

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2005

THESE N°151

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Médecine nucléaire

par

Caroline Bodet-Milin

Née le 28 février 1976 à Quimper

Présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 2005

**INTERET DE LA TEP AU 18-FDG DANS L'EVALUATION DE LA
REPONSE A LA RADIOIMMUNOTHERAPIE DES PATIENTS
PORTEURS DE LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS
TRAITES PAR YTTRIUM-90 EPRATUZUMAB**

Président : Monsieur Le Professeur CHATAL

Directeur de Thèse : Madame Le Professeur KRAEBER-BODERE

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	Erreur ! Signet non défini.
SOMMAIRE	2
TABLEAUX.....	5
TABLE DES FIGURES.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	11
PARTIE 1 : LE LYMPHOME NON HODGKINIEN.....	12
1. DEFINITION.....	12
2. EPIDEMIOLOGIE	13
3. CLASSIFICATION.....	14
a) Généralités.....	14
b) Les lymphomes agressifs.....	16
c) Les lymphomes indolents	16
d) Autres	17
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	18
a) Le bilan d'extension	19
• Examen clinique	19
• Bilan d'imagerie	20
• Bilan biologique et histopathologique	21
• Synthèse du bilan d'extension	22
b) Les facteurs pronostiques	23
c) Les traitements.....	25
• Généralités	25
• Traitement des lymphomes agressifs	26
• Traitement des lymphomes indolents	28
• Evaluation de la réponse thérapeutique	29

PARTIE 2. LA RADIOIMMUNOTHERAPIE (RIT)	32
1. DEFINITION.....	33
2. RIT ET LYMPHOME	37
a) Généralités.....	37
b) ¹³¹ Iode Tositumomab (Bexxar®).....	40
c) ⁹⁰ Yttrium Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®).....	42
d) ⁹⁰ Yttrium Epratuzumab (hLL2).....	47
PARTIE 3 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS.	51
1. PRINCIPE DE LA TEP	52
a) L'émission de positons	52
• L'annihilation de positons.....	52
• Les émetteurs de positons	53
b) Le principe de la TEP	54
• La détection des photons γ de 511 keV	54
• La Correction de l'atténuation	56
• La reconstruction tomographique	56
• La fusion des images TEP et TDM.....	57
• La quantification en TEP	57
c) Le ¹⁸ F- fluorodesoxyglucose (FDG).....	58
d) La TEP au ¹⁸ FDG en cancérologie	62
PARTIE 4 : APPORT DE LA FDG-TEP DANS LA PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES.....	63
1. INTERET DE LA FDG-TEP DANS LE DIAGNOSTIC POSITIF	63
2. INTERET DE LA FDG-TEP DANS LA STADIFICATION	66
a) Evaluation initiale ou « staging »	66
b) Bilan des maladies résiduelles ou « restaging ».....	72
• FDG-TEP versus Scanner.....	72
• Intérêt pronostique de la FDG-TEP	76
c) Evaluation précoce de la réponse thérapeutique.....	80
d) Evaluation avant autogreffe de moelle osseuse	85
e) Détection des récives.....	86
3. FDG-TEP ET LYMPHOME FOLLICULAIRE	87
4. FDG-TEP ET RADIOTHERAPIE EXTERNE.....	88
5. FDG-TEP ET RIT	90

ETUDE CLINIQUE	91
PARTIE 5 : ETUDE CLINIQUE	92
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	92
2. MATERIELS ET METHODES.....	92
a) Patients	92
b) Préparation et administration des anticorps.	93
c) Evaluation de la réponse thérapeutique par le bilan conventionnel.	94
d) Evaluation de la réponse thérapeutique par la FDG-TEP.	95
d) Méthodes d'analyse des résultats.....	96
3. RESULTATS	99
a) Population étudiée	99
b) Evaluation de la réponse thérapeutique par le bilan conventionnel.....	101
c) Evaluation de la réponse thérapeutique par la FDG –TEP	104
d) Analyse quantitative	113
4. DISCUSSION	115
CONCLUSION	122
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	123

TABLEAUX

Tableau 1 :	Classification de l'OMS.	19
Tableau 2 :	Fréquence des localisations initiales selon le caractère localisé ou diffus des LNH.	23
Tableau 3 :	Echelle ECOG.	24
Tableau 4:	Classification d'Ann Arbor.	27
Tableau 5:	Protocole CHOP de première génération.	30
Tableau 6:	Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique selon l'IWC.	35
Tableau 7 :	Principaux isotopes utilisés en RIT.	39
Tableau 8 :	Caractéristiques de la population étudiée par Leonard et al.	53
Tableau 9:	Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP.	57
Tableau 10 :	Intérêt de la FDG-TEP selon la classification OMS.	68
Tableau 11 :	Valeurs de sensibilité et de spécificité de la FDG-TEP lors du staging et du restaging des L NH et MH lors de l'analyse par patients.	72
Tableau 12:	Valeurs de sensibilité et de spécificité de la FDG-TEP lors du staging et du restaging des LNH et MH lors de l'analyse par régions.	72
Tableau 13 :	Classification IWC + TEP.	82
Tableau 14:	Concordances et discordances entre les réponses selon les classifications IWC et IWC+TEP.	82
Tableau 15 :	Caractéristiques de la population étudiée dans la publication de Torizuka et al.	94
Tableau 16:	Caractéristiques de la population étudiée.	104
Tableau 17 :	Nombre et topographie des régions considérées comme pathologiques par le bilan conventionnel lors du staging initial.	105
Tableau 18 :	Récapitulatif des résultats obtenus par les bilans d'imagerie (scanner et FDG-TEP) effectués après la RIT.	107
Tableau 19 :	Nombre et topographie des régions considérées comme pathologiques par la FDG-TEP lors de l'évaluation initiale.	109
Tableau 20 :	Performances du bilan conventionnel (scanner) et de la FDG-TEP dans l'évaluation initiale et dans la détection des récidives.	113

TABLE DES FIGURES

Figure 1 :	Probabilité de survie selon le caractère agressif ou indolent des NHL.	21
Figure 2 :	Répartition par fréquence des différents types histologiques de NHL.	22
Figure 3 :	Evaluation de la réponse thérapeutique des lymphomes selon l'IWC.	34
Figure 4 :	Mode d'action de la radioimmunothérapie par rapport à la radiothérapie externe.	36
Figure 5 :	Feu croisé.	38
Figure 6 :	Parcours des émissions β de l'yttrium-90 et de l'iode-131.	40
Figure 7 :	Principes de l'immunothérapie passive.	42
Figure 8 :	Principes d'administration du Bexxar®.	44
Figure 9 :	Le Zévalin®.	46
Figure 10 :	Mode d'action du Zévalin®.	47
Figure 11 :	Modalités d'administration du Zévalin®.	47
Figure 12 :	Taux de réponses du Zévalin® par rapport au Rituximab.	48
Figure 13 :	Evaluation des taux et durées de réponse des patients traités par Zévalin® précocement par rapport à ceux traités après 2 ou plus de 2 lignes thérapeutiques.	50
Figure 14 :	Taux de réponses objectives observées par Léonard et al.	53
Figure 15 :	La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation.	56
Figure 16 :	Principe de la détection en coïncidence.	59
Figure 17 :	La molécule de FDG.	62
Figure 18 :	Métabolisme du FDG au sein des cellules saines et néoplasiques.	63
Figure 19 :	Foyers de fixation physiologiques et pathologiques du FDG.	65
Figure 20 :	Mise en évidence d'une lésion inguinale hypermétabolique lors du bilan d'un nodule pulmonaire.	69

Figure 21 :	LNH stade 4 pulmonaire, hépatique et osseux.	75
Figure 22 :	Fixation intense des graisses brunes cervicales.	77
Figure 23 :	Hypermétabolisme ostéo-médullaire en rapport avec l'hyperplasie médullaire post-chimiothérapie.	78
Figure 24 :	Intérêt pronostique de la FDG-TEP effectuée en fin de procédure thérapeutique.	80
Figure 25 :	Intérêt pronostique de la classification IWC+TEP. Comparaison des survies sans progression selon IWC et IWC+TEP.	83
Figure 26 :	Exemple de RC mise en évidence après 4 cures de chimiothérapie.	84
Figure 27 :	Intérêt pronostique des FDG-TEP « précoces ».	85
Figure 28 :	Comparaison des survies sans événements et des survies globales selon les résultats des FDG-TEP « précoces ».	86
Figure 29 :	Persistance d'une masse résiduelle lors de la réévaluation.	88
Figure 30 :	Intérêt pronostique de la FDG-TEP avant autogreffe de moelle osseuse.	89
Figure 31 :	Exemples de LNH folliculaire diffus et localisé.	92
Figure 32 :	Courbes ROC comparant la FDG-TEP et le scanner dans le staging initial de la maladie.	110
Figure 33 :	Courbes ROC comparant la FDG-TEP et le scanner dans le « restaging » de la maladie.	112
Figure 34 :	Exemple d'une détection précoce de récurrence par la FDG-TEP.	114
Figure 35 :	Exemple de maladie résiduelle mise en évidence par la FDG-TEP.	115
Figure 36 :	Exemple de détection précoce de réponse complète par la TEP.	116
Figure 38 :	Illustrations d'une RC prolongée, d'une détection précoce des récurrences et d'une réponse incomplète par les valeurs de SUV maximales.	118

LISTE DES ABREVIATIONS

RIT :	Radioimmunothérapie.
LNH :	Lymphomes non Hodgkiniens.
MH :	Maladie de Hodgkin
TEP :	Tomographie par émission de positons
FDG :	¹⁸ F-fluorodesoxyglucose
⁹⁰Y hLL2	⁹⁰ Y-Anti CD 22 Epratuzumab
OMS :	Organisation mondiale de la santé
REAL :	Revised european american lymphoma classification
NFS :	Numération formule sanguine
LDH:	Lactate deshydrogénase
ECOG :	Eastern cooperative oncology group
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
BOM :	Biopsie ostéo-médullaire
R :	Rituximab
IWC :	International workshop criteria
RC :	Réponse complète
RCnc :	Réponse complète non confirmée
RP :	Réponse partielle
MS :	Maladie stable
PM :	Progression de la maladie
AcM :	Anticorps monoclonal
Ag :	Antigène
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
TDM :	Tomodensitométrie
PM :	Photomultiplicateurs
SUV :	Standardized uptake value
Max:	Maximale
SOR:	Standard, options, recommandations
CCPPRB:	Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale
DLCO :	Carbon monoxyde diffusing capacity
SPD:	Somme des plus grands diamètres perpendiculaires
TTP :	Time to progression
VP:	Vrai positif
VN:	Vrai négatif
FN :	Faux négatif
FP :	Faux positif
VPP :	Valeur prédictive positive
VPN :	Valeur prédictive négative
ROI :	Regions of interest
ROC :	Receiver Operating Characteristic non parametric analysis
C :	Chimiothérapie
I :	Immunothérapie
AG :	Autogreffe
RTT:	Retraitement.

INTRODUCTION

Le lymphome non hodgkinien (LNH) représente le sixième cancer en terme d'incidence et de mortalité en Europe comme aux USA.

Malgré les progrès thérapeutiques liés aux développements des poly-chimiothérapies, de l'immunothérapie et des techniques d'autogreffe de moelle osseuse, cette maladie demeure préoccupante, la quasi-totalité des lymphomes indolents et près de 30% des lymphomes agressifs rechutant malgré plusieurs lignes thérapeutiques.

La radioimmunothérapie (RIT), modalité thérapeutique en plein essor permet la destruction des cellules tumorales par la combinaison des effets immunologiques et biologiques des anticorps associés aux lésions radio-induites par les isotopes. Si l'efficacité de l' ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) et de l' ^{131}I -tositumomab (Bexxar®) est désormais prouvée, celle de l' ^{90}Y -Anti CD 22 Epratuzumab (^{90}Y hLL2), nouvel anticorps humanisé radio-marqué est encore en cours d'évaluation.

Actuellement, les techniques d'imagerie jouent un rôle essentiel dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des patients atteints de LNH. La tomographie par émission de positons (TEP) est devenue un outil incontournable en cancérologie, particulièrement en hématologie. L'étude de la distribution du ^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG) dans l'organisme par une caméra TEP s'avère très utile dans le bilan d'extension des LNH mais également pour la caractérisation des masses résiduelles dans le cadre de l'évaluation de la réponse aux traitements.

Cette étude a pour objectif d'apprécier les performances de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse thérapeutique de patients porteurs de LNH et traités par ^{90}Y hLL2 à Nantes, dans le cadre d'un protocole de phase I/II multicentrique.

La première partie de cette étude est une revue bibliographique sur le LNH, la radioimmunothérapie et la tomographie par émissions de positons.

La seconde partie est une étude clinique portant sur 10 patients traités par ^{90}Y hLL2 dans les services de médecine nucléaires du CHU et du CRLCC de Nantes et dont la réponse à la RIT a été évaluée par 36 procédures d'examen incluant 36 FDG-TEP et 36 scanners.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE 1 : LE LYMPHOME NON HODGKINIEN

1. DEFINITION

Les lymphomes non hodgkiniens sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes. Ces tumeurs sont caractérisées par une production monoclonale non régulée de cellules des lignées lymphocytaires B et T responsable du développement de tumeurs au niveau des organes lymphoïdes mais également des territoires non lymphoïdes.

Cette définition exclue ainsi une entité particulière de lymphomes : la maladie de Hodgkin dont le diagnostic requiert la présence des cellules de Red-Sternberg au sein du tissu lymphoïde, et qui présente des caractéristiques de développement particulières, notamment du fait de son évolutivité lente, longtemps limitée aux axes ganglionnaires et à la rate (diffusion lymphatique et hématogène).

Les LNH sont des syndromes lymphoprolifératifs qui rassemblent un grand nombre d'entités morphologiques distinctes, de présentations cliniques et de pronostics variables répondant différemment aux traitements. La classification des LNH est complexe. La grande variabilité de la nomenclature et la multiplicité des classifications utilisées à travers le monde depuis plusieurs décennies rendent compte des difficultés rencontrées lors des études épidémiologiques.

2. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence du lymphome malin non hodgkinien est en constante augmentation dans le monde entier depuis les trois dernières décennies. Elle est d'environ 60 à 75% depuis le début des années 1970 soit de 3 à 4% par an. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale varient entre 1.4 et 17.4 cas pour 100.000 habitants par an chez l'homme et entre 0.4 et 10.6 cas pour 100.000 habitants chez la femme. En règle générale, les lymphomes sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme. Par ailleurs, leur incidence s'est accrue plus rapidement dans les zones rurales que dans les zones urbaines. (Bosly 1997)

En France, on estime le nombre de nouveaux cas de lymphomes par an à 13.7 et 8.5 cas pour 100.000 habitants respectivement pour les individus de sexe masculin et féminin (Menegoz, 1997). L'incidence des lymphomes augmente pour toutes les tranches d'âges (excepté chez l'enfant), la plus forte augmentation étant cependant observée parmi la population la plus âgée.

Cette augmentation d'incidence demeure actuellement partiellement inexpliquée. Il est probable que la meilleure tenue des registres du cancer, l'amélioration des procédures diagnostiques, l'évolution des classifications histopathologiques corrélés au vieillissement de la population expliquent partiellement cette élévation. D'autres facteurs sont probablement incriminés, parmi lesquels on évoque l'immunodépression, certaines infections virales voire l'exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux (Carli, 2002).

Cependant, malgré les progrès thérapeutiques liés à l'utilisation des polychimiothérapies et à l'intensification des traitements, le taux de mortalité lié au lymphome augmente de 2 à 3 % par an et ce parallèlement à l'augmentation de l'incidence de la maladie. Dans les pays développés, les LNH sont responsables de 3 à 5 % des décès par cancers et de près de 1% du nombre de décès total.

En France, le taux de mortalité standardisé sur la population européenne a été multiplié par 1.8 entre 1952 et 1976, augmentation confirmée les 15 années suivantes passant de 3.25 à 5.99 / 100.000 habitants pour l'homme et de 1.68 à 3.72/ 100.000 habitants pour la femme, avec un taux moyen annuel d'augmentation de 7% (Chassagne-Clément 1999).

3. CLASSIFICATION

a) Généralités

Le LNH est un regroupement hétérogène d'entités tumorales différentes d'origine B ou T comprenant plus de 25 sous-types d'entités morphologiques, de présentations cliniques et de pronostics variables.

Plusieurs classifications histologiques se sont succédées jusqu'à validation de celle utilisée aujourd'hui, reconnue par l'OMS.

Les classifications WF et de Kiel seront largement utilisées jusqu'au début des années 1990 mais leurs limites furent largement cernées par les histopathologistes et les cliniciens conscients du caractère artificiel des regroupements proposés et surtout du caractère curable des lymphomes à malignité élevé et incurable des lymphomes à malignité faible avec le développement des polychimiothérapies. (Brousse 1997, Weisenburger 1992)

C'est à partir de ces constatations que sera émise en 1994 la classification de REAL (Revised European Lymphoma), distinguant au même titre que la classification de Kiel, les proliférations de phénotypes B et T auxquels sont intégrées des données cliniques, histologiques, immunologiques et génétiques, ne reprenant donc pas la stratification en grade de malignité mais proposant des entités dont le pronostic peut être déterminé en fonction des thérapeutiques disponibles. (Harris 1994, 1997)

L'ensemble de cette classification sera par la suite modifiée sur quelques points et intégrée dans la classification OMS s'appliquant à l'ensemble des proliférations malignes des cellules hématopoïétiques. Ainsi, la classification OMS prend en compte : le caractère folliculaire ou diffus de la prolifération lymphoïde, le phénotype B ou T/NK stratifié selon que les cellules soient issues de précurseurs ou de cellules matures, plus ou moins associés aux données cytogénétiques et moléculaires. En pratique, les thérapeutes distinguent les LNH en fonction de leur évolutivité en 2 groupes principaux : les lymphomes agressifs et la lymphomes indolents.

Lymphomes B	Lymphomes T et NK
Prolifération de cellules B précurseurs	Prolifération de cellules T précurseurs
<i>Lymphomes/leucémies lymphoblastiques B</i>	<i>Lymphomes/leucémies lymphoblastiques T</i>
Proliférations B matures (périphériques)	Proliférations T matures (périphériques)
<i>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B/ lymphomes lymphocytiques</i>	
<i>Leucémie prolymphocytaire B</i>	<i>Leucémie prolymphocytaire T</i>
<i>Lymphome lymphoplasmocytaire</i>	<i>Leucémie lymphocytaire T à grains</i>
<i>Lymphome splénique de la zone marginale (± cellules villeuses)</i>	<i>Leucémie agressive NK</i>
<i>Leucémie à tricholeucocytes</i>	<i>Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+)</i>
<i>Myélome/plasmocytome</i>	<i>Syndrome de Sézary / mycosis fungoïde</i>
Lymphome zone marginale type MALT	Lymphome T angio-immunoblastique
<i>Lymphome zone marginale ganglionnaire</i>	Lymphome T périphérique, sans autre précision
Lymphome folliculaire	Lymphome anaplasique à grandes cel- lules (T/nul), de type systémique
Lymphome du manteau	<i>Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal</i>
Lymphome diffus à grandes cellules B	<i>Lymphome T de type entéropathie</i>
<i>Lymphome à grandes cellules B médiastinal</i>	<i>Lymphome T γδ hépatosplénique</i>
<i>Lymphome des séreuses</i>	<i>Lymphome T sous-cutané type panniculite</i>
<i>Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt</i>	<i>Lymphome anaplasique à grandes cellules (T/nul), cutané primitif</i>
Les entités traditionnellement considérées comme des proliférations lymphoïdes et non comme des lymphomes sont indiquées en italique. Les entités les plus fréquentes sont surlignées en caractères gras.	

Tableau 1 : Classification de l'OMS

b) Les lymphomes agressifs

Les lymphomes agressifs ou de haut grade représentent environ 65% des LNH, leurs croissance et évolutivité sont généralement rapides et ils génèrent de fortes masses tumorales. Ces lymphomes sont le plus souvent sensibles aux traitements conventionnels. Ils sont fréquemment rencontrés dans les populations immunodéprimées.

On trouve parmi eux :

- Le lymphome diffus à grandes cellules B
- Le lymphome du manteau
- Le lymphome périphérique T
- Le lymphome intestinal à cellules T
- Le lymphome anaplasique à grandes cellules T

c) Les lymphomes indolents

On trouve d'autre part les lymphomes indolents ou de bas grade qui représentent environ 35% des LNH, dont la croissance est lente et la symptomatologie tardive mais qui répondent moins bien aux thérapeutiques conventionnelles et rechutent fréquemment.

Cette catégorie de lymphome se subdivise également en plusieurs entités parmi lesquelles :

- Le lymphome à petites cellules lymphocytaires ou prolymphocytaires
- Le lymphome folliculaire
- Le lymphome lymphoplasmocytoïde
- Le lymphome marginal MALT, ganglionnaire ou splénique
- La leucémie lymphoïde chronique
- Le mycosis fungoïde / le syndrome de Sézary

Les lymphomes folliculaires, entité la plus fréquente parmi les lymphomes indolents présentent un risque de transformation en lymphomes agressifs à grandes cellules B (syndrome de Richter), risque estimé entre 5 et 10% par an durant les premières années qui suivent le diagnostic. On ignore si cette probabilité reste constante avec le temps. Certains suggèrent un risque plus faible après plusieurs années d'évolution (Horning 1993).

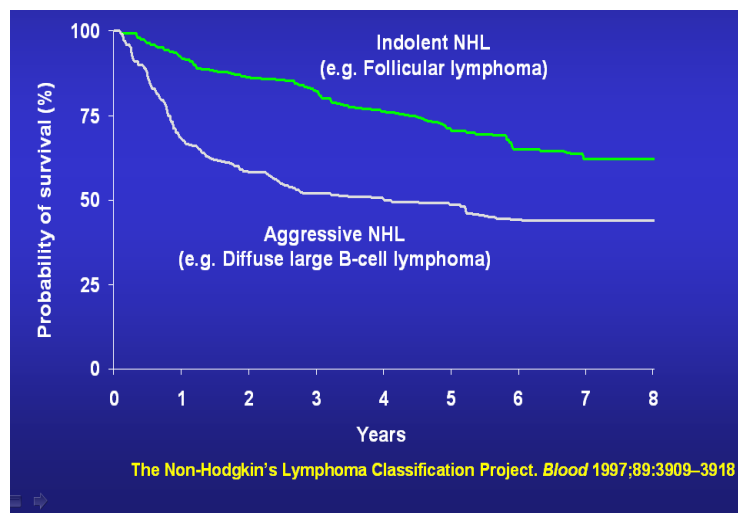


Figure 1 : Probabilité de survie selon le caractère agressif ou indolent des NHL.

D'après The Non-Hodgkin's lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89 :3909-3918

d) Autres

Une autre entité de lymphomes peut être dégagée : il s'agit de certains lymphomes pouvant être caractérisés comme très agressifs, lymphomes pour lesquels la survie en l'absence de traitement se mesurerait en semaines. Il s'agit essentiellement du lymphome de Burkitt et des lymphomes lymphoblastiques.

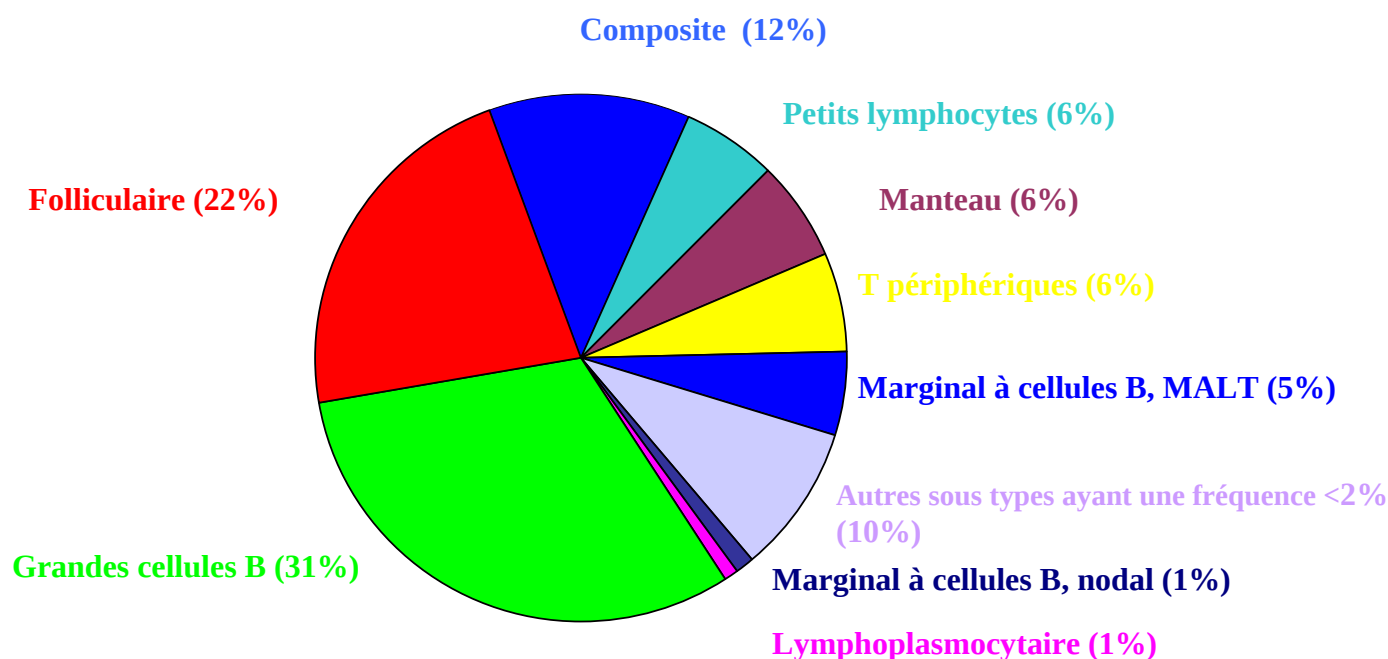


Figure 2 : Répartition par fréquence des différents types histologiques de NHL.

D'après Armitage et al. J Clin Oncol 1998;16:2780–2795

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les manifestations pouvant conduire au diagnostic de LNH sont très variées. En effet, les lymphocytes étant des cellules qui colonisent tous les organes à l'état normal, les atteintes peuvent être diffuses et concernent autant les tissus lymphoïdes qu'extra lymphoïdes.

On peut donc suspecter un LNH dans diverses situations parmi lesquelles :

- La découverte fortuite d'une ou plusieurs adénopathies.

- L'existence d'un syndrome tumoral.
- L'existence de manifestations traduisant une atteinte viscérale + / _ associées à des adénopathies (hépatomégalie, troubles digestifs, épanchement pleural...)
- La mise en évidence de perturbations hématologiques sur une NFS, l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique...
- Une altération de l'état général.

Fréquence des localisations (%)	Formes localisées (35%)	Formes disséminées (60%)
Adénopathies superficielles	29	60
ORL	19	15
Tube digestif	25	11
Médiastin	14	20
Rate	3	30
Foie	0	20
Moelle	0	35

Tableau 2 : Fréquence des localisations initiales selon le caractère localisé ou diffus des LNH.

a) Le bilan d'extension

• Examen clinique

Ce bilan comporte :

- la recherche de signes généraux.
- l'appréciation de l'état d'activité par le biais de l'échelle proposée par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

- un examen clinique complet à la recherche de signes d'atteintes ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

0 Absence de symptômes

1 Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale

2 Sujet confiné dans un fauteuil ou alité moins de 50% de la journée

3 Sujet confiné dans un fauteuil ou alité plus de 50% de la journée

4 Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

Tableau 3 : Echelle ECOG

• **Bilan d'imagerie**

Ce bilan comprend :

- La radiographie pulmonaire permettant la recherche d'un élargissement médiastinal +/- associé à un infiltrat pulmonaire.
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien, effectué avec injection de produit de contraste. Il s'agit actuellement de l'examen de référence pour effectuer le bilan

d'extension et le bilan de surveillance des lymphomes. Il permet une l'exploration des aires ganglionnaires sus et sous-diaphragmatiques, ainsi que l'étude des vaisseaux, des parenchymes hépatiques, spléniques, rénaux et pulmonaires. Une opacification digestive permet l'individualisation des organes creux.

- L'échographie abdomino-pelvienne afin d'apprécier l'éventuelle existence de nodules hépatiques et spléniques et l'envahissement ganglionnaire sous-diaphragmatique.
- La tomographie par émission de positons, examen pratiqué de façon systématique aujourd'hui et dont nous reparlerons dans la suite de cette étude.
- La lymphographie bipédieuse, examen permettant une meilleure analyse de l'envahissement ganglionnaire sous-diaphragmatique notamment iliaques effectuée seulement dans certains centres qui disposent d'opérateurs expérimentés.
- Enfin de façon moins systématique et selon les orientations cliniques, l'IRM, le scanner cérébral, la scintigraphie osseuse...
- La scintigraphie au gallium, autrefois très utile dans le bilan d'extension des lymphomes n'est plus pratiquée que de façon anecdotique depuis l'avènement de la FDG-TEP

• ***Bilan biologique et histopathologique***

Outre les examens biologiques dits de routine (NFS, ionogramme sanguin, calcémie, électrophorèse des protéines sériques, VS, CRP, bilan hépatique et rénal, bilan d'hémostase) sont effectués systématiquement des sérologies virales (VIH1 et 2, EBV, HTLV1, hépatites A,

B et C, CMV, HSV et VZV) et un dosage des LDH sériques et de la β 2-microglobuline, marqueurs pronostiques corrélés à la masse tumorale et à l'évolutivité du lymphome.

Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) est également indispensable quel que soit le type histologique du lymphome afin d'apprécier l'envahissement ostéo-médullaire.

Une ponction lombaire est effectuée systématiquement dans le cadre du bilan d'un lymphome de haut grade pour rechercher une atteinte neuro-méningée.

D'autres examens peuvent être indispensables en fonction des signes d'appel, notamment des biopsies endoscopiques digestives, cutanées, hépatiques...

- ***Synthèse du bilan d'extension***

Le bilan d'extension est habituellement synthétisé en utilisant la classification d'Ann Arbor, classification initialement proposée pour la maladie de Hodgkin.

STADES	DEFINITION
STADE I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou existence d'une seule localisation extra-ganglionnaire (IE).
STADE II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus situées du même côté du diaphragme (II), éventuellement associé à une atteinte extra-ganglionnaire par contiguité (IIE).
STADE III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) ou d'une atteinte extra-ganglionnaire localisée (IIIE) +/- associée à une atteinte splénique (IIIES).
STADE IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
A	Absence de signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes).
B	Présence de signes généraux.
E	Localisations extra-ganglionnaires.

Tableau 4: Classification d'Ann Arbor.

b) Les facteurs pronostiques

En dehors de l'anatomo-pathologie, facteur ayant une valeur pronostique capitale, 2 autres types de facteurs ont un impact non négligeable :

- **les facteurs liés à la tumeur** notamment l'extension (stades I et II de meilleur pronostic), la taille de la masse tumorale (notion de « BULKY DISEASE » si la masse tumorale dépasse 7 à 10 cm selon les auteurs), le nombre de localisations extra-ganglionnaires et le taux sérique de LDH et de $\beta 2$ microglobuline.
- **les facteurs liés à l'hôte** : l'âge (péjoratif si > 60 ans), la présence de signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes), la présence d'un syndrome inflammatoire biologique.

A partir de ces données **un index pronostique international (IPI)**, simple d'appréciation, fiable et reproductible a été établi en se basant, pour les lymphomes agressifs, sur 5 critères à valeurs péjoratives :

- l'âge > 60 ans.
- les stades cliniques d'Ann Arbor III et IV.
- L'indice ECOG ≥ 2 .
- Le nombre de localisations extra-ganglionnaires ≥ 2 .
- Le taux de LDH $>$ à la normale.

Ainsi, en fonction du nombre de caractères péjoratifs présents lors du diagnostic, on classe les lymphomes en 4 catégories, traduisant ainsi le risque de résistances ou de rechutes aux traitements usuels.

- 0 à 1 facteur : risque faible.
- 2 facteurs : risque intermédiaire faible.
- 3 facteurs : risque intermédiaire élevé.
- 4 à 5 facteurs : risque élevé.

Pour les lymphomes indolents et particulièrement pour les lymphomes folliculaires, l'index pronostic international est un peu différent (**index FLIPI**) et considère 5 facteurs de mauvais pronostic : (Solal-Celigny 2004)

- Le stade III ou IV selon Ann Arbor
- L'âge ≥ 60 ans
- Le taux de LDH $>$ à la normale.
- Le taux d'hémoglobine $< 12\text{mg/l}$
- Plus de 4 territoires ganglionnaires envahis.

En fonction de ces données, les patients sont répartis en 3 groupes :

- 0 à 1 facteur : risque faible.
- 2 facteurs : risque intermédiaire.
- ≥ 3 facteurs : risque élevé.

c) Les traitements

• Généralités

Les traitements des lymphomes se sont considérablement modifiés depuis quelques années avec le développement d'abord des polychimiothérapies, puis de l'immunothérapie. Les possibilités thérapeutiques vont de l'abstention thérapeutique avec surveillance rapprochée à la chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les polychimiothérapies représentent le traitement de référence des lymphomes en France avec utilisation en première ligne du protocole CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone) en 4 ou 8 cures, les autres protocoles étant surtout utilisés dans le cadre des chimiothérapies de rattrapage ou de protocoles de recherche.

Doxorubicine	50 mg/m ²	J1
--------------	----------------------	----

Cyclophosphamide	750 mg/m ²	J1
Vincristine	1,4 mg/m ²	J1
Prednisone	60 mg/m ²	J1 à J5

Tableau 5 : Protocole CHOP de première génération.

Depuis le développement de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) l'immunothérapie est devenue complémentaire à la chimiothérapie, particulièrement dans la prise en charge des lymphomes de haut grade : le Rituximab (Mabthera®, Laboratoire Roche) est aujourd'hui quasi-systématiquement associée au protocole CHOP. (Furman 2004).

L'utilisation de la radiothérapie seule ne concerne plus que les lymphomes de bas grades localisés depuis l'abandon des techniques d'irradiation nodales ou d'irradiation corporelle totale à faible dose.

Enfin dans le cadre de la prise en charge initial de certains lymphomes agressifs ou dans le traitement des rechutes, les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques ont permis une amélioration notable de la survie.

- ***Traitement des lymphomes agressifs***

Pour les patients porteurs d'un lymphome agressif, l'obtention d'une rémission complète au traitement d'induction est considérée comme une condition nécessaire à l'obtention d'une survie prolongée. Le classique protocole CHOP est aujourd'hui le protocole le plus utilisé et le mieux étudié. Bien toléré sur le plan digestif grâce aux nouveaux anti-émétiques et avec une toxicité hématologique modérée, il peut être réalisé en ambulatoire et demeure la référence thérapeutique avec obtention de 45 à 60% de rémissions complètes et une survie de 40% à 5 ans et de 30% à 10 ans tous stades confondus. (Solal-Celigny 1997).

Plusieurs variantes au protocole CHOP ou des chimiothérapies de deuxième ou de troisième génération ont été largement utilisées mais n'ont pas prouvé leur supériorité par rapport au régime CHOP standard et ce malgré des résultats initiaux prometteurs.

L'association de l'immunothérapie par le biais du Rituximab au protocole CHOP (CHOP-R) usuel a prouvé son efficacité montrant une amélioration significative des réponses au traitement et de la survie chez les patients traités par CHOP-R par rapport à ceux traités par CHOP. Ce protocole CHOP-R est donc devenu le protocole de référence permettant une guérison de 50 à 60% des patients. Ce protocole est aujourd'hui surtout utilisé chez les patients âgés, incapables de tolérer la chimiothérapie à doses myéloablatives nécessaire avant autogreffe de moelle osseuse. (Coiffier 2004,2005 ; Feugier 2005).

Pour les sujets jeunes (< 60 ans), porteurs de lymphomes disséminés avec 1 ou 2 facteurs de mauvais pronostiques, une intensification thérapeutique par chimiothérapie suivie d'autogreffe de cellules souches est indiquée d'emblée si une rémission complète ou quasi complète est obtenue après une poly chimiothérapie d'induction classique. En effet, pour ces patients, en l'absence d'intensification thérapeutique, les résultats des traitements classiques sont décevants avec une survie à 5 ans inférieure à 25%.

Malgré ces diverses possibilités thérapeutiques, 20 % des patients progressent ou n'obtiennent qu'une réponse partielle voire une stabilisation de la maladie. 30 % rechutent

après une réponse complète initiale. Une partie seulement de ces patients sont alors candidats à une intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle. Les autres soit environ 40% des patients porteurs de lymphomes agressifs ne seront guéris ni par les protocoles standards de chimio-immunothérapie, ni par l'intensification thérapeutique.

- ***Traitement des lymphomes indolents***

Après le bilan d'extension, seuls 15 à 20% des patients atteints de lymphomes folliculaires ont une forme localisée (stade I et II selon Ann Arbor). Pour ces formes, l'irradiation locale à la dose habituelle de 35 à 40 Grays est considérée comme le traitement de référence. Si aucune étude randomisée n'a prouvé l'efficacité de l'irradiation, plusieurs études rétrospectives dont celle de Mac Manus, ont trouvé des taux de rémission de 44 à 49% 10 ans après radiothérapie externe.

L'abstention thérapeutique a été proposée par certains auteurs à des malades atteints de lymphomes folliculaires disséminés, asymptomatiques et sans facteurs de mauvais pronostique. Dans l'étude de Horning, la survie chez ces patients dépassait 80% à 5 ans avec une incidence de transformations histologiques de 19%, non différente de celle d'un groupe de malades traités d'emblée. Ils constataient en outre une incidence de régression spontanée de la maladie d'environ 23%. (Horning 1984 ; Brice 1997).

Pour les patients devenant symptomatiques après abstention ou pour les patients présentant de fortes masses tumorales (stade III et IV) lors du bilan initial, différents protocoles

de chimiothérapie ou d'immunothérapie peuvent être instaurés (chlorambucil, cyclophosphamide, fludarabine ou rituximab) permettant l'obtention de réponses complètes dans 50 à 70% des cas, la durée moyenne des réponses allant de 12 à 24 mois. Actuellement, on utilise plus fréquemment les protocoles COP (cyclophosphamide, Vincristine, prednisone), CHOP (cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone) ou surtout CHOP-Rituximab qui permettent l'obtention de taux de réponses élevés atteignant 70 à 100%. (Czuzmann, 2004 ; Soubeyran 2000). Malgré ces résultats satisfaisants, la quasi-totalité des patients rechute après une durée moyenne de réponse de 18 à 50 mois, ces durées moyennes se raccourcissant au gré des traitements des rechutes itératives. De plus comme nous l'avons vu précédemment, les lymphomes folliculaires présentent un risque non négligeable (5 à 10%) de transformation histologique en lymphomes agressifs. En cas de Richtérisation, la maladie devient généralement incurable avec les chimiothérapies usuelles.

Ces dernières années, le Rituximab a été très utilisé dans le traitement des rechutes de lymphomes indolents, permettant l'obtention d'une réponse partielle ou complète chez plus de la moitié des patients réfractaires aux autres thérapeutiques. La durée moyenne de réponse chez ces patients était d'environ 1 an.

- ***Evaluation de la réponse thérapeutique***

Pour les lymphomes agressifs comme pour les indolents traités par chimio-immunothérapie, il est nécessaire d'apprécier rapidement l'efficacité du traitement. Il est ainsi habituel d'évaluer la réponse à la fin de la séquence d'induction c'est à dire après 3 à 4 cures du protocole CHOP-R puis en fin de traitement c'est à dire à 8 cures.

L'évaluation de la réponse s'appuie généralement sur des critères cliniques, radiologiques voire histologiques (BOM). Classiquement, les critères de jugement utilisés sont les critères de l'IWC (International Workshop Criteria) définissant la rémission ou réponse complète ou **RC**, la rémission ou réponse complète incertaine ou **RCnc**, la réponse partielle ou **RP**, la maladie stable ou **MS** et enfin la progression ou **PM**. (Cheson 1999).

Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas

By Bruce D. Cheson, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, Margaret A. Shipp, Richard I. Fisher, Joseph M. Connors, T. Andrew Lister, Julie Vose, Antonio Grillo-López, Anton Hagenbeek, Fernando Cabanillas, Donald Klippenstein, Wolfgang Hiddemann, Ronald Castellino, Nancy L. Harris, James O. Armitage, William Carter, Richard Hoppe, and George P. Canellos

Abstract: Standardized guidelines for response assessment are needed to ensure comparability among clinical trials in non-Hodgkin's lymphomas (NHL). To achieve this, two meetings were convened among United States and international lymphoma experts representing medical hematology/oncology, radiology, radiation oncology, and pathology to review currently used response definitions and to develop a uniform set of criteria for assessing response in clinical trials. The criteria that were developed include anatomic definitions of response, with normal lymph node size after treatment of 1.5 cm in the longest transverse diameter by computer-assisted tomography scan. A designation of complete response/unconfirmed was adopted to include patients with a greater than 75% reduction in tumor size after therapy but with a residual mass, to include patients—especially those with large-cell NHL—who may not have residual disease. Single-photon

emission computed tomography gallium scans are encouraged as a valuable adjunct to assessment of patients with large-cell NHL, but such scans require appropriate expertise. Flow cytometric, cytogenetic, and molecular studies are not currently included in response definitions. Response rates may be the most important objective in phase II trials where the activity of a new agent is important and may provide support for approval by regulatory agencies. However, the goals of most phase III trials are to identify therapies that will prolong the progression-free survival, if not the overall survival, of the treated patients. We hope that these guidelines will serve to improve communication among investigators and comparability among clinical trials until clinically relevant laboratory and imaging studies are identified and become more widely available.

J Clin Oncol 17:1244-1253. © 1999 by American Society of Clinical Oncology.

Figure 3 : Evaluation de la réponse thérapeutique des lymphomes selon l'IWC.

Réponse	Examen clinique	Ganglions	Masse ganglionnaire	Moelle
RC	Normal	Normal	Normal	Normal

RCnc	Normal Normal	Normal Normal	Normal ↓ > 75%	ND Normal ou ND
RP	Normal Normal ↓ foie/rate	Normal ↓ ≥ 50% ↓ ≥ 50%	Normal ↓ ≥ 50% ↓ ≥ 50%	Positive NA NA
PM / Récidive	Elargissement foie/rate; nouveaux sites	Nouveaux ou ↑	Nouveaux ou ↑	Réapparition

ND : non déterminé, NA :

Tableau 6: Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique selon l'IWC
selon Cheson et al, J Clin Oncol, 1999; 17:1244-1253.

Depuis 5 ans environ, la tomographie par émission de positons fait également partie intégrante du bilan d'extension puis du bilan d'évaluation des lymphomes. (Juweid 2005). Plusieurs séries de publication ont démontré son intérêt diagnostique et pronostique dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie. Nous reverrons dans la suite de cette étude l'intérêt majeur de cette technique d'imagerie fonctionnelle dans la prise en charge des LNH.

PARTIE 2. LA RADIOIMMUNOTHERAPIE (RIT)

Malgré l'évolution de la prise en charge et les progrès thérapeutiques de ces dernières années, le lymphome demeure une maladie préoccupante.

Nous avons vu précédemment le rôle majeur joué actuellement par l'immunothérapie dans la prise en charge des lymphomes indolents comme des lymphomes agressifs, permettant une amélioration de la survie, de la survie sans événement et des taux de réponse complète. Malgré cela la moitié des patients atteints de lymphomes agressifs et la quasi-totalité de ceux atteints de lymphomes indolents ne peuvent être définitivement traités d'où la nécessité de développer de nouveaux traitements parmi lesquels figure en bonne place la radioimmunothérapie (RIT).

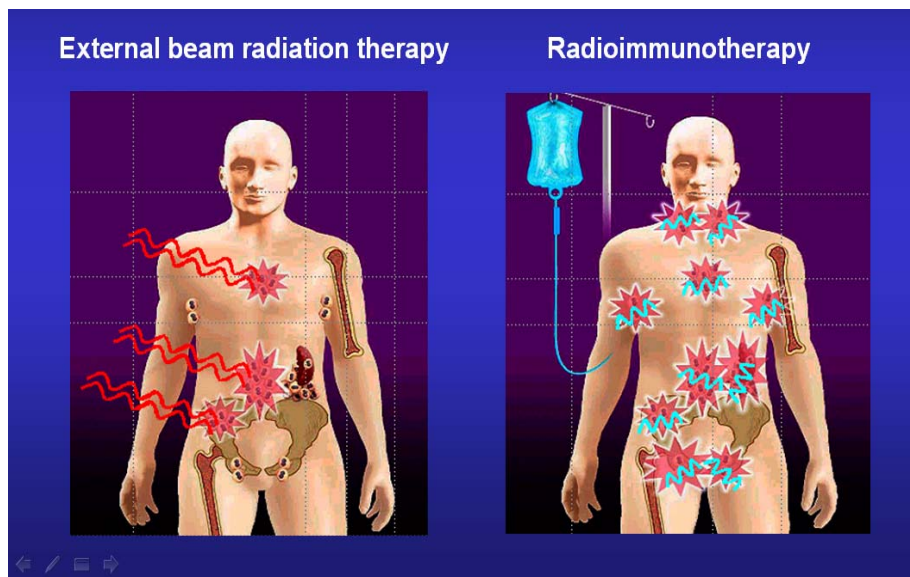


Figure 4 : Mode d'action de la RIT par rapport à la radiothérapie externe.

1. DEFINITION

La RIT est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal (AcM) reconnaissant un antigène (Ag) exprimé par les cellules tumorales et couplé à un radionucléide. (Chatal 1998). Son efficacité provient essentiellement de la radioactivité émise par ce radioimmunoconjugué, qui provoque, selon une exponentielle décroissante, une irradiation à bas débit de dose, déposant une dose d'irradiation de façon hétérogène.

L'efficacité et la toxicité de la RIT dépendent du choix de l'Ac marqué, du radioélément, de l'Ag tumoral ciblé, des caractéristiques de la tumeur particulièrement de sa radiosensibilité intrinsèque. Ces facteurs conditionnent la dose absorbée, l'homogénéité du dépôt de dose et le débit de dose.

L'AcM peut également contribuer à l'effet tumoricide en stimulant les mécanismes de défense du système immunitaire et en induisant une mort cellulaire apoptotique reprenant ainsi le principe de l'immunothérapie passive.

Lorsque les AcM sont radio-marqués, l'effet anti-tumoral augmente car les mécanismes de radiocytotoxicités biologiques se conjuguent aux mécanismes immunologiques et les cellules non directement ciblées par les AcM peuvent être détruites par le mécanisme dit du « feu croisé ».

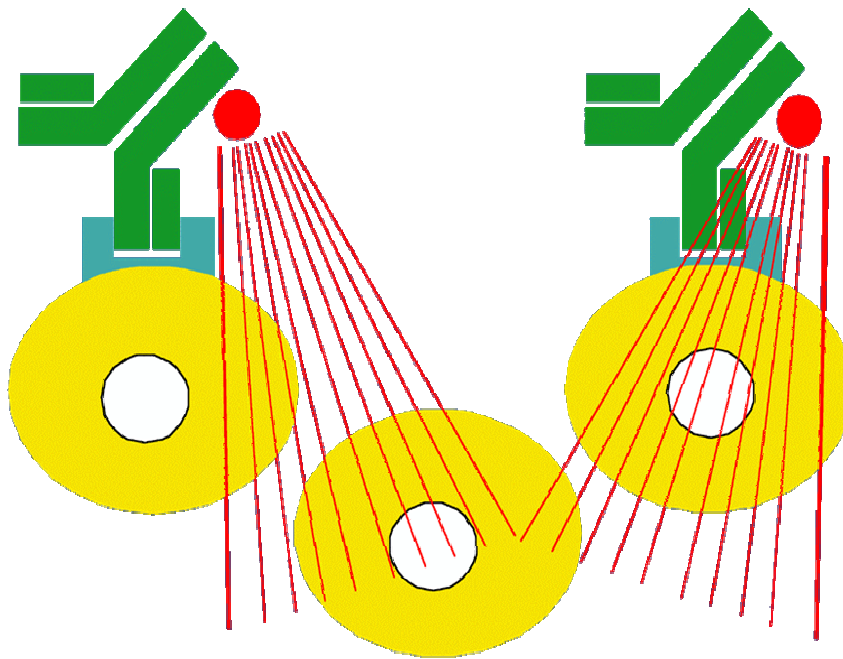


Figure 5 : Combinaison des effets immunologiques des AcM et biologiques des irradiations à bas débits de doses

Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés en RIT, en sachant que les effets thérapeutiques seront dépendants de leurs propriétés physiques (nature, énergie, parcours, période physique), de leur structure chimique et de leur comportement biologique.

Le tableau 7 présente les propriétés physiques des principaux radionucléides utilisés pour la RIT en sachant que les atomes radioactifs utilisés sont essentiellement des émetteurs β . L'iode-131 et l'yttrium-90 représentent les 2 radionucléides les plus fréquemment utilisés en RIT. Les émetteurs α beaucoup plus cytotoxiques sont évalués depuis quelques années en recherche.

	T1/2 (h)	Emission	E max (keV)	Parcours max (mm)	Marquage
^{131}I	193	β γ	610 362	2,9	Direct
^{90}Y	64	β	2250	11	Indirect
^{67}Cu	59	β γ	395 à 577 184	1,8	Indirect
^{186}Re	89	β γ	1074 137	5,1	Indirect

Tableau 7 : Principaux isotopes utilisés en RIT.

Les particules β - émises par l'iode-131 et l'yttrium-90 sont cytotoxiques sur plusieurs diamètres cellulaires, permettant l'éradication de cellules tumorales qui n'expriment pas l'Ag ou qui ne sont accessibles au mécanisme de feu croisé.

L'yttrium-90 présente d'ailleurs plusieurs avantages par rapport à l'iode-131 du fait :

- D'une émission β plus énergétique (935 Kev contre 192 Kev respectivement) avec donc un parcours plus long dans la matière et une irradiation plus homogène de la tumeur.
- D'une période physique plus courte (2,7 jours contre 8 jours respectivement),
- De l'absence d'émission gamma impliquant une irradiation non-spécifique moindre et autorisant un traitement ambulatoire.
- D'un marquage très stable.

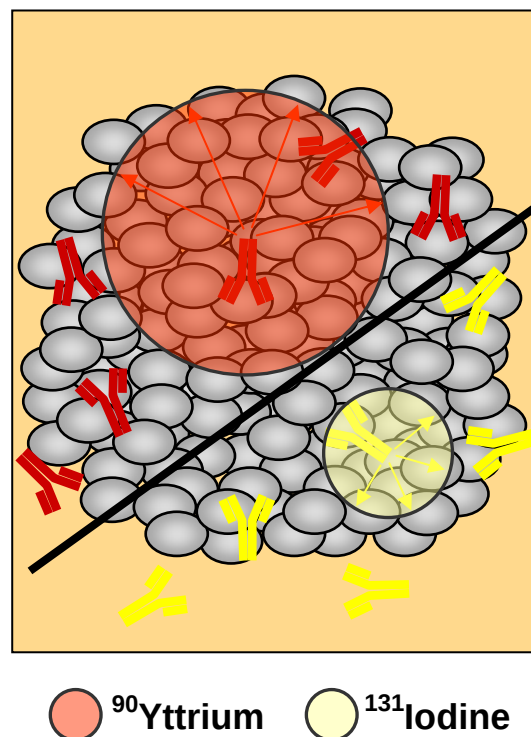


Figure 6: Parcours des émissions β de l'yttrium-90 et de l'iode-131.

2. RIT ET LYMPHOME

a) Généralités

Actuellement, comme nous l'avons vu précédemment, le Rituximab a une place majeure en monothérapie ou associé à la chimiothérapie en routine clinique dans la prise en charge des lymphomes indolents comme dans celle des lymphomes agressifs. Il s'agit d'un Ac monoclonal anti CD 20 chimérique,

Le lymphome répond à l'immunothérapie passive avec des AcM non radio-marqués, cytotoxiques par différents mécanismes :

- La signalisation conduisant à l'apoptose.
- La cytotoxicité complément-dépendante (CDC : complement-dependant cytolysis)
- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC : antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) passant par un ou plusieurs récepteurs Fc ALPHA de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK (Golay 2000).

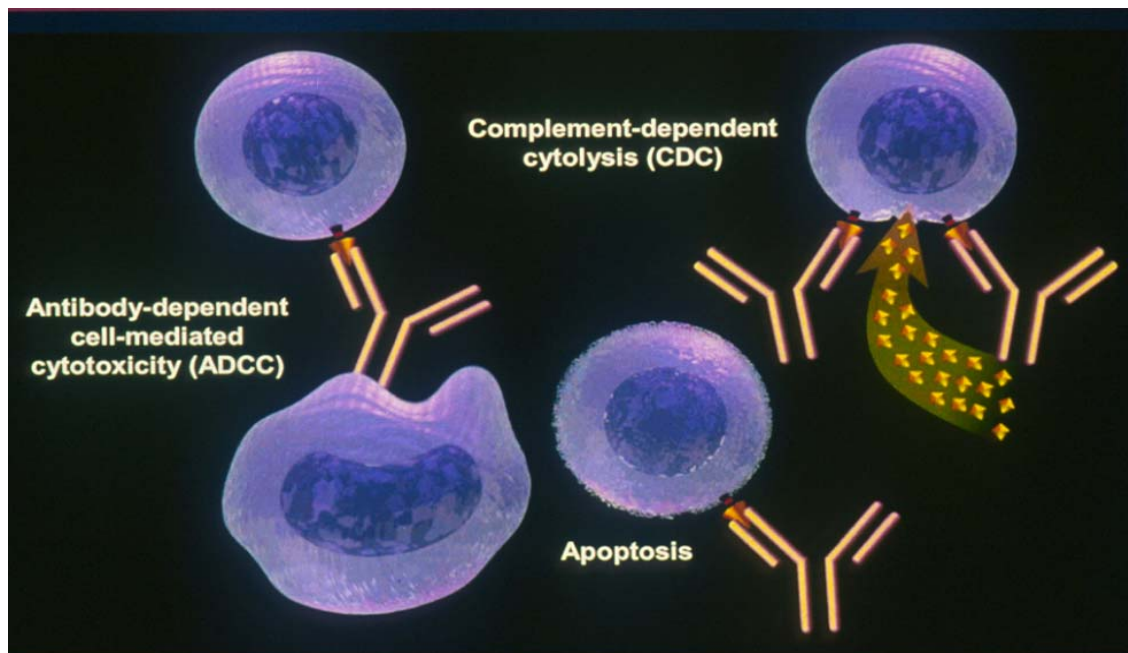


Figure 7: Principes de l'immunothérapie passive.

Les LNH, développés chez des patients immunodéprimés, expriment des antigènes de différenciation bien caractérisés, présentent une forte radiosensibilité et sont ainsi des cibles intéressantes pour cette approche thérapeutique.

Depuis quelques années sont évalués des anticorps monoclonaux ayant une spécificité envers les épitopes exprimés de manière préférentielle sur les cellules lymphomateuses (entre autres CD 19, CD 20, CD 22, CD 37) en tant qu'option de traitement systémique (Mc Laughlin, 1998).

La plupart de ces AcM possèdent en effet une activité anti-tumorale intrinsèque par activation des mécanismes de défense du système immunitaire ou induction apoptotique, mais le marquage avec des radioéléments comme l'yttrium-90 ou l'iode-131 augmente significativement la réponse tumorale en raison de la radiosensibilité élevée des cellules lymphomateuses (Chatal 1998 ;Juweid 1995).

L'effet anti-tumoral accru s'explique par l'association de mécanismes de cytotoxicité immunologique et radiobiologique et par la possibilité d'une irradiation de cellules tumorales non directement ciblées par le mécanisme dit du feu croisé.

C'est en 1988 que le premier essai clinique de RIT du lymphome malin non hodgkinien réfractaire ou résistant a été initié par DeNardo et son équipe avec l'AcM Lym-1-¹³¹I, reconnaissant l'antigène HLA-DR 10 des cellules des lymphomes B (DeNardo 1988). Le taux de réponse objective était de 50 %. La même équipe confirmera ces résultats dans les années suivantes avec 10 rémissions complètes ou partielles chez 18 patients traités par RIT fractionnée avec le même immunoconjugué (DeNardo 1990).

En 1992, Kaminski et ses collaborateurs rapportaient 4 réponses objectives chez 10 patients avec un AcM anti-CD37 marqué à l'iode-131 (Kaminski. 1992).

b) ¹³¹Iode Tositumomab (Bexxar®)

A partir de 1994, l'évaluation clinique de l'AcM anti-CD20 marqué à l'iode-131 (¹³¹I-tositumomab, Bexxar®) a été initiée, dans les formes réfractaires et résistantes de LNH. La figure 9 montre le schéma d'utilisation du Bexxar. Une dose de charge d'anticorps froid est nécessaire permettant d'optimiser la biodistribution et probablement d'augmenter la réponse immunitaire. L'activité injectée est adaptée à chaque patient à partir d'une étude dosimétrique calculant la période effective du radiopharmaceutique dans le corps entier.

Des taux de réponse impressionnants ont été rapportés, de 71 % avec des activités non-myéloablatives et de 86% avec des activités myéloablatives (Liu 1998, Kaminski. 2000).

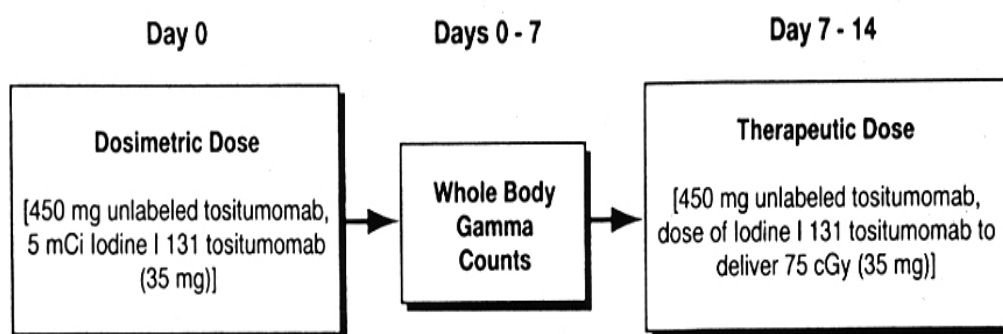


Figure 8 : Principes d'administration du Bexxar®.

Une étude multi-centrique a par la suite comparé les réponses du Bexxar® à celle de la chimiothérapie conventionnelle chez 60 patients porteurs de lymphomes de bas grades en rechute après 2 cures de chimiothérapie et sans réponse 6 mois après la dernière cure.

Un taux de réponse de 65% a été rapporté, d'une durée moyenne de 6,5 mois (Kaminski 2001).

Vose a évalué l'intérêt du Bexxar® dans la prise en charge de 71 lymphomes de bas grade récidivés. Il objectivait 35% de réponses objectives dont 25% de RC. (Vose 2004).

Plusieurs études ont évalué l'intérêt du Bexxar® dans la prise en charge initiale des lymphomes folliculaires. Kaminski rapportait 95% de réponse dont 75% de RC avec le Bexxar® utilisé seul avant toute prise en charge thérapeutique (Kaminski 2005) tandis que Press rapportait un taux de réponse de 90% dont 67% de RC avec une survie à 2 ans de 97% lorsque ce même anticorps radiomarqué était couplé à une chimiothérapie usuelle de type CHOP (6 cures) en première ligne thérapeutique des lymphomes folliculaires. (Press 2003).

Devant ces résultats encourageants, cet anticorps radio-marqué a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par la « Food and Drug Administration » (FDA) en 2000 dans le cadre de la prise en charge des patients porteurs de lymphomes folliculaires ayant pas ou mal répondu à la prise en charge par chimiothérapie et immunothérapie.

c) ⁹⁰Yttrium Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

En France, l'AcM murin anti-CD20 marqué à l'yttrium-90 (Zevalin®) a reçu l'AMM en janvier 2004 pour le traitement des récidives de lymphome malin non hodgkinien de bas grade CD 20 positifs chez les adultes réfractaires ou rechutant après traitement par Rituximab.

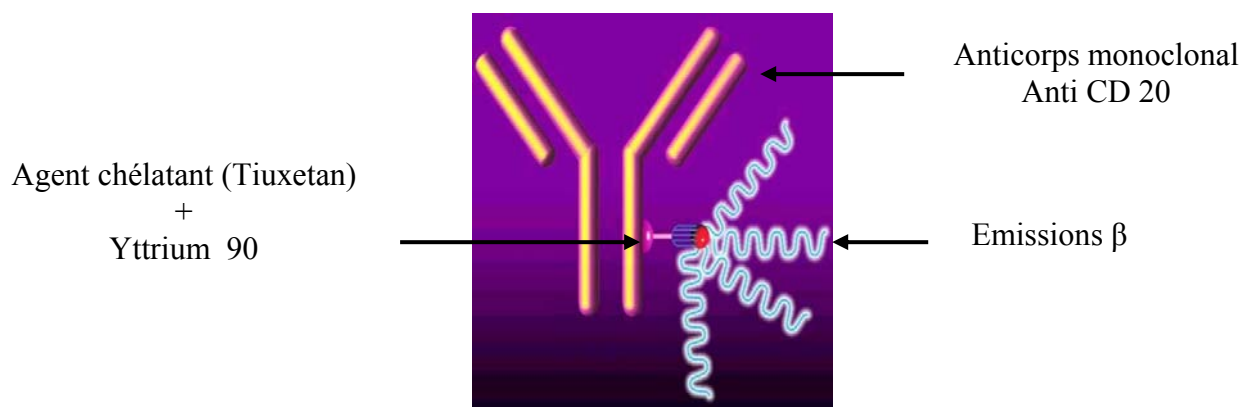


Figure 9 : Le Zévalin®.

En routine clinique, aucune étude dosimétrique n'est effectuée et l'activité injectée dépendant du poids du patient et de sa concentration plaquettaire. L'activité maximale tolérée a été déterminée à 0,4 mCi/kg chez les patients présentant plus de 150000 plaquettes par mm³ et à 0,3mCi/kg chez les patients présentant 100000 à 150000 plaquettes par mm³ (Witzig 1999). Une dose de charge d'AcM froid est également nécessaire.

Le mode d'administration est systématisé : à J1, le patient reçoit une perfusion de 250mg/m² d'anticorps « froid » c'est-à-dire de Rituximab. Sept jours (J6 à J8) plus tard, il reçoit une nouvelle injection de Rituximab, immédiatement suivie de la perfusion de Zevalin® .

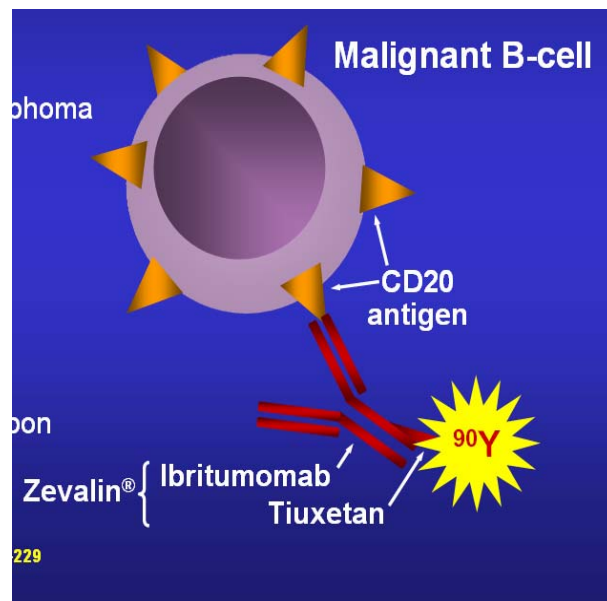


Figure 10 : Mode d'action du Zévalin®.

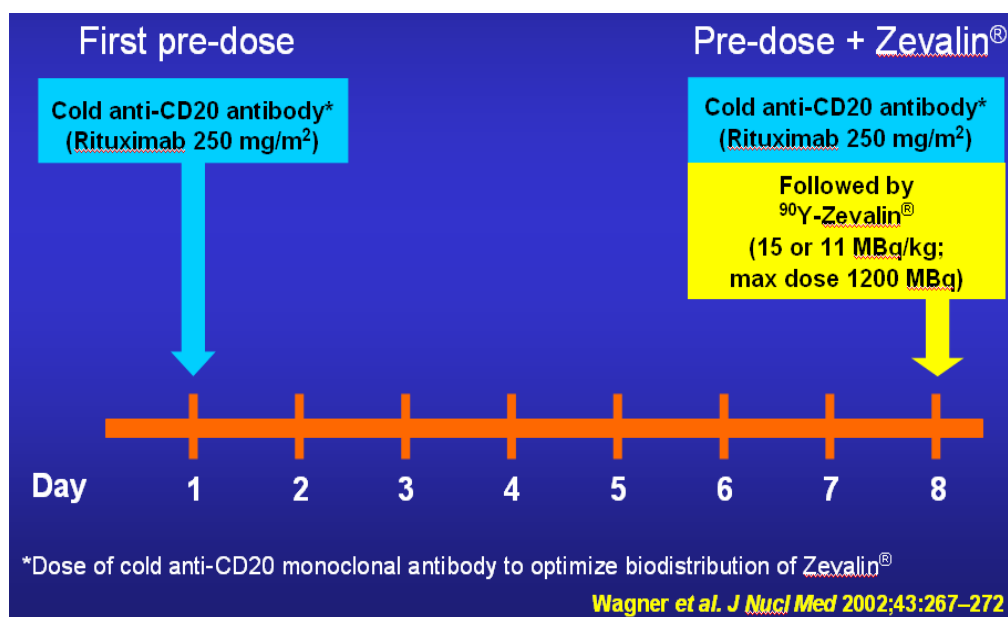


Figure 11 : Modalités d'administration du Zévalin®.

selon Wagner et al. J Nucl Med 2002; 43:267-272.

Une étude randomisée comparant Rituximab et Zevalin® dans la prise en charge de LNH récidivant (folliculaires et agressifs) a montré une différence significative en terme de taux de réponse (80 % pour le bras Zevalin® contre 56 % pour l'anticorps non marqué, $p<0,001$) mais de façon surprenante pas de différence significative en terme de durée de réponse (Witzig 2002).

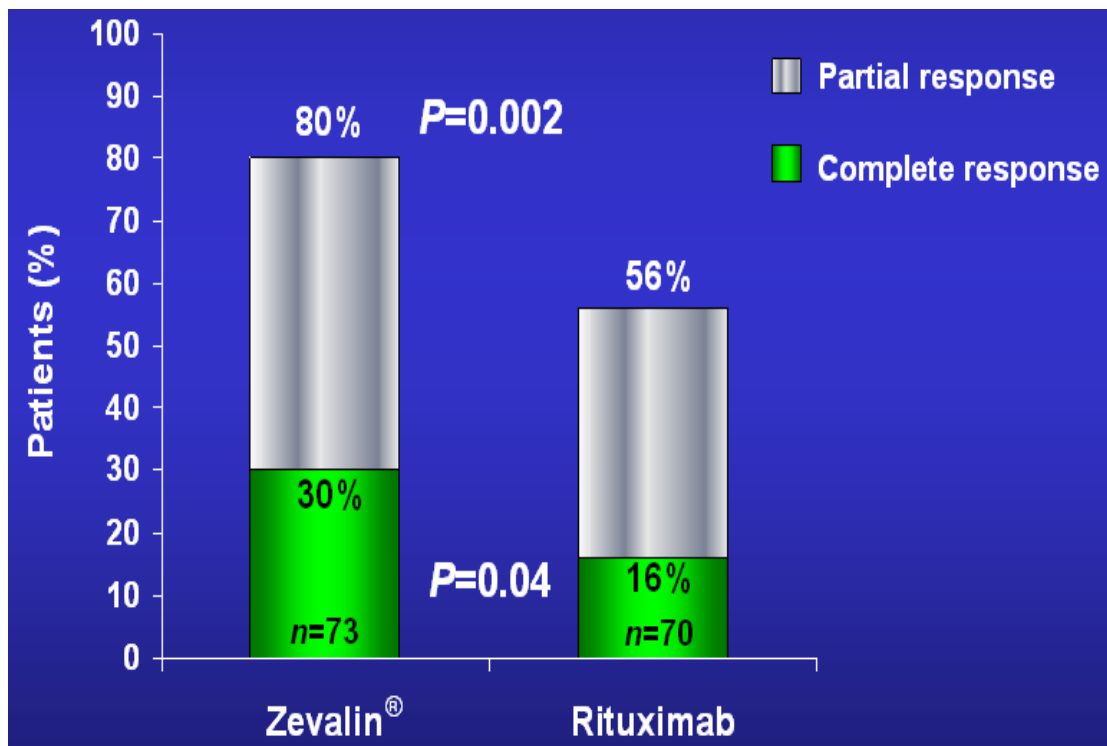


Figure 12 : Taux de réponses du Zévalin® par rapport au Rituximab treize semaines après le début du traitement.

D'après Witzig et al. J Clin Oncol. 2002; 20: 2453-2463.

Des études cliniques évaluant le Zevalin® pour les récurrences de lymphomes de haut grade et en première ligne, en consolidation du traitement de référence, pour les bas grades sont actuellement en cours.

D'autres évaluent l'intérêt du Zevalin administré dans le conditionnement à l'autogreffe de moelle en association avec la chimiothérapie administrée à dose myéloablatrice (protocole Z-BEAM). Fung et al ont rapporté de premiers résultats encourageants montrant que l'association du Zevalin® au protocole d'intensification thérapeutique BEAM n'augmentait pas la toxicité de ce dernier, permettant ainsi d'envisager une autogreffe de moelle chez des patients incapables de supporter l'irradiation corporelle totale (Fung 2004).

En examinant de façon rétrospective 5 études cliniques, basées sur 211 patients dont 169 porteurs de lymphomes folliculaires, Emmanouilides et al ont montré qu'un traitement précoce par le Zevalin®, en deuxième ligne thérapeutique, était associé à de meilleurs taux et à de plus longues durées de réponses. Cette prise en charge permettait l'obtention d'un taux global de réponses de 86% dont 49% de RC/RCnc versus 72% et 28% respectivement lorsque le Zevalin® était administré après 2 ou plus de 2 autres thérapies (Emmanouilides 2003).

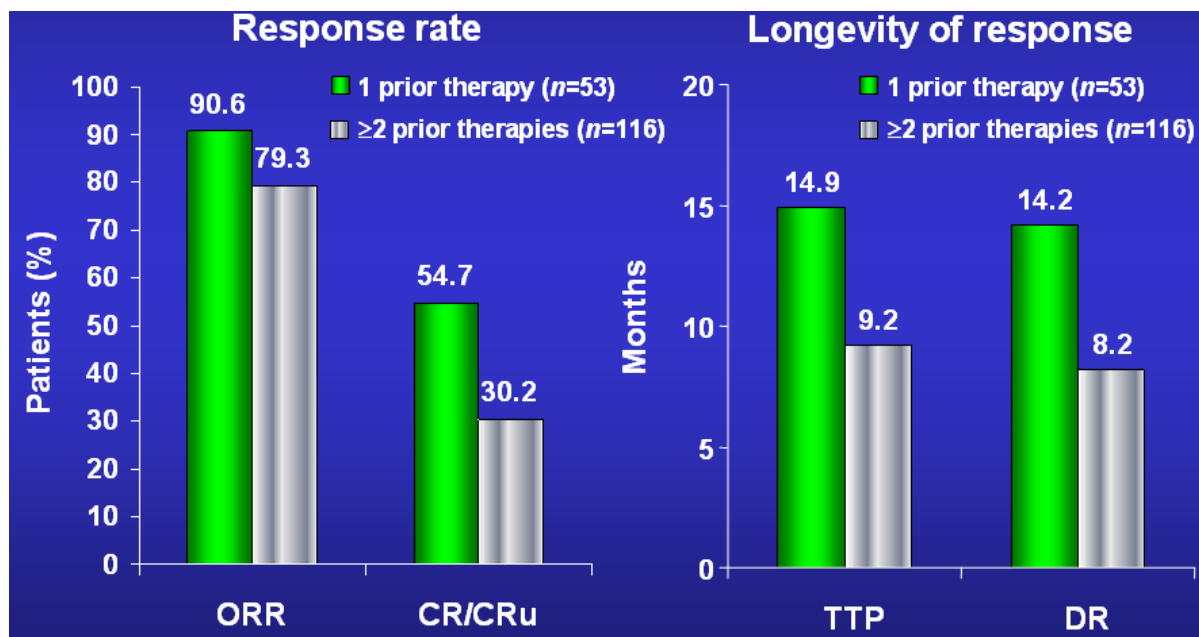


Figure 13 : Evaluation des taux et durées de réponse des patients traités par Zévalin® précocement par rapport à ceux traités après 2 ou plus de 2 lignes thérapeutiques.

D'après Emmanouilides et al. Blood 2003;102(11):Abstr 4949

Enfin, Jacobs et al ont récemment montré l'utilisation possible du Zévalin chez des patients ayant été antérieurement traités par autogreffe de moelle (après chimiothérapies à doses myéloablatives et sans irradiation corporelle totale). Cette étude incluait 8 patients. Des thrombocytopénies grade 4 étaient observées chez 3 patients et une neutropénie grade 4 chez 1 patients. L'évaluation de la réponse thérapeutique par la FDG-TEP 12 semaines après traitement ne montrait qu'une seule RC ayant duré 10 mois. Malgré ce faible taux de réponse objective, l'utilisation possible du Zévalin® chez des patients en rechute après autogreffe, voire en consolidation de l'autogreffe pourrait sans doute apporter un bénéfice clinique à certains patients bien ciblés (Jacobs 2005).

d) ⁹⁰Yttrium Epratuzumab (hLL2)

L'AcM humanisé anti-CD22 IMMU-LL2 (hLL2) marqué à l'yttrium-90 est toujours en cours d'évaluation clinique. (Juweid 1999 ; Wagner 2002). Il possède plusieurs avantages par rapport aux précédents :

- Il ne nécessite pas de dose de charge d'anticorps pour améliorer la biodisponibilité de l'anticorps radiomarké, ce qui diminue le risque allergique et facilite l'utilisation clinique.
- Il s'agit d'un anticorps humanisé (l'effet sur une moindre immunisation restant cependant à prouver).
- Il est marqué à l'yttrium utilisant pour ligand le DOTA avec une grande stabilité.
- Enfin et surtout il cible un autre Ag que le Rituximab augmentant probablement ainsi le potentiel thérapeutique chez des patients ayant déjà reçu du Rituximab (Morschauser, abstract ASH 2004)

La pharmacocinétique, la dosimétrie, la tolérance sans greffe de moelle, l'immunogénicité et l'efficacité de l'⁹⁰Y-hLL2 ont été évaluées dans une première étude en injection unique chez des patients porteurs de récidives de LNH. (Sharkey 2004). Vingt-trois patients ont reçu 5 à 20 mCi/m² d'⁹⁰Y-hLL2. Sept cas de toxicité hématologique de grade III/IV et 7 cas de toxicité non hématologique de grade I/II ont été notés.

La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Avec 20 mCi/m² d'⁹⁰Y-hLL2, les doses délivrées à la moelle osseuse, le foie, les poumons et les reins étaient respectivement de 285, 526, 281 et 323 cGy. Une immunisation a été observée chez 2 des 14 patients évalués. Deux réponses complètes (5 et 24 mois), 7 réponses partielles (3-23 mois) et 5 stabilisations tumorales (2 mois à plus de 27 mois) ont été obtenues.

Le radiopharmaceutique a ensuite été évalué en administration fractionnée dans le but d'augmenter l'activité injectée sans dégrader la tolérance. Linden et al. n'ont pas mis en évidence de toxicité majeure lors de l'administration de 185 MBq/m² d'⁹⁰Y hLL2 en 2 à 4 injections espacées d'une semaine à 16 patients porteurs de LNH B rechutant après au moins une ligne de chimiothérapie.

Ils rapportaient un taux de réponse global de 62%, dont 75% pour les lymphomes indolents et 50% pour les agressifs. Des CR durables avaient été constatées chez 25% des patients (survies sans événement de 14 à 41 mois). (Linden 2005).

Leonard et al. ont évalué l'⁹⁰Y hLL2 chez 56 patients porteurs de lymphomes agressifs à des stades évolués en rechutes ou réfractaires aux traitements usuels. Dans cette étude l'⁹⁰Y hLL2 était administré en 4 injections séparées d'une semaine, avec augmentation progressive des doses. Ainsi, les patients avaient reçu de 120 mg/m² à 1000 mg/m² sans toxicité majeure.

Des réponses objectives étaient constatées chez 5 des 52 patients évalués, parmi lesquelles 3 RC dont 2 toujours en rémission à la date de rédaction de l'article et 2 RP. Treize patients avaient une stabilisation de la maladie alors que 35 progressaient. (Leonard 2004).

Table 3 Baseline characteristics by response for evaluable patients (N = 32)

Baseline characteristic	Responders (n = 5)	Nonresponders (n = 47)
Median age (range) (yrs)	59.0 (45–81)	62.0 (19–88)
No. of females (%)	3 (60.0)	17 (36.2)
Median no. of prior chemotherapies (range)	3 (2, 5)	3 (1, 9)
Median no. of prior radiotherapies (range)	1 (0, 2)	1 (0, 4)
No. with prior rituximab treatment (%)	3 (60.0)	29 (61.7)
No. with prior high-dose chemotherapy and stem cell transplant (%)	3 (60.0)	11 (23.4)
Median time from initial diagnosis (range) (mo)	46.7 (21–78)	40.9 (3–169)
WHO classification [n (%)]		
Follicle center cell, follicular grade III	0 (0.0)	3 (6.4)
Diffuse follicle center lymphoma, grade I	0 (0.0)	2 (4.3)
Diffuse follicle center lymphoma, grade II	0 (0.0)	2 (4.3)
DLBCL	5 (100.0)	28 (59.6)
MCL	0 (0.0)	9 (19.1)
Other (marginal zone)	0 (0.0)	3 (6.4)
No. with ECOG performance scale = 0 (%)	4 (80.0)	17 (36.2)
No. with bulky disease at least 5 cm (%)	2 (40.0)	36 (76.6)
Median SPD (range) (cm ³)	13.39 (1.80–30.19)	34.86 (1.04–202.61)
No. with LDH > 234 units/liter (%)	4 (80.0)	23 (48.9)
Median peripheral blood B-cell counts, CD20, cells/ μ l (range)	12.2 (3–54)	16.6 (0–282,605)*

Abbreviation: WHO, World Health Organization; LDH, lactate dehydrogenase.

* N = 38.

Tableau 8 : Caractéristiques de la population étudiée par Leonard et al.

D'après Leonard et al. Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5327-34.

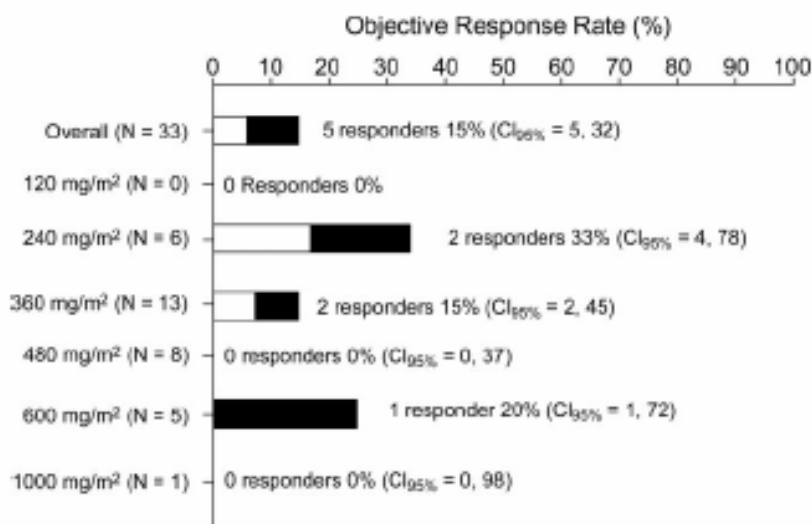


Figure 14 : Taux de réponses objectives observées par Léonard et al.

D'après Leonard et al. Clin Cancer Res. 2004 Aug 15; 10(16):5327-34.

Lorsqu'ils étudiaient l'intérêt de cet anticorps marqué chez 55 patients porteurs de lymphomes indolents, cette même équipe obtenait des réponses objectives chez 9 patients, tous porteurs de lymphomes folliculaires, avec un temps de progression moyen évalué à 86,6 semaines. Parmi ces 9 patients, 3 étaient en RC. (Leonard 2003).

Une étude internationale multicentrique de phase I/II, à laquelle le service de médecine nucléaire de Nantes participe est actuellement en cours afin d'évaluer la dose maximale théorique et l'efficacité de l'⁹⁰Y hLL2 en administration fractionnée dans le cadre du traitement des lymphomes agressifs et indolents récidivants après au moins une ligne de chimiothérapie. Dans cette étude l'⁹⁰Y hLL2 est administré de façon fractionnée en 2 à 3 injections séparées de 8 jours. Les 10 patients évalués dans ce travail avaient été inclus dans ce protocole thérapeutique dont les résultats sont toujours en cours d'évaluation.

A ce jour d'autres études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de l'⁹⁰Y hLL2 associé à la chimio-immunothérapie de type CHOP-Rituximab en traitement de première intention des lymphomes agressifs à grandes cellules B.

PARTIE 3 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS.

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle non invasive en plein essor qui reprend le principe général des explorations scintigraphiques : étudier la distribution in vivo d'un radiotraceur administré préalablement dans l'organisme. La TEP se distingue toutefois des scintigraphies classiques pour au moins deux raisons : la spécificité des radiotraceurs et la spécificité des détecteurs.

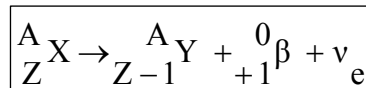
La TEP/TDM ou morphoTEP est le couplage de deux technologies d'imagerie : la tomodensitométrie (TDM) et la tomographie par émission de positons (TEP). Ce nouveau procédé permet la fusion d'images anatomiques obtenues grâce à un tomodensitomètre à rayons X avec des images fonctionnelles obtenues grâce au tomographe à émission de positons. L'intérêt est de pouvoir obtenir, en un seul examen et sur une durée relativement courte, des images tridimensionnelles très précises, améliorant ainsi nettement la détection et la localisation de pathologies diverses.

1. PRINCIPE DE LA TEP

a) L'émission de positons

- *L'annihilation de positons*

La réalisation d'un examen TEP nécessite l'administration d'un radiopharmaceutique émetteur de positons. Les atomes émetteurs de positons présentent une instabilité due à un excès de protons au sein de leur noyau. Ils retournent à un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de la libération d'une particule β^+ , et d'un neutrino ν_e . Cette réaction porte le nom de désintégration β^+ .



Le positon émis parcourt quelques millimètres dans l'organisme au cours duquel il perd la totalité de son énergie cinétique par collision avec les électrons du milieu. La collision du positon alors au repos avec un électron libre du milieu entraîne la disparition des deux particules et la création, par le principe de conservation de l'énergie, de deux photons γ de 511 keV émis dans la même direction mais en sens opposé : il s'agit de la réaction d'annihilation (cf. figure 15).

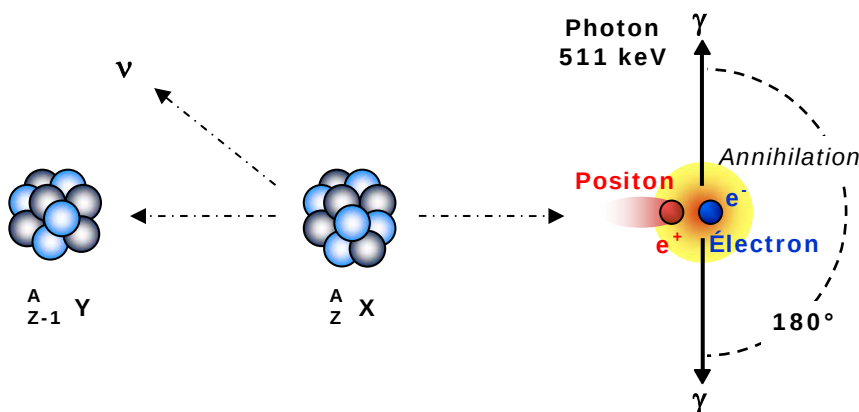


Figure 15: La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation.

La TEP consiste à détecter les deux photons γ de 511 keV afin de déterminer le lieu d'annihilation.

- **Les émetteurs de positons**

Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP sont présentés dans le tableau 9.

Isotope radioactif	¹¹ C	¹³ N	¹⁵ O	¹⁸ F	⁷⁶ Br
Energie cinétique maximale des β^+ (keV)	0,98	1,19	1,72	0,63	3,98
Libre parcours moyen des β^+ dans l'eau (mm)	1,1	1,5	2,7	0,6	5
Période des isotopes (min)	20,4	10,0	2,1	109,8	972

Tableau 9 : Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP.

Actuellement le radioélément le plus utilisé est le fluor 18. L'utilisation du ¹⁸F-FDG est la plus courante en pratique clinique notamment en cancérologie mais aussi dans les domaines de la cardiologie et de la neurologie. C'est le seul traceur possédant une AMM en France.

b) Le principe de la TEP

La détection en TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons γ issus de chaque annihilation, appelée détection en coïncidence.

- ***La détection des photons γ de 511 keV***

Chaque détecteur est composé d'un ou plusieurs cristaux scintillants (ou scintillateurs) couplés à un ou plusieurs photomultiplicateurs optimisés pour la détection des photons γ . Le rôle du détecteur est de convertir l'énergie des photons γ reçus en un courant électrique mesurable. Une caméra TEP comporte jusqu'à 10000 éléments de détection indépendants disposés de manière annulaire.

Pour remonter à la position du lieu d'annihilation, les deux photons γ émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence. Les photons étant émis à 180° , leur détection est assurée grâce à une série de couronnes de détecteurs constituant un anneau autour du patient, optimisant ainsi l'efficacité de détection.

L'électronique de traitement du signal, encore appelée circuit de coïncidence et placée en sortie des PM, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons γ arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV. Pour cela, une fenêtre temporelle appelée fenêtre de coïncidence d'une amplitude de quelques nanosecondes, et une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV sont préalablement définies.

La figure 16 présente le principe de détection en coïncidence.

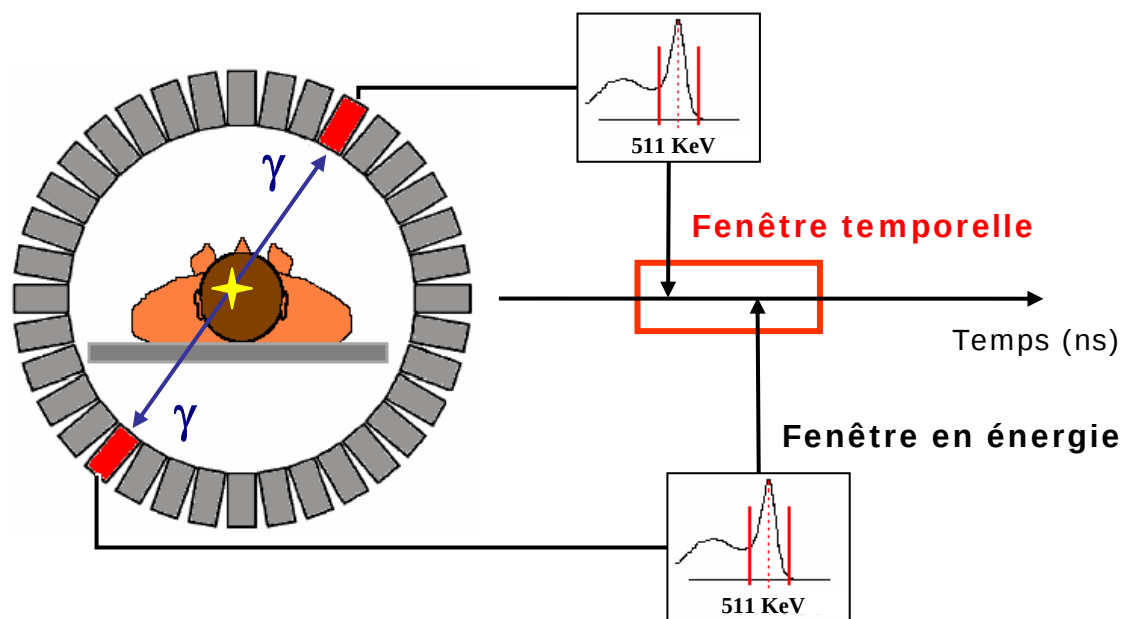


Figure 16 : Principe de la détection en coïncidence

- ***La Correction de l'atténuation***

Les photons émis lors de la réaction d'annihilation subissent une absorption dans la matière selon la formule $N = N_0 e^{(-\mu X)}$ où N_0 est le nombre de photons incidents, N le nombre de photons après l'atténuation, μ le coefficient linéaire d'atténuation du milieu en cm^{-1} et X l'épaisseur du milieu atténuant en cm.

Une partie du rayonnement émis ne sera donc pas détectée par le tomographe. Les images du TEP peuvent être « corrigées de l'atténuation » grâce aux images de transmission.

Dans le cas des caméras hybrides TEP /TDM, les rayonnements X de la TDM permettent la réalisation d'une "carte des coefficients d'atténuation" du sujet. Ainsi pour chaque coupe, et pour chaque point de cette coupe, l'ordinateur aura connaissance de l'atténuation qu'auront subie les photons (émis depuis ce point) lors de la réalisation des images d'émission.

- ***La reconstruction tomographique***

La reconstruction tomographique est un procédé mathématique qui tente de calculer, à partir de millions de lignes de réponse, la distribution de la radioactivité injectée dans l'organisme dans un plan de coupe donné.

Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont la rétroprojection filtrée (inversion de la fonction de Radon) et les méthodes itératives de type OSEM ou MLEM (optimisation du maximum de vraisemblance).

- ***La fusion des images TEP et TDM***

L'intérêt des appareils TEP/TDM est de réaliser en un seul examen une acquisition anatomique, via un tomodensitomètre à rayons X et une acquisition fonctionnelle, via une caméra TEP. La fusion des images anatomiques et fonctionnelles permet une excellente localisation anatomique des foyers fixant le FDG.

De nombreux travaux ont évalué l'apport diagnostique de ces équipements hybrides. Outre le gain de temps, ces systèmes permettent une amélioration du diagnostic et de la stadification de la maladie cancéreuse, par la connaissance anatomique des lésions détectées en TEP, comparée à l'analyse des images mesurées par des appareils d'imagerie distincts.

L'exploitation des images fusionnées facilite également l'identification de la topographie des fixations non pathologiques, telles les fixations musculaires ou les séquelles inflammatoires secondaires à une radiothérapie.

- ***La quantification en TEP***

Le contraste sur les images TEP/TDM entre les zones hyperfixantes en FDG et le reste de l'organisme suffit généralement à la détection des foyers pathologiques. Cependant devant la difficulté fréquente de distinguer une fixation bénigne d'une maligne, un indice de quantification est apparu : le Standardized Uptake Value ou SUV. Il correspond au taux de FDG (MBq/mL) rapporté à la dose injectée et au poids du patient (Kg) ou à sa surface en m².

$$SUV = \frac{\text{concentration tissulaire (MBq/mL)}}{\text{dose injectée (MBq)/ poids(g)}}$$

Il s'agit de l'index de quantification le plus couramment utilisé en pratique clinique qui permet également de suivre la réponse d'un traitement en observant l'évolution de la fixation au sein d'une tumeur.

c) Le ^{18}F - fluorodesoxyglucose (FDG)

Le ^{18}F -fluorodésoxyglucose, plus communément appelé FDG, est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18. Les propriétés physiques du radioélément (période de 110 minutes et parcours moyen du β^+) sont adaptées à une utilisation en routine clinique.

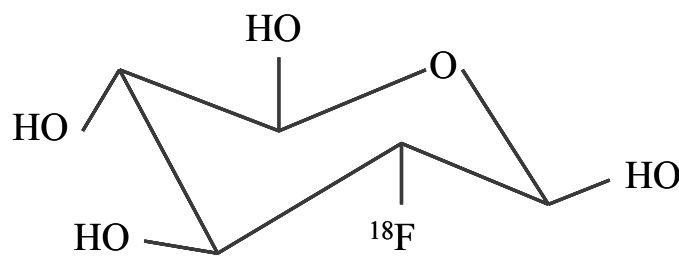


Figure 17 : La molécule de FDG.

La synthèse du Fluor 18 est effectuée par bombardement de protons sur des atomes d'Oxygène 18 dans un cyclotron. Il est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour donner le FDG.

Tout comme le glucose, le FDG est transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques. Une augmentation du transporteur GLUT-1 a été mise en évidence dans des cellules malignes par hyperexpression du gène codant pour ce transporteur (et accessoirement aussi pour le transporteur GLUT-3).

Dans la cellule, le FDG est un substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase qui le transforme en FDG-6 phosphate. Il est connu depuis 1931 qu'il existe une augmentation de la glycolyse aérobie dans les tumeurs (travaux de Otto Warburg qui lui valurent le prix Nobel). Cette phosphorylation rend le FDG-6P incapable de repasser la membrane et de diffuser dans le milieu extra-cellulaire. Le FDG-6P se retrouve donc en impasse métabolique et ne subissant plus les autres étapes de la glycolyse s'accumule dans la cellule.

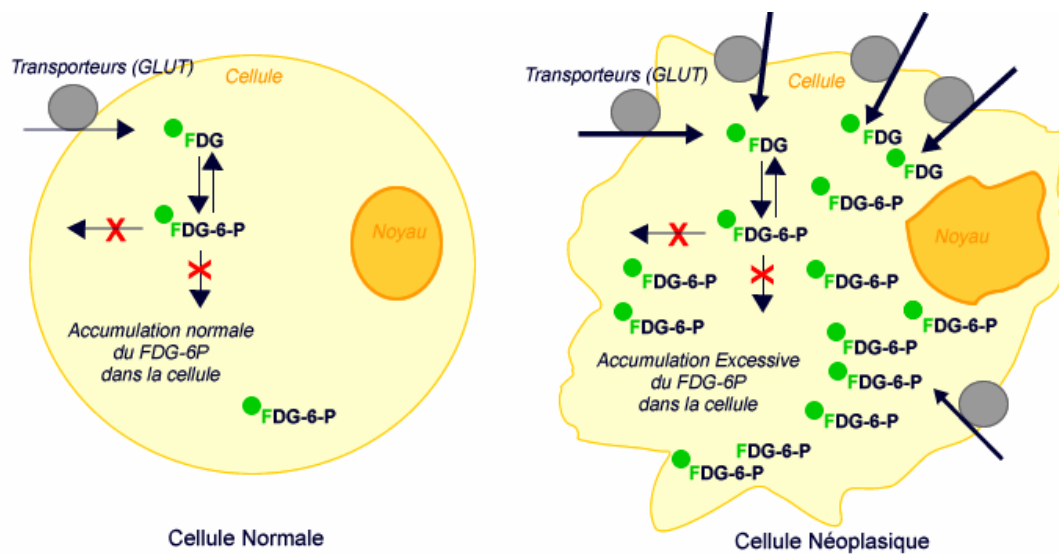
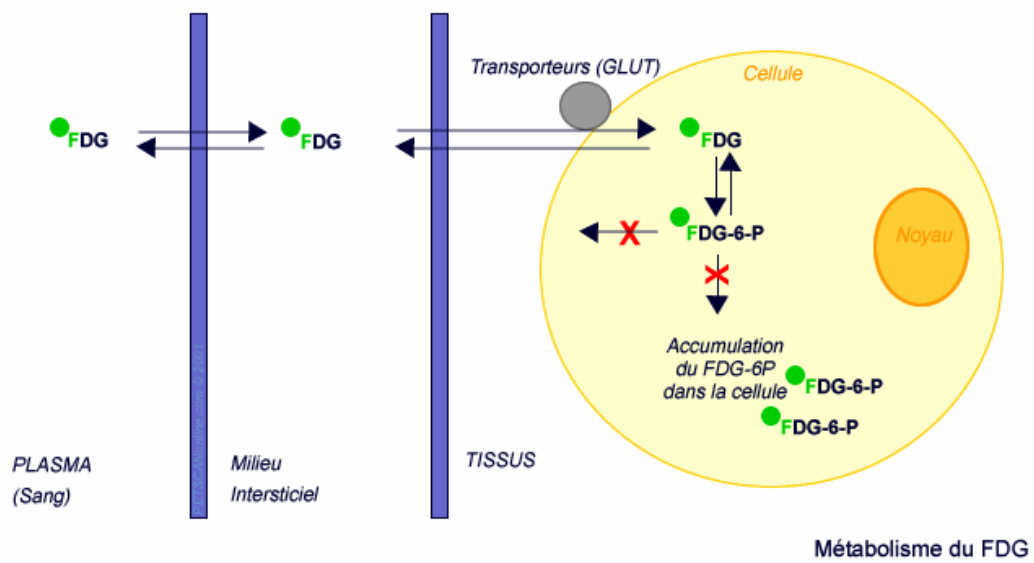


Figure 18 : Métabolisme du FDG au sein des cellules saines et néoplasiques.

Cependant, même si le mécanisme du FDG est commun à l'ensemble des cellules tumorales, il n'est pas spécifique d'un type histologique donné. Sa fixation et sa détection dépendent d'autres paramètres notamment :

- de l'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le FDG : les tumeurs agressives ou mal différenciées ainsi que celles à croissance rapide sont plus avides de glucose.
- de la taille de la lésion : en dessous de 5-10 mm, certaines lésions peuvent ne pas être visualisées compte tenu de la résolution de la caméra et du type d'isotope utilisé.
- De la localisation de la lésion, la définition d'une hyperfixation étant toujours relative à la fixation normale de l'organe. Plus la différence de fixation entre le tissu sain et le tissu néoplasique est importante, plus la détection est évidente.

Le FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales et il existe des sites de fixation dits physiologiques du traceur. En effet d'autres cellules de l'organisme sont avides de glucose : c'est notamment le cas des cellules cérébrales, du myocarde dont le métabolisme est assuré par la dégradation des acides gras et du glucose, ou encore des muscles lisses et striés. Il existe donc une hyperfixation dite physiologique du cerveau, du cœur, des anses digestives ainsi que parfois de la musculature striée périphérique.

Ces fixations peuvent expliquer les difficultés et limites d'interprétation de l'imagerie TEP pour certaines tumeurs particulièrement cérébrales, digestives. La visualisation de l'élimination du traceur par les voies urinaires (le FDG étant seulement excrété) peut également gêner l'interprétation.

D'autres sites de fixation dits physiologiques peuvent se voir de façon plus variable entre les individus notamment au niveau des graisses brunes, du thymus chez l'enfant et l'adulte jeune et de l'utérus ou des ovaires chez la femme en période de menstruations.

Les cellules inflammatoires sont également avides de glucose et sont donc susceptibles de générer des faux positifs; ainsi, il faut se méfier de fixations en regard de sites chirurgicaux ou de biopsies ou encore de l'existence de maladies systémiques inflammatoires... (Zhuang 2005).

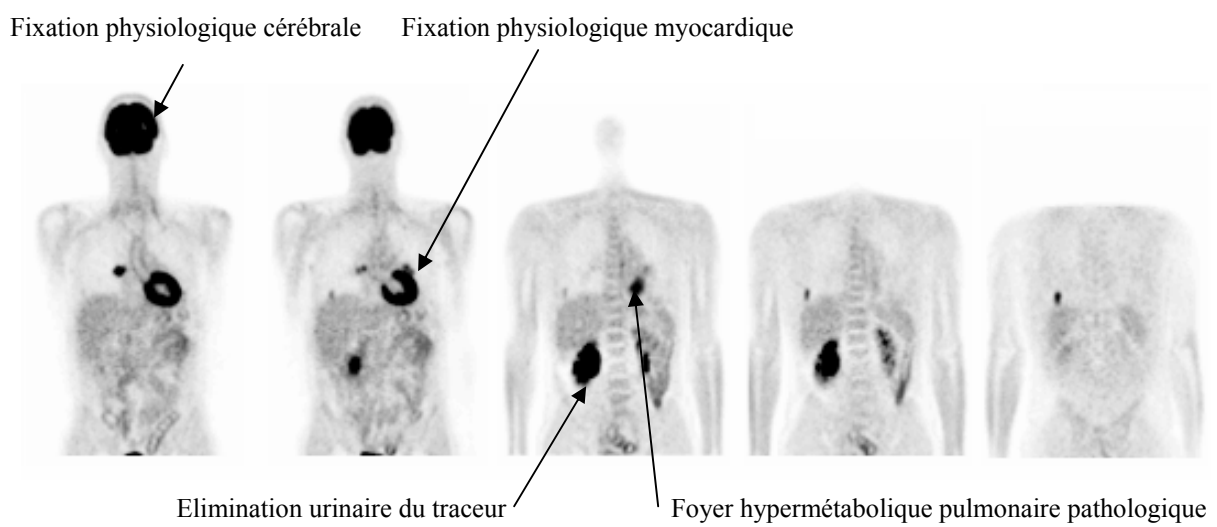


Figure 19 : Foyers de fixation physiologiques et pathologiques du FDG.

d) La TEP au ^{18}F FDG en cancérologie

L'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a accordé une AMM au ^{18}F -FDG en 1998, avec les indications diagnostiques suivantes :

- Diagnostic différentiel des masses pulmonaires,
- Bilan d'extension initiale des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des cancers du poumon non à petites cellules, des cancers du rhinopharynx et des mélanomes.
- Suivi thérapeutique précoce et recherche de maladies résiduelles dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
- Récidive et métastases : cancers colorectaux : bilan d'opérabilité, cancer du poumon non à petites cellules

En 2002, l'AMM a été modifiée avec la publication de nouvelles « Standard Options Recommandations » (SOR) élargissant largement les indications de l'examen en cancérologie.

La TEP-FDG est indiquée dans le bilan, le suivi thérapeutique et la recherche de récurrence dans le cancer bronchopulmonaire, les tumeurs des voies aériennes et digestives supérieures, les tumeurs colo-rectales, les lymphomes, les mélanomes et toutes les tumeurs avides de glucose.

Par ailleurs, l'examen est indiqué dans tous les cas où les données bibliographiques et le contexte clinique amènent à une décision pluridisciplinaire de son utilisation. (Bourguet 2003).

PARTIE 4 : APPORT DE LA FDG-TEP DANS LA PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES

Avec le développement de la FDG-TEP, l'imagerie fonctionnelle occupe une place fondamentale au cours des différentes phases d'évaluation pré et post-thérapeutique des lymphomes agressifs et des MH.

Ainsi, l'intérêt de la FDG-TEP a été largement publié dans de nombreux travaux, aussi bien dans l'évaluation du stade initial ou lors de la rechute que dans l'estimation de la réponse au traitement. Pour les lymphomes indolents probablement incurables, l'intérêt de la TEP est bien moins défini. Cet examen serait surtout utile dans les lymphomes folliculaires, pour différencier les formes locales des formes disséminées ainsi que pour rechercher un foyer de richtérisation. (Shoder, 2005).

1. INTERET DE LA FDG-TEP DANS LE DIAGNOSTIC POSITIF

En règle général, le diagnostic des lymphomes qu'ils soient Hodgkinien ou non Hodgkinien est un diagnostic histologique, porté après analyse tissulaire d'une biopsie ganglionnaire percutanée ou d'une lymphadénectomie.

Dans certains cas, il existe une forte suspicion clinique et/ou biologique de la maladie sans qu'aucun prélèvement ne puisse être effectué aisément. La FDG-TEP pourra alors être indiquée afin de guider un prélèvement biopsique par la mise en évidence d'un foyer hypermétabolique qui n'était suspecté ni cliniquement ni par le bilan conventionnel.

On sait aujourd'hui que parmi les lymphomes agressifs, la FDG-TEP détecte 100% des lymphomes B à grandes cellules et des lymphomes du manteau. Le tableau 10 illustre le caractère positif ou négatif de la FDG-TEP selon le type histologique de lymphome. (Elstrom, 2003). Le degré de fixation du FDG dépend du grade avec des SUV moindres dans les lymphomes indolents mais une sensibilité qui demeure à 98% dans les lymphomes folliculaires. (Shoder 2005).

Histologie	Positif	Négatif	Total	% Positif
LB	51	0	51	100
LF	41	1	42	98
MH	46	1	47	98
LZM	8	4	12	67
LM	7	0	7	100
LAGC	2	0	2	100
LTP	2	3	5	40
LCB	0	2	2	0
MF	1	0	1	100
LB	1	0	1	100
LPL	1	0	1	100
T/NK	1	0	1	100
Total	161	11	172	94

LB : lymphomes B à grandes cellules, LF : lymphome folliculaire, MH : maladie de Hodgkin, LZM : lymphome de la zone marginale, LM : lymphome du manteau, LTP : lymphome T périphérique, LAGC : lymphome anaplasique à grandes cellules, LCB : lymphome cutané B, MF : mycosis fungoide, LB : lymphome de Burkitt, LPL : lymphome à petits lymphocytes, T/NK : T : natural killer lymphome.

Tableau 10 : Intérêt de la FDG-TEP selon la classification OMS

D'après Elstrom et al. Blood, 2003;101:3875-6

La figure 20 illustre l'exemple d'une patiente pour laquelle la FDG-TEP avait été demandée dans le cadre du bilan d'un nodule pulmonaire unique. L'examen FDG-TEP confirmait le caractère hypermétabolique du nodule pulmonaire et mettait en évidence un foyer hypermétabolique inguinal gauche, non suspecté cliniquement, et accessible à une biopsie. Cette biopsie a permis de faire le diagnostic de LNH, alors qu'on s'orientait vers une tumeur bronchique. En son absence, seule une chirurgie thoracique lourde aurait permis d'étayer le diagnostic.

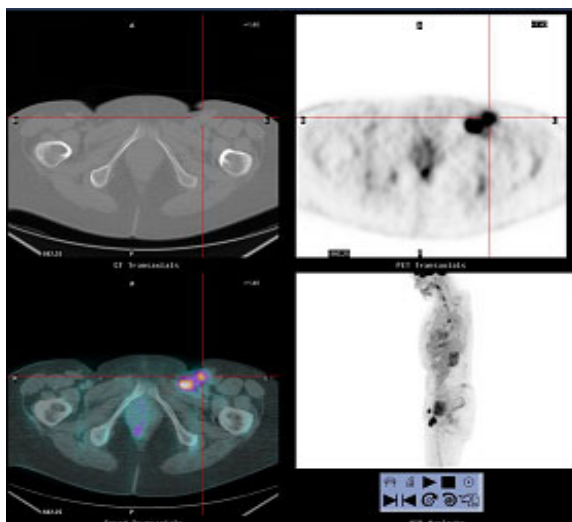
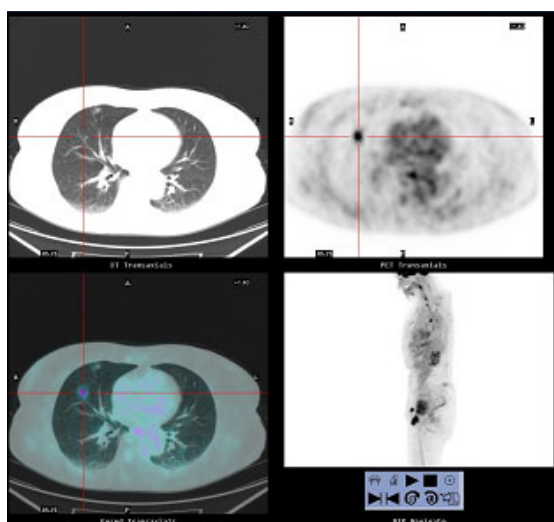


Figure 20 : Mise en évidence d'une lésion inguinale hypermétabolique lors du bilan d'un nodule pulmonaire.

2. INTERET DE LA FDG-TEP DANS LA STADIFICATION

a) Evaluation initiale ou « staging »

Dans l'évaluation du stade, les performances de la FDG-TEP sont généralement meilleures que celle du scanner et permettant parfois une modification du stade initial induisant ainsi une modification de prise en charge thérapeutique (Friedberg 2003; Jerusalem 1999,2001). Il n'est ainsi pas rare que la FDG-TEP mette en évidence des localisations nodales surnuméraires ou des localisations extra-nodales chez des patients ayant des stades initiaux apparemment très peu étendus au décours du bilan conventionnel.

Shoder et al évaluaient dans une étude rétrospective l'impact de la FDG-TEP sur l'évaluation initiale et sur la prise en charge de 108 patients porteurs de lymphomes (LNH + MH). La FDG-TEP changeait le stade initial de la maladie dans 44% des cas, 21% des patients étant sur-évalués (up-staging) et 23% sous-évalués (down-staging).

Ces modifications de stade initial entraînaient des modifications de prise en charge thérapeutique dans 42% des cas, soit pour 22 patients (7 MH et 15 NHL). (Shoder 2001). C'est d'ailleurs dans cette étude que l'impact clinique de la FDG-TEP est le plus important. Les autres publications évaluent plutôt autour de 20 à 30% les modifications de prise en charge thérapeutiques induites par cet examen.

Delbeke et al ont également étudié l'impact de la FDG-TEP chez 55 patients porteurs de lymphomes (LNH et MH). Ils décrivaient des modifications de stade initial chez 23% des patients. Dans 16% des cas, ces sur- ou sous-évaluations (5 up-staging et 2 down-staging) étaient confirmées par l'histologie ou le suivi. Pour les 7% restant, il s'agissait de faux négatifs de la FDG-TEP sous-évaluant donc injustement le stade. Ces changements de stade induisaient une modification thérapeutique chez 7/55 patients. (Delbeke 2002).

Une méta-analyse récemment publiée par Isasi répertoriait les 21 études publiées depuis 1995 qui évaluaient l'intérêt de la FDG-TEP (caméras d'émission seules) dans le staging initial et dans la re-staging des LNH et des MH. Parmi ces 21 études 7 d'entre elles faisaient des analyses par lésions ou par régions et les 14 autres des analyses par patients. La sensibilité médiane globale (staging + restaging) de la FDG-TEP lors de l'analyse par régions était évaluée à 96.6% et la spécificité à 99.1%.

Lorsque l'analyse était effectuée par patients, la sensibilité était de 90% et la spécificité de 91%. Les performances globales de la FDG-TEP étaient donc les meilleures lorsque l'analyse était effectuée par « régions », la FDG-TEP permettant la visualisation d'un plus grand nombre de ganglions envahis, parfois au sein d'une même région anatomique. Cette méta-analyse rapportait des modifications de stade avec une sur-évaluation dans 8 à 17% des cas et une sous-évaluation dans 2 à 23% des cas.(Isasi 2005).

Les tableaux 11 et 12 rapportent les valeurs de sensibilités et de spécificités publiées dans les 21 études analysées.

Références	date	histologie	Nombre de patients	Staging / Restaging	sensibilité	spécificité
Rodriguez et al	1997	LNH	15	Staging	87,5	85,7
Bangerter et al	1998	MH	44	Staging	90	50
Cremerius et al	1998	LNH	27	Restaging	100	91,7
Moog et al	1998	LNH/MH	78	Staging	78,9	96,6
Stumpe et al	1998	LNH/MH	71	Staging	86,5	97,1
Bangerter et al	1999	LNH/MH	89	Staging	97,9	100
Moog et al	1999	LNH/MH	56	Staging	70,6	87,2
Hueltschmidt et al	2001	MH	48	Staging	94,7	89,7
Lang et al	2001	MH	65	Staging	93,3	85,7
Blum et al	2003	LNH	47	Staging	97,6	100
Filmont et al	2003	LNH	78	Restaging	87	93,7
Mikosh et al	2003	LNH/MH	121	Restaging	90,6	81
Naumann et al	2004	MH	88	Restaging	93,1	100
Freudenberg et al	2004	LNH/MH	27	Restaging	86	100

Tableau 11 : Valeurs de sensibilité et de spécificité de la FDG-TEP lors du staging et du restaging des L NH et MH lors de l'analyse par patients.

D'après Isasi et al. Cancer. 2005; 104: 1066-74.

Références	date	histologie	Nombre de sites	Staging / Restaging	sensibilité	spécificité
Moog et al	1998	LNH/MH	58	Staging	96,7	100
Sutinen et al	2000	LNH/MH	173	Restaging	96,6	99,9
Buchman et al	2001	LNH/MH	1156	Staging	99,3	99,7
Mensel et al	2002	MH	392	Staging	94,9	95,5
Sasaki et al	2002	LNH/MH	874	Staging	92,1	99
Hong et al	2003	LNH/MH	866	Staging	92,4	100
Freudenberg et al	2004	LNH/MH	135	Restaging	78	98

Tableau 12 : Valeurs de sensibilité et de spécificité de la FDG-TEP dans le staging et le restaging des LNH et MH lors de l'analyse par régions.

D'après Isasi et al. Cancer. 2005; 104: 1066-74.

On constate dans ce tableau que seuls Bangerter et al attribuaient à la FDG-TEP de faibles valeurs de spécificités par rapport aux autres études. Cette étude effectuée en 1998, évaluait par le biais d'une analyse par patients, l'intérêt de la FDG-TEP chez 44 patients porteurs de MdH. La FDG-TEP était positive chez 38/44 patients, des lésions supplémentaires étant détectées chez 5 d'entre eux, aboutissant à un changement de thérapie dans 6 cas.

Pour 4 patients, la FDG-TEP ne visualisait pas 1 site positif sur le reste du bilan et confirmé par le suivi et pour 2 autres, l'examen était faussement positif dans 2 régions. Ce taux relativement élevé de faux négatifs et de faux positifs rapporté aux 44 patients de l'étude explique la faible spécificité rapportée ici.

Diverses études ont comparées directement les performances du scanner à celles de la FDG-TEP dans le bilan d'extension ou staging des lymphomes.

Stumpe et al. ont comparé la FDG-TEP et le scanner dans l'évaluation du stade initial des LNH et des MH. Dans la MH, la sensibilité et la spécificité de la TEP étaient de 86% et de 96% et respectivement de 86% et 41% pour le scanner. Pour les LNH, la sensibilité était de 89% et la spécificité de 100%. Ces valeurs étaient respectivement de 81% et 41% pour le scanner (Stumpe 1998). Pour Hueltenschmidt et al, l'exactitude de la FDG-TEP était évaluée à 96% lors de l'analyse par lésions contre 56% pour le bilan conventionnel (scanner +/- IRM ou échographie). (Hueltenschmidt 2001). Freudenberg attribuait au scanner une exactitude de 84%, valeur qui demeurerait tout de même inférieure à celle de la FDG-TEP évaluée à 95%.(Freudenberg 2004).

La généralisation des caméras TEP/TDM risque d'accroître cette supériorité de la FDG-TEP par rapport au scanner dans le staging de la maladie en terme de sensibilité et de spécificité en raison de l'aide apportée par le scanner en terme de repérage anatomique.

Le scanner couplé à la TEP permet entre autre de limiter le nombre de faux positifs de la FDG-TEP provoqués par les fixations physiologiques du traceur ou encore par les fixations des graisses brunes cervicales visibles surtout chez les patients maigres et pour lesquelles il est difficile de faire la part des choses avec des atteintes ganglionnaires pathologiques.

La progression dans le lymphome se faisant à la fois par voies hématogène et lymphatique, l'existence d'atteintes extra-nodales est fréquente.

Si la FDG-TEP est très performante pour dépister en un seul examen des localisations osseuses pouvant être menaçantes (épidurites), des localisations ORL, digestives, pulmonaires ou hépatiques ses performances demeurent plus limitées pour évaluer les atteintes cérébrales ou neuro-méningées pour lesquelles le recours à l'IRM d'une part et à la ponction lombaire de l'autre apparaissent toujours indispensables. Ces limites de l'examen s'expliquent encore une fois par le métabolisme du traceur de par sa fixation dite « physiologique » cérébrale.

En ce qui concerne l'évaluation de l'envahissement médullaire par la FDG-TEP les résultats sont discordants, rendant toujours nécessaire le recours à la BOM. Plusieurs auteurs ont comparé la FDG-TEP à la BOM pour rechercher une extension médullaire.

Selon une méta-analyse publiée par Pakos portant sur 587 patients porteurs de LNH, les sensibilité et spécificité globales de la FDG-TEP pour l'appréciation de l'envahissement ostéo-médullaire étaient évaluées respectivement à 51% et 91%. 6/12 patients qui avaient une FDG-TEP positive et une BOM négative, avaient finalement une confirmation de l'envahissement ostéo-médullaire sur la biopsie effectuée dans les régions hypermétaboliques sur l'imagerie TEP. (Pakos 2005).

La figure 21 représente un exemple de LNH stade 4 avec un envahissement ganglionnaire médiastinal, des atteintes pulmonaires, hépatiques et osseuses.

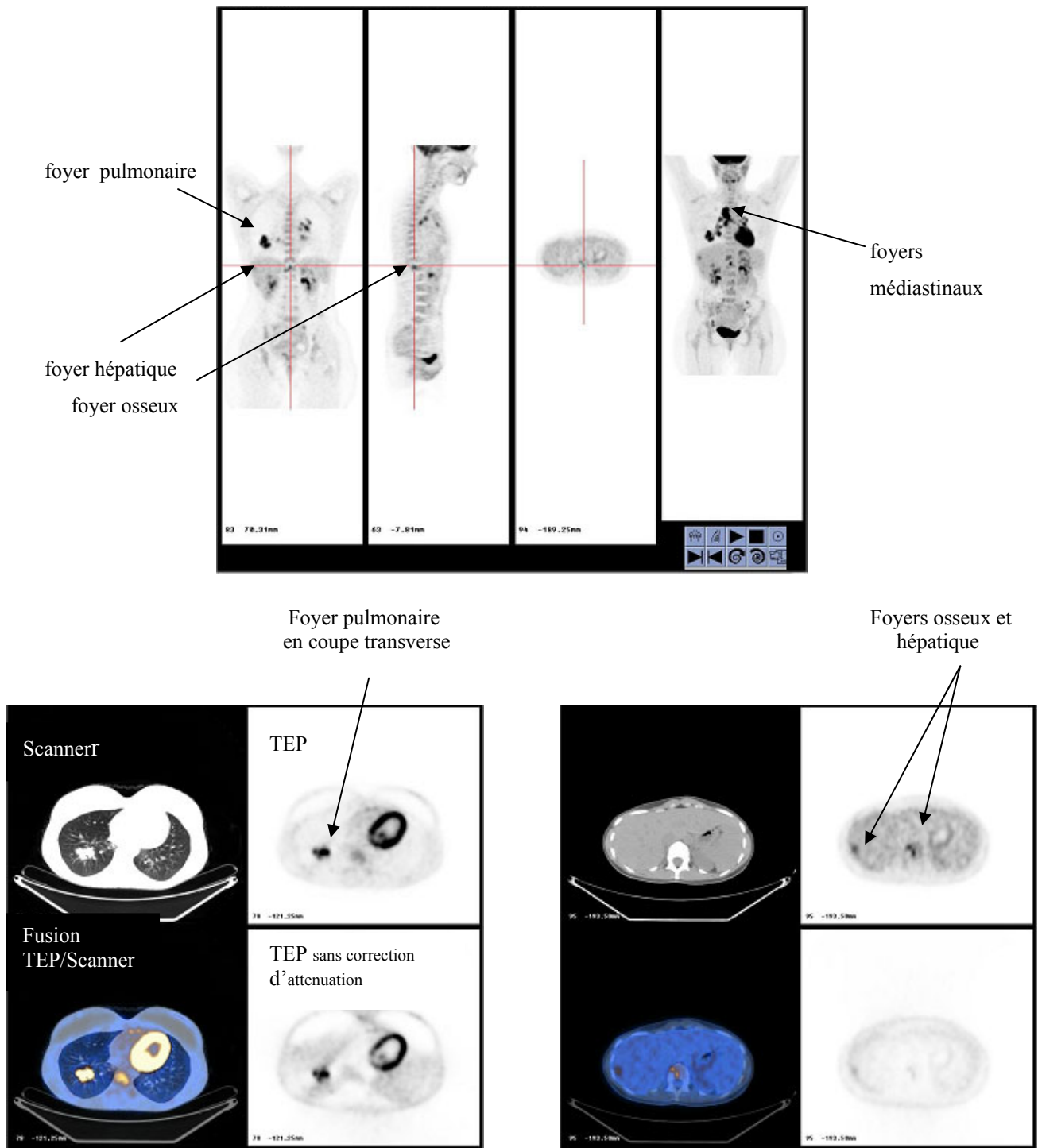


Figure 21 : LNH stade 4 pulmonaire, hépatique et osseux.

b) Bilan des maladies résiduelles ou « restaging »

• *FDG-TEP versus Scanner*

L'évaluation correcte de la réponse au traitement est, comme nous le verrons ultérieurement d'une grande valeur pronostique. Il n'est pas rare de constater la persistance d'une masse résiduelle sur le scanner, masse résiduelle pour laquelle il est difficile de faire la part des choses anatomiquement entre une maladie résiduelle ou du tissu de fibrose voire de nécrose.

Des études historiques montraient que dans la MH, les masses résiduelles médiastinales étaient détectées chez 30 à 60% des patients évalués par l'imagerie morphologique alors que seulement 10 à 20% des biopsies étaient en faveur de maladie résiduelle, le reste correspondant à du tissu fibreux ou à des processus nécrotiques. (Radford 1998). Il apparaît donc logique d'utiliser l'imagerie métabolique par le biais de la FDG-TEP pour mieux caractériser ces masses résiduelles.

Certaines précautions doivent cependant être prises lors de l'interprétation des FDG-TEP effectuées après traitement afin de limiter le nombre de faux positifs ou de faux négatifs : en regard des sites envahis, l'interprétation peut être délicate du fait de la fixation physiologique des graisses brunes chez certains patients (cf figure 22) ou encore de l'hyperplasie thymique post-chimiothérapie.

Par ailleurs il faut tenir compte du délai séparant la FDG-TEP de la dernière cure de chimiothérapie et se méfier des hyperplasies médullaires (cf figure 23) ou spléniques post-chimiothérapies (ou secondaires à l'administration de facteurs de croissance).

Enfin le contexte clinique et la fréquence non négligeable des infections pulmonaires induites par le traitement (aspergillose) doivent également être pris en compte afin de limiter au maximum le nombre d'examens faussement positifs (hypermétabolisme des foyers infectieux).

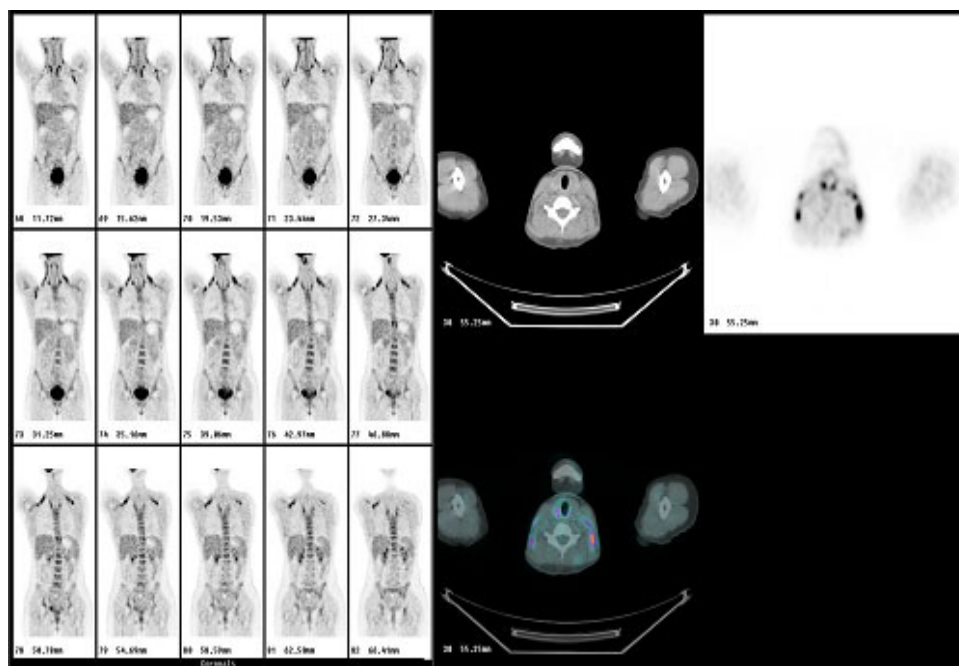


Figure 22 : Fixation intense des graisses brunes cervicales.

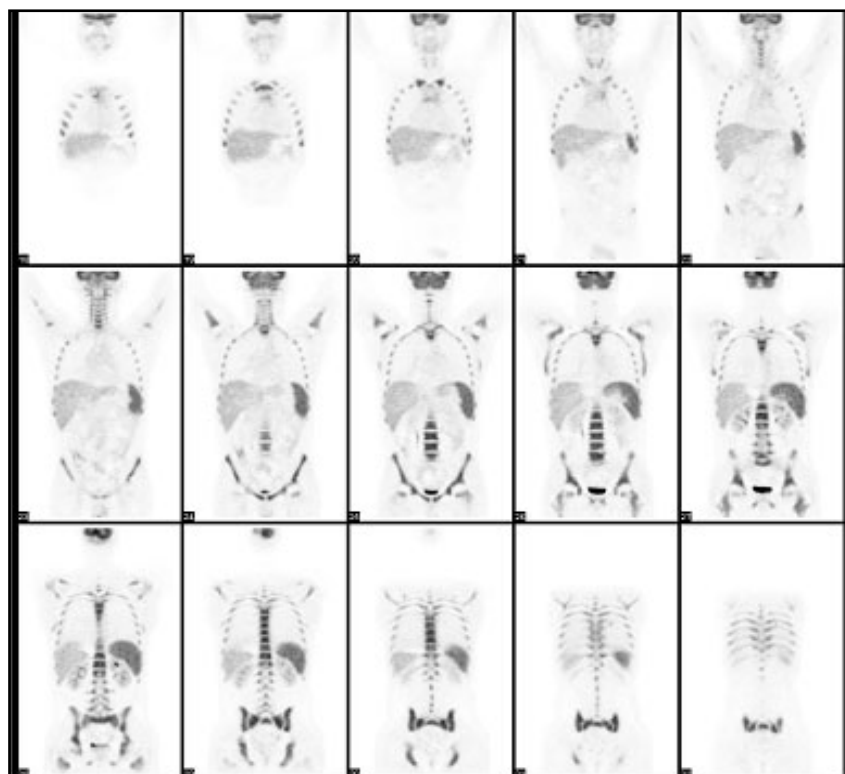


Figure 23 : Hypermétabolisme ostéo-médullaire en rapport avec l'hyperplasie médullaire post-chimiothérapie.

Dans le bilan des maladies résiduelles au même titre que dans l'évaluation initiale, la comparaison des performances de la FDG-TEP et du scanner est encore une fois en faveur de la TEP. Freudenberg qui évaluait l'intérêt de l'imagerie hybride TEP/TDM dans le « restaging » des lymphomes lui attribuait une exactitude de 99% avec une VPP de 96% et une VPN de 99% lorsque l'analyse était effectuée par régions.

Ces valeurs étaient respectivement de 96%, 100% et 93% lorsque l'analyse était effectuée par patient. Ainsi, la FDG-TEP permettait de modifier justement le stade évolutif pour 13/27 patients dont 6 dans le sens d'une sur-évaluation.

A noter cependant qu'il attribuait à 96% la sensibilité de la TEP/TDM, contre 78% pour la TEP seule et 61% pour le scanner lors de l'analyse par régions. Ces valeurs étaient respectivement de 93%, 86% et 78% lorsque l'analyse était effectuée par patients. (Freudenberg 2004).

Dans la méta-analyse effectuée par Isasi et al. (cf tableau 11 et 12), les données étudiées évaluaient les sensibilités médianes de la FDG-TEP (caméra d'émissions seules sans scanner couplé) à 90,1% et 91,7% respectivement selon que l'analyse était effectuée par patient ou par région. Les valeurs médianes de spécificités étaient de 93,7% pour l'analyse par patient et 99% pour l'analyse par région. (Isasi 2005).

- **Intérêt pronostique de la FDG-TEP**

De nombreuses études ont été conduites pour apprécier la valeur pronostique de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse au traitement des LNH.

Après une première ligne thérapeutique (polychimiothérapie +/- Rituximab dans la majorité des cas), l'obtention d'une RC est un facteur pronostique majeur car corrélé à une plus longue survie sans progression.

Spaepen et al objectivaient une valeur prédictive positive de rechute à 100% lorsque la FDG-TEP montrait la persistance de lésions hypermétaboliques après une ligne de chimiothérapie, et ce, indépendamment de la réponse du scanner. A l'inverse, chez les patients qui avaient une FDG-TEP négative, sans masse résiduelle importante sur le scanner, la survie sans progression était significativement plus longue : le taux de survie sans progression à 2 ans était ainsi de 85% en cas de FDG-TEP négative en fin de traitement et seulement de 4% lorsque l'examen demeurait positif. (Spaepen 2003).

La figure 24 met en évidence les différences de survie des patients selon que l'examen TEP en fin de procédure était positif ou négatif.

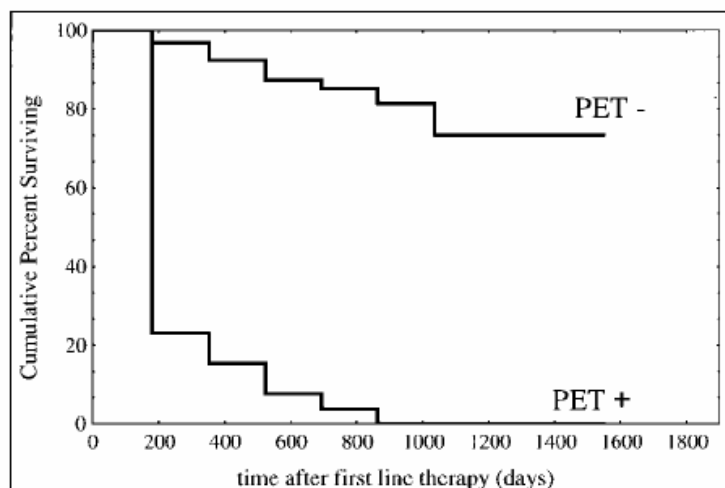


Figure 24 : Intérêt pronostique de la FDG-TEP effectuée en fin de procédure thérapeutique.

D'après Spaepen et al. J Clin Oncol. 2001;19: 414-419.

Plusieurs études publiées selon ce modèle retrouvaient des résultats globalement analogues confirmant l'impact pronostique de la FDG-TEP en fin de ligne thérapeutique. (Jerusalem 1999, Guay 2003, Mickaeel 2000).

En se basant sur ces données, Juweid et al ont intégré les données de la FDG-TEP aux critères IWC habituellement utilisés. (Cheson 1999). Ils ont ainsi évalué la réponse à la chimiothérapie en fin de cycle (1 à 16 semaines après 4 à 8 cures) chez 54 patients porteurs de LNH agressifs et comparé les survies sans progression en fonction des réponses selon la classification IWC seule et selon la classification dite « IWC+ TEP ». (Juweid 2005).

Cette dernière considérait comme **RC** tout patient ayant une FDG-TEP négative en fin de traitement, une BOM négative (si elle était initialement positive), même si le scanner montrait la persistance de masses résiduelles (RCnc, RP ou MS). Une **RC** correspondait également à une FDG-TEP négative, avec une PM sur le scanner, si toutes les anomalies qui définissaient la PM sur le scanner étaient de tailles ≥ 1.5 cm (donc supérieure à la résolution de la caméra TEP).

Une **RCnc** définissait une RCnc au scanner, une FDG-TEP négative et une BOM « indéterminée ».

Une **RP** correspondait à un examen FDG-TEP positif et un scanner qui concluait à une RC, une RCnc, une RP voire une MS.

Une **MS** correspondait à la mise en évidence d'un hypermétabolisme en regard des masses résiduelles visualisées au scanner, sans nouveau foyer.

Enfin, une **PM** était décrite lorsque le scanner et la TEP retrouvaient tous deux des signes de progression. Une **PM** pouvait également correspondre à un examen FDG-TEP négatif, si la progression de la maladie constatée sur le scanner était liée à des anomalies morphologiques (nouvelles lésions ou augmentation de taille de lésions préexistantes) de tailles < 1.5 cm ou infra-centimétriques s'il s'agissait d'anomalies pulmonaires.

Table 1. IWC+PET-Based Response Designations Based on the IWC Designations and PET Findings	
IWC+PET-Based Response Designations	Description
CR	CR by IWC with a completely negative PET CRu, PR, or SD by IWC with a completely negative PET and a negative BMB if positive prior to therapy PD by IWC with a completely negative PET and CT abnormalities (new lesion, increasing size of previous lesion) ≥ 1.5 cm (≥ 1.0 cm in the lungs) and negative BMB if positive prior to therapy
CRu	CRu by IWC with a completely negative PET but with an indeterminate BMB
PR	CR, CRu, or PR by IWC with a positive PET at the site of a previously involved nodal/nodal mass CR, CRu, PR, or SD by IWC with a positive PET outside the site of a previously involved nodal/nodal mass SD by IWC with a positive PET at the site of a previously involved nodal/nodal mass that regressed to < 1.5 cm if previously > 1.5 cm, or < 1 cm if previously 1.1-1.5 cm
SD	SD by IWC with a positive PET at the site of a previously involved nodal/nodal mass (ie, residual mass)
PD	PD by IWC with a positive PET finding corresponding to the CT abnormality (new lesion, increasing size of previous lesion) PD by IWC with a negative PET and a CT abnormality (new lesion, increasing size of previous lesion) of < 1.5 cm (< 1.0 cm in the lungs)
Abbreviations: IWC+PET, International Workshop Criteria plus positron emission tomography; CR, complete response; BMB, bone marrow biopsy; CT, computed tomography; CRu, unconfirmed complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.	

Tableau 13 : Classification IWC + TEP. D'après Juweid et al. J Clin Oncol. 2005 ;

		IWC-PET					
Réponse		RC	RC nc	RP	SD	PD	Total
IWC	RC	17	0	0	0	0	17
	RC nc	5	0	2	0	0	7
	RP	10	0	9	0	0	19
	SD	2	0	1	6	0	9
	PD	1	0	0	0	1	2
	Total	35	0	12	6	1	54

Tableau 14 : Concordances et discordances entre les réponses selon les classifications IWC et IWC+TEP.

Les discordances de résultats (cf. tableau 14) portaient essentiellement sur l'évaluation des masses résiduelles : parmi les 19 RP selon IWC, 10 étaient RC selon IWC + TEP, et parmi les 9 MS, IWC + TEP retrouvait 2 RC et 1 RP. Enfin 1 PM était considérée comme RC par la nouvelle classification. Les études de survie prouvaient l'intérêt pronostique de cette classification IWC+PET (cf. figure 25): elle permettait de mieux discriminer les patients porteurs de maladies résiduelles (RP ou MS versus RC ou RCnc), la survie sans progression étant significativement plus courte chez les patients en RP selon IWC+TEP que chez ceux en RP selon IWC seule.

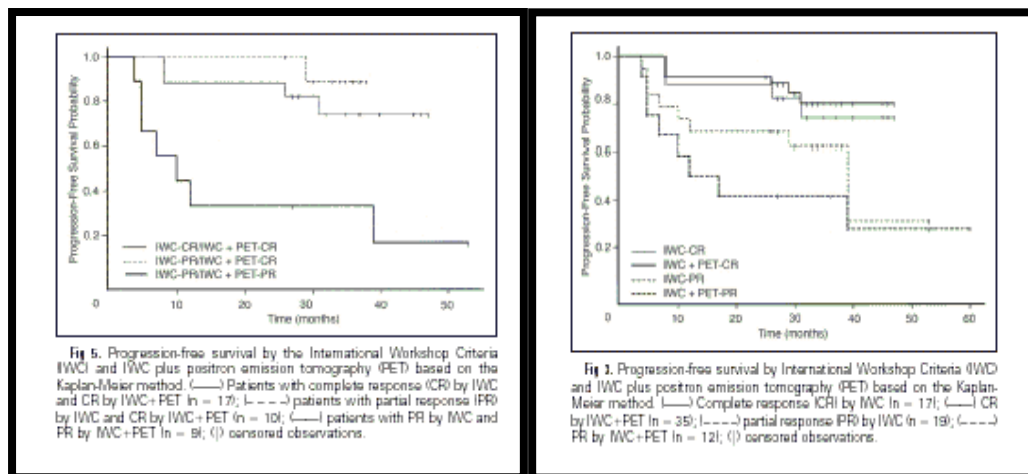


Figure 25 : Intérêt pronostic de la classification IWC+TEP.

Comparaison des survies sans progression selon IWC et IWC+TEP.

D'après Juweid et al. J Clin Oncol. 2005

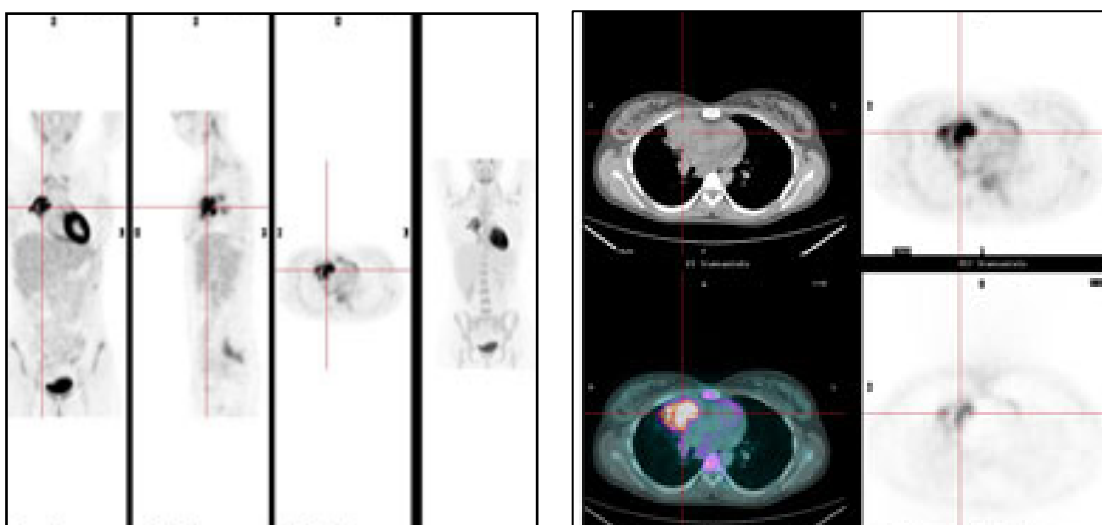
La caméra TEP utilisée dans cette étude était une caméra d'émission de positons seule c'est-à-dire non couplée à un scanner. Il paraît donc licite d'imaginer que la valeur pronostique de cette classification IWC + TEP serait encore meilleure si l'imagerie TEP était effectuée en utilisant une caméra hybride TEP/ TDM.

c) Evaluation précoce de la réponse thérapeutique

L'intérêt pronostic de la FDG-TEP effectuée dans l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique possède elle aussi une forte valeur pronostic, l'évaluation de la réponse après 1 à 3 cures de chimiothérapie permettant de prédire l'évolution à long terme.

En effet, la fixation du FDG, 42 jours après le début de la chimiothérapie serait étroitement corrélée au statut de la maladie, suggérant ainsi le rôle pronostic de la FDG-TEP.

A



B

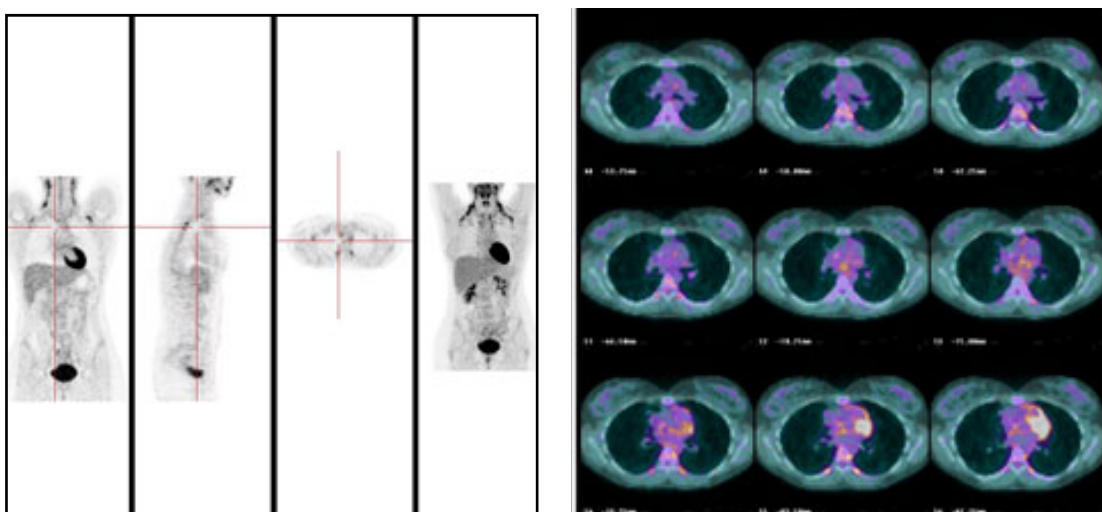
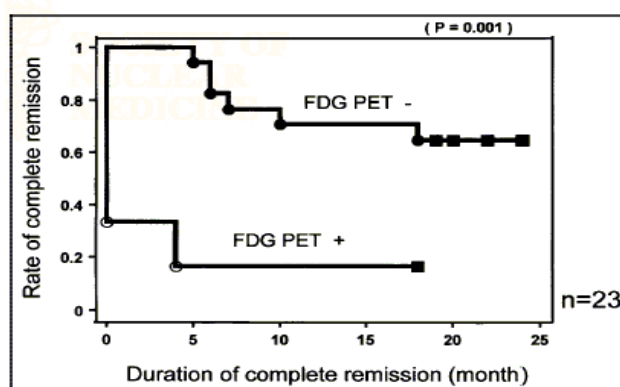


Figure 26 : Exemple de RC mise en évidence après 4 cures de chimiothérapie.

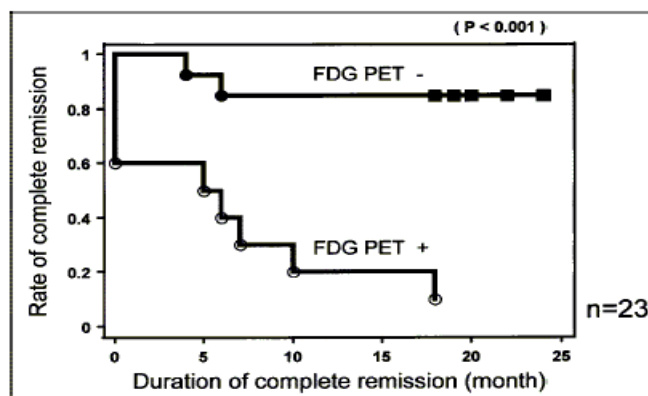
A : Evaluation initiale avec mise en évidence d'une atteinte médiastinale étendue.

B : Absence d'anomalie retrouvée après 4 cures de chimiothérapie.

Kostakoglu et al montraient, dans une étude prospective basée sur 30 patients porteurs de MH et de LNH, que la FDG-TEP après 1 cycle de chimiothérapie était prédictive du pronostic à 18 mois et que cet examen permettait de diagnostiquer précocement les patients requerrant une modification de la prise en charge thérapeutique. Par ailleurs, la VPP de la FDG-TEP précoce était meilleure que celle effectuée en fin de traitement (respectivement 90% versus 83%). (Kostakoglu 2002).



Fin de traitement



Après une cure de chimiothérapie

Figure 27 : Intérêt pronostique des FDG-TEP « précoces ».

Comparaison des durées de rémissions selon le caractère positif ou négatif de la FDG-TEP après 1 cure de chimiothérapie et en fin de procédure thérapeutique.

D'après Kostakoglu et al. J Nucl Med. 2002;43:1018-1026.

Ces données étaient confirmées par l'étude de Torizuka basée sur 20 patients ainsi que par une publication de Haioun portant cette fois-ci sur 90 patients. Cette étude prospective qui évaluait 90 patients tous porteurs de LNH agressifs évaluait à respectivement 82% et 43% les survies sans progression à 2 ans selon que l'examen FDG-TEP effectué après 2 cures de chimiothérapie restait positif ou se négativait. La valeur pronostique de la FDG-TEP était un facteur pronostique indépendant notamment du stade IPI et des données histopathologiques. La figure 30 montre les différences significatives observées en terme de survie sans événements ou de survie globale selon que la FDG-TEP « précoce » était positive ou négative.(Torizuka 2004, Haioun 2005).

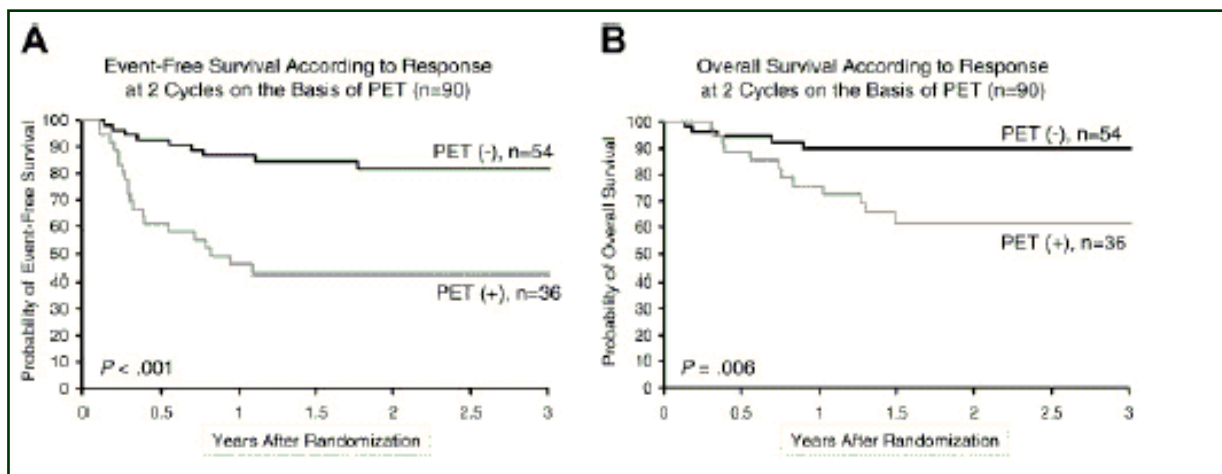


Figure 28 : Comparaison des survies sans événements et des survies globales selon les résultats des FDG-TEP « précoces ».

D'après Haioun et al. Blood. 2005; 106:1376-1381.

Enfin Mikhaeel et al, ont publié très récemment les résultats de leur étude évaluant la valeur pronostique de la FDG-TEP « précoce » chez 131 patients porteurs de LNH. Ils attribuaient à la TEP « précoce » une très haute valeur pronostique, la survie à 5 ans étant évaluée à 88,8% pour les patients dont la TEP était négative après 2 ou 3 cycles de chimiothérapie, à 59,3% pour les patients qui présentaient un hypermétabolisme résiduel mineur et à seulement 16,2% quand la TEP était clairement positive. (Mikhaeel 2005).

En ce qui concerne la MH, l'intérêt pronostique de la FDG-TEP « précoce » est identique. Ainsi, au sein d'une population de 77 patients porteurs de MH, 11/16 patients qui avaient une FDG-TEP positive après 2 cures progressent ou rechutent pendant les 24 mois de suivi. Les 58/61 patients qui avaient des FDG-TEP négatives n'avaient pas rechuté pendant cette même période. Hutchings et al définissent sur ces données la valeur pronostique de la TEP en terme de survie et considèrent également cet examen « précoce » comme un facteur pronostique indépendant. (Hutchings 2005).

Si toutes ces études ont évalué et prouvé l'intérêt pronostique de la FDG-TEP « précoce » sur la survie, aucune d'entre elle n'a encore évalué l'impact de la FDG-TEP effectuée précocement sur les modifications de prise en charge thérapeutique.

La figure 29 montre l'exemple d'une patiente porteuse d'un LNH stade II sous-diaphragmatique. Après 4 cures de chimiothérapie, la FDG-TEP retrouvait une lésion hypermétabolique iliaque gauche. Cette lésion était toujours présente au décours de 8 cures de chimiothérapie. Une biopsie alors effectuée chirurgicalement rapportait des lésions nécrotiques sans cellules malignes. Six mois plus tard, la patiente était suspecte de récurrence dans ce même territoire, récurrence confirmée par un nouvel examen TEP.

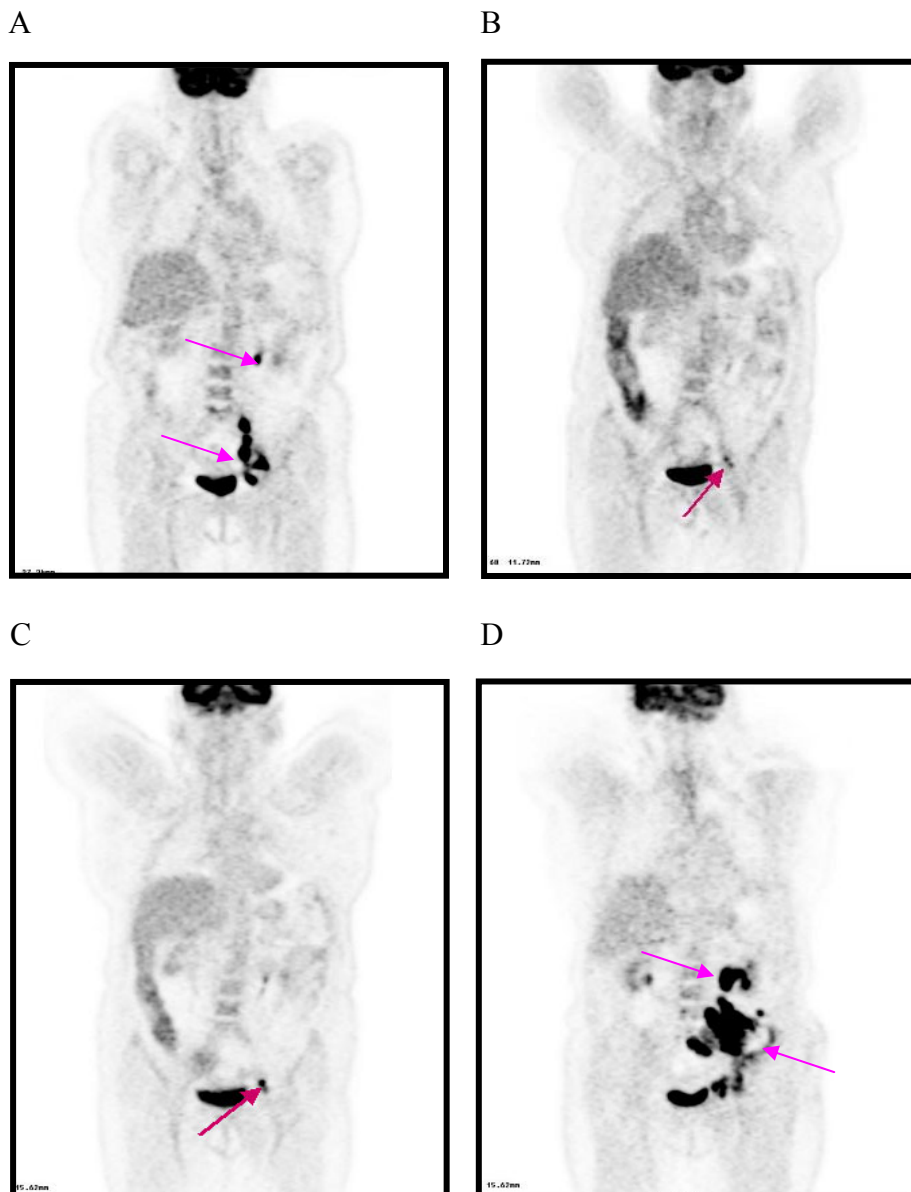


Figure 29 : Persistance d'une masse résiduelle lors de la réévaluation.

A : Bilan initial mettant en évidence un LNH stade II.

B et C: Réévaluation après 4 et 8 cures montrant la persistance d'un foyer iliaque gauche.

D : Confirmation de la récurrence.

d) Evaluation avant autogreffe de moelle osseuse

Dans le bilan effectué avant autogreffe des LNH, la persistance de lésions hypermétaboliques est un élément pronostique défavorable important.

Dans l'étude effectuée par Spaepen, portant sur 60 patients auto-greffés (19 MH, 41 LNH), 25/30 des patients qui avaient une FDG-TEP négative avant la greffe étaient toujours en RC 4 ans après cette autogreffe, alors qu'ils n'étaient que 4/30 dans le groupe de patients qui avait une FDG-TEP positive avant l'autogreffe (cf. figure 30). D'ailleurs parmi ces 4 patients toujours en RC, 2 étaient en fait des faux positifs de la TEP, l'hypermétabolisme étant lié à un sepsis et les 2 autres étaient de vrais positifs mais avaient reçu une radiothérapie externe des masses résiduelles médiastinales. (Spaepen 2003).

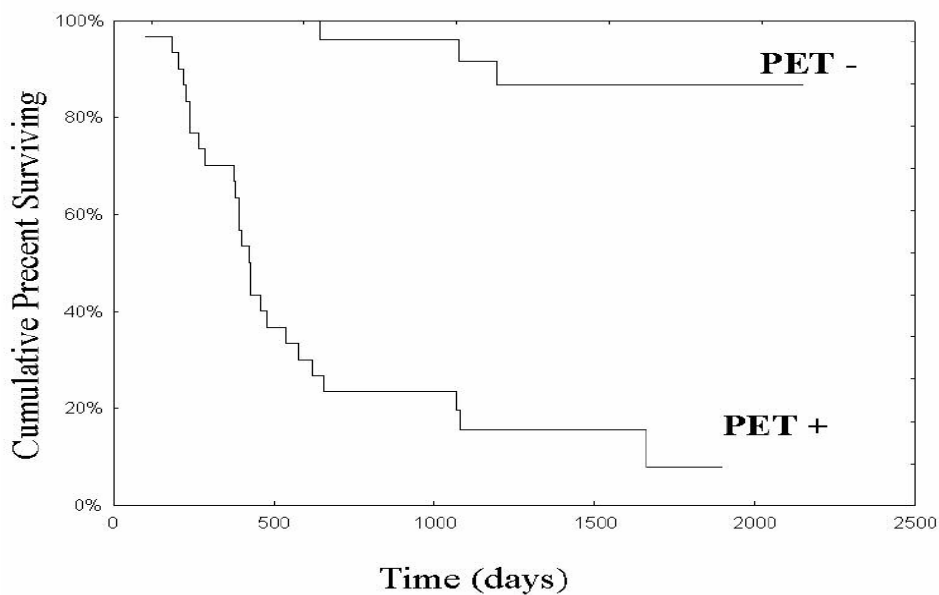


Figure 30 : Intérêt pronostique de la FDG-TEP avant autogreffe de moelle osseuse.

D'après Spaepen et al. Blood. 2003;102(1):53-59.

Cette valeur pronostique de la FDG-TEP avant autogreffe était confirmée par l'étude de Becherer. (Becherer 2002). Pour Cremerius, le caractère positif ou négatif de la FDG-TEP avant autogreffe n'entraînait pas de différence significative sur la survie, en sachant que seule la survie à 1 an était étudiée. (Cremerius 2002). Il paraît donc hautement probable que la persistance de lésions hypermétaboliques avant la greffe incite, soit à poursuivre ou intensifier les traitements pré-greffe, soit à effectuer une radiothérapie complémentaire des masses résiduelles après la greffe.

e) Détection des récides

En ce qui concerne l'intérêt de la FDG-TEP dans la détection précoce des récides de patients en rémission complète, les études déjà publiées ont surtout évalué l'intérêt de la technique dans le suivi de la MH. Jerusalem et al suggéraient dans une étude basée sur 36 patients porteurs de MH, l'intérêt de l'examen pour la mise évidence les rechutes avant la survenue de toute symptomatologie clinique. Parmi ces 36 patients, 5 qui avaient des examens TEP positifs lors du suivi rechutaient.

L'intervalle entre la mise en évidence d'une ou plusieurs lésions hypermétaboliques sur la TEP et la confirmation de la récide (par le bilan conventionnel, l'histologie ou une TEP positive lors du bilan suivant) était compris entre 1 et 9 mois. Pour 6 patients, l'examen était faussement positif (fixation thymique, digestive, infections). (Jerusalem 2003).

Ces résultats sont prometteurs, le taux de faux positifs pouvant être diminué par l'utilisation plus fréquente des caméras hybrides.

Cependant, des études complémentaires sont indispensables pour apprécier le rapport bénéfice/coût de la FDG-TEP effectuée systématiquement dans le cadre du suivi des patients porteurs de MH comme de LNH en rémissions complètes et asymptomatiques. La réalisation systématique de FDG-TEP lors des bilans trimestriels, semestriels puis annuels des patients en RC poserait également le problème de la disponibilité des caméras TEP, les délais d'obtention étant déjà souvent longs et les examens dits « urgents » de plus en plus fréquents.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'intérêt de l'examen est par contre majeur dès lors qu'une récide est suspectée cliniquement, biologiquement ou sur l'imagerie morphologique, la FDG-TEP permettant ainsi une nouvelle évaluation du stade évolutif de la maladie.

3. FDG-TEP ET LYMPHOME FOLLICULAIRE

Parmi les lymphomes indolents, la TEP est une technique performante essentiellement pour les lymphomes folliculaires avec 98% de détection de sites actifs (Shoder 2005).

Les lymphomes folliculaires présentent un risque de transformation en LNH de haut grade, processus appelé « Richtérisation ». Le diagnostic de Richter est un diagnostic purement histologique nécessitant la réalisation de biopsies ganglionnaires. Cependant, il est souvent difficile d'apprécier le site ganglionnaire à biopsier chez un patient déjà porteur d'un lymphome et donc de multiples adénopathies.

Plusieurs études ont tenté de mettre en relation l'intensité de captation du FDG, par le biais des SUV maximales, et le caractère agressif ou indolent des lymphomes, en sachant que l'hypermétabolisme du second type histologique est généralement moindre.

Shoder et al. montraient qu'une SUV max ≥ 13 (SUV calculée par unité de poids) était en faveur d'une histologie agressive et qu'une SUV ≤ 6 d'un lymphome indolent. En se basant sur des données statistiques, ils fixaient 10 comme la valeur de SUV permettant de séparer les 2 types histologiques. Avec cette valeur, des discordances imagerie/histologie persistaient pour 8/22 patients (6 lymphomes agressifs étaient considérés comme indolents et 2 indolents comme agressifs). (Shoder 2005).

Ces données montrent que, même si l'imagerie ne remplace pas l'histologie, la quantification en imagerie TEP permet d'orienter le diagnostic, orientation diagnostique dont la valeur peut être capitale chez des patients dont les foyers ganglionnaires ou les atteintes systémiques sont inaccessibles à la biopsie.

4. FDG-TEP ET RADIOTHERAPIE EXTERNE

La radiothérapie externe seule est peu utilisée dans le traitement des lymphomes, son indication étant aujourd'hui quasi limitée au traitement de certaines formes de lymphomes indolents localisés. La FDG-TEP a dans cette indication l'intérêt de confirmer ou non le caractère unique de l'envahissement ganglionnaire suspecté avant de débiter la prise en charge thérapeutique.

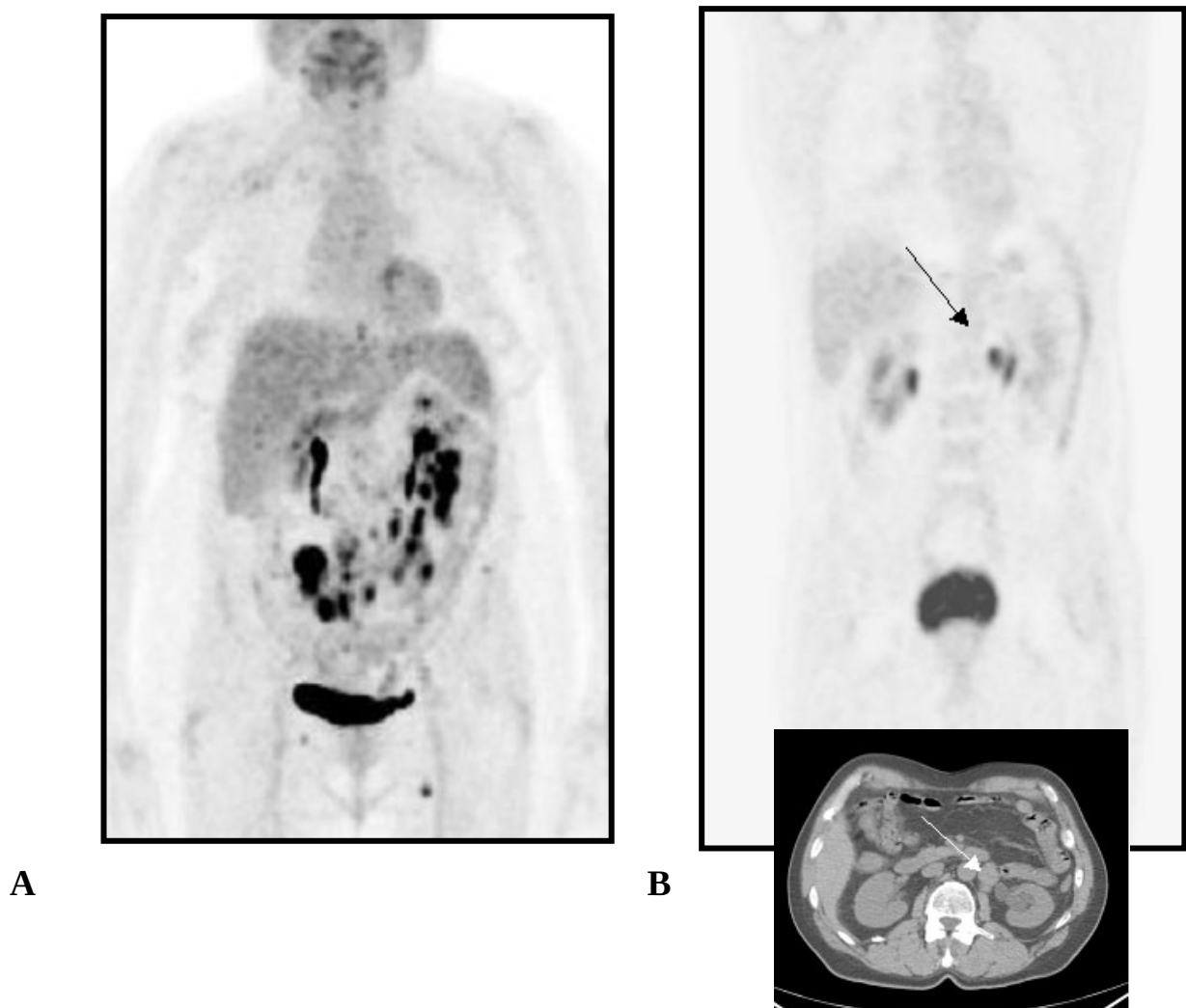


Figure 31 : Exemples de LNH folliculaire diffus (A) et localisé (B).

Dans les lymphomes diffus, la radiothérapie externe est parfois effectuée en fin de procédure thérapeutique (après chimiothérapie ou autogreffe de moelle), dans l'optique d'irradier les masses résiduelles.

Au même titre que cela a déjà été démontré dans le cancer bronchique la FDG-TEP paraît avoir un intérêt dans la planification des traitements de radiothérapie. Il existe en effet un certain nombre de situations où la détermination des volumes cibles est particulièrement difficile. Or, plusieurs études ont démontré que la définition des volumes cibles est plus précise et avec une variabilité inter-observateur moindre sur les données de l'imagerie TEP / TDM que sur les données TDM seules. (Caldwell 2001).

L'utilisation de l'imagerie au FDG permettrait ainsi de diminuer ou d'augmenter les champs d'irradiation, les résultats publiés pour le cancer bronchique faisant état d'une modification de l'ordre de 30% des volumes cibles. (Bradley 2004).

Une étude récente de Brianzoni évaluait l'importance des modifications de planification de la radiothérapie externe induite par la FDG-TEP (caméras hybrides) chez 28 patients, dont 24 porteurs de cancers du poumon et 4 porteurs de LNH. Trois étaient exclus de l'étude après la TEP du fait d'un changement de stade. La FDG-TEP modifiait les volumes cibles dans 44% des cas (11/25 patients) avec une augmentation des volumes pour 6 patients et une diminution pour les 5 autres. (Brianzoni 2005)

Lee et al. évaluaient l'impact de la FDG-TEP sur la définition des volumes cibles chez 17 patients porteurs de lymphomes avec envahissement thoracique. Le volume d'irradiation défini par la TEP était inférieur à celui du scanner dans 6 cas. (Lee 2004).

L'imagerie hybride TEP/TDM aide donc à la définition des volumes cibles et induit relativement fréquemment des modifications de ces volumes. Aucune étude n'a pour l'instant évalué la pertinence de ces modifications de volumes cibles, c'est-à-dire leur retentissement sur la morbidité et leur impact sur la survie des patients.

5. FDG-TEP ET RIT

Jusqu'à aujourd'hui, peu d'études ont étudié l'intérêt de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse à la RIT, sujet de notre étude.

Une publication faite par Torizuka et al en 2000 évaluait l'intérêt de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse thérapeutique après traitement par ¹³¹I-tositumomab (Bexxar®). Cette étude concernait 14 patients porteurs de LNH. Une FDG-TEP était effectuée avant le traitement pour chaque patient avec quantification des lésions les plus hypermétaboliques. Le tableau 14 reprend les caractéristiques de la population étudiée dans cette étude.(Torizuka 2000).

Patient no.	Tumor site	Grade	Size (cm)	Previous therapy	Duration between TD and PET* (d)	Duration between RIT and PET (d)	RIT dose (GBq)	Response to RIT
1	Abdomen	Low	5 × 4	CT	N/A	70	1.48	CR
2	L axilla	Low	2.5 × 2.5	CT	N/A	33	1.52	CR
3	Mediastinum	Low	3 × 5	CT, RT	N/A	69	2.63	CR
4	L kidney	IM	10 × 10	CT	N/A	34	3.07	PR
5	Mediastinum	Low	10 × 5	CT, RT	N/A	34	4.00	PR
6	Spleen	Low	9 × 10	CT, RT	N/A	56	2.05	PR
7	L axilla	IM	3 × 3	CT	N/A	37	2.00	NR
8	Mediastinum	IM	5 × 8	CT	N/A	37	2.29	NR
9	Pelvis	Low	4 × 4	None	7	7	4.77	CR
10	Pelvis	Low	3 × 5	None	6	7	2.41	CR
11	Pelvis	Low	3 × 3	None	6	5	3.29	CR
12	Abdomen	Low	15 × 10	None	6	6	2.15	PR
13	Liver	Low	2.5 × 2.5	None	7	7	3.28	PR
14	Mediastinum	Low	3 × 5	None	6	7	5.59	PR

*Patients 1–8 did not undergo PET between TD (tracer dose) and RIT.

CT = chemotherapy; CR = complete response; RT = radiation therapy; IM = de novo intermediate grade; PR = partial response; NR = no response.

Tableau 15 : Caractéristiques de la population étudiée dans la publication de Torizuka.

D'après Torizuka et al. J Nucl Med. 2000;41:999-1005.

Huit patients sur 14 bénéficiaient d'une TEP 33 à 70 jours après la RIT et les 6 autres dès 6 jours après le traitement. Des RC étaient observées chez 6 patients, des RP chez 6 autres alors que 2 n'avaient pas répondu. Les TEP effectuées entre 4 et 6 semaines après la RIT reflétaient mieux la meilleure réponse au traitement que celles obtenues ultra précocement 6 jours après traitement.

ETUDE CLINIQUE

PARTIE 5 : ETUDE CLINIQUE

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de ce travail était d'évaluer les performances de la TEP au 18-FDG (FDG-TEP) dans l'évaluation de la réponse à la RIT de patients porteurs de LNH traités par ⁹⁰Y-epratuzumab (⁹⁰Y hLL2) dans le cadre d'un protocole de phase I/II.

2. MATERIELS ET METHODES

a) Patients

Dans cette étude effectuée de façon prospective, nous avons évalué des patients porteurs de LNH à cellules B ayant échoué à au moins une ligne de chimiothérapie standard. Ces patients étaient traités par RIT dans un protocole de phase I/II et avaient donné leur consentement éclairé. Le protocole avait reçu un avis favorable du CCPPRB.

Les critères d'éligibilité étaient les suivants :

- Age ≥ 18 ans
- LNH prouvé histologiquement et classés selon la classification de l'OMS.
- Index de Karnofsky >70 et espérance de vie minimale de 3 mois.
- Absence de traitement (immunothérapie, corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) au minimum dans le mois précédent le scanner et la FDG-TEP effectués avant traitement.
- Envahissement ostéo-médullaire $\leq 25\%$
- Absence d'insuffisances hépatique ou rénale (bilirubine totale, transaminases, phosphatases alcalines et créatininémie $\leq 1,5$ fois la normale).
- leucocytes $\geq 3,000/\text{mm}^3$, neutrophiles $\geq 1,500/\text{mm}^3$ et plaquettes $\geq 100,000/\text{mm}^3$.
- Absence d'insuffisances cardiaque ou respiratoire (fraction d'éjection $\geq 50\%$, DLCO $\geq 60\%$, capacité vitale $\geq 60\%$)

- Niveau d'immunisation anti-hLL2 ≤ 100 ng/ml
- Exclusion des patientes enceintes ou allaitantes.
- Exclusion des patients porteurs de métastases cérébrales, de sérologies HIV, hépatites B ou C positives.
- En cas de radiothérapie antérieure, la dose maximale ne devait pas avoir été atteinte pour les organes critiques (poumons, reins, coeur...) et ne devait pas avoir dépassé plus de 25% de la dose maximale tolérée pour la moelle osseuse.

b) Préparation et administration des anticorps.

L'Epratuzumab Ig-G DOTA était produit et fourni par Immunomedics, Inc. (Morris Plains, NJ). Le radio-marquage par l'⁹⁰-Yttrium, la purification de l'anticorps marqué et son immunoréactivité étaient effectuées selon des techniques publiées antérieurement. (Griffiths 2003).

Tous les patients étaient traités par 1 ou 2 cures de RIT administrées de façon fractionnées. Les patients étaient stratifiés en 2 groupes, l'un à haut risque de toxicité (patients antérieurement traités par une chimiothérapie intensive et greffe de moelle osseuse) pour lequel l'activité initiale était de 5 mCi /m² et l'autre à faible risque de toxicité pour lequel l'activité initiale était de 10 mCi /m²).

Chacune des cures incluait 2 ou 3 injections séparées d'une semaine chacune. L'⁹⁰ Y-hLL2 était administré en perfusion lente (30 à 60 minutes). Chaque cure consistait en 2 ou 3 perfusions de 92.5 à 370 MBq/m² (2.5 à 10 mCi/m²) d'⁹⁰ Y-hLL2 aboutissant à l'administration d'une activité cumulée de 185 à 1110 MBq/m² (5 à 30 mCi/m²). La fréquence cardiaque, la tension artérielle, le rythme respiratoire et la température étaient relevés avant le début de la perfusion, 5 minutes après le début de cette dernière, à la fin et 2 minutes après la fin de l'injection.

c) **Evaluation de la réponse thérapeutique par le bilan conventionnel.**

La réponse tumorale était évaluée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM) avec injection de produit de contraste effectué avant le traitement, à 6 semaines, 3, 6, 9 mois après la RIT puis tous les 6 mois en cas de réponse objectivée. L'interprétation des images était effectuée en aveugle par 2 radiologues. L'évaluation de la réponse tumorale était définie selon les critères de l'IWC (Cheson 1999).

- Une réponse complète (**RC**) était définie par la disparition complète de toutes les anomalies : les adénopathies pathologiques décrites sur l'examen de référence devaient avoir leur plus grand diamètre de taille inférieure à 1,5 cm pour les adénopathies de tailles supérieures à 1,5 cm avant la RIT et inférieure à 1 cm pour les adénopathies dont la taille était comprise entre 1,1 et 1,5 cm avant la thérapie.
- Une réponse complète non confirmée (**RCnc**) correspondait à une diminution d'au moins 75% de la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires (SPD) de toutes les lésions mesurables.
- Une réponse partielle (**RP**) était une diminution de 50 à 75% de la SPD des 6 plus volumineuses adénopathies, sans augmentation de taille des autres adénopathies et sans progression ou apparition d'anomalies spléniques, hépatiques ou autres.
- Une progression de la maladie (**PM**) ou une récurrence correspondait à l'apparition de nouvelles lésions en cours de traitement ou lors du suivi du patient et / ou à l'augmentation de plus de 50% de la taille des lésions déjà existantes.
- Enfin on appelait maladie stable (**MS**) la situation intermédiaire entre une réponse partielle et une progression de la maladie.

Le temps avant progression (time to progression ou TTP) était défini par l'intervalle entre le début de la RIT (date de la première injection) et la première constatation d'une progression ou récurrence sur le scanner.

L'évaluation de la réponse tumorale comprenait également un examen clinique, un bilan biologique complet (NFS, plaquettes, urée, créatininémie, bilan hépatique, LDH, calcémie, ionogramme sanguin, TP, TCA, fibrinogène...) ainsi qu'une BOM si cette dernière était positive lors du bilan d'inclusion.

d) Evaluation de la réponse thérapeutique par la FDG-TEP.

La FDG-TEP était effectuée avant le traitement, à 6 semaines, 3, 6, 9 mois après la RIT puis tous les 6 mois en cas de réponse thérapeutique.

Les acquisitions étaient effectuées sur une caméra hybride TEP/TDM DISCOVERY LS (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA) 60 à 80 minutes après l'injection intraveineuse de 7 MBq / kg de ^{18}F FDG. Les acquisitions s'étendaient de la région supra-orbitaire jusqu'à mi-cuisses. La reconstruction des images s'effectuait selon la méthode itérative OSEM avec et sans correction d'atténuation.

L'examen était réalisé chez les patients à jeun depuis au moins 6 heures pour éviter l'hyperinsulinisme et limiter la fixation myocardique. La glycémie capillaire était mesurée avant l'injection du radiotraceur. Afin d'éviter les fixations musculaires striées, les patients devaient observer 1 heure de repos stricte avant puis après l'administration du traceur. Enfin, les patients devaient uriner avant l'acquisition des images afin de limiter l'hypermétabolisme de l'arbre urinaire et de la vessie pouvant gêner l'interprétation de l'examen.

Au même titre que pour le scanner, l'interprétation des images FDG-TEP était effectuée en aveugle par 2 isotopistes.

Etaient considérés comme positifs les foyers de captation anormale du FDG situés en dehors des sites de fixations dites physiologiques du traceur.

Pour l'analyse quantitative, les régions d'intérêt (ROI) étaient dessinées sur la région de captation maximum du FDG mise en évidence sur l'examen effectué en pré-thérapeutique, permettant ainsi de définir la SUV maximale. Le site de captation maximum défini sur l'examen de référence était maintenu tout au long du suivi afin de permettre une comparaison optimale des SUV.

Ainsi, lors de l'interprétation de la FDG-TEP :

- Une **RC** était définie par la disparition de tous les foyers de captation anormale du FDG, soit quantitativement par une SUV sur le site tumoral $\leq$ au bruit de fond.
- Une **RI** correspondait à la persistance de foyers de captation anormale dans les sites considérés comme positifs sur l'examen de référence, sans nouveau foyer mis en évidence, soit quantitativement une SUV sur le site tumoral $\geq$ au bruit de fond.
- Une **PM** était décrite quand une augmentation du nombre de foyers pathologiques était retrouvée.

d) Méthodes d'analyse des résultats.

Nous considérons dans cette étude comme siège d'un envahissement lymphomateux :

- Une région considérée comme *positive* au moins par 2 techniques d'imagerie différentes.
- Ou, une région considérée par *positive* par une seule technique d'imagerie et confirmée par l'histopathologie.
- Ou, une région considérée par *positive* par une seule technique d'imagerie, et confirmée par le suivi (examen clinique, scanner, FDG-TEP, biopsie ganglionnaire et BOM).

Les différentes régions considérées dans cette étude étaient :

- Cervicales droite et gauche
- Sus-claviculaires droite et gauche
- Axillaires droite et gauche
- Médiastinale
- Lombo-aortique
- Mésentérique
- Iliques droite et gauche
- Inguinales droite et gauche
- Rate
- Foie
- Poumons
- Moelle osseuse
- Autres

Un vrai positif (VP) pour le scanner ou la FDG-TEP correspondait à une image pathologique sur l'examen concerné, foyer dont la caractéristique pathologique était prouvée par l'histopathologie ou par une autre technique d'imagerie ou par le suivi.

Un vrai négatif (VN) pour la technique d'imagerie considérée correspondait à l'absence d'anomalie retrouvée, soit à une image normale confirmée par l'histopathologie (BOM négative), et par une autre technique d'imagerie et par le suivi.

Un faux négatif (FN) correspondait à une image négative donc sans anomalie retrouvée pour la technique considérée mais positive sur une autre technique d'imagerie et confirmée par l'histopathologie et / ou le suivi.

Un faux positif (FP) correspondait à une image positive donc pathologique pour la technique d'imagerie considérée mais considérée comme négative par une autre technique d'imagerie, et également négative sur l'histopathologie et le suivi.

Pour chacune des 2 techniques d'imagerie, nous avons calculé :

- Sensibilité (%) = $(VP/VP+FN)*100$
- Spécificité (%) = $(VN/ VN+FP)*100$
- Exactitude (%) = $(VP+VN/VP+FN+FP+VN)*100$
- Valeur prédictive positive VPP (%) = $(VP/VP+FP)*100$
- Valeur prédictive négative VPN (%) = $(VN/VN+FN)*100$

Ces différentes valeurs ont été évaluées en se basant sur une analyse par régions pour le scanner et la FDG-TEP, lors du bilan pré-thérapeutique dit « staging initial » (240 régions analysées) et lors de la constatation de la progression de la maladie (220 régions analysées).

La VPP de la FDG-TEP et du scanner pour la détection des masses résiduelles a été évaluée sur le bilan effectué 6 semaines après la RIT.

Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic non parametric analysis) ont été effectuées afin d'évaluer les performances globales de la FDG-TEP et du scanner. Les performances globales ont donc été représentées par l'aire située sous la courbe ROC et leurs comparaisons effectuées en utilisant l'algorithme de Delong et Clarke Pearson. L'ensemble des calculs statistiques avaient été effectués en utilisant le logiciel « STATA statistical software :release 8.0. (STATA Corporation, College Station, TX, USA).

Les VPP du scanner et de la FDG-TEP à 6 semaines ont été comparées en utilisant un test de Fisher. Enfin, malgré le nombre limité de patients, les TTP ont été comparées en utilisant le test statistique de Mann-Whitney.

Pour l'ensemble des tests statistiques effectués, une valeur de $P < 0,05$ était considérée comme significative.

3. RESULTATS

a) Population étudiée

Cette étude concernait 10 patients, 5 femmes et 5 hommes, âgés de 46 à 71 ans dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 16. Deux d'entre eux étaient porteurs de LNH agressifs et les 8 autres de LNH folliculaires. L'ensemble de ces patients rechutait ou progressait après au moins une ligne thérapeutique :

- 4 avaient précédemment été traités par chimiothérapie, immunothérapie (Rituximab®) et radiothérapie.
- 2 par chimiothérapie et immunothérapie (Rituximab®).
- 2 par chimiothérapies et autogreffes de moelle.
- 1 par chimiothérapie, immunothérapie (Rituximab®) et autogreffe de moelle.
- 1 par chimiothérapie.

Au total, la réponse thérapeutique à 13 cures de RIT a donc été analysée, en se basant sur les données de 36 procédures d'examen (36 FDG-TEP et 36 scanners) dont 12 effectuées 6 semaines après la RIT, 12 à 3 mois, 8 à 6 mois, 2 à 9 mois, 1 à 12 mois et 1 à 18 mois après la RIT.

No Pt.	Sexe	Age	Histologie	Traitements antérieurs ¹	Première cure de RIT (MBq/m ²)	Deuxième cure de RIT (MBq/m ²)
1	F	67	folliculaire	C, Rth, I	277 X 3	277 X 3
2	M	71	folliculaire	C, Rth, I	370 X 2	non
3	F	46	folliculaire	C, Rth, I	277 X 2	277 x 2
4	F	46	folliculaire	C, AG, I	92.5 X 3	non
5	F	52	folliculaire	C, Rth, I	277 X 3	277 X 3
6	F	65	agressif	C, I	370 X 3	non
7	M	48	folliculaire	C, AG	185 X 2	non
8	M	61	agressif	C, AG	185 X 2	non
9	M	47	folliculaire	C	370 X 3	non
10	M	68	folliculaire	C, I	92 X 2	non

¹C= Chimiothérapie, Rth=Radiothérapie externe, I=Immunothérapie, AG=Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 16 : Caractéristiques de la population étudiée.

b) Evaluation de la réponse thérapeutique par le bilan conventionnel

Le bilan conventionnel effectué lors de l'évaluation initiale c'est à dire avant la première cure de RIT avait permis la mise en évidence d'un envahissement lymphomateux de 32 régions.

Les patients présentaient en moyenne 3 régions atteintes (de 1 à 7). Un seul avait un envahissement ostéo-médullaire mis en évidence par la BOM. Le tableau 17 résume les régions considérées comme pathologiques par le scanner.

En se basant sur cette analyse par régions, les sensibilités et spécificité du scanner dans l'évaluation initial de la maladie étaient évaluées respectivement à 54% et 99%.

N° patient	Nombre de régions pathologiques	Topographie des régions pathologiques
1	1	mésentère
2	1	Lombo-aortique
3	4	Axillaire gauche, médiastin, mésentère, lombo-aortique
4	3	lombo-aortique, iliaque droit, inguinal droit
5	3	Médiastin, lombo-aortique, iliaque droit
6	2	poumons, inguinal gauche
7	5	Axillaire droit, médiastin, lombo-aortique, inguinal droit et gauche
8	2	Mésentère, lombo-aortique
9	4	Sus-claviculaire gauche, axillaire gauche, médiastin, mésentère
10	7	Axillaire gauche, médiastin, mésentère, lombo-aortique, illiaque droit et gauche, moelle osseuse

Tableau 17 : Nombre et topographie des régions considérées comme pathologiques par le bilan conventionnel lors du staging initial.

Dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique, les 36 scanners effectués mettaient en évidence 8 RC, 13 RCnc, 5 MS et 10 PM. Le tableau 18 résume les réponses obtenues lors de chaque bilan d'évaluation.

Sept sur dix patients avaient une réponse objective après 1 cure de RIT dont 3 RC et 4 RCnc. Parmi ces 7 patients, 6 progressaient 3 à 9 mois après le traitement. Le septième patient, en RC dès 3 mois après le traitement était toujours en RC lors de la dernière évaluation effectuée 18 mois après la RIT. Deux des patients ayant montré des réponses objectives (RCnc) ont reçu une seconde cure de RIT 6 mois après la première lors de la constatation de la PM. L'un d'entre eux avait répondu de nouveau de façon objective avec obtention d'une RCnc pendant 6 mois. L'autre n'avait obtenu qu'une stabilisation de la maladie pendant 3 mois.

Trois patients n'ont pas montré de réponse objective après une 1^{ère} cure de RIT, 2 d'entre eux progressant dès 6 semaines après la RIT. Le troisième, stabilisé par la 1^{ère} cure avait bénéficié d'une nouvelle cure de RIT 3 mois après la 1^{ère}. Cette 2^{nde} cure n'avait pas non plus permis l'obtention d'une réponse objective mais une stabilisation de la maladie 6 mois supplémentaires.

Le TTP médian évalué par le bilan conventionnel après la RIT était donc de 5,4 mois (valeur allant de 1,5 à 9,0 mois).

Une évaluation précoce de la réponse thérapeutique (dès 6 semaines après la RIT) a été effectuée pour 12 des 13 cures. Cette évaluation retrouvait 8 RCnc, 3 MS et 1 PM mais aucune RC. Parmi les 8 RCnc, 3 avaient été interprétées comme RC lors du suivi : 2 à 3 mois et l'autre à 6 mois. La valeur prédictive du scanner pour l'évaluation des masses résiduelles à 6 semaines était évaluée à 64% correspondant ainsi à 7/11 patients.

Enfin les sensibilité et spécificité du scanner pour la détection des récurrences lors de cette analyse par régions étaient respectivement évaluées à 36% et 100%.

Pt No.	Dose totale (MBq/m ²)	Meilleure réponse	PM	Résultats des bilans d'imagerie post-RIT							
				6 semaines		3 mois		6 mois		9 mois	
				CT	PET	CT	PET	CT	PET	CT	PET
1	831	RCnc	6 mo	RCnc	RC	RCnc	RC	PM	PM		
1 RTT	831	RCnc	6 mo	RCnc	RC	RCnc	PM	PM	PM		
2	740	RC	18+ mo	RCnc	RC	RC	RC	RC	RC	RC+*	RC+*
3	554	RCnc	6 mo	RCnc	RI	RCnc	RI	PM	PM		
3 RTT	554	MS	3 mo	MS	RI	PM	PM				
4	276	RCnc	3 mo	RCnc	PM	PM	PM				
5	831	MS	3 mo	MS	RI	MS	RI				
5 RTT	831	MS	6 mo	MS	RI	MS	RI	PM	PM		
6	1110	RC	9mo	RCnc	RC	RC	RC	RC	PM	PC	
7	370	RC	9mo	RCnc	RC	RCnc	RC	RC	PM	PM	PM
8	370	PM	3 mo	NR	NR	PM	PM				
9	1110	RCnc	6 mo	RCnc	RI	RCnc	PM	PM	PM		
10	276	PM	6 se	PM	PM						

*RC retrouvée par la TEP et le scanner à 12 et 18 mois.

Abbreviations: RTT (retraitement), RCnc (réponse complète non confirmée), RC (réponse complète), PM (progression de la maladie), RI (réponse incomplète), MS (maladie stable), PC (progression clinique), NR (non réalisé).

Tableau 18 : Récapitulatif des résultats obtenus par les bilans d'imagerie (scanner et FDG-TEP) effectués après la RIT.

c) Evaluation de la réponse thérapeutique par la FDG –TEP

La FDG-TEP effectuée lors de l'évaluation initiale avait confirmé 29/32 des régions considérées comme pathologiques par le bilan conventionnel. Vingt-sept régions pathologiques supplémentaires étaient mises en évidence chez 7 patients (tableau 19), modifiant le stade selon la classification usuelle de Ann Arbor dans 2 cas : passage d'un stade 3 à un stade 4 osseux pour 1 patient et passage d'un stade 2 infra-diaphragmatique à un stade 3 pour le second. Trois régions pathologiques visualisées par le scanner n'étaient pas hypermétaboliques sur la FDG-TEP : il s'agissait d'atteintes mésentériques pour 2 patients et d'une atteinte médiastinale pour 1 autre. L'absence de visualisation de ces atteintes ne modifiait pas le stade Ann Arbor.

Selon l'analyse par région la sensibilité et la spécificité de la FDG-TEP dans le staging de la maladie étaient respectivement de 95% et 99%. La figure 32 montre les courbes ROC comparant la FDG-TEP et le scanner dans l'évaluation initiale de la maladie. La différence entre les 2 techniques apparaît nettement significative avec une valeur de $P < 0.0001$.

N° patient	Nombre de régions pathologiques par la FDG-TEP	Topographie des régions pathologiques
1	1	mésentère
2	1	Lombo-aortique
3	11	Cervicaux, Axillaires, sus-claviculaire droites et gauches, médiastin, mésentère, lombo-aortique, inguinal gauche, hile splénique
4	5	Sus-claviculaire gauche, lombo-aortique, iliaque droit et gauche, inguinal droit
5	4	lombo-aortique, iliaque droit, inguinal droit et gauche
6	5	Cervical et axillaire gauches, poumons, inguinal droit et gauche
7	7	Axillaire droit, médiastin, lombo-aortique, iliaque gauche, inguinal droit et gauche, intercostal, os
8	2	Mésentère, lombo-aortique
9	6	Cervical et Sus-claviculaire gauches, axillaires droit et gauche, médiastin, inguinal droit
10	13	Cervicaux, sus-claviculaires et axillaires droit et gauche, médiastin, mésentère, lombo-aortique, iliaque droit et gauche, inguinal gauche, moelle osseuse

Tableau 19 : Nombre et topographie des régions considérées comme pathologiques par la FDG-TEP lors de l'évaluation initiale.

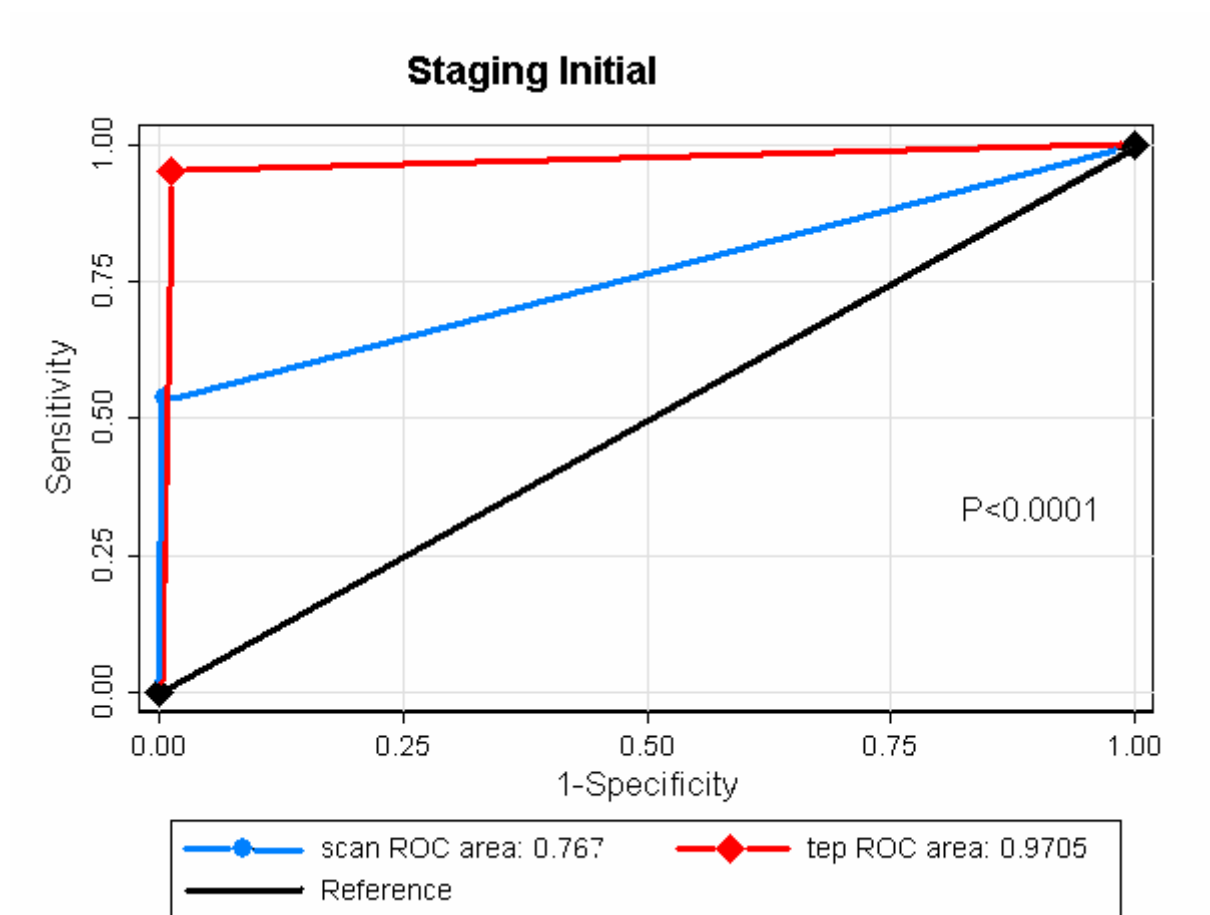


Figure 32 : Courbes ROC comparant la FDG-TEP et le scanner dans le staging initial de la maladie.

Dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique, les 36 FDG-TEP effectuées avaient conclu à 13 RC, 15 PM et 8 RI (tableau 18).

Parmi les 13 examens considérés comme RCnc par le bilan conventionnel, la FDG-TEP était négative pour 7 d'entre eux (RC) mais demeurait positive pour les 6 autres (3 RI et 3 PM). La FDG-TEP permettait donc la mise en évidence d'une maladie résiduelle à la place d'une RCnc dans 3 cas, d'une absence de réponse à la place d'une RCnc dans 2 cas et d'une détection précoce de récurrence également à la place d'une RCnc dans 2 autres cas.

Pour 2 autres examens considérés comme RC par le bilan conventionnel, les résultats de la FDG-TEP étaient discordants et permettaient également une détection précoce des récurrences (PM).

La sensibilité et la spécificité de la FDG-TEP pour la détection des récurrences dans cette analyse par région étaient évaluées respectivement à 98% et 99%.

La figure 33 montre les courbes ROC comparant la FDG-TEP et le scanner dans la détection des récurrences. La différence entre les 2 techniques apparaît encore nettement significative avec des valeurs de 0,99 pour la FDG-TEP et de 0,68 pour le bilan conventionnel ($P < 0.0001$).

Pour les 21 autres procédures, les résultats du bilan conventionnel et de la FDG-TEP étaient concordants : 10 PM/PM, 6 RC/RC et 5 MS/RI.

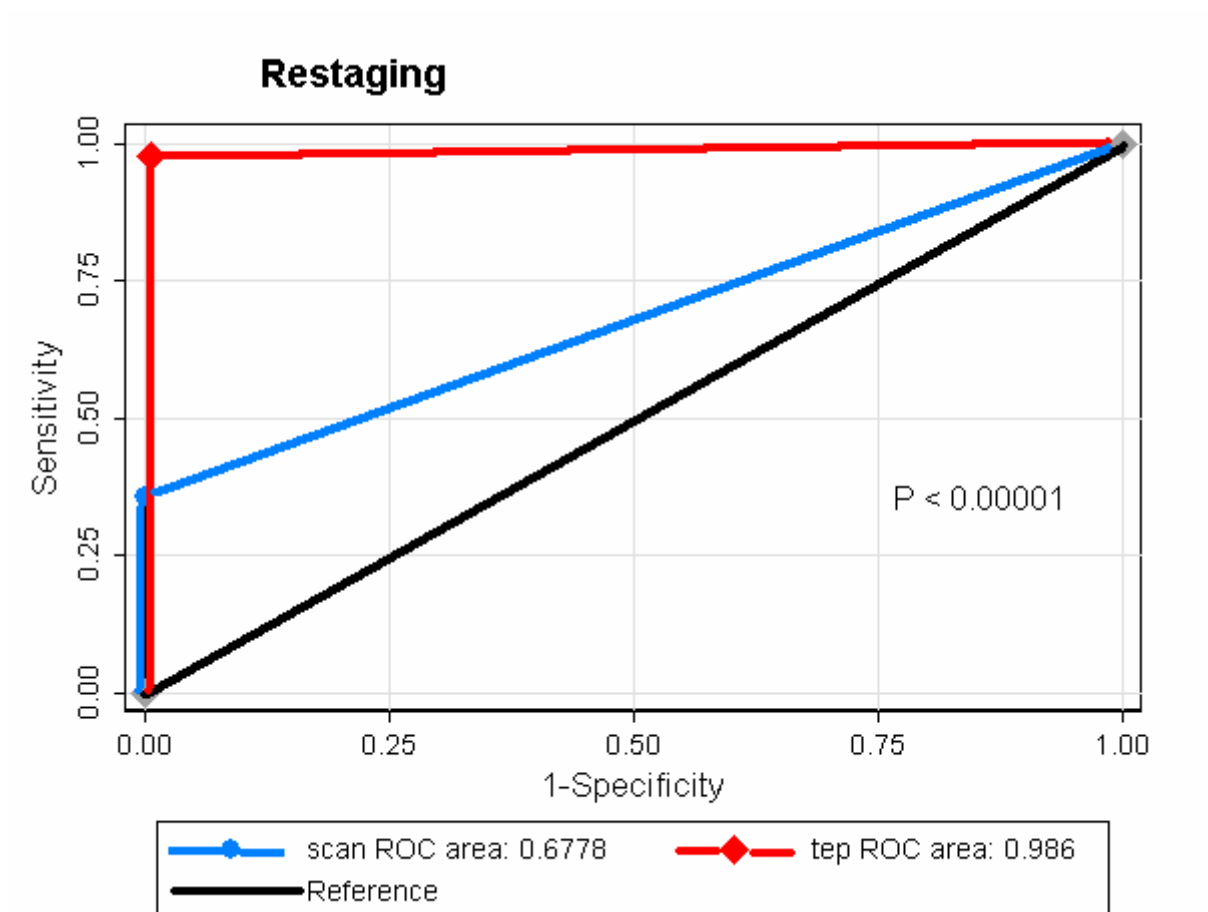


Figure 33 : Courbes ROC comparant la FDG-TEP et le scanner dans le « restaging » de la maladie.

En se basant uniquement sur les évaluations thérapeutiques effectuées précocement après la RIT c'est à dire à 6 semaines, la FDG-TEP retrouvait 5 RC, 5 RI et 2 PM alors que le bilan conventionnel concluait à 8 RCnc, 3 MS et 1 PM. Parmi ces 8 RCnc, la FDG-TEP concluait à 5 RC (examens négatifs), à 2 RI et à 1 PM (soit 3 examens positifs).

Une FDG-TEP qui demeurait positive (RI et PM) lors de l'évaluation précoce (6 semaines) était prédictive d'une progression plus rapide de la maladie avec un TTP à 4,1 mois contre 9,6 lorsque l'examen était négatif à 6 semaines (RC) ($P < 0,16$). Si une RC était obtenue, elle était visualisée par la FDG-TEP dès l'évaluation précoce effectuée à 6 semaines. Toutes les RC obtenues ont été objectivées dès 6 semaines par la FDG-TEP et jamais sur le suivi ultérieur, signifiant ainsi que même si la RIT induit des phénomènes inflammatoires, ceux-ci ne sont plus perceptibles par l'imagerie fonctionnelle dès 6 semaines après le début du traitement.

Enfin, pour l'évaluation des masses résiduelles dès 6 semaines, la VPP de la FDG-TEP était évaluée à 100% (5/5 patients) versus 64% pour le bilan conventionnel (7/11 patients).

	Evaluation initiale		Detection des récidives	
	CT	FDG-PET	CT	FDG-PET
Sensibilité	54% (34/63)	95% (60/63)	36% (29/45)	98% (44/45)
Specificité	99% (176/177)	99% (175/177)	100% (175/175)	99% (174/175)
VPP	97% (34/35)	97% (60/62)	100% (16/16)	98% (44/45)
VPN	86% (176/205)	98% (175/178)	86% (175/204)	99% (174/175)

Tableau 20: Performances du bilan conventionnel (scanner) et de la FDG-TEP dans l'évaluation initiale et dans la détection des récidives.

La figure 34 illustre un cas de détection précoce de la rechute par la FDG-TEP. Il s'agissait d'un patient pour lequel l'évaluation initiale retrouvait un envahissement axillaire, médiastinal, lombo-aortique, iliaque, et inguinal. Des foyers osseux étaient également visualisés sur la FDG-TEP le faisant passer d'un stade 3 à un stade 4 (Ann Arbor). Six semaines après la RIT, la FDG-TEP était négative (RC) et le bilan conventionnel montrait une RCnc. A 6 mois, la FDG-TEP mettait en évidence l'apparition d'un foyer hypermétabolique iliaque gauche et donc une récurrence de la maladie (PM) alors qu'aucune anomalie n'était retrouvée sur le scanner (RCnc.) La récurrence fut cependant confirmée par la FDG-TEP et par le scanner 3 mois plus tard donc à 9 mois post-RIT.

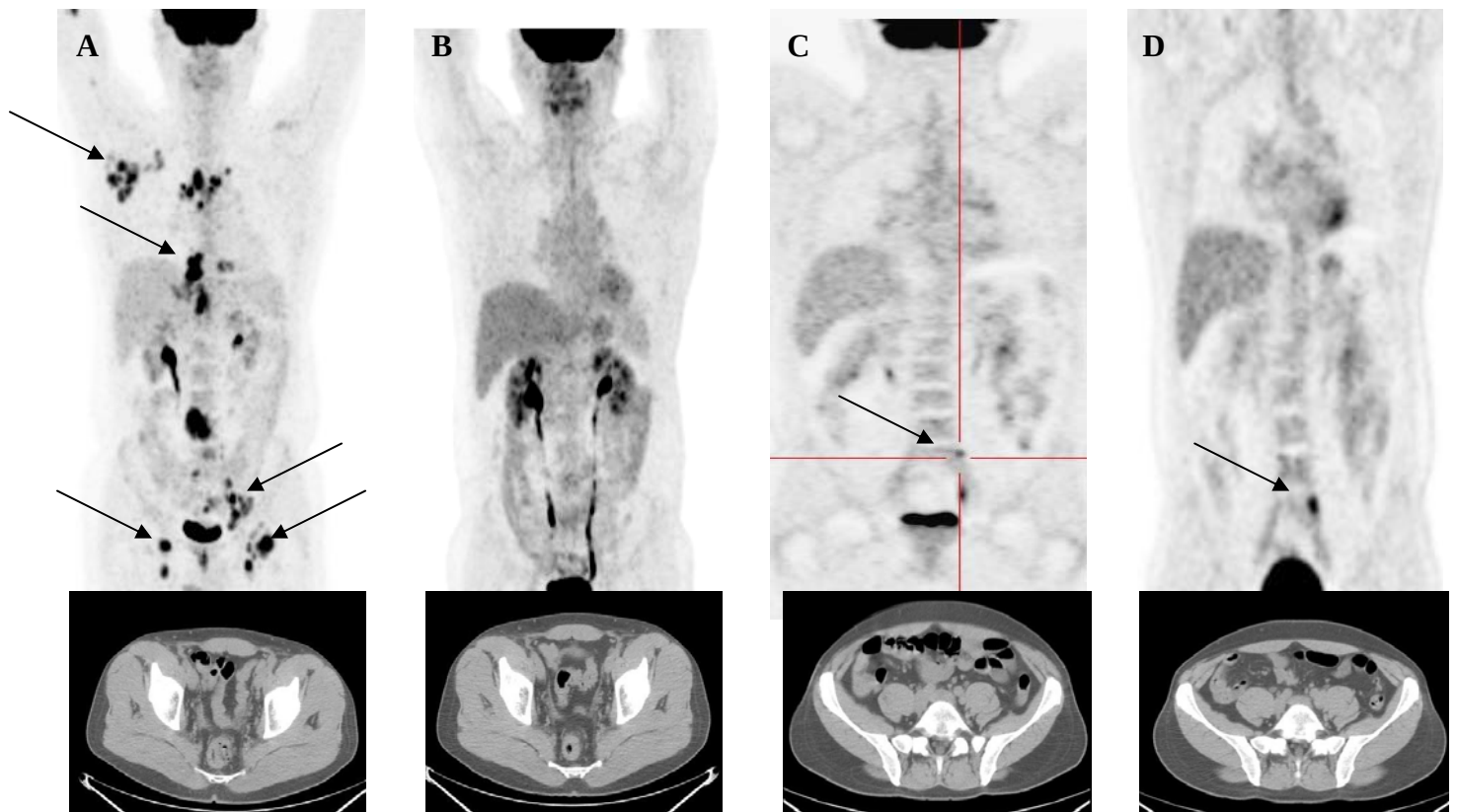


Figure 34 : Exemple d'une détection précoce de récurrence par la FDG-TEP.

A : Examen TEP initial avant traitement (stade IV).

B : RC en TEP à 6 semaines.

C : PM en TEP à 6 mois avec existence d'un foyer hypermétabolique. scanner : RCnc

D : PM en TEP et en scanner

La figure 35 illustre la détection de la maladie résiduelle par la FDG-TEP. Chez ce patient, l'évaluation initiale montrait une atteinte diffuse sus et sous-diaphragmatique. La FDG-TEP effectuée à 6 semaines indiquait la persistance d'une maladie résiduelle retrouvant certains foyers décrits initialement mais également l'apparition d'un nouveau foyer axillaire non décrit précédemment, alors que le scanner décrivait une RCnc. A 3 mois post-RIT, les 2 procédures d'examen concluaient à une progression (PM).

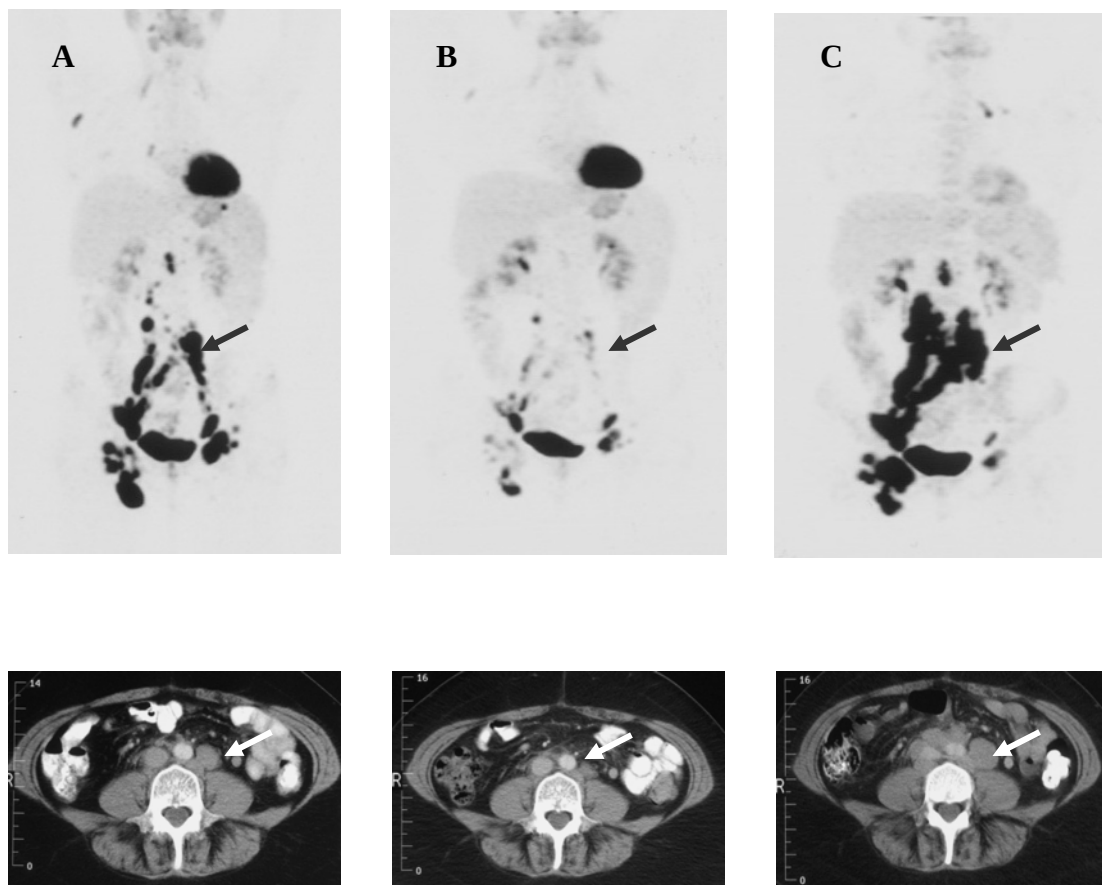


Figure 35 : Exemple de maladie résiduelle mise en évidence par la FDG-TEP.

A : Examen TEP initial avant traitement (stade III)

B : RI en TEP et RCnc en scanner à 6 semaines

C : PM en TEP et en scanner à 3 mois.

La figure 36 montre un exemple de détection précoce d'une réponse complète. L'évaluation initiale montrait un seul foyer pathologique inguinal. A 6 semaines la FDG-TEP ne retrouvait plus d'hypermétabolisme en regard de cette région concluant à une RC alors que le scanner mentionnait une RCnc. Cette RC fut confirmée à 3 mois par le scanner puis par le suivi (FDG-TEP et scanner négatifs lors de la dernière évaluation à 18 mois post-RIT).

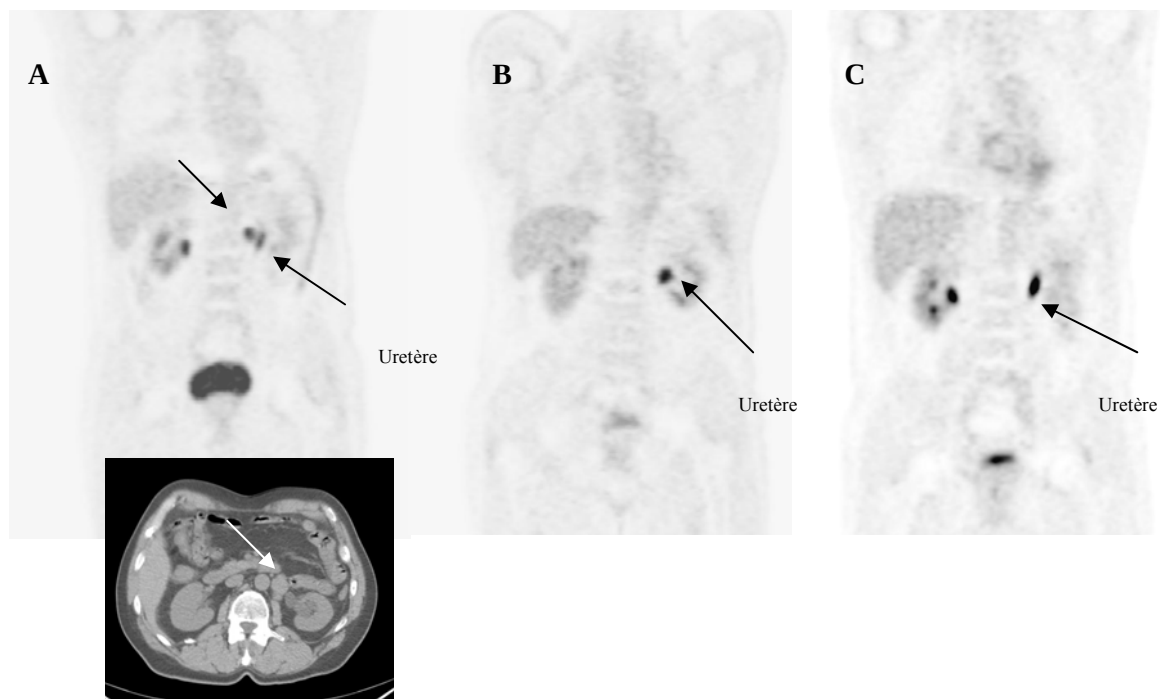


Figure 36 : Exemple de détection précoce de réponse complète par la TEP.

A : Examen initial montrant une seule lésion hypermétabolique lombo-aortique.

B : A 6 semaines, RC en TEP et RCnc scanner.

C : A 3 mois, RC en TEP et en scanner.

d) Analyse quantitative

L'analyse quantitative par SUV confirmait les résultats de l'analyse visuelle. Lors de l'évaluation initiale, soit avant la RIT, les valeurs de SUV maximales évoluaient de 7,5 à 17,67. Les SUV maximales des examens considérés comme RC étaient évaluées de 1,1 à 2,5 et celles des examens montrant une maladie résiduelle (RI) allaient de 5,9 à 11,9. Une augmentation des valeurs de SUV maximales d'un facteur moyen 2,1 [0,3-3,9] s'observait dans tous les cas de PM, atteignant ainsi des valeurs supérieures à 10.

Pour les RC, les valeurs de SUV maximales diminuaient de façon importante après la RIT avec des valeurs médianes passant de 11,4 (de 7,5 à 14,5) à 1,76 (1,1 à 2,5). Pour les RI, la décroissance des valeurs de SUV maximales était moindre, avec des valeurs médianes passant de 13 (11,6 à 17,7) à 11,8 (5,9 à 11,9) après la RIT. Enfin en cas de PM, les valeurs de SUV augmentaient de 2,8 (1,6 à 11,9) à 11,3 (7,3 à 16,2).

La figure 37 illustre par l'intermédiaire des valeurs de SUV maximales un exemple de détection précoce des récurrences (seconde cure de RIT du patient 1), une réponse incomplète (seconde cure de RIT du patient 5) et une réponse complète prolongée (patient 2).

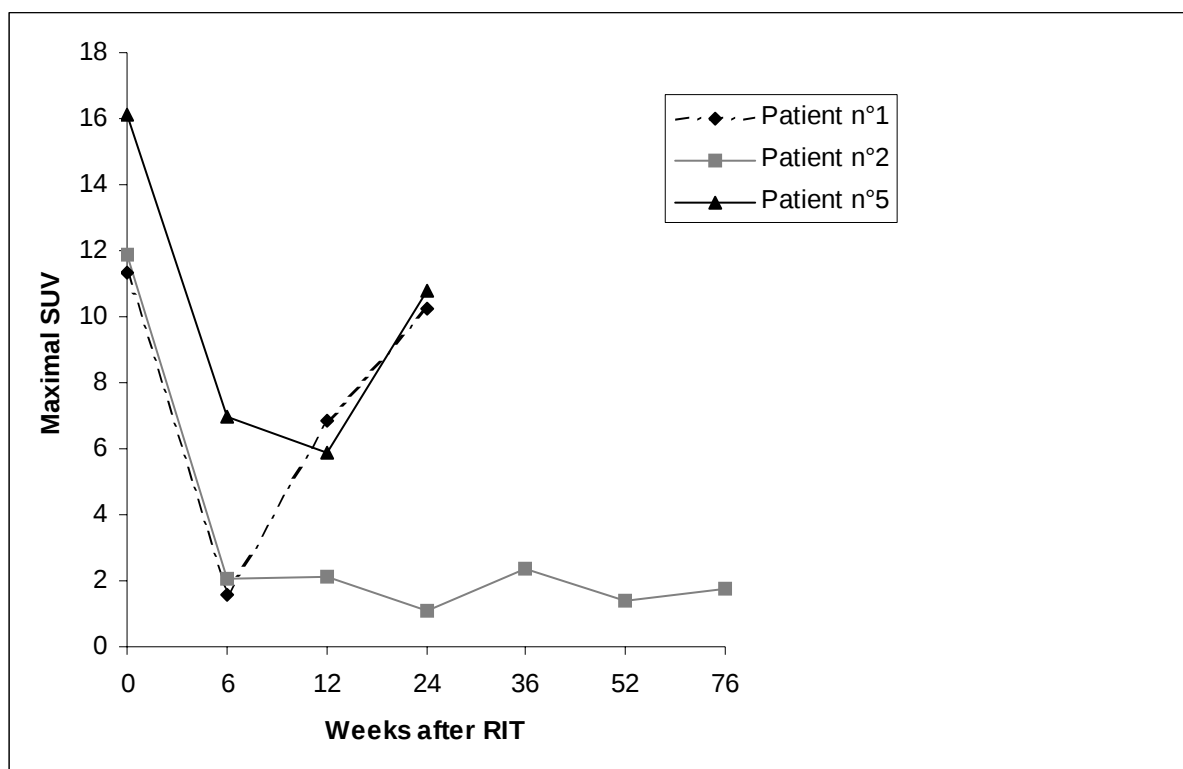


Figure 37 : Illustrations d'une RC prolongée, d'une détection précoce des récives et d'une réponse incomplète par les valeurs de SUV maximales.

4. DISCUSSION

Actuellement, l'examen clinique, la BOM, et le scanner thoraco-abdomino-pelvien représentent le bilan de référence (Gold Standard) pour évaluer la réponse thérapeutique des LNH à la chimiothérapie, à l'immunothérapie et donc à la RIT.

L'interprétation du scanner se fait selon des critères morphologiques, toute adénopathie de taille supérieure à 1 cm étant généralement considérée comme pathologique. Cette valeur est cependant arbitraire, une lésion infra-centimétrique pouvant être le siège d'une lésion lymphomateuse et au contraire, une adénopathie supra-centimétrique n'étant pas nécessairement maligne. Certaines lésions peuvent même parfois augmenter de taille sans être malignes en raison de l'apparition de fibrose voire de nécrose. (Moog 1998). La réponse thérapeutique à la chimiothérapie et qui plus est à la RIT peut être lente et donc les modifications morphologiques retardées.

Il n'existe pas de critère morphologique bien défini permettant de différencier formellement une maladie résiduelle d'une lésion de fibrose.

C'est sans doute à ce niveau qu'apparaissent les limites de l'imagerie morphologique, la persistance ou non d'une maladie résiduelle au sein des masses résiduelles ayant une valeur pronostique capitale dans la prise en charge des LNH.

L'imagerie fonctionnelle par la FDG-TEP est, comme nous l'avons expliqué précédemment, plus apte à faire cette distinction, l'interprétation de l'examen se faisant de façon tout à fait indépendante des critères morphologiques. (Spaepen 2001; Stumpe 1998 ; Newman 1994 ; Cremerius 1998-99 ; Reske 2003).

Aujourd'hui cet examen est effectué quasi-systématiquement lors de l'évaluation initiale des LNH agressifs B à grandes cellules ou des MH mais également dans l'évaluation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie, ou encore dans la détection des récidives.

Notre étude met en évidence d'excellentes valeurs de sensibilités et de spécificités de la FDG-TEP pour l'évaluation initiale comme pour la détection des récurrences. Ces résultats sont concordants avec ceux précédemment publiés dans la littérature, portant généralement sur de plus grandes séries. (Stumpe 1998 ; Freudenberg 2004 ; Allen Auerbach 2004).

Pour le staging initial, Buchmann et al. évaluaient à 99% les valeurs de sensibilité et spécificité de la FDG-TEP dans une étude prospective étudiant 1297 régions anatomiques réparties chez 52 patients, dont 27 étaient porteurs de MH et 25 de LNH dont 4 folliculaires. (Buchmann 2001).

Nous rapportons par contre de faibles valeurs de sensibilité du scanner pour l'évaluation initiale comme pour la détection des récurrences, valeurs évaluées respectivement à 36% et 54%. Ces valeurs sont faibles par rapport à celles retrouvées dans la littérature qui évoluent plutôt entre 60 et 85%. En terme de spécificité de l'examen, les valeurs retrouvées sont excellentes (respectivement 99% pour le staging et 100% pour les récurrences) et globalement superposables aux données antérieurement publiées.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ces faibles performances de l'imagerie morphologique en terme de sensibilité.

Nous avons choisi de faire une analyse dite « par régions », technique nous paraissant la plus adaptée pour l'évaluation des lymphomes car permettant de déterminer le stade évolutif selon la classification d'Ann Arbor.

Freudenberg et al. trouvaient que la sensibilité du scanner était meilleure lors de l'analyse par patient que lors de l'analyse par région (respectivement 78 et 61%) et réciproquement que la sensibilité de la FDG-TEP était elle meilleure lors de l'analyse par régions (96% pour l'analyse par région contre 93% lors de l'analyse par patients). Ces résultats suggèrent donc que la technique d'analyse par région, utilisée ici, augmente la différence de sensibilité entre les 2 techniques d'examen au profit de la FDG-TEP.

Les résultats de cette même étude indiquaient également que la sensibilité de l'examen FDG effectué avec une caméra hybride TEP / TDM était meilleure que celle de l'examen TEP effectué seul (96% versus 78%). (Freudenberg 2004).

Une publication récente d'Allen Auerbach comparait la FDG-TEP seule à la TEP/TDM dans l'évaluation initiale des lymphome et attribuait à la FDG-TEP seule une sensibilité de 83% versus 93% pour l'examen couplé TEP/TDM. (Allen Auerbach 2004). L'utilisation d'une caméra hybride TEP/TDM dans cette étude augmente donc les différences de sensibilités entre l'imagerie morphologique et l'imagerie fonctionnelle au profit de la TEP.

Si on reprend les données de notre étude et aux vues de ces explications, la récurrence n'est pas visualisée par le scanner pour le patient N°6 compte tenu de la petite taille (infra-centimétrique) du ganglion iliaque (figure 37). Pour le patient N°1, la récurrence 3 mois après retraitement ne pouvait être visualisée par le scanner du fait de l'absence d'augmentation de taille de la masse résiduelle.

Cependant, la faible valeur de sensibilité attribuée au scanner dans cette étude n'a qu'un impact clinique limité : la FDG-TEP permet certes une meilleure appréciation du nombre de régions envahies mais ne change le staging selon Ann Arbor que dans 2 cas, avec passage d'un stade II infra-diaphragmatique à un stade III pour 1 patient et d'un stade III à un stade IV osseux pour l'autre.

De plus, toutes les récurrences mises en évidence par la FDG-TEP de façon précoces étaient détectées par le scanner dans les 3 mois suivants.

Enfin, le scanner a tout de même permis la mise en évidence de 3 régions faussement négatives sur la FDG-TEP : pour 2 patients il s'agissait d'atteintes mésentériques et pour l'autre d'une atteinte médiastinale. La non visualisation de ces 3 régions ne modifiait cependant pas le stade Ann Arbor. Il s'agit d'ailleurs de régions qui sont relativement fréquemment sièges de faux négatifs pour la FDG-TEP compte tenu, au niveau mésentérique des fixations physiologiques du traceur et au niveau médiastinal de l'importance non négligeable des fixations vasculaires.

Notre étude rapporte une VPP de la FDG-TEP supérieure à celle du scanner pour l'évaluation des masses résiduelles. Jerusalem et al rapportaient également les très hautes valeurs pronostiques et diagnostiques de la FDG-TEP effectuée de 1 à 3 mois après la chimiothérapie dans le cadre d'une étude prospective évaluant la réponse thérapeutique de 54 patients porteurs de LNH et de MH. Dans cette étude, une maladie résiduelle était présente chez 44% des patients en utilisant le bilan conventionnel, cette valeur étant réduite à 13% avec la FDG-TEP. Les VPP du scanner et de la FDG-TEP étaient respectivement de 42% pour le scanner et de 100% pour la FDG-TEP. Une récurrence était constatée chez 86% des patients qui avaient un examen FDG-TEP positif et chez seulement 17 des patients qui avaient une FDG-TEP négative. (Jerusalem 1999).

Dans une autre étude évaluant 93 patients porteurs de LNH, Spaepen et al montraient également que la persistance d'une captation anormale du FDG après une ligne de chimiothérapie était hautement prédictive d'une maladie résiduelle ou d'une récurrence, et que la survie sans progression était significativement plus courte lorsque l'examen demeurait positif en fin de ligne thérapeutique. (Spaepen 2001).

Nos résultats indiquent également que l'imagerie métabolique permet de détecter la meilleure réponse à la RIT dès 6 semaines après traitement, permettant ainsi une identification précoce des mauvais répondeurs et donc permettant de poser rapidement l'indication soit d'une nouvelle cure de RIT, soit d'une modification de prise en charge thérapeutique.

A ce jour, seule une étude précédemment publiée a étudié l'intérêt de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse à la RIT. Les résultats de notre étude sont concordants avec ceux publiés dans cette dernière qui concernait 14 patients traités par Bexxar® et montrent l'importante valeur pronostique de la FDG-TEP effectuée en moyenne 6 semaines après la RIT. (Torizuka 2000).

En ce qui concerne la réponse à la chimiothérapie, Kostakoglu et al avaient démontré l'impact pronostique de la FDG-TEP effectuée après 1 cycle de chimiothérapie chez 30 patients traités pour NHL ou MH. Les valeurs de sensibilité, de spécificité et l'exactitude de l'examen étaient évalués à 87% dans la prédiction du devenir à 18 mois, alors qu'elles étaient respectivement de 45,5, 92 et 70% lorsque l'on se basait sur le bilan effectué en fin de ligne thérapeutique.(Kostakoglu 2002).

Ces données ont d'ailleurs été confirmées par Haioun, qui rapportait des devenirs différents des patients selon que la FDG-TEP effectuée après 2 cures de chimiothérapie restait positive ou se négativait. (Haioun 2005).

Dans notre étude, une FDG-TEP négative à 6 semaines était également prédictive d'une réponse plus longue avec un TTP évalué à 9,6 mois, sans différence significative retrouvée par rapport à l'examen négatif (4,1), probablement en rapport avec la petite taille de notre échantillon de patients.

Ainsi et de ce de façon relativement surprenante, les résultats de cette étude étudiant la réponse à la RIT par la FDG-TEP sont proches de ceux observés lors de l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie. La spécificité de la FDG-TEP ne semble pas réduite par l'inflammation post-radique potentiellement provoquée par la RIT. Une évaluation précoce semble donc autorisée.

Dans une étude prospective étudiant 45 patients porteurs de cancers de la sphère ORL, Greven et al avaient prouvé que l'intérêt prédictif de la FDG-TEP était meilleur lorsque l'examen était effectué à distance de la fin de la radiothérapie (4 mois) que lorsqu'il était effectué 1 mois après la dernière séance d'irradiation. (Greven 1994).

Si l'on considère sur ces données que les lésions inflammatoires post-radiques sont responsables d'une baisse plus lente du métabolisme glucidique que lors de la chimiothérapie et donc d'une moins bonne spécificité de la FDG-TEP précoce, on peut imaginer que la RIT n'agit pas sur les cellules tumorales de la même façon que la radiothérapie externe et qu'elle induit sans doute plus d'apoptoses et moins de lésions inflammatoires.

Enfin si les résultats portant sur l'intérêt de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse à la RIT sont encourageants, ceux de la RIT en elle-même paraissent plus décevants, avec un taux de réponses objectives correct de l'ordre de 60% mais des réponses de courtes durées, les temps avant progression (TTP) étant plus courts que ceux publiés pour le Bexxar® ou le Zévalin®.

Il faut cependant rappeler que dans cette étude de phase I avec escalade de doses certains patients avaient reçu des doses infra-thérapeutiques. De plus huit parmi ces 10 patients avaient un envahissement lymphomateux diffus (2 ou plus de 2 régions atteintes) et avaient déjà reçu plusieurs lignes thérapeutiques.

Il est maintenant clairement démontré que les petites tumeurs, voire la maladie résiduelle, présentent la plus grande chance de réponse à la RIT, pour les tumeurs hématologiques, comme pour les tumeurs solides ou les localisations secondaires de cancer différencié de la thyroïde. (Chatal 1998; Shlumberger 2000).

Les tumeurs de grandes tailles présentent en effet une vascularisation hétérogène et une augmentation de la pression interstitielle, ayant pour conséquence une moins bonne diffusion du traceur et une hypoxie cellulaire. La dose d'irradiation diminue et la radiosensibilité des cellules tumorales diminue également en raison de l'hypoxie, ce qui réduit l'efficacité globale de la radiothérapie interne.

Le patient N°2 (figure 37) qui avait une seule région pathologique (lombo-aortique) et au sein de cette région 1 seul site ganglionnaire atteint était de ce fait un candidat idéal pour la RIT. Ce patient était d'ailleurs toujours en RC 18 mois après le traitement.

Si on considère les types histologiques de lymphomes de notre population, 2 patients étaient porteurs de lymphomes agressifs et les 8 autres de lymphomes folliculaires. En reprenant les valeurs de SUV maximales trouvées lors de l'évaluation initiale par la FDG-TEP, ces valeurs s'échelonnaient de 7,5 à 17,67 tandis que toutes les valeurs de SUV maximales étaient supérieures à 10 lors de la constatation de la PM.

Si on se réfère aux données publiées par Shoder, définissant une fixation moindre du FDG par les LNH folliculaires que par les LNH agressifs, on peut penser que certains des patients inclus dans ce protocole étaient des patients porteurs de LNH folliculaires richtérisés, processus de richtérisation souvent plus résistant à toute prise en charge thérapeutique (Shoder 2005).

Vose qui étudiait l'intérêt du Bexxar® dans la prise en charge de ces lymphomes folliculaires « Richtérisés » n'obtenait que 25% de RC, taux de RC finalement assez proche de celui obtenu dans notre étude (22% de RC en se basant sur les données de l'imagerie morphologique).(Vose 2004).

Enfin il convient bien sûr d'interpréter ces résultats avec toutes les précautions qu'implique le petit nombre de patients étudiés.

CONCLUSION

La FDG-TEP est devenue un examen incontournable en oncologie, spécialement dans la prise en charge des lymphomes, Hodgkiniens ou non Hodgkiniens. Si ses performances font l'objet de nombreuses études aussi bien dans la stadification que dans l'évaluation de la réponse thérapeutique à la chimio-immunothérapie, peu de travaux ont apprécié son intérêt dans l'évaluation de la réponse à la RIT, modalité thérapeutique en plein essor.

Cette étude portant sur 10 patients montre que la FDG-TEP est supérieure au scanner dans l'évaluation de la réponse à la RIT avec une meilleure VPP pour l'évaluation des masses résiduelles et une meilleure sensibilité pour la détection des récives.

Nos résultats indiquent également que les patients répondeurs à la RIT peuvent être identifiés par la FDG-TEP dès 6 semaines après le traitement, permettant de détecter précocement les patients susceptibles de bénéficier soit d'un autre traitement par RIT, soit d'une modification de prise en charge thérapeutique.

D'autres études portant sur de plus grands échantillons de patients sont indispensables pour confirmer ces données. Si tel était le cas, la FDG-TEP pourrait être incluse dans le bilan standard d'évaluation de la réponse à la RIT.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004;6:411-416.
2. Armitage et al. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphoma: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma. Classification project. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 :2780-2795.
3. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, et al. Positron emission tomography with [18F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia* 2002 Feb;16(2):260-7.
4. Bosly A, Coiffier B. Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non Hodgkiniens. *Pathol. Biol* 1997;45:445-52.
5. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86.
6. Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S et al. Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 Aug 26
7. Brice P, Bastion Y, Lepage E et al. Comparison in low tumor-burden follicular lymphomas between an initial no treatment policy, prednimustine or interferon alpha : a randomized study from the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1110-7.
8. Brousse N, Solal-Celigny P. Classification histologique des lymphomes non hodgkiniens. In *Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997: 144-51.*
9. Bourguet P, Groupe de travail SOR. [2002 Standards, Options and Recommendations for the use of [18F]-FDG (PET-FDG) in cancerology]. *Bull cancer* 2003; 90 Spec: S1-109.
10. Buchman I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 889-99.

11. Caldwell CB, Mah K, Ung YC et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; Nov 15;51(4):923-31.
12. Carli PM, Maynadié M. Epidémiologie et étiologie des lymphomes non hodgkiniens. *La revue du praticien* 2002; 52 :945-50.
13. Castellucci P, Zinzani P, Nanni C, et al. 18F-FDG PET early after radiotherapy in lymphoma patients. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004; 19: 606-612.
14. Chassagne-Clement C, Blay JY, Treilleux I et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent data. *Bull Cancer* 1999; 86:529-34.
15. Chatal JF, Mahé M. Therapeutic use of radiolabelled antibodies. In Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1998: 1101-14.
16. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-1253.
17. Coiffier B, Reyes F, Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. Best treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma : a French perspective. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19: 7-15.
18. Coiffier B. Effective immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2004; 31:7-11.
19. Cremerius U, Fabry U, Kroll U, et al. Clinical value of FDG PET for therapy monitoring of malignant lymphoma: results of a retrospective study in 72 patients. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 24-30.
20. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, et al. Positron emission tomography with FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 1055-1063.
21. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002 Jul; 30(2): 103-11.
22. Czuczman M, Weaver R, Alkuzweny B et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low grade or follicular non-hodgkin's lymphoma treated with Rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-Year follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4711-16.

23. Delbeke D, Martin WH, Morgan DS et al. 2-deoxy-2F-18fluoro-D-glucose imaging with positron emission tomography for initial staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *Mol imaging Biol* 2002; 4: 105-114.
24. DeNardo SJ, DeNardo GL, O'Grady LF, et al . Pilot studies of radioimmunotherapy of B cell lymphoma and leukemia using I-131 lym-1 monoclonal antibody. *Ab Immunoconj Radiopharm* 1988;1 : 17-33.
25. DeNardo SJ, DeNardo GL, O'Grady LF, et al. Fractionated radioimmunotherapy of B-cell malignancies with 131I-Lym-1. *Cancer Res* 1990; 50; 1014s-16s.
26. Elstrom R, Guan L, Baker G et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875-76.
27. Filmont JE, Vranjesevic D, Quon A, et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of previously treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *Mol Imaging Biol* 2003; 5: 232-239.
28. Freudenberg L, Antoch G, Shutt P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325-9.
29. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: current status. *The Oncologist* 2003; 8: 238-447.
30. Fung et al *Blood* 2003;102(11):Abstr 870
31. Furman RR, Coleman M, Leonard JP. Epratuzumab in non-Hodgkin's lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004 Aug;5(4):283-8.
32. Guay C, Lepine M, Verreault J, et al. Prognostic value of PET using ¹⁸F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med* 2003; 44: 1225–1231.
33. Greven KM, Williams DW, Keys JW Jr, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose radiation. *Cancer* 1994; 74: 1355-1359.
34. Griffiths GL, Govindan SV, Sharkey RM, et al. ⁹⁰Y-DOTA-epratuzumab: An agent for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 77-84.
35. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106: 1376-1381.
36. Harris NL, Jaffe E, Diebold J, et al. World Health Organisation classification of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.

37. Harris NL, Jaffe E, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
38. Hong SP, Han JS, Lee JD, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and ^{67}Ga scan. *Yonsei Med J* 2003; 44: 779-786.
39. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1993; 20 (suppl5) :75-88.
40. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984; 311: 1471-75.
41. Horning SJ. Treatment approaches to the low-grade lymphomas. *Blood* 1994 83: 881-884.
42. Hüeltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91: 302-310.
43. Hutchings M, Loft A, Hansen MT. Et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005; 8: in press.
44. Isasi CR, Lu P, Blanfox MD, et al. A metaanalysis of ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104: 1066-74.
45. Jacobs SA, Viotnovic N, Joyce J. Full dose ^{90}Y ibritumomab tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7146s-50s.
46. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-273.
47. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14: 123-30.
48. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94: 429-433.

49. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, et al. Positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12: 825-830.
50. Juweid M, Cheson B. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4577-80.
51. Juweid M, Sharkey RM, Markowitz A, et al. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma with radiolabeled murine, chimeric, or humanized LL2, an anti-CD22 monoclonal antibody. *Cancer Res* 1995; 55: 5899s-5907s.
52. Juweid M, Stadtmauer E, Sharkey RM, et al. Pharmacokinetics, dosimetry and initial therapeutic results with ^{131}I - and $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ -labeled humanized LL2 anti-CD22 monoclonal antibody in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Clin Cancer Res* 1999;5:3292s-3303s.
53. Juweid M, Cheson B. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4577-80.
54. Juweid M, Wiseman G, Vose J, et al. Response assessment of aggressive non-hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 21: 4652-61.
55. Kaminski MS, Fig LM, Zasadny KR, et al. Imaging, dosimetry, and radioimmunotherapy with iodine 131-labeled anti-CD37 antibody in B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10: 1696-711.
56. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with [^{131}I]anti-B1 (anti-CD20) antibody. *N Engl J Med* 1993; 329: 459-465.
57. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR et al. Radioimmunotherapy with iodine 131I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodkin lymphoma : updated results and long-term follow-up of the university of Michigan experience. *Blood* 2000: 96; 1259-1266.
58. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-1026.
59. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. ^{18}F -FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung and colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003 ;44: 224-239.
60. Lee YK, Cook G, Flower MA, et al. Addition of ^{18}F -FDG-PET scans to radiotherapy planning of thoracic lymphoma. *Radiother Oncol* 2004 Dec; 73(3): 277-83.

61. Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al. Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;15; 21(16): 3051-9.
62. Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al. Epratuzumab, a humanized anti-CD22 antibody, in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II clinical trial results. *Clin Cancer Res* 2004 Aug 15;10(16):5327-34.
63. Lindén O, Hindorf C, Cavalin-Stahl E, et al. Dose-fractionated radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma using DOTA-conjugated, ⁹⁰Y-radiolabeled, humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5215-22.
64. Liu SY, Eary JF, Petersdorf SH, et al. Follow-up of relapsed B-cell lymphoma patients treated with iodine-131-labeled anti-CD20 antibody and autologous stem-cell rescue. *J Clin. Oncol* 1998; 16: 3270-3278.
65. Mac Laughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti CD-20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33.
66. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Result of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14 (4): 1282-90.
67. Ménégos F, Black RJ, Arveux P, et al. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6(5):442-66.
68. Menzel C, Döbert N, Mitrou P. Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2002; 41: 430-436.
69. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005 Sep; 16: 1514-23.
70. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39:543-53.
71. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, et al. Accuracy of whole-body ¹⁸F-FDP-PET for re-staging malignant lymphoma. *Acta Med Austriaca* 2003; 30: 41-47.
72. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 206: 475-481

73. Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, et al. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 297-304.
74. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; 90: 620-625.
75. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, et al. Imaging of lymphoma with PET with 2-^[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994; 190: 111–116.
76. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005; 46: 958-63.
77. Phelps ME. PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications. Springer-Verlag New York, Inc. 2004.
78. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(suppl 1):S89–S96
79. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 337-345.
80. Sharkey RM, Brenner A, Burton J, et al. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with ⁹⁰Y-DOTA humanized anti- CD22 IgG (⁹⁰Y-epratuzumab): do tumor targeting and dosimetry predict therapeutic response? *J Nucl Med* 2004; 44: 2000-2018.
81. Shlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 598-605.
82. Shoder H, Noy A, Gonen M et al. Intensity of 18 fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4643-51.
83. Shoder H, Meta J, Yap C, et al. Effect of Whole-body 18F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* 2001; 42:1139-43.
84. Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ganem G et al. Traitement de première intention des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules. In lymphomes. Troisième édition. Ed Frison-Roche, Paris, 1997 :230-246.
85. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104 : 1258-65.

86. Soubeyran P., Debled M., Tchen N. et al. Follicular lymphomas- A review of treatment modalities. *Crit Rev in oncology/hematology* 2000; 35:13-32.
87. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Early restaging positron emission tomography with (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002 Sep; 13(9): 1356-63.
88. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G et al. Positron emission tomography with [(18F)FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 Jun; 30 Suppl 1: S97-105.
89. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [¹⁸F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnosis methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414-419.
90. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 53-9.
91. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, et al. Whole body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:721-728.
92. Sutinen E, Jyrkkiö S, Varpula M, et al. Nodal staging of lymphoma with whole-body PET: comparison of [¹¹C]Methionine and FDG. *J Nucl Med* 2000; 41: 1980-1988.
93. Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H, et al. Whole-body hybrid PET with ¹⁸F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 2001; 42: 601-608.
94. The non-Hodgkin's lymphoma classification. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
95. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET i aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 22-28.
96. Torizuka T, Zasadny K, Kison P, et al. Metabolic response of non-Hodgkin's lymphoma to ¹³¹I-anti-B1 radioimmunotherapy: evaluation with FDG-PET. *J Nucl Med* 2000; 41: 999-1005.
97. Wagner HN, Wiseman GA, Marcus CS, et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med* 2002; 43: 267-272.

98. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81: 20-25.
99. Weisenburger D.D. Pathological classification of non-Hodgkin's lymphoma for epidemiological studies. *Cancer Res* (Suppl.) 1992; 52: 5456s-64s.
100. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med* 2003; 44: 465-474.
101. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463.
102. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD 20 (+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3793-803.
103. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A et al. Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. *Radiol Clin North Am* 2005 Jan;43(1):121-34.

Titre de Thèse : INTERET DE LA TEP AU 18-FDG DANS L'EVALUATION
DE LA REPONSE A LA RADIOIMMUNOTHERAPIE DES PATIENTS
PORTEURS DE LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS TRAITES
PAR YTTRIUM-90 EPRATUZUMAB.

RESUME

Objectif : Apprécier l'intérêt de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse à la radioimmunothérapie de patients traités par ⁹⁰Y epratuzumab dans un protocole de phase I/II.

Matériels et méthodes : Des scanners thoraco-abdomino-pelviens et des TEP ont été réalisés lors de l'évaluation pré-thérapeutique, à 6 semaines, 3, 6, 9, 12 et 18 mois après chaque cure de RIT. La réponse tumorale était évaluée par la TDM selon les recommandations internationales et comparée à l'analyse qualitative et quantitative des images TEP classées en 3 types de réponse: réponse complète (RC) ou incomplète (RI), et progression (PM).

Résultats : La réponse thérapeutique à 13 cures de RIT a été évaluée par 36 procédures d'examen (FDG-TEP et scanners). Les patients répondeurs à la RIT pouvaient être identifiés par la FDG-TEP dès 6 semaines après le traitement. Les valeurs de sensibilités de la FDG-TEP étaient meilleures que celles du scanner pour le staging initial comme pour la détection des récurrences (95 et 98% versus 54 et 36%). La FDG-TEP avait une meilleure valeur prédictive positive que le scanner pour l'évaluation des masses résiduelles.

Conclusion : Cette étude montre l'intérêt de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse à la RIT. Si ces données étaient confirmées sur une population plus importante, la FDG-TEP pourrait être incluse dans le bilan standard d'évaluation de la réponse à la RIT, thérapeutique encore en cours d'optimisation.

MOTS-CLES

FDG-TEP, Lymphomes non Hodgkiniens, Radioimmunothérapie.