	61.13	
Range	30.73–89.25	30.73–89.25	34.17–85.21	
Gender, n (%)				0.75851
Male	183 (57.7)	146 (57.5)	36 (60)	
Female	134 (42.3)	110 (43.3)	24 (40)	
ECOG-PS, n (%) [*]				0.00013
0	247 (77.9)	208 (81.9)	38 (63.3)	
≥ 1	63 (19.9)	41 (16.1)	22 (36.6)	
Ann Arbor stage, n (%) [§]				0.41551
I or II	78 (24.6)	60 (23.6)	17 (28.3)	
III or IV	237 (76.8)	194 (76.4)	43 (71.6)	
Bone marrow involvement				0.56482
Yes	81 (25.6)	61 (24)	20 (33.3)	
No	34 (10.7)	23 (9)	10 (16.6)	
Missing	202 (63.7)	172 (67)	30 (50)	
Size of largest node (mm)				0.78
Mean	61.73	62.28	60.44	
Median	41	43	39	
Range	5–650	10–650	5–300	
Beta-2 microglobulin, n (%)				0.1775
≤ 2.5	158 (49.8)	129 (50.8)	28 (46.7)	
> 2.5	88 (27.8)	65 (25.6)	21 (35)	
Missing	71 (22.4)	60 (23.6)	11 (18.3)	
LDH, n (%)				0.562
> N	62 (19.6)	52 (20.5)	10 (16.7)	
N	243 (76.7)	191 (75.2)	49 (81.7)	
Missing	12 (3.8)	11 (4.3)	1 (1.6)	
FLIPI score, n (%) [¶]				0.89649
Low	125 (39.4)	101 (39.8)	24 (40)	
Intermediate	99 (31.2)	79 (31.1)	20 (33.3)	
High	80 (25.2)	64 (25.2)	16 (26.6)	0.87286
Missing	13 (4.1)	10 (3.9)	0	
FLIPI-2 score, n (%) [‡]				0.69316
Low/intermediate	48 (15.1)	35 (13.8)	13 (21.6)	
High	63 (19.9)	45 (17.7)	18 (30)	
Missing	206 (65)	177 (69.7)	29 (48.3)	
Grade, n (%)				0.181
1/2	204 (64.4)	165 (66.1)	38 (60)	
3A	37 (11.7)	27 (10.6)	10 (16.6)	
Missing	76 (23.9)	59 (23.3)	12 (23.3)	

3 patients were lost to follow-up

ULN denotes the upper limit of the normal range; LDH: lactate dehydrogenase

* The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) scale ranges from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability; a score of 0 indicates no symptoms, 1 indicates mild symptoms, and 2 indicates moderate symptoms [6]

§ Stages range from I to IV, with higher stages indicating more extensive disease

¶ A Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score indicates low (0 or 1), intermediate (2), or high (3 to 5) risk on the basis of a scoring system that gives one point for each of the following risk factors: a hemoglobin level of less than 12 g per deciliter, more than four nodal areas (with the exception of spleen), age older than 60 years, a lactate dehydrogenase level above the ULN, and Ann Arbor stage III or IV disease [7]

‡ A FLIPI-2 score indicates low (0), intermediate (1–2), or high (3 to 5) risk on the basis of a scoring system that gives one point for each of the following risk factors: age older than 60 years, the evidence of medullary involvement, a hemoglobin level of less than 12 g per deciliter, a beta-2 microglobulin level above the ULN, and longest diameter of the largest involved node of more than 6 cm [8]

three patients were included in a clinical trial at diagnosis and 56 patients over the whole follow-up.

After first-line treatment, 111 (35%) achieved CR or uCR, 152 patients (47.9%) achieved PR, 16 patients (5%) obtained SD, 9

patients (2.8%) had progressive disease, and 25 patients (7.8%) were not evaluable (missing data in 4 cases). Ninety patients (65.7%) received rituximab maintenance therapy (one infusion every 2 months for 2 years) following first-line treatment.

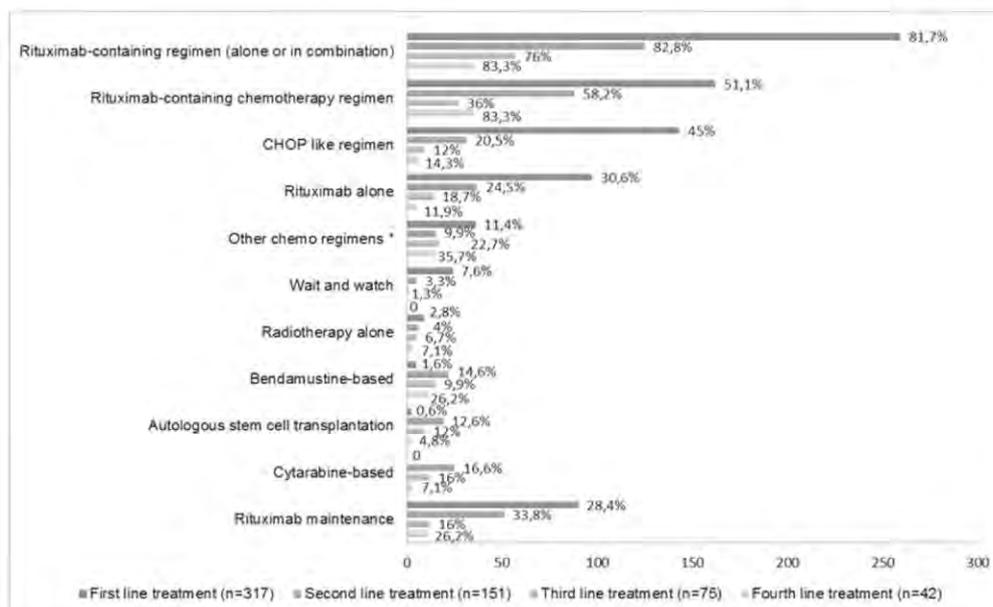


Fig. 1 Description of first, second, third, and fourth line of treatment. *Other chemo regimens included CVP/COP ($n = 34$), vinblastine methylprednisolone ($n = 8$), gemcitabine oxaliplatin (GEMOX) ($n = 7$), ifosfamide carboplatin etoposide (ICE) ($n = 2$), chloraminophene ($n = 3$), oral cyclophosphamide ($n = 4$), vincristine cyclophosphamide adriamycin prednisone (V-CAP) ($n = 3$), adriamycin bleomycin vinblastine dacarbazine (ABVD) ($n = 2$), Novantrone ($n = 1$), bleomycin-doxorubicin-Navelbine ($n = 1$), etoposide ($n = 1$) etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine (ara-C), cisplatin (ESHAP), pegylated

liposomal doxorubicin ($n = 1$), procarbazine, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone (PACOP) ($n = 1$), allogeneic transplant ($n = 9$), donor lymphocyte infusion (DLI) ($n = 1$), obinutuzumab ($n = 18$), ofatumumab ($n = 1$), lenalidomide ($n = 35$), fludarabine-based regimen ($n = 11$), idelalisib ($n = 5$), ibrutinib ($n = 3$), durvalumab ($n = 2$), ABT-199 ($n = 2$), ibrutinib ($n = 9$), Hedgehog inhibitor ($n = 1$), brentuximab vedotin ($n = 1$), and EZH2 inhibitor ($n = 2$)

Second-line treatment ($n = 151$) consisted of immune-chemotherapy in 91 cases (58.2%), with an anthracycline-based regimen in 27 cases (17.9%), a cytarabine-based regimen in 25 cases (16.6%), a bendamustine-based regimen in 20 cases (13.2%), and other treatment in 82 cases (54.3%), followed by rituximab maintenance for 51 patients (33.8%). Thirty-seven patients (24.5%) received R alone, and 19 patients (6%) received autologous stem cell transplantation. After second line, 50 patients (33.1%) obtained CR or uCR, 60 patients (39.7%) achieved PR, and 17 patients (11.3%) obtained SD; 9 patients (6%) were in progression, and 9 patients (6%) were not evaluable.

One hundred sixty-six patients (52.4%) received only one treatment line, 76 patients (24%) received two lines, 33 patients (10.4%) received three lines, and 42 patients (13.2%) received at least four treatment lines, with a mean number of two lines of treatment per patient.

Patient outcomes

At the time of the present analysis, 33 patients had died, and 281 were alive, at a median follow-up of 59.9 months (1.6–

395.5). The median PFS after first-line treatment was 58.2 months (0.23–302 months) (Fig. 2b), and PFS at 1 year, 3 years, and 5 years was 92.5% (95% CI, 89.7–95.5), 67.4% (95% CI, 62.1–73.2), and 46.6% (95% CI: 40.4–53.7), respectively. The median PFS after second line was 41.4 months (30–67.4 months) and after third line 29.3 months (19.6–47.7 months), which is significantly lower than the PFS achieved after first line ($p = 5 \cdot 10^{-4}$) (Fig. 3a). This observation was confirmed when we excluded patients with a WW strategy or R/radiotherapy alone at first line from the analysis (Fig. 3b). In this subgroup of patients ($n = 140$), the median PFS was 50.9 months (40.3–63.9 months), 67.4 months, and 42.9 months after first, second, and third line, respectively ($p = 0.28$) (Fig. 3c). In the particular group of patients who received R-CHOP or equivalent followed by R in maintenance ($n = 72$), median PFS was not reached.

The median OS was not reached, and the OS at 1 year, 3 years, and 5 years for the whole cohort was 98.4% (95% CI, 97.0–99.8), 95.1% (95% CI, 92.6–97.6), and 92.5% (95% CI, 89.3–95.9), respectively (Fig. 2a). Of the 317 patients, 19.2% ($n = 60$) relapsed within 2 years after diagnosis (POD24-pos group) and 80.8% ($n = 254$) did not (POD24-

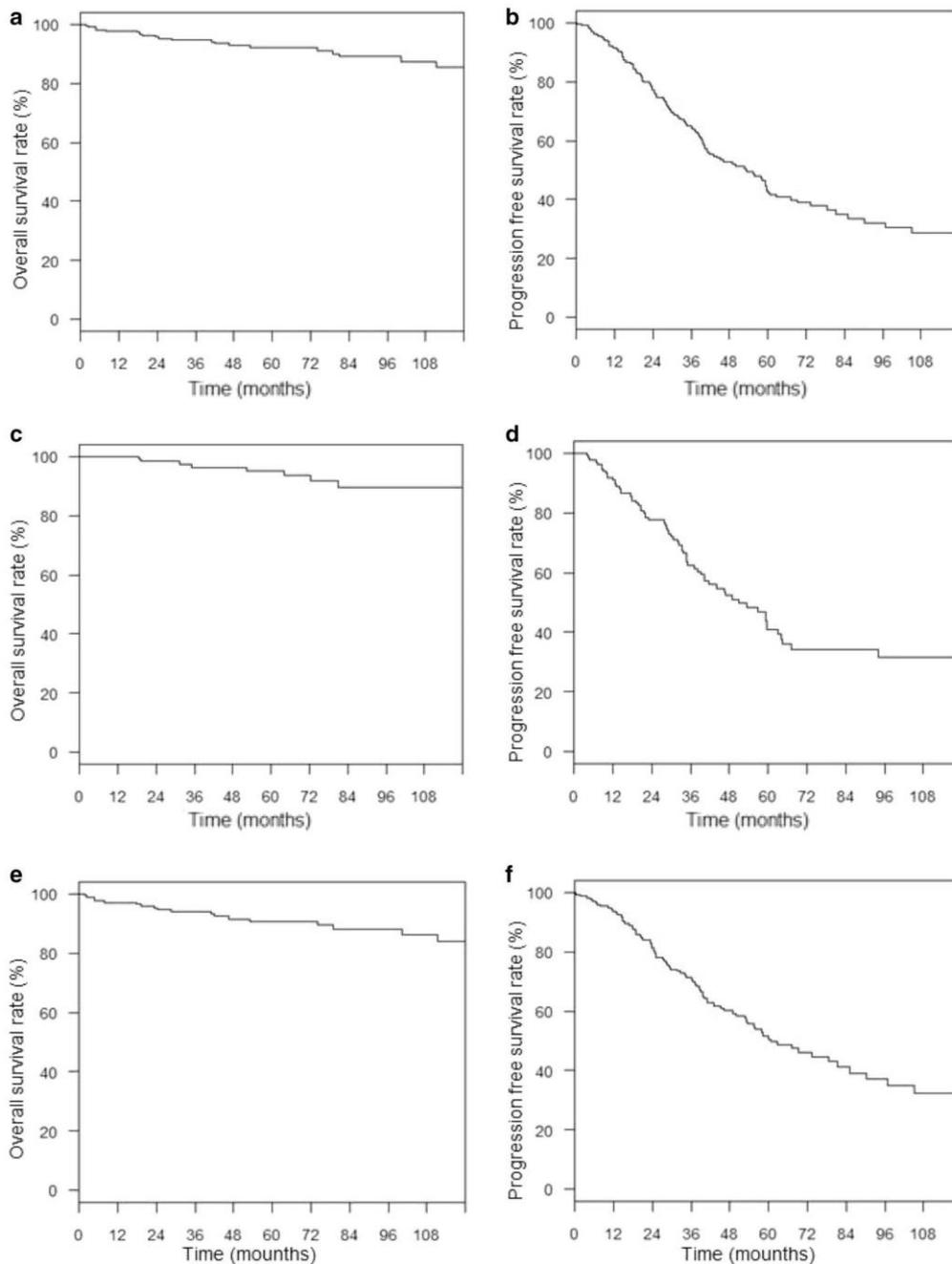


Fig. 2 Outcomes from time of diagnosis: **a** OS for the whole cohort ($n = 317$); **b** PFS for the whole cohort ($n = 317$); **c** OS for patients with WW strategy or R/radiotherapy alone at frontline ($n = 140$); **d** PFS for patients with WW strategy or R/radiotherapy alone at frontline ($n = 140$); **e** OS for

all patients *excepted* WW strategy and R/radiotherapy alone at frontline ($n = 177$); **f** PFS for all patients *excepted* WW strategy and R/radiotherapy alone at frontline ($n = 177$)

neg group) (3 patients were lost to follow-up). In the POD24-neg group, 48.6% ($n = 154$) did not progress or die, while 31.5% ($n = 100$) had progressed or died after 2 years.

Thirty-four patients (10.7%) experienced Richter's syndrome (RS) during the whole follow-up, including 21 patients (6.6%) after first line (R-anthracycline for 10 patients (47.6%),

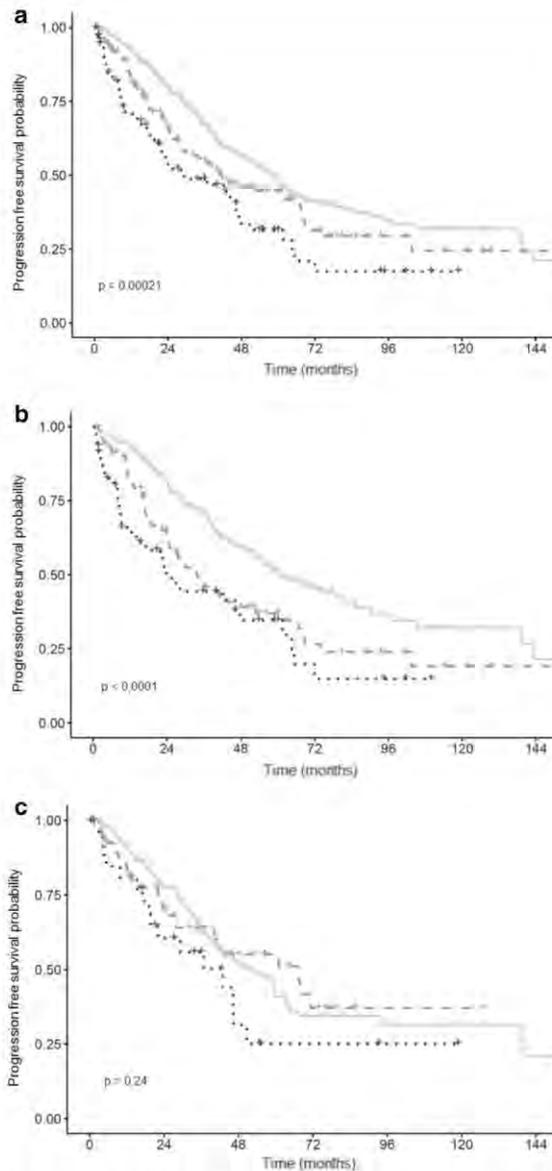


Fig. 3 PFS after first (PFS1, light gray solid line), second (PFS2, dark gray broken line), and third (PFS3, black point line) line of treatment: **a** For the whole cohort (PFS1, $n = 317$; PFS2, $n = 150$; PFS3 $n = 75$). **b** for all patients *excepted* WW strategy and R/radiotherapy alone at frontline (PFS1, $n = 177$; PFS2, $n = 84$; PFS3, $n = 47$), and **c** for patients with WW strategy or R/radiotherapy alone at frontline (PFS1, $n = 140$; PFS2, $n = 68$; PFS3, $n = 28$)

WW or R alone for 9 patients (42,8%), other therapy for 2 patients) and 13 (38.2%) during the first 2 years with a median time of RS after diagnosis of 2.3 years. When occurring after first line, salvage therapy of RS was cytarabine-based for 9 patients, anthracycline-based for 6 patients, and another therapy for 3 patients (3 deaths occurred before second line).

In the whole cohort, 13 deaths out of 33 (39.4%) were due to lymphoma, among them seven due to RS; other causes of death were cancer ($n = 4$), infection ($n = 1$), secondary AML ($n = 1$), acute myocardial infarction and hemorrhagic stroke ($n = 2$), aspiration pneumonia, acute pulmonary edema, and limbic encephalitis (one each). Eight patients (24.2%) died from unknown causes (Table 2). Sixteen deaths (48.5%) occurred in the POD24-neg group and 17 (51.5%) in the POD24-pos group, with the same median follow-up in both groups. The majority of lymphoma-related deaths (11 out of 13) and all the deaths from transformation occurred in the POD24-pos group, whereas the causes of death in the POD24-neg group were mainly unrelated to lymphoma or unknown, with the same median follow-up of 5 years in both groups.

Predictive markers

The 5-year OS was statistically lower for POD24-pos patients (82% (95% CI, 71.9–93.5)) versus POD24-neg patients (93.3% (95% CI, 88.98–97.8)) ($p = 10^{-5}$) (Fig. 4a). When patients with an initial WW strategy or those who received rituximab or radiotherapy alone were excluded from the analysis, the 5-year OS for POD24-pos patients ($n = 31$) was 80.4% (95% CI, 69.0–93.7) compared to 95% (95% CI, 90.6–99.6) for POD24-neg patients ($n = 144$) (HR 11; 95% CI, 4.2–28.5) (Fig. 4b). In contrast, there was no statistically significant association between OS and POD24 in the subgroup of patients with an initial WW strategy or those treated with R or radiotherapy alone ($n = 140$; HR, 2.6; 95% CI [0.7–9.3]; $p = 0.152$) (Fig. 4c).

The models used for multivariate analyses are shown in Table 3. In univariate analysis, age above 60 years, ECOG-PS ≥ 1 , and high-risk FLIPI1 and FLIPI2 scores were significantly associated with OS. RS was also associated with a higher risk of death in univariate and multivariate analyses. Predictive factors for PFS at diagnosis were age above 60 years and ECOG-PS ≥ 1 . RS and rituximab maintenance were also significantly associated with PFS. In univariate and multivariate analyses, the only predictive factor for POD24 was ECOG-PS ≥ 1 . Patients with ECOG-PS ≥ 1 received significantly less R in monotherapy in first line ($p = 0.008$), have higher FLIPI1 and FLIPI2 score ($p = 3.2 \cdot 10^{-6}$ and $p = 0.0002$, respectively), and presented more often with tumor mass superior to 7 cm ($p = 0.016$). FLIPI1 was not significantly associated with POD24, neither was male gender or an elevated baseline beta-2 microglobulin level.

Discussion

Duration of response, PFS and OS are robust markers to investigate treatment efficacy in both clinical trials and real life. The overall survival for patients diagnosed with FL has improved greatly over the past decades [9]. In our analysis, more

Table 2 Causes of death in the whole cohort and in each group of POD24-pos and POD24-neg patients, divided within or beyond 3 years after diagnosis (*n* (%))

Characteristics	No. (%)				
	Total (<i>n</i> = 317)	no-POD24 (<i>n</i> = 254)		POD24 (<i>n</i> = 60)	
Death	33 (10.7)	16 (48.5)		17 (51.5)	
		within 3 years	after 3 years	within 3 years	after 3 years
Lymphoma related	13 (39.4)	2 (12.5)	14 (87.5)	13 (76.5)	4 (23.5)
Transformed	7	0	0	7	0
Treatment related	2 (6)	0	1 (6.2)	1 (5.9)	0
Infection	1	0	0	1	0
Cardiac	0	0	0	0	0
Secondary MDS/AML	1	0	1	0	0
Other	0	0	0	0	0
Unrelated cancer*	4 (12.1)	1 (6.3)	2 (12.5)	0	1 (5.9)
Other causes [§]	6 (18.1)	0	4 (25)	2 (11.8)	0
Unknown	8 (24.2)	1 (6.3)	5 (31.2)	1 (5.9)	1 (5.9)

* 1 advanced gastric adenocarcinoma, 1 cerebral metastases of unknown cancer, 1 relapse of gastrointestinal epidermoid carcinoma, and 1 small lung carcinoma

§ 1 hemorrhagic stroke, 1 aspiration pneumonia with intestinal occlusion, 2 acute myocardial infarctions, 1 acute pulmonary edema, and 1 limbic encephalitis

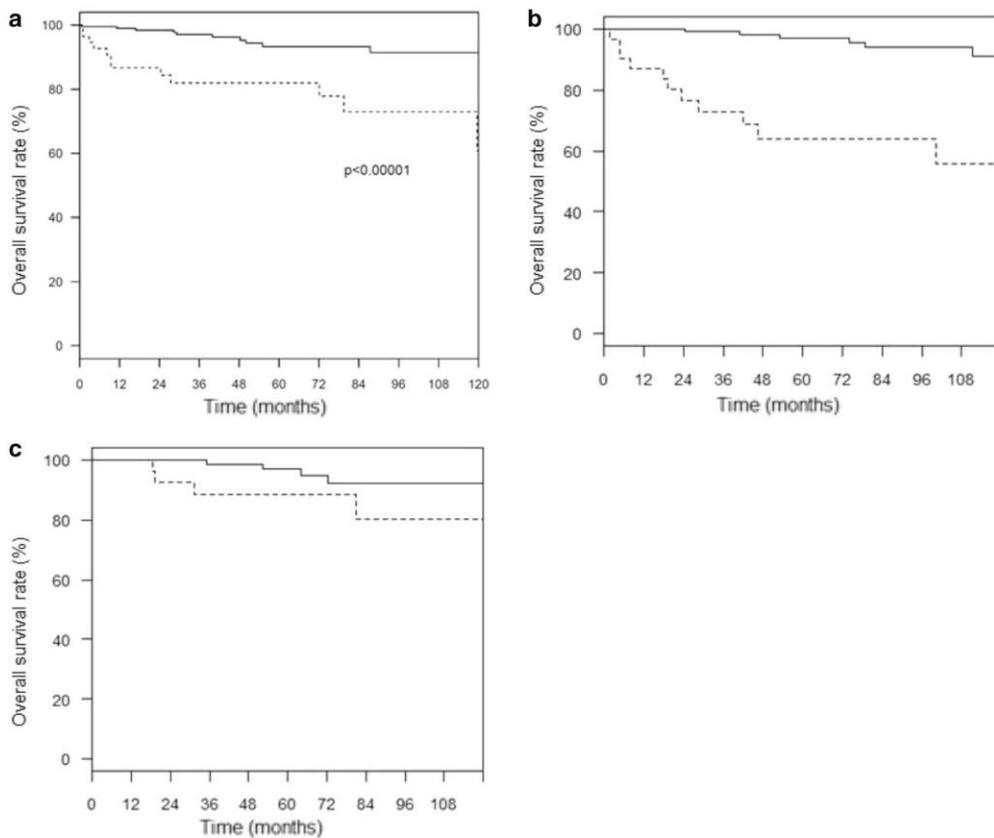


Fig. 4 OS from 24 months after diagnosis for non-POD24 patients (*solid line*) and from time of progression for POD24 + patients (*broken line*). **a** For the whole cohort, **b** for all patients *excepted* WW strategy and R/

radiotherapy alone at frontline (*n* = 177), and **c** For patients with WW strategy or R/radiotherapy alone at frontline (*n* = 140)

Table 3 Univariate and multivariate analyses of PFS and OS in patients of the whole cohort and for POD24

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	<i>p</i> value	HR	95% CI	<i>p</i> value
PFS						
Age > 60	1.5	1.1–2.1	0.02	1.59	1.1–2.28	0.012
ECOG PS ≥ 1	1.7	1.1–2.4	0.008	2.05	1.36–3.09	6.10 ⁻⁴
Platelets < 150,000	1.4	0.9–2.3	0.139	1.36	0.84–2.2	0.208
Rituximab maintenance	0.4	0.3–0.7	3.10 ⁻⁴	0.33	0.21–0.53	0
OS						
Age > 60	4.7	2–11	4.10 ⁻⁴	2.77	1–7.72	0.051
ECOG PS ≥ 1	2.8	1.3–5.8	0.007	1.57	0.65–3.82	0.315
FLIPII > 2	2.7	1.1–6.2	0.024	1.68	0.59–4.82	0.332
Transformation	4.5	2–10.4	4.10 ⁻⁴	3.52	1.42–8.76	0.007
POD24						
Age > 60	1.2	0.7–1.9	0.581	0.99	0.55–1.77	0.967
ECOG PS ≥ 1	2.8	1.6–4.7	10 ⁻⁴	2.81	1.61–4.9	3.10 ⁻⁴
FLIPII > 2	1.1	0.6–2	0.873	0.96	0.39–2.37	0.93
Ann Arbor stage > II	0.8	0.5–1.4	0.415	0.76	0.35–1.64	0.484

than 90% of patients were alive at 5 years. Sarkozy and colleagues reported data on 1654 FL patients (French and US) with a 10-year OS of around 80% [10], as compared to 86% in the present cohort. Therefore, the use of OS as an efficacy endpoint in clinical trials investigating new treatment options for newly diagnosed FL is becoming increasingly difficult due to the need for long follow-up times. Similarly, it is also becoming challenging to use PFS as an early endpoint of efficacy in clinical trials. Indeed, in the recently published RELEVANCE trial that included 1030 patients with newly diagnosed advanced FL, an interim 3-year PFS greater than 75% was reported [11]. Furthermore, in the GALLIUM study, including more than 1200 patients with advanced-stage FL, the 3-year PFS was estimated at almost 80% [12]. In our analysis, the 3-year PFS was 67.4%, which is shorter than in the subcited clinical trials, reflecting the heterogeneity of a real-life cohort. In the particular group of patients treated by RCHOP at first line followed by R in maintenance, median PFS is not reached in our study and is up to 10 years in the long-term results of the PRIMA study [13]. Therefore, the identification of new parameters to assess the efficacy of new treatments in clinical trials of FL that give information early on and are easy to assess and relevant as real-life surrogate markers is a major challenge. POD24 is such a potential parameter. Despite some limitations of our study, including its retrospective and monocentric nature, the fact that we did not capture *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) criteria for all patients and the cohort heterogeneity, it shows that POD24 predicts OS in patients treated with R-chemotherapy frontline in real life.

In the National LymphoCare Study, Casulo et al. reported the outcomes of FL patients included in clinical trials who were treated with R-CHOP as first-line therapy. The authors showed that 19% of the patients experienced a relapse within 2 years after diagnosis [3]. This group of patients with short response duration (POD24-pos) had a shorter 5-year OS (62%) compared to patients who did not relapse within 2 years after diagnosis (87.5%). Our results, suggesting POD24 as a predictive marker for all FL patients treated in our institution (not only those treated with R-CHOP at frontline), support those reported in the National LymphoCare Study, with a 5-year OS of 82% for POD24-pos patients versus 93.3% for POD24-neg patients. As observed in several other studies, such as in those by Manna et al. [14] and Lockmer et al. [15], we found a longer 5-year OS (82%) for both POD24-pos patients and POD24-neg patients (93.3%) than reported by Casulo et al., and these results remain the same when patients with a low tumor burden are excluded from the analysis.

The POD24 value for FL patients with an initial WW strategy or those treated with rituximab or radiotherapy alone is, however, questionable and may indicate a different biology background as compared to other patients treated with chemotherapy. In our analysis, we did not observe any difference in OS between POD24-pos versus POD24-neg patients in this subgroup of patients ($n = 140$), but we may lack the statistical power or a longer follow-up for this group of patients who generally have a good outcome. Indeed, in 2018, Lokmer et al. [15] described outcomes in patients with symptomatic indolent lymphomas, including 269 cases of FL, who were treated with rituximab alone or combined with interferon: they found that early POD was predictive of a poorer outcome in these

patients. Maurer et al. [16] described a modest increase of mortality (not significant) in patients with an initial WW strategy who did not achieve event-free survival at 12 months (EFS12) as compared to the general population. However, the authors also described that the outcomes by EFS12 status in this group of patients after the initiation of therapy were similar to the outcomes by EFS12 status in patients who received therapy at initial diagnosis, suggesting that early relapse might be more informative when considered after the initiation of treatment (including R), instead of from the time of diagnosis, thereby excluding the observation period. Thus, the impact of POD24 on the outcome of patients with low tumor burden FL remains to be investigated.

The occurrence of RS is the most critical event for patients with FL. The incidence of RS at 10 years varies from 15 to 30% [17]. Sarkozy et al. [10] reported that the risk of death for patients achieving event-free survival at 24 months (EFS24) is mainly nonlymphoma-related in contrast to patients not achieving EFS24, for whom the major cause of death remains lymphoma-related, mainly due to RS. In our experience, the incidence of RS at the end of follow-up was 31.6% for POD24-pos patients versus 5.9% for POD24-neg patients, and all deaths from RS occurred in the POD24-pos group, showing an increased risk of transformation for POD24-pos patients. There is a medical need for an early identification of this group of patients at high risk of transformation.

POD24 cannot be measured at the time of diagnosis. Thus, questions remain regarding parameters that can predict POD24 positivity or negativity for all patients at diagnosis, including patients with a low tumor burden who are candidates for a WW strategy or who receive R alone. In the present real-life experience, only performance status ≥ 1 at baseline predicted POD24. In the FL Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) [18] on 5453 patients included in clinical trials, the multivariate logistic regression model indicated that male gender, poor PS, high FLIPI score, and elevated beta-2 microglobulin were associated with an increased risk of progression or death before 24 months. Studies are ongoing to identify more accurately clinical, metabolic, biological, and genetic factors that may predict the likelihood of early relapse. Models combining clinical and genetic markers at diagnosis have already been proposed. Jurinovic et al. [19] tested gene profiling of 7 genes of interest combined with FLIPI score and PS (so-called m7-FLIPI) with a sensitivity of around 60% and a specificity of 80%. A simpler score called POD24-PI combined FLIPI score and gene profiling of only 3 genes, which improved the predictive value of POD24 (sensitivity 61–78%), but at the price of lowering the accuracy (specificity 67–73%) [19]. The hypothesis of a specific molecular signature of early relapsing FL was reinforced by the results of Huet et al. [20], who analyzed and determined the expression profiles of 23 genes implicated in B cell biology and tumor microenvironment to predict lymphoma progression at 2 years in

patients from the PRIMA trial. We are currently investigating these latter parameters in the present cohort. Along with minimal residual disease (MRD) assessment by detecting circulating tumor DNA levels [21], high total metabolic tumor volume (TMTV, superior to 510 cm³) measured at baseline and positive end-of-treatment PET scan are highly predictive of survival and early progression [22, 23]. These parameters will probably be strong predictive tools overtime, needing further validation and practice.

In routine practice, the occurrence of an early relapse after R-chemotherapy is usually a sign of disease aggressiveness, thereby identifying patients with high-risk disease who might be candidates for intensive treatment [24–26]. For patients with high-risk relapsed FL, who are not candidates for ASCT or those who relapse after ASCT, there is clearly a need for alternative strategies. To assess new frontline therapies in FL, real-life cohorts of patients that can be used as a reference population to compare to those receiving novel therapies and also to evaluate the number of patients who might be candidates to receive these therapies outside of clinical trials are required. The present work provides interesting findings about the predictive value of POD24 but also about the duration of response after each line of therapy or number of high-risk FL patients not eligible for intensive therapy (21 POD24-pos patients aged over 70 in our cohort).

Conclusion

POD24 predicts the OS of FL patients with advanced disease treated with immuno-chemotherapy in real life, while its value is debatable for patients with low tumor burden. POD24 may be used as a surrogate endpoint in clinical trials and might help to guide second-line treatment decisions.

References

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma (1997) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89(11):3909–3918
2. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, Matthews J, Norton AJ, Amess JA, Lister TA (1995) Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 13(1):140–147
3. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al (2015) Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 33(23):2516–2522
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* (20):127, 2375–2190

5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Homing SJ et al Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25(5):579–586
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al (1982) Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 5(6):649–655
7. Solal-Celigny P (2004) Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104(5):1258–1265
8. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U et al (2009) 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* 27(27):4555–4562
9. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D et al (2017) Long term follow-up of the PRIMA study: half of patients receiving rituximab maintenance remain progression free at 10 Years. *Blood* 130(Suppl 1):486–486
10. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA et al (2019) Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol* 37(2):144–152
11. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML et al (2018) Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med* 379(10):934–947
12. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C et al (2017) Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 377(14):1331–1344
13. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. (2019) Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol JCO.19.01073*
14. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, Stewart C, Oh DH, Peters A, et al (2018) Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemioimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma* 1–9
15. Lockmer S, Østenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson A-S, Wahlin BE et al (2018) Chemotherapy-free initial treatment of advanced indolent lymphoma has durable effect with low toxicity: results from two nordic lymphoma group trials with more than 10 years of follow-up. *J Clin Oncol* 36(33):3315–3323
16. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, Inwards DJ, Allmer C, Chassagne-Clément C, Nicolas-Virelizier E, Sebban C, Lebras L, Sarkozy C, Macon WR, Feldman AL, Syrbu SI, Traverse-Glehan A, Coiffier B, Slager SL, Weiner GJ, Witzig TE, Habermann TM, Salles G, Cerhan JR, Link BK (2016) Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma: early events in FL. *American Journal of Hematology* nov 91(11):1096–1101
17. Montoto S (2015) Treatment of patients with transformed lymphoma. *Hematology* 2015(1):625–630
18. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, Salles G, Hoster E, Herold M et al (2017) Validation of POD24 as a robust early clinical endpoint of poor survival in follicular lymphoma: results from the follicular lymphoma analysis of surrogacy hypothesis (FLASH) investigation using individual data from 5,453 patients on 13 clinical trials. *Blood* 130(Suppl 1):412
19. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH et al (2016) Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood* 128(8):1112–1120
20. Huet S, Tesson B, Jais J-P, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, Traverse-Glehan A, Albaud B, Carrère M, Xerri L, Ansell SM, Baseggio L, Reyes C, Tarte K, Boyault S, Haioun C, Link BK, Feugier P, Lopez-Guillermo A, Tilly H, Brice P, Hayette S, Jardin F, Offner F, Sujobert P, Gentien D, Viari A, Campo E, Cerhan JR, Salles G (2018) A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol* 19(4):549–561
21. Delfau-Larue M-H, van der Gucht A, Dupuis J, Jais J-P, Nel I, Beldi-Ferchiou A et al (2018) Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv* 2(7):807–816
22. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, Marcheselli L, Berriolo-Riedinger A, Franceschetto A, Julian A, Ricard F, Guerra L, Haioun C, Biasoli I, Tilly H, Federico M, Salles G, Meignan M (2014) Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol* 1(1):e17–e27
23. Meignan M, Cottereau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S et al (2016) Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol* 34(30):3618–3626
24. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, Dreger P, Dreyling M, Hiddemann W, Unterhalt M, Hoster E, Weigert O (2018) Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German low grade lymphoma study group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24(6):1172–1179
25. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, Ahmed S, Inwards D, Aljurf M, Chen AI, Choe H, Cohen J, Copelan E, Farooq U, Fenske TS, Freytes C, Gaballa S, Ganguly S, Jethava Y, Kamble RT, Kenkre VP, Lazarus H, Lazaryan A, Olsson RF, Rezvani AR, Rizzieri D, Seo S, Shah GL, Shah N, Solh M, Sureda A, William B, Cumpston A, Zelenetz AD, Link BK, Hamadani M (2018) Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 24(6):1163–1171
26. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G et al (2011) Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 96(8):1128–1135

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.2. Principaux résultats

Entre 2007 et 2016, 317 patients de notre base de données LHenaBase ont été inclus dans notre analyse (soit des diagnostics posés entre 1982 et 2016). La médiane d'âge était de 60.3 ans avec un sexe ratio légèrement déséquilibré à 1.4 soit 57.7 % d'hommes. Le FLIPI classait les patients au diagnostic à bas risque dans 39.4 % des cas, intermédiaire et haut risque dans 31.2 % et 25.2 % des cas respectivement. Le FLIPI2 était manquant dans 65 % des cas, essentiellement par manque d'information concernant l'atteinte médullaire.

Les séquences de traitement reçus par les patients sont variés : en première ligne, 24 patients (7.6 %) sont restés en A/S, 97 patients (30.6 %) ont reçu du R en monothérapie, 121 patients (38.2 %) ont reçu une immunochimiothérapie contenant une anthracycline, 5 patients (1.6 %) de la bendamustine et 36 patients (11.4 %) un autre schéma d'immuno ou immunochimiothérapie (principalement R-CVP et R2). Neuf patients ont reçu de la radiothérapie seule, 15 patients un schéma à base d'anthracyclines sans R, 3 patients l'association obinutuzumab – Revlimid et 7 patients ont reçu un autre traitement. Après la première ligne, 35 % des patients ont obtenu une RC et 47.6 % une RP. 65.7 % des patients ont ensuite reçu une maintenance de R.

En deuxième ligne (n = 121), 58.2 % ont reçu une immunochimiothérapie avec un schéma à base d'anthracyclines, de cytarabine ou de bendamustine pour 27, 25 et 20 patients respectivement ; 24.5 % des patients ont reçu du R en monothérapie, 6 % une autogreffe de cellules souches. Cette grande variété de traitements est le reflet de l'hétérogénéité inhérente à une cohorte de vie réelle.

Le suivi médian est de 59.9 mois (1.6 – 385.5). La SSP médiane après la première ligne est de 58.2 mois (0.23 - 302) et diminue significativement après la deuxième (41.4 mois) et la troisième ligne thérapeutique (29.3 mois) ($p = 5.10^{-4}$) sur l'ensemble de la cohorte, ce qu'on ne retrouve pas dans le sous-groupe des patients en A/S ou traités par 4R/RxT seule (SSP médiane à 50.9, 67.4 et 42.9 mois après les 1^{res}, 2^{es} et 3^{es} lignes respectivement, $p = 0.28$). La médiane de SG est non atteinte et la SG à 1, 3 et 5 ans était de 98.4 % (97.0 – 99.8), 95.1 % (92.6 – 97.6) et 92.5 % (89.3 – 95.9) respectivement. Après la première ligne, 60 patients ont rechuté dans les 2 ans (groupe POD24+) et 254 n'ont pas rechuté dans les 2 ans (groupe no-POD24).

Trente-trois décès sont survenus pendant le suivi, dont une majorité (n = 13, 39.4 %) due au lymphome, en particulier dans le cadre d'une transformation (n = 7), alors que 36.2 % étaient en lien avec une autre cause (2 liés au traitement, 4 à un autre cancer, 6 à une autre cause) et 24.2 % de cause inconnue. La majorité des patients dont le décès était lié au lymphome (84.6 %) parmi lesquels tous les patients décédés de transformation étaient dans le groupe POD24+, alors que la majorité des décès survenus dans le groupe no-POD24 était non liée au lymphome ou de causes inconnues.

La SG à 5 ans était significativement moins bonne dans le groupe POD24+ que dans le groupe no-POD24 (82 % et 93.3 % respectivement, $p = 10^{-5}$). Par contre, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la SG et la POD24 dans le sous-groupe des patients en A/S initiale ou traités par 4R/RxT seule ($n = 140$; HR 2.6 [0.7 – 9.3] ; $p = 0.152$).

Les facteurs prédictifs de la SG et de la POD24 en analyse multivariée étaient la transformation et le PS supérieur ou égal à 1 respectivement.

La nature rétrospective et monocentrique de notre étude, l'absence de recueil des critères GELF et une mise à jour des données datant de 2016 constituent ses principales limitations. Cependant, l'effectif de patients est conséquent ; son analyse est le reflet de la prise en charge en vie réelle dans notre centre et de son hétérogénéité, comme en témoigne la grande variété des lignes thérapeutiques au diagnostic et à la rechute.

4. Conclusion et perspectives

4.1. Conclusion générale

De nombreux facteurs ou scores pronostiques sont disponibles pour prédire la SSP ou la SG dans le LF : certains sont utilisés au quotidien (score FLIPI) ou permettront à terme d'orienter la prise en charge vers des thérapies ciblées (mutations d'EZH2 et Tazemetostat). La majorité d'entre eux sont surtout des outils pour la construction des essais cliniques. Au diagnostic, ils permettent de garantir l'homogénéité des groupes de patients et en post-thérapeutique, d'évaluer l'efficacité des traitements. Les longs suivis nécessaires à l'évaluation de la SG et de la SSP poussent à la recherche de critères de jugement substitutifs. La POD24 apparaît comme un facteur fiable et précoce de prédiction de la SG et donc comme nouveau marqueur de substitution.

Notre étude, malgré son caractère rétrospectif et monocentrique, confirme la valeur pronostique de la POD24 dans le cadre d'une cohorte de vie réelle et appuie la reproductibilité et la robustesse d'un tel facteur : les patients POD24+ (19 %) ont à 5 ans une SG de 82 % vs 93.3 % chez les patients no-POD24 ($p = 10^{-5}$). La POD24 est particulièrement discriminante chez les patients de forte masse tumorale et traités par immunochimiothérapie au diagnostic, alors que son impact est moins pertinent chez les patients de faible masse classiquement pris en charge par de l'A/S, du R en monothérapie (fréquent à Nantes) ou de la RxT seule. Dans ce sous-groupe de patients, nous n'avons pas montré de différence significative de SG selon le statut de la POD24. Maurer *et al.* n'ont également retrouvé qu'une augmentation modeste et non significative de la mortalité des patients initialement en A/S et en échec d'EFS12 par rapport à la population générale. Ces données justifient la modification de définition de la POD24 utilisée par Jurinovic *et al.*, à partir de l'initiation d'un traitement plutôt qu'à partir du diagnostic. Il est encore nécessaire d'interroger spécifiquement l'intérêt de la POD24 chez les patients de faible masse tumorale.

La proportion de patients POD24+ dans notre cohorte et à travers les études est autour de 20 % chez les patients traités par immunochimiothérapie (principalement R-CHOP). Cette proportion tend à diminuer avec un traitement de première ligne à base de bendamustine (13 %) (176,214) ou d'obinutuzumab (9.5 %) (11) et au contraire à augmenter avec des schémas *chemo-free* (12,215,216). Ces chiffres mettent en avant l'impact du traitement sur la POD24. Le jugement de l'efficacité d'une molécule par une diminution de la proportion de patients POD24+ entre le groupe expérimental et le groupe contrôle est envisageable dans de futurs essais randomisés. La validation d'un marqueur de substitution nécessite une méta-analyse étudiant spécifiquement l'effet du traitement sur la survie et sur le marqueur dans plusieurs essais (220,221). Celle-ci manque encore pour la POD24 avant de valider son utilisation à l'enregistrement de nouvelles molécules.

La prédiction de la POD24 au diagnostic est encore tâtonnante. Seule l'altération de l'état général ($PS > 1$) était prédictive de la POD24 dans notre analyse multivariée. De nombreux facteurs cliniques sont associés à la POD24 dans l'étude FLASH, mais les scores clinico-biologiques sont imparfaits pour prédire la survenue de la POD24. Les données de biologie moléculaire soulignent un enrichissement de certaines mutations. Des caractéristiques communes aux patients POD24+, reproductibles et faciles d'accès restent à déterminer. L'hétérogénéité tumorale (génétique intrinsèque, évolution clonale, composition et échange avec le microenvironnement, influence des traitements) rend particulièrement complexes les travaux de prédiction et de synthèse proposés par la recherche fondamentale.

L'évolution plus « aggressive » des patients POD24+ doit faire envisager une prise en charge spécifique. L'intensification thérapeutique (118–120) ou l'inclusion dans des essais cliniques spécifiques doivent être privilégiées pour ces patients (exemple : NCT03269669, essai de phase 2 comparant G-Umbralisib (Pi3K inhibiteurs), G-Revlimid et G-Chimio (CHOP/Benda) chez des patients POD24+ après R-CHOP/BR).

Enfin, l'avantage d'une cohorte d'effectif conséquent est la richesse des informations auxquelles elle donne accès. Outre la mise à jour des données, de nombreux paramètres seront analysés dans notre cohorte afin d'alimenter les réflexions concernant les facteurs prédictifs de la survie et de la POD24 dans le LF.

4.2. Perspectives et suite de l'analyse de la cohorte nantaise

4.2.1. Analyse des données de TEP

Parmi les 317 patients de la cohorte, 135 patients (42,6 %) ont passé un PET-scanner au diagnostic. Sous réserve de l'accessibilité à chacun de ces examens, l'analyse de ces imageries permettra l'évaluation de la valeur pronostique de la SUVmax et du TMTV. La TEP n'est pas systématique au diagnostic et les patients qui en ont eu seront probablement sélectionnés (à des stades localisés, cliniquement suspects de transformation ou inclus dans un essai clinique). Cette notion sera à prendre en compte pour l'analyse des résultats.

Seulement 38 patients ont passé un PET-scanner en fin d'induction après leur première ligne, puis 23 patients après leur 2^e ligne, 18 patients après leur 3^e ligne. Ces petits effectifs ne permettent pas une puissance suffisante pour l'analyse de la réponse métabolique. Malgré la valeur pronostique de celle-ci, l'absence d'impact thérapeutique implique qu'elle ne soit pas évaluée de manière systématique en vie réelle d'où ces petits effectifs.

Par ailleurs, 53 patients (16,7 %) ont eu au diagnostic une biopsie ostéo-médullaire (BOM) et un PET-scanner. Malgré leur faible nombre, une relecture de ces TEP orientée sur l'évaluation médullaire pourrait compléter les données de sensibilité et de spécificité de la TEP par rapport à la BOM. Elle permettrait aussi d'en explorer la valeur pronostique, seule ou associée à des paramètres biologiques (β 2m) comme dans le PRIMA-PI.

4.2.2. Évaluation moléculaire

Comme décrit ci-dessus, l'étude du paysage moléculaire du LF et de sa valeur prédictive de la progression précoce sont un large champ d'investigation. Sous réserve de quantités et qualités exploitables de matériel suite aux analyses de routine, 217 patients de notre cohorte ont au moins 1 bloc de matériel tumoral disponible en anatomopathologie au CHU de Nantes, dont 164 au diagnostic. Cinquante-huit patients ont des blocs provenant du diagnostic et de la première rechute, permettant d'envisager des études dynamiques d'évolution tumorale. Si ces prélèvements sont analysables, de nombreux compléments d'analyse seraient alors possibles : moléculaire, histologique ou immunohistochimique.

L'évaluation du statut mutationnel de gènes ciblés, pour lesquels est évoquée une valeur pronostique (traités dans le chapitre 3.2.4.1) pourrait ainsi être réalisée selon différentes techniques : PCR multiplex, NGS ou Rt-MLPA (*Reverse transcription multiplex ligation-dependant probe amplification*). Le microenvironnement tumoral pourrait être analysé grâce à des marquages immunohistochimiques simples : PDL2 est décrit par Tobin *et al.* comme un marqueur spécifique et discriminant de l'infiltration immunitaire, potentiellement diminué chez les patients POD24+ (222). Des analyses intégratives grâce à des marquages multiplex peuvent aussi être envisagées (223).

4.2.3. Séquences de traitement et impact des rechutes précoces au-delà de la première ligne

Enfin, si la POD24 a été proposée comme marqueur de substitution suite à la première ligne thérapeutique, sa généralisation aux lignes suivantes chez les LF en rechute ou réfractaire reste à étudier. Jiménez *et al.* en 2017 constatent la valeur pronostique de la POD24 évaluée après la réalisation d'une autogreffe chez 626 patients dont 45.5 % en rechute (224). Nous pourrions évaluer dans notre cohorte l'intérêt de la POD24 après les 2^e, 3^e et 4^e lignes thérapeutiques, avec d'éventuelles analyses de sous-groupes de traitements (sous réserve du nombre décroissant des effectifs) afin d'apporter des arguments à cette réflexion.

Références

1. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2016;64(2):103-12.
2. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular Lymphoma in the United States: First Report of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1202-8.
3. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 1 sept 2004;104(5):1258-65.
4. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and Outcomes of Follicular Lymphoma Transformation in the Immunochemotherapy Era: A Report From the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3272-8.
5. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2016;27:v83-90.
6. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*. 10 janv 2019;37(2):144-52.
7. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 1 nov 2019;37(31):2815-24.
8. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 8 août 2013;122(6):981-7.
9. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2516-22.
10. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH, et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood*. 25 août 2016;128(8):1112-20.
11. freemanour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. juin 2019;104(6):1202-8.
12. Lansigan F, Barak I, Pitcher B, Jung S-H, Cheson BD, Czuczman M, et al. The prognostic significance of PFS24 in follicular lymphoma following firstline immunotherapy: A combined analysis of 3 CALGB trials. *Cancer Med*. janv 2019;8(1):165-73.
13. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma: Early Events in FL. *Am J Hematol*. nov 2016;91(11):1096-101.
14. Follicular Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html>

15. Clarke CA, Glaser SL, Gomez SL, Wang SS, Keegan TH, Yang J, et al. Lymphoid malignancies in U.S. Asians: incidence rate differences by birthplace and acculturation. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juin 2011;20(6):1064-77.
16. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 12 nov 2016;66(6):443-59.
17. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* août 2014;2014(48):26-40.
18. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol.* juin 2009;146(1):91-4.
19. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood.* 19 2019;134(12):960-9.
20. Skibola CF, Bracci PM, Halperin E, Conde L, Craig DW, Agana L, et al. Genetic variants at 6p21.33 are associated with susceptibility to follicular lymphoma. *Nat Genet.* août 2009;41(8):873-5.
21. Conde L, Halperin E, Akers NK, Brown KM, Smedby KE, Rothman N, et al. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat Genet.* août 2010;42(8):661-4.
22. Skibola CF, Berndt SI, Vijai J, Conde L, Wang Z, Yeager M, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for follicular lymphoma outside the HLA region. *Am J Hum Genet.* 2 oct 2014;95(4):462-71.
23. Roulland S, Kelly RS, Morgado E, Sungalee S, Solal-Celigny P, Colombat P, et al. t(14;18) Translocation: A Predictive Blood Biomarker for Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 1 mai 2014;32(13):1347-55.
24. Schüler F, Dölken L, Hirt C, Kiefer T, Berg T, Fusch G, et al. Prevalence and frequency of circulating t(14;18)-MBR translocation carrying cells in healthy individuals. *Int J Cancer.* 15 févr 2009;124(4):958-63.
25. Roulland S, Lebailly P, Roussel G, Briand M, Cappellen D, Pottier D, et al. BCL-2/JH translocation in peripheral blood lymphocytes of unexposed individuals: lack of seasonal variations in frequency and molecular features. *Int J Cancer.* 10 mai 2003;104(6):695-8.
26. Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N, Buskila D, Ashur Y, Fejgin M, et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood.* 15 oct 2000;96(8):2910-2.
27. Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, Streichman S, Attias D, Sabo E, et al. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood.* 15 mars 2001;97(6):1555-9.
28. Agopian J, Navarro J-M, Gac A-C, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med.* 6 juill 2009;206(7):1473-83.
29. Milpied P, Cervera-Marzal I, Mollichella M-L, Tesson B, Brisou G, Traverse-Glehen A, et al. Human germinal center transcriptional programs are de-synchronized in B cell lymphoma. *Nat Immunol.* sept 2018;19(9):1013-24.
30. Huet S, Sujobert P, Salles G. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma. *Nat Rev Cancer.* avr 2018;18(4):224-39.

31. Okosun J, Bödör C, Wang J, Araf S, Yang C-Y, Pan C, et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet.* févr 2014;46(2):176-81.
32. Green MR, Gentles AJ, Nair RV, Irish JM, Kihira S, Liu CL, et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma. *Blood.* 28 févr 2013;121(9):1604-11.
33. Sarkozy C, Huet S, Carlton VEH, Fabiani B, Delmer A, Jardin F, et al. The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal IG-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget.* 31 janv 2017;8(5):8765-74.
34. Araf S, Wang J, Korfi K, Pangault C, Kotsiou E, Rio-Machin A, et al. Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma. *Leukemia.* 2018;32(5):1261-5.
35. Amé-Thomas P, Tarte K. The yin and the yang of follicular lymphoma cell niches: Role of microenvironment heterogeneity and plasticity. *Semin Cancer Biol.* févr 2014;24:23-32.
36. Tarte K. Role of the microenvironment across histological subtypes of NHL. *Hematology.* 8 déc 2017;2017(1):610-7.
37. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, 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.* 20 sept 2009;27(27):4555-62.
38. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucort-Boulch D, Estell JA, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood.* 5 juill 2018;132(1):49-58.
39. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2375-90.
40. Vitolo U, Ferreri AJM, Montoto S. Follicular lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2008;66(3):248-61.
41. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer.* 1 juill 2006;107(1):175-83.
42. Wirth A, Foo M, Seymour JF, Macmanus MP, Hicks RJ. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2008;71(1):213-9.
43. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma.* oct 2008;8(5):287-93.
44. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol.* août 2013;24(8):2108-12.
45. St-Pierre F, Broski SM, LaPlant BR, Ristow K, Maurer MJ, Macon WR, et al. Detection of extranodal and spleen involvement by FDG-PET imaging predicts adverse survival in untreated follicular lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 16 mai 2019 [cité 4 août 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25493>
46. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* nov 1971;31(11):1860-1.

47. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Lepage M, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *N Engl J Med.* 25 nov 1993;329(22):1608-14.
48. Coiffier B, Neidhardt-Bérard EM, Tilly H, Belanger C, Bouabdallah R, Haioun C, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 1999;10(10):1191-7.
49. Ardeschna K, Smith P, Norton A, Hancock B, Hoskin P, MacLennan K, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *The Lancet.* août 2003;362(9383):516-22.
50. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of First-Line Management Strategies for Stage I Follicular Lymphoma: Analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 20 sept 2012;30(27):3368-75.
51. Wilder RB, Fuller LM, Hess MA. LONG-TERM RESULTS WITH RADIOTHERAPY FOR STAGE I–II FOLLICULAR LYMPHOMAS. 2001;51(5):9.
52. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* mars 2006;64(3):928-34.
53. Barzenje DA, Cvancarova Småstuen M, Liestøl K, Fosså A, Delabie J, Kolstad A, et al. Radiotherapy Compared to Other Strategies in the Treatment of Stage I/II Follicular Lymphoma: A Study of 404 Patients with a Median Follow-Up of 15 Years. *Kato M, éditeur. PLOS ONE.* 6 juill 2015;10(7):e0131158.
54. Sancho J-M, García O, Mercadal S, Pomares H, Fernández-Alvarez R, González-Barca E, et al. The long term follow-up of early stage follicular lymphoma treated with radiotherapy, chemotherapy or combined modality treatment. *Leuk Res.* août 2015;39(8):853-8.
55. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: Involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer.* 24 mai 2010;116(16):3797-806.
56. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* juill 2011;100(1):86-92.
57. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):457-63.
58. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Follow-Up of No Initial Therapy. *J Clin Oncol.* 15 avr 2004;22(8):1454-9.
59. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Belada D, et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma.* 3 août 2015;56(8):2350-6.
60. Ruella M, Filippi AR, Bruna R, Di Russo A, Magni M, Caracciolo D, et al. Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol.* mars 2016;94(4):783-91.
61. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, Hohloch K, Budach V, Engelhard M, et al. Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study. *HemaSphere.* nov 2018;1.

62. MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, Macann A, Davis S, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol*. 10 oct 2018;36(29):2918-25.
63. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Manning JT, Hagemeister FB, Romaguera J, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2003;21(11):2115-22.
64. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med*. janv 1979;90(1):10-3.
65. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 6 déc 1984;311(23):1471-5.
66. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. avr 1988;25(2 Suppl 2):11-6.
67. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1997;15(3):1110-7.
68. Colombat P, Brousse N, Salles G, Morschhauser F, Brice P, Soubeyran P, et al. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. *Ann Oncol*. sept 2012;23(9):2380-5.
69. Hainsworth JD, Iii HAB, Morrissey LH, Litchy S, Jr DCS, Iii JDB, et al. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. 2000;95(10):5.
70. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, Geyer S, Kurtin PJ, Friedenberg WR, et al. Rituximab Therapy for Patients With Newly Diagnosed, Advanced-Stage, Follicular Grade I Non-Hodgkin's Lymphoma: A Phase II Trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol*. 20 févr 2005;23(6):1103-8.
71. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful Waiting in Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma in the Rituximab Era: Results of an F2-Study Database. *J Clin Oncol*. 1 nov 2012;30(31):3848-53.
72. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2014;15(4):424-35.
73. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial for Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *J Clin Oncol*. 1 oct 2014;32(28):3096-102.
74. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol*. 10 févr 2016;34(5):495-500.
75. Hiddemann W. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 1 déc 2005;106(12):3725-32.
76. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Forstpointner R, Kneba M, Schmitz N, et al. Rituximab in Combination with CHOP in Patients with Follicular Lymphoma: Analysis of Treatment Outcome of 552 Patients Treated in a Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) after a Follow up of 58 Months. *Blood*. 16 nov 2008;112(11):2599-2599.

77. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III Study of R-CVP Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4579-86.
78. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):1986-92.
79. Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi J-F, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*. 15 déc 2008;112(13):4824-31.
80. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Haematological Malignancies Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 17 oct 2007 [cité 5 août 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003805.pub2>
81. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, et al. R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 20 avr 2013;31(12):1506-13.
82. Luminari S, Ferrari A, Manni M, Dondi A, Chiarenza A, Merli F, et al. Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 mars 2018;36(7):689-96.
83. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. avr 2013;381(9873):1203-10.
84. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):7501-7501.
85. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 8 mai 2014;123(19):2944-52.
86. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 20 avr 2019;37(12):984-91.
87. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2011;377(9759):42-51.
88. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol*. févr 2019;184(4):524-35.
89. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 5 oct 2017;377(14):1331-44.
90. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 10 août 2018;36(23):2395-404.

91. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):1311-8.
92. Martin P, Jung S-H, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol.* nov 2017;28(11):2806-12.
93. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Østenstad B, Mey UJM, Rauch D, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood.* 25 juill 2019;134(4):353-62.
94. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 6 sept 2018;379(10):934-47.
95. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1995;13(1):140-7.
96. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Positron-emission tomography-based staging reduces the prognostic impact of early disease progression in patients with follicular lymphoma. *Eur J Cancer.* févr 2020;126:78-90.
97. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* mars 2019;184(5):753-9.
98. Russo AL, Chen Y-H, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, et al. Low-Dose Involved-Field Radiation in the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma: Predictors of Response and Treatment Failure. *Int J Radiat Oncol.* mai 2013;86(1):121-7.
99. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 15 nov 2006;108(10):3295-301.
100. Forstpointner R. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 15 nov 2004;104(10):3064-71.
101. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* sept 2000;18(17):3135-43.
102. Lemieux B, Bouafia F, Thieblemont C, Hequet O, Arnaud P, Tartas S, et al. Second treatment with rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity on 41 patients treated at CHU-Lyon Sud. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc.* 2004;5(6):467-71.
103. Johnston A, Bouafia-Sauvy F, Broussais-Guillaumot F, Michallet A-S, Traullé C, Salles G, et al. Retreatment with rituximab in 178 patients with relapsed and refractory B-cell lymphomas: a single institution case control study. *Leuk Lymphoma.* mars 2010;51(3):399-405.
104. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2016;17(1):57-66.

105. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* déc 2010;10(6):452-7.
106. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer.* 1 janv 2010;116(1):106-14.
107. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2005;23(4):694-704.
108. Ueda K, Nannya Y, Asai T, Yamamoto G, Hangaishi A, Takahashi T, et al. Efficacy and safety of modified rituximab-ESHAP therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma. *J Chemother Florence Italy.* févr 2010;22(1):54-7.
109. Press OW, Livingston R, Mortimer J, Collins C, Appelbaum F. Treatment of relapsed non-Hodgkin's lymphomas with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin before marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 1991;9(3):423-31.
110. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 1 nov 2004;104(9):2667-74.
111. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 15 oct 2006;108(8):2540-4.
112. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood.* 29 janv 2009;113(5):995-1001.
113. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2003;21(21):3918-27.
114. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Bélanger C, Haioun C, Thieblemont C, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol.* déc 2000;11(12):1585-90.
115. Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2008;26(21):3614-20.
116. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica.* 1 août 2011;96(8):1128-35.
117. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant.* oct 2017;23(10):1631-40.
118. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for

- International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2018;24(6):1163-71.
119. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2018;24(6):1172-9.
 120. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, Stewart C, Oh DH, Peters A, et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma.* 2 janv 2019;60(1):133-41.
 121. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2005;23(6):1088-95.
 122. Ghielmini M. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 12 févr 2004;103(12):4416-23.
 123. Martinelli G, Hsu Schmitz S-F, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Follicular Lymphoma Receiving Single-Agent Rituximab at Two Different Schedules in Trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 10 oct 2010;28(29):4480-4.
 124. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab Purging and/or Maintenance in Patients Undergoing Autologous Transplantation for Relapsed Follicular Lymphoma: A Prospective Randomized Trial From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 1 mai 2013;31(13):1624-30.
 125. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 10 mai 2019;37(14):1188-99.
 126. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, Thieblemont C, Lamy T, Tilly H, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2013;31(23):2920-6.
 127. Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood.* 15 août 2013;122(7):1137-43.
 128. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1081-93.
 129. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 2018;36(22):2259-66.
 130. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, Bailly S, Nicolas-Virelizier E, Bijou F, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol.* août 2019;6(8):e429-37.
 131. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jureczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 13 mars 2014;370(11):1008-18.

132. Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 sept 2017;28(9):2169-78.
133. Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeshtna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a PHASE 2 STUDY DEMONSTRATING THE CLINICAL ACTIVITY OF DUVELISIB IN PATIENTS WITH DOUBLE-REFRACTORY INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA. *Hematol Oncol*. 2017;35(S2):69-70.
134. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, Phillips TJ, Ribrag V, Campbell P, et al. Phase 2 Multicenter Study of Tazemetostat, an EZH2 Inhibitor, in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):123-123.
135. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. mai 2019;6(5):e254-65.
136. Budde LE, Sehn LH, Assouline S, Flinn IW, Isufi I, Yoon S-S, et al. Mosunetuzumab, a Full-Length Bispecific CD20/CD3 Antibody, Displays Clinical Activity in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Interim Safety and Efficacy Results from a Phase 1 Study. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):399-399.
137. Interim analysis of ZUMA-5: A phase II study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (R/R iNHL). | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8008
138. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczeck B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. août 2014;15(9):931-42.
139. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 1993;329(14):987-94.
140. Hermans J, Krol AD, van Groningen K, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC, Kramer MH, et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood*. 15 août 1995;86(4):1460-3.
141. López-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Terol MJ, Campo E, Rozman C. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1994;12(7):1343-8.
142. Foussard C, Desablens B, Sensebe L, François S, Milpied N, Deconinck E, et al. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphomas useful for low-grade lymphoma patients? Applicability to stage III-IV patients. The GOELAMS Group, France. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997;8 Suppl 1:49-52.
143. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, Chisesi T, Clo V, Bellesi G, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. 2000;95(3):7.
144. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 1 sept 2006;108(5):1504-8.
145. van de Schans S a. M, Steyerberg EW, Nijziel MR, Creemers G-J, Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ. Validation, revision and extension of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2009;20(10):1697-702.

146. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, Taylor MD, Byrtek M, Miller TP, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol.* févr 2013;24(2):441-8.
147. Alig S, Jurinovic V, Pastore A, Haebe S, Schmidt C, Zoellner A-K, et al. Impact of age on clinical risk scores in follicular lymphoma. *Blood Adv.* 9 avr 2019;3(7):1033-8.
148. Kimby E, Lockmer S, Holte H, Hagberg H, Wahlin BE, Brown P, et al. The simplified follicular lymphoma PRIMA-prognostic index is useful in patients with first-line chemo-free rituximab-based therapy. *Br J Haematol* [Internet]. 14 mai 2020 [cité 4 août 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16692>
149. Julia E, Fowler NH, Bachy E, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, et al. Validation of the PRIMA-Prognostic Index for Patients Treated with Rituximab Plus Chemotherapy and Refinement of Prognostic Parameters for Patients on Rituximab Plus Lenalidomide in the Phase III Relevance Trial. *Blood.* 13 nov 2019;134(Supplement_1):1524-1524.
150. Mihaljevic B, Jelcic J, Andjelic B, Antic D, Markovic O, Petkovic I, et al. FCG (FLIPI, Charlson comorbidity index, and histological grade) score is superior to FLIPI in advanced follicular lymphoma. *Int J Hematol.* déc 2016;104(6):692-9.
151. Yang G, Mills M, Kim Y, Figura NB, Doyle C, Oliver D, et al. Enhancement of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) with lymphopenia (FLIPI-L): a predictor for overall survival and histologic transformation. *Blood Cancer J* [Internet]. déc 2019 [cité 4 août 2020];9(12). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41408-019-0269-6>
152. Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hiddemann W, Marcus R, et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): a new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol* [Internet]. 20 août 2020 [cité 30 août 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25973>
153. Bachy E, Brice P, Delarue R, Brousse N, Haioun C, Le Gouill S, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma in the Prerituximab Era: Effect of Response Quality on Survival—A Study From the Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte. *J Clin Oncol.* 10 févr 2010;28(5):822-9.
154. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *J Clin Oncol.* 20 oct 2016;34(30):3618-26.
155. Liang J-H, Zhang Y-P, Xia J, Ding C-Y, Wu W, Wang L, et al. Prognostic Value of Baseline and Interim Total Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Measured on 18F-FDG PET-CT in Patients with Follicular Lymphoma. *Cancer Res Treat.* 15 oct 2019;51(4):1479-87.
156. Zhou Y, Zhao Z, Li J, Zhang B, Sang S, Wu Y, et al. Prognostic values of baseline, interim and end-of therapy ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with follicular lymphoma. *Cancer Manag Res.* juill 2019;Volume 11:6871-85.
157. Strati P, Ahmed MA, Fowler NH, Nastoupil LJ, Samaniego F, Fayad LE, et al. Pre-treatment maximum standardized uptake value predicts outcome after frontline therapy in patients with advanced stage follicular lymphoma. *Haematologica.* juill 2020;105(7):1907-13.
158. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* déc 2010;37(12):2307-14.

159. Metser U, Dubebout J, Baetz T, Hodgson DC, Langer DL, MacCrostie P, et al. [18 F]-FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma: A prospective multicenter PET registry study. *Cancer*. 1 août 2017;123(15):2860-6.
160. Nakajima R, Moskowitz AJ, Michaud L, Mauguen A, Batlevi CL, Dogan A, et al. Baseline FDG-PET/CT detects bone marrow involvement in follicular lymphoma and provides relevant prognostic information. *Blood Adv*. 28 avr 2020;4(8):1812-23.
161. Qu X, Li H, Brazier RM, Passerini V, Rimsza LM, Hsi ED, et al. Genomic alterations important for the prognosis in patients with follicular lymphoma treated in SWOG study S0016. *Blood*. 3 janv 2019;133(1):81-93.
162. O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, Waters R, Carlotti E, MacDougall F, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood*. 15 oct 2008;112(8):3126-9.
163. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. sept 2015;16(9):1111-22.
164. Huet S, Xerri L, Tesson B, Mareschal S, Taix S, Mescam-Mancini L, et al. EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations. *Blood Cancer J*. avr 2017;7(4):e555-e555.
165. Stevens WBC, Mendeville M, Redd R, Clear AJ, Bladergroen R, Calaminici M, et al. Prognostic relevance of CD163 and CD8 combined with EZH2 and gain of chromosome 18 in follicular lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Haematologica*. août 2017;102(8):1413-23.
166. Mottok A, Jurinovic V, Farinha P, Rosenwald A, Leich E, Ott G, et al. FOXP1 expression is a prognostic biomarker in follicular lymphoma treated with rituximab and chemotherapy. *Blood*. 11 janv 2018;131(2):226-35.
167. Krysiak K, Gomez F, White BS, Matlock M, Miller CA, Trani L, et al. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):473-83.
168. Huet S, Szafer-Glusman E, Xerri L, Bolen C, Punnoose E, Tonon L, et al. EVALUATION OF CLINICOGENETIC RISK MODELS FOR OUTCOME OF FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS IN THE PRIMA TRIAL. *Hematol Oncol*. juin 2017;35:96-7.
169. Lockmer S, Ren W, Brodtkorb M, Østenstad B, Wahlin BE, Pan-Hammarström Q, et al. M7-FLIPI is not prognostic in follicular lymphoma patients with first-line rituximab chemo-free therapy. *Br J Haematol*. janv 2020;188(2):259-67.
170. Huet S, Tesson B, Jais J-P, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol*. avr 2018;19(4):549-61.
171. Bolen CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Huet S, Salles G, et al. Treatment-Dependence of High-Risk Gene Expression Signatures in De Novo Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol*. 2019;37(S2):193-4.
172. Rimsza LM, Li H, Brazier RM, Spier CM, Persky DO, Dunlap J, et al. Impact of histological grading on survival in the SWOG S0016 follicular lymphoma cohort. *Haematologica*. avr 2018;103(4):e151-3.
173. Koch K, Hoster E, Ziepert M, Unterhalt M, Ott G, Rosenwald A, et al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol*. juill 2016;27(7):1323-9.

174. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times: Clinical Significance of Grading Follicular Lymphoma. *Br J Haematol.* janv 2012;156(2):225-33.
175. Xue T, Yu B, Yan W, Jiang X, Tian T, Zhou X, et al. Prognostic significance of histologic grade and Ki-67 proliferation index in follicular lymphoma. *Hematol Oncol* [Internet]. 6 juill 2020 [cité 21 août 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2778>
176. Winter AM, Nastoupil LJ, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, Link BK, et al. Outcomes of Follicular Lymphoma Patients Treated with Frontline Bendamustine and Rituximab: Impact of Histologic Grade and Early Progression on Overall Survival. *Blood.* 29 nov 2018;132(Supplement 1):4146-4146.
177. Kedmi M, Hedvat CV, Maragulia J, Zhang Z, Zelenetz AD. Association of quantitative assessment of the intrafollicular proliferation index with outcome in follicular lymphoma. *Br J Haematol.* mars 2014;164(5):646-52.
178. Dave SS, Gascoyne RD, Rimsza LM, Greiner TC, Armitage JO, Delabie J, et al. Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *N Engl J Med.* 2004;11.
179. Byers RJ, Sakhinia E, Joseph P, Glennie C, Hoyland JA, Menasce LP, et al. Clinical quantitation of immune signature in follicular lymphoma by RT-PCR-based gene expression profiling. *Blood.* 1 mai 2008;111(9):4764-70.
180. Xerri L, Huet S, Venstrom JM, Szafer-Glusman E, Fabiani B, Canioni D, et al. Rituximab treatment circumvents the prognostic impact of tumor-infiltrating T-cells in follicular lymphoma patients. *Hum Pathol.* juin 2017;64:128-36.
181. Canioni D, Salles G, Mounier N, Brousse N, Keuppens M, Morchhauser F, et al. High Numbers of Tumor-Associated Macrophages Have an Adverse Prognostic Value That Can Be Circumvented by Rituximab in Patients With Follicular Lymphoma Enrolled Onto the GELA-GOELAMS FL-2000 Trial. *J Clin Oncol.* 20 janv 2008;26(3):440-6.
182. Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood.* 14 janv 2010;115(2):289-95.
183. Nelson LS, Mansfield JR, Lloyd R, Oguejiofor K, Salih Z, Menasce LP, et al. Automated prognostic pattern detection shows favourable diffuse pattern of FOXP3+ Tregs in follicular lymphoma. *Br J Cancer.* oct 2015;113(8):1197-205.
184. Klanova M, Oestergaard MZ, Trněný M, Hiddemann W, Marcus R, Sehn LH, et al. Prognostic Impact of Natural Killer Cell Count in Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Treated with Immunochemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1 août 2019;25(15):4634-43.
185. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Kikuti YY, Itoh J, Masashi M, Ikoma H, et al. High TNFRSF14 and low BTLA are associated with poor prognosis in Follicular Lymphoma and in Diffuse Large B-cell Lymphoma transformation. *J Clin Exp Hematop.* 2019;59(1):1-16.
186. Kridel R, Xerri L, Gelas-Dore B, Tan K, Feugier P, Vawda A, et al. The Prognostic Impact of CD163-Positive Macrophages in Follicular Lymphoma: A Study from the BC Cancer Agency and the Lymphoma Study Association. *Clin Cancer Res.* 1 août 2015;21(15):3428-35.
187. Takahashi H, Tomita N, Sakata S, Tsuyama N, Hashimoto C, Ohshima R, et al. Prognostic significance of programmed cell death-1-positive cells in follicular lymphoma patients may alter in the rituximab era. *Eur J Haematol.* avr 2013;90(4):286-90.

188. Blaker YN, Spetalen S, Brodtkorb M, Lingjaerde OC, Beiske K, Østenstad B, et al. The tumour microenvironment influences survival and time to transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol.* oct 2016;175(1):102-14.
189. Kelly JL, Salles G, Goldman B, Fisher RI, Brice P, Press O, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2015;33(13):1482-90.
190. Yamamoto M, Tanaka K, Umezawa Y, Nagao T, Toyota S, Miura O. Soluble Interleukin-2 Receptor Level at Diagnosis Predicts Prognosis of Patients With Follicular Lymphoma Irrespective of Initial Management Strategy. *Anticancer Res.* sept 2019;39(9):5115-22.
191. Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, Grassi S, Guerrini F, Dondi A, et al. Minimal Residual Disease after Conventional Treatment Significantly Impacts on Progression-Free Survival of Patients with Follicular Lymphoma: The FIL FOLL05 Trial. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2014;20(24):6398-405.
192. Zohren F, Bruns I, Pechtel S, Schroeder T, Fenk R, Czibere A, et al. Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy. *Blood.* 17 sept 2015;126(12):1407-14.
193. Delfau-Larue M-H, van der Gucht A, Dupuis J, Jais J-P, Nel I, Beldi-Ferchiou A, et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv.* 10 avr 2018;2(7):807-16.
194. Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol.* juin 2011;22(6):1392-403.
195. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2011;29(23):3194-200.
196. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol.* 10 déc 2012;30(35):4317-22.
197. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol.* oct 2014;1(1):e17-27.
198. Inc MG. FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE... by Judith Trotman [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293647/judith.trotman.first-line.immunochemotherapy.for.follicular.lymphoma.in.the.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dgallium+pet>
199. Cottreau AS, Versari A, Luminari S, Dupuis J, Chartier L, Casasnovas R-O, et al. Prognostic model for high-tumor-burden follicular lymphoma integrating baseline and end-induction PET: a LYSA/FIL study. *Blood.* 31 mai 2018;131(22):2449-53.
200. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3059-67.
201. Tatsumi M, Isohashi K, Matsunaga K, Watabe T, Kato H, Kanakura Y, et al. Volumetric and texture analysis on FDG PET in evaluating and predicting treatment response and recurrence after chemotherapy in follicular lymphoma. *Int J Clin Oncol.* oct 2019;24(10):1292-300.

202. Luminari S, Galimberti S, Versari A, Biasoli I, Anastasia A, Rusconi C, et al. Positron emission tomography response and minimal residual disease impact on progression-free survival in patients with follicular lymphoma. A subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 1 févr 2016;101(2):e66-8.
203. Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, Boccomini C, Genuardi E, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. *Blood*. 28 nov 2013;122(23):3759-66.
204. Bishton MJ, Rule S, Wilson W, Turner D, Patmore R, Clifton-Hadley L, et al. The UK NCRI study of chlorambucil, mitoxantrone and dexamethasone (CMD) *versus* fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone (FMD) for untreated advanced stage follicular lymphoma: molecular response strongly predicts prolonged overall survival. *Br J Haematol* [Internet]. 9 mars 2020 [cité 4 août 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16555>
205. Pott C, Hoster E, Kehden B, Unterhalt M, Herold M, van der Jagt RH, et al. Minimal Residual Disease in Patients with Follicular Lymphoma Treated with Obinutuzumab or Rituximab As First-Line Induction Immunochemotherapy and Maintenance in the Phase 3 GALLIUM Study. *Blood*. 2 déc 2016;128(22):613-613.
206. Pott C, Hoster E, Kehden B, Unterhalt M, Herold M, van der Jagt R, et al. Minimal Residual Disease Response at End of Induction and during Maintenance Correlates with Updated Outcome in the Phase III GALLIUM Study of Obinutuzumab- or Rituximab-Based Immunochemotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):396-396.
207. Galimberti S, Ciabatti E, Ercolano G, Grassi S, Guerrini F, Cecconi N, et al. The Combination of Rituximab and Bendamustine as First-Line Treatment Is Highly Effective in the Eradicating Minimal Residual Disease in Follicular Lymphoma: An Italian Retrospective Study. *Front Pharmacol* [Internet]. 29 juin 2017 [cité 4 août 2020];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00413/full>
208. Pott C, Sehn LH, Belada D, Gribben J, Hoster E, Kahl B, et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. févr 2020;34(2):522-32.
209. Federico M, Mannina D, Versari A, Ferrero S, Marcheselli L, Boccomini C, et al. RESPONSE ORIENTED MAINTENANCE THERAPY IN ADVANCED FOLLICULAR LYMPHOMA. RESULTS OF THE INTERIM ANALYSIS OF THE FOLL12 TRIAL CONDUCTED BY THE FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI. *Hematol Oncol*. juin 2019;37:153-4.
210. Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Hagenbeek A, et al. Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 10 févr 2017;35(5):552-60.
211. Magnano L, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, Rivas-Delgado A, Muntañola A, Nadeu F, et al. Life expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar to that of the Spanish general population. *Br J Haematol*. mai 2019;185(3):480-91.
212. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, et al. Phase III Randomized Intergroup Trial of CHOP Plus Rituximab Compared With CHOP Chemotherapy Plus ¹³¹Iodine-Tositumomab for Previously Untreated Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol*. 20 janv 2013;31(3):314-20.
213. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, Salles G, Hoster E, Herold M, et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*. 7 déc 2017;130(Supplement 1):412-412.

214. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, Savage KJ, Villa DR, Scott DW, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*. 29 août 2019;134(9):761-4.
215. Lockmer S, Østenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson A-S, Wahlin BE, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol*. 20 nov 2018;36(33):3315-23.
216. Moccia AA, Schär S, Hayoz S, Piroso MC, Taverna C, Novak U, et al. Prognostic value of POD24 validation in follicular lymphoma patients initially treated with chemotherapy-free regimens in a pooled analysis of three randomized trials of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol* [Internet]. 17 août 2020 [cité 30 août 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.17045>
217. Bitansky G, Avigdor A, Vasilev E, Zlotnick M, Ribakovsky E, Benjamini O, et al. Progression of disease within 24 months of initial therapy (POD24) detected incidentally in imaging does not necessarily indicate worse outcome. *Leuk Lymphoma*. 9 juill 2020;1-7.
218. Kridel R, Chan FC, Mottok A, Boyle M, Farinha P, Tan K, et al. Histological Transformation and Progression in Follicular Lymphoma: A Clonal Evolution Study. *Mardis ER, éditeur. PLOS Med*. 13 déc 2016;13(12):e1002197.
219. Morrison VA, Shou Y, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A, et al. Treatment Patterns and Survival Outcomes in Patients With Follicular Lymphoma: A 2007 to 2015 Humedica Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. janv 2019 [cité 4 mars 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265018311261>
220. Buyse M, Molenberghs G. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. *Biometrics*. sept 1998;54(3):1014-29.
221. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostat Oxf Engl*. mars 2000;1(1):49-67.
222. Tobin JWD, Keane C, Gunawardana J, Mollee P, Birch S, Hoang T, et al. Progression of Disease Within 24 Months in Follicular Lymphoma Is Associated With Reduced Intratumoral Immune Infiltration. *J Clin Oncol*. 1 déc 2019;37(34):3300-9.
223. Townsend W, Pasikowska M, Yallop D, Phillips EH, Patten PEM, Salisbury JR, et al. The architecture of neoplastic follicles in follicular lymphoma; analysis of the relationship between the tumor and follicular helper T cells. *Haematologica*. juin 2020;105(6):1593-603.
224. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med*. déc 2017;6(12):2766-74.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Intérêt pronostique de la POD24 (progression de la maladie dans les 2 ans) dans le lymphome folliculaire : étude monocentrique et rétrospective

RÉSUMÉ (10 lignes)

Afin d'étudier l'impact pronostique de la progression de la maladie dans les 2 ans (POD24) dans le lymphome folliculaire, nous avons analysé les données de 317 patients pris en charge à Nantes et inclus dans notre base de données entre 2007 et 2016. Les lignes thérapeutiques reçus sont hétérogènes, incluant l'abstention-surveillance (7.5 %), le Rituximab en monothérapie (30.5 %), l'immunochimiothérapie à base d'anthracyclines (45 %), de bendamustine (2.8 %) ou autres (11 %). Après la 1^{re} ligne, 60 patients (19 %) ont rechuté dans les 2 ans (POD24+) et 254 n'ont pas rechuté dans les 2 ans (no-POD24). Avec un suivi médian de 5 ans, la survie globale était significativement diminuée dans le groupe POD24+ (82 %) par rapport au groupe no-POD24 (93.3 % ; $p = 1.10^{-5}$), confirmant la valeur pronostique de la POD24 en vie réelle et son intérêt comme futur marqueur de substitution.

MOTS-CLÉS

LYMPHOME FOLLICULAIRE, POD24, PRONOSTIC, SURVIE GLOBALE