

# Quoi de neuf dans les lymphomes ?

## Introduction

De belles avancées dans la maladie de Hodgkin avec des résultats prometteurs pour le brentuximab vedotin et les inhibiteurs de PD-1. Dans les lymphomes B diffus à grandes cellules, l'évaluation de la MRD prend de l'ampleur... Affaire à suivre !

## Brentuximab post-autogreffe : un nouveau standard ? (Abstract 673)

L'équipe de C.H. Moskowitz *et al.* a présenté les résultats de l'essai de phase 3 randomisé AETHERA. On sait que le lymphome de Hodgkin (LH) en rechute ou réfractaire peut être guéri après une autogreffe dans seulement 30 à 50 % des cas. Au total, 329 patients ont été randomisés, 60 % étant réfractaires primaires. La randomisation se faisait entre le brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines ou un placebo. Le nombre moyen de cycles reçus était de 12 dans le bras BV et de 11 dans le bras placebo. La PFS à 2 ans était de 63 % dans le bras BV *versus* 45 % dans le bras placebo (*hazard ratio* 0,57 ;  $p = 0,001$ .) Ces résultats intéressants ouvrent de nouvelles perspectives pour les LH en rechute (voir figure 1).

## Les anti-PD-1... Espoirs thérapeutiques dans le lymphome de Hodgkin ! (Abstract 289 et 290)

La liaison des ligands de PD-1 (PD-L1 et PD-L2) inhibe de façon réversible l'activation et la prolifération des lymphocytes T activés. La cellule de Reed-Sternberg exprime ces ligands. Deux essais de phase 1 ont ainsi évalué 2 anticorps monoclonaux anti-PD-1, chez des patients ayant un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire.

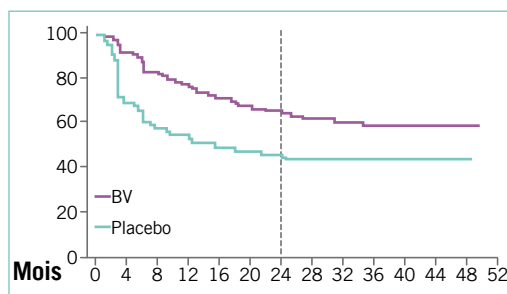
- Le nivolumab était administré à 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression/toxicité ou pour un maximum de 2 ans. Vingt-trois patients ont été inclus. Le taux d'événements indésirables de grade 3-4 était de 22 %. Le taux de réponse global était de 87 % (20/23), avec 4 RC (17 %) et 16 RP (70 %). Avec un suivi

médian de 40 semaines, la survie sans progression à 24 semaines était de 86 % (P. Armand *et al.*).

- Le pembrolizumab était administré à 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression/toxicité ou pour un maximum de 2 ans. Vingt-neuf patients ont été analysés. Il n'y a eu aucun événement de grade 4 ou 5. Le taux de réponse global était de 66 % (19/29), avec 6 RC (21 %) et 13 RP (45 %) (C.H. Moskowitz *et al.*). Ces résultats très prometteurs justifient l'évaluation du nivolumab et du pembrolizumab en phase 2.

## Maladie résiduelle dans les lymphomes B diffus à grandes cellules... (Abstract 139)

La valeur pronostique de la maladie résiduelle détectée en biologie moléculaire dans les leucémies aiguës est devenue un standard. Mais qu'en est-il dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) ? Les travaux de M. Roschewski *et al.*, fondés sur la détection par séquençage haut débit des séquences VDJ montrent des résultats intéressants chez 198 patients au diagnostic. En cours de traitement, la MRD constitue un facteur pronostique majeur, avec une EFS à 5 ans de 83 % en cas de MRD négative (*versus* 45,9 % si MRD+,  $p < 0,0001$ ). Une MRD négative en fin de traitement s'associe également à un bénéfice sur la survie globale alors que tous les patients avec une MRD positive rechutent ou progressent. L'objectif d'une MRD négative, évaluée dans le sérum des patients atteints de DLBCL, constituerait un objectif important dans leur prise en charge.



## ■ Auteur



### Clémence ROUX

Interne DES d'hématologie, Service d'Hématologie Clinique, Hôpital de l'Archet, CHU Nice.

clemence.roux@ap-hm.fr



Retrouvez cet article en version enrichie sur notre application **Horizons Hémato** et sur le site [www.intercomsante.com](http://www.intercomsante.com)

Figure 1 : Étude AETHERA : PFS à 2 ans = 63 % dans le bras BV *versus* 45 % dans le bras placebo.

## ■ Le point de vue de l'expert



### Emmanuel GYAN

Service d'hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Tours.

### Expertise :

Thérapeutique des lymphomes.

emmanuel.gyan@univ-tours.fr

Le message fort de cette année est la preuve de concept de l'immunothérapie ciblant l'interaction entre PD-1 et PD-L1/L2. Déjà démontrée dans les tumeurs solides, cette approche laisse entrevoir de nombreuses applications potentielles en hématologie. Il sera essentiel d'identifier les tumeurs exprimant fortement PD-L1 et/ou PD-L2 afin d'identifier les tumeurs les plus susceptibles de bénéficier de ces approches, qui sont peu toxiques chez les patients atteints de Hodgkin en rechute ou réfractaires.

En ce qui concerne le brentuximab vedotin en post-autogreffe, l'effet de contrôle de la maladie est assez spectaculaire dans l'essai AETHERA, ce qui confirme son activité importante dans le lymphome hodgkinien. Cependant, la question du meilleur timing pour son utilisation reste posée. En effet, le nombre important de patients ayant rechuté 2 ans après autogreffe (37 % dans le bras BV et 55 % dans le bras placebo) laisse penser que ces patients avaient une maladie active significative au moment de l'intensification. On peut donc se demander si le BV n'aurait pas plutôt sa place en pré-autogreffe pour compléter la réponse.

Comme le PET-Scan, qui a bouleversé la prise en charge des DLBCL en permettant d'évaluer la réponse thérapeutique de façon plus fiable que le scanner, la MRD pourrait modifier en profondeur les algorithmes de suivi thérapeutique, afin de mieux personnaliser du traitement. Encore de la belle recherche clinique à réaliser.

## ■ Références

- Moskowitz CH, Nadamane A *et al.* The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma.
- Roschewski M, Dunleavy K *et al.* Monitoring of Circulating Tumor DNA As Minimal Residual Disease in Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Figure 2 :  
La liaison des ligands de PD-1  
inhibe la prolifération des  
lymphocytes T activés.

