

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N°187

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Hématologie Clinique

par

Cyrille Touzeau

né le 07/04/1980

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2009

Intérêt de la tomographie par émission de positons au ¹⁸FDG
dans la prise en charge des patients atteints de lymphome à
cellules du manteau

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-Luc Harousseau

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Steven Le Gouill

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Madame le Professeur Françoise Kraeber-Bodéré

Monsieur le Docteur Richard Garand

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPELS SUR LE LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU	4
I- Epidémiologie	5
II- Oncogénèse	6
A) Rôle de la translocation t(11;14)	6
B) Evènements oncogéniques secondaires	8
C) Anomalies de transduction du signal : importance de la voie PI3K/Akt/mTOR.....	8
D) Dérégulation de l'apoptose	9
III- Aspects diagnostiques	11
A) Anatomico-pathologie	11
B) Cytologie et immunophénotype	14
C) Cytogénétique	16
IV- Présentation clinique.....	17
V- Aspects pronostiques	18
VI- Prise en charge thérapeutique	21
A) Stratégie d'abstention – surveillance	21
B) Immuno-chimiothérapie	22
C) Intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques.....	24
D) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	24
E) Radio-immunothérapie	26
F) Traitement d'entretien et préemptif	27
G) Nouvelles approches	28
INTERET DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS DANS LA PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES MALINS.....	31
I- Principes de la tomographie par émission de positons au 18F- fluorodeoxyglucose (FDG-TEP) 32	
A) Aspects théoriques	32
B) Aspects pratiques	32
C) Application de la TEP en oncologie et onco-hématologie.....	33
I- Intérêt de la FDG-TEP pour le bilan d'extension	35
II- Intérêt de la FDG-TEP pour l'évaluation de la réponse	36
A) Evaluation en fin de traitement	37
B) Evaluation intermédiaire.....	39

III-	Intérêt de la FDG-TEP pour la surveillance.....	41
IV-	Limites de l'imagerie par FDG-TEP	42
INTERET DE LA FDG-TEP DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LCM : ETUDE		
RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE SUR 44 cas.		
I-	OBJECTIFS DE L'ETUDE	45
II-	MATERIEL ET METHODE	46
A)	Patients.....	46
B)	Anatomie-pathologique	47
C)	Evaluation conventionnelle.....	47
D)	FDG-TEP	47
E)	Evaluation de la réponse.....	48
F)	Statistiques	48
III-	RESULTATS.....	49
A)	Caractéristiques des malades.....	49
B)	Imagerie par FDG-TEP lors du bilan initial.....	51
C)	Evaluation de la réponse en fin de traitement et suivi des patients.....	54
D)	Analyse des facteurs pronostiques.....	56
IV-	DISCUSSION	63
CONCLUSION		68
BIBLIOGRAPHIE.....		71

Liste des figures

Figure 1: Incidence des lymphomes malins présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire à Nantes entre décembre 2006 et octobre 2009.....	5
Figure 2: Rôle de la t(11;14) dans l'oncogenèse du lymphome à cellules du manteau	7
Figure 3: Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR	9
Figure 4: Schéma simplifié de l'apoptose	10
Figure 5: Aspects anatomo-pathologiques du LCM (avec la permission du Docteur A. Moreau).....	13
Figure 6: Aspect cytologique de cellules circulantes du LCM (avec la permission du Docteur R. Garand)	15
Figure 7: Syndromes lymphoprolifératifs B (hors LLC) diagnostiqués devant une hyperlymphocytose (>5G/L) au laboratoire d'hématologie du CHU de Nantes entre 1996 et 2006	16
Figure 8: Exemples d'hétérogénéité interindividuelle des SUVmax	52
Figure 9: Représentation graphique de l'association entre SUVmax et sous-type histologique	53
Figure 10: Représentation de la survie sans évènement (A) et de la survie globale (B) des 44 patients	55
Figure 11: Représentation de la survie sans évènement selon le statut IWC-TEP (A), le statut IWC (B) et l'IPI (C).....	58
Figure 12: Représentation de la survie globale selon le statut IWC-TEP (A), l'IPI (B), la SUV max (C) et le gradient de SUV (D)	59
Figure 13: Représentation de la survie sans évènement et de la survie globale des patients selon le score ISI-MCL.	62

Liste des tableaux

Tableau 1: Différentes architectures de l'envahissement tumoral par le lymphome à cellules du manteau	12
Tableau 2: Différents aspects cytologiques du lymphome à cellules du manteau	12
Tableau 3: Principales séries ayant évalué les facteurs pronostiques du LCM	20
Tableau 4: Principales séries publiées sur l'autogreffe de CSP dans le LCM	25
Tableau 5: Principales séries publiées sur l'allogreffe de CSH dans le LCM	26
Tableau 6: Thérapies ciblées en cours d'évaluation dans le LCM.....	29
Tableau 7: Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (FDG-TEP) en cancérologie.....	34
Tableau 8: Critères IWC d'évaluation de la réponse au traitement	37
Tableau 9: Critères IWC-TEP d'évaluation de la réponse au traitement	38
Tableau 10: Principales séries prospectives évaluant l'impact pronostic de l'évaluation précoce par FDG-TEP pour la MH et les LDGCB	40
Tableau 11 : Recommandations de l'ESMO pour la surveillance des lymphomes malins.....	41
Tableau 12: Caractéristiques des malades.....	50
Tableau 13: Sensibilité de l'évaluation conventionnelle et de la FDG-TEP pour la détection des atteintes médullaire, digestive et splénique.....	51
Tableau 14: Valeurs des SUV lors du bilan initial	53
Tableau 15: Evaluation de la réponse au traitement selon le critères IWC et IWC-TEP.....	54
Tableau 16: Validité intrinsèque et extrinsèque des critères IWC et IWC-TEP pour la prédiction du risque de rechute à un an de la fin du traitement.....	55
Tableau 17: Analyse des facteurs influençant la survie sans évènement et la survie globale (n=36).....	57

INTRODUCTION

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une affection tumorale appartenant aux lymphomes malins non hodgkiniens de phénotype B. Cette entité est individualisée au sein des hémopathies lymphoïdes depuis 2001 et représente environ 7% des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Le LCM atteint majoritairement les patients de plus de 60 ans avec une nette prédominance masculine. Ces dernières années ont été marquées par d'importants progrès dans la prise en charge de cette pathologie : apport de l'immunothérapie (rituximab), de l'aracytine à forte dose, de l'intensification thérapeutique suivi d'autogreffe de cellules souches périphériques pour les patients les plus jeunes, apparition de nouvelles thérapies (bortezomib). Malgré ces avancées, le pronostic du LCM reste sombre avec une médiane de survie proche de 5 ans.

La connaissance de facteurs pronostiques est nécessaire afin d'identifier au mieux les patients à haut risque de rechute et/ou de décès. L'implication de ces facteurs pronostiques est de permettre stratégie thérapeutique adaptée au niveau de risque de la pathologie. De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits pour le LCM, sans pour le moment d'implication thérapeutique directe.

Au cours des dernières années, l'imagerie fonctionnelle représentée par la tomographie par émission de positons au ¹⁸Fluoro-désoxy-glucose (FDG-TEP) à pris une place considérable dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes malins. Réalisée lors du bilan initial, la FDG-TEP améliore la sensibilité du bilan d'extension. Réalisé après deux ou trois cycles de chimiothérapie ou en fin de traitement, la FDG-TEP permet l'évaluation de la réponse au traitement. L'obtention d'une réponse métabolique complète est actuellement un facteur pronostic majeur des lymphomes B diffus à grandes cellules et de la maladie de hodgkin.

Il n'existe à ce jour que peu de données publiées sur l'intérêt de la FDG-TEP dans la prise en charge des patients atteints de LCM. Dans le cadre d'une étude rétrospective, multicentrique, nous avons voulu évaluer la valeur de la FDG-TEP chez des patients atteints de LCM *de novo*, lors du bilan initial et pour l'évaluation de la réponse au traitement.

Cette thèse comprend trois parties :

La première partie est consacrée à un rappel sur le lymphome du manteau. Les aspects physiopathologiques, diagnostiques, cliniques, pronostiques et thérapeutiques s'appuieront sur les données récentes de la littérature.

La deuxième partie s'intéresse au rôle FDG-TEP dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes malins. Après quelques rappels généraux sur la tomographie par

émission de positons, nous nous appuyerons sur les données de la littérature pour discuter l'intérêt de la FDG-TEP pour le bilan d'extension, l'évaluation de la réponse au traitement et la surveillance des patients atteints de lymphome malin.

La troisième partie de cette thèse expose les résultats de notre étude ayant évalué l'apport de l'imagerie par FDG-TEP dans la prise en charge des patients atteints de lymphome à cellules du manteau.

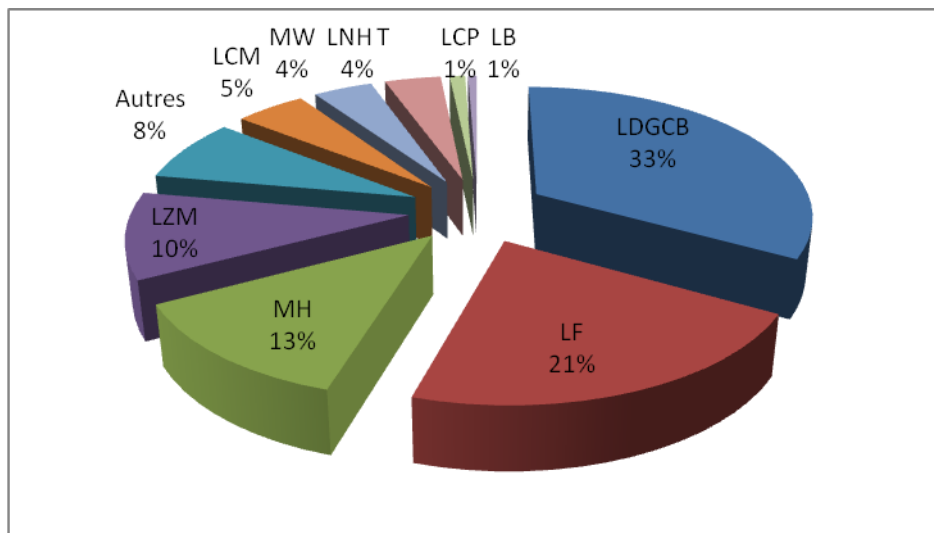
RAPPELS SUR LE LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU

I- Epidémiologie

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un lymphome malin non hodgkinien (LNH) de phénotype B. Il s'agit d'une entité décrite il y a près de vingt ans par l'équipe de Bethesda dirigée par Elaine Jaffe (Raffeld and Jaffe 1991). Avant d'être individualisé au sein des hémopathies lymphoïdes en 2001 (Jaffe, *et al* 2001), le LCM regroupait plusieurs entités : le lymphome centrocytique, le lymphome lymphocytaire de différenciation intermédiaire et le lymphome diffus à petites cellules clivées. Initialement considéré comme un lymphome de bas grade, le LCM est actuellement considéré, en raison de son histoire naturelle, comme un lymphome agressif.

Le LCM représente environ 7% des LNH de l'adulte, avec une incidence en augmentation ces dernières années (Zhou, *et al* 2008). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans. On note une nette prédominance masculine (environ 2/1) et une fréquence accrue chez les caucasiens (Zhou, *et al* 2008). Entre décembre 2006 et octobre 2009, 50 cas de LCM *de novo* ont été présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire à Nantes, soit 5% des 1032 cas de lymphomes malins présentés pour cette période.

Figure 1: Incidence des lymphomes malins présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire à Nantes entre décembre 2006 et octobre 2009



LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B ; LF, lymphome folliculaire ; MH, maladie de Hodgkin ; LZM, lymphome de la zone marginale ; LCM : lymphome à cellules du manteau ; MW, maladie de Waldenström ; LCP, lymphome cérébral primitif ; LB, lymphome de Burkitt

Nous ne disposons pas d'étude épidémiologique ayant spécifiquement analysé les facteurs de risque de développer un lymphome à cellules du manteau. Concernant la population globale des patients atteints de LNH, les principaux facteurs de risque sont : l'immunodépression (traitement immuno-suppresseur après greffe d'organe), l'auto-immunité (syndrome de Sjogren, polyarthrite rhumatoïde), l'exposition à des agents infectieux (virus de l'immunodéficience humaine, H. Pylori), exposition aux pesticides, facteurs génétiques (aggrégation familiale) (Groves, *et al* 2000, Tort, *et al* 2004).

II- Oncogenèse

L'équivalent normal de la cellule tumorale du LCM est une cellule B naive CD5+, colonisant la zone du manteau des follicules lymphoïdes. L'origine pré-germinative du LCM est soulignée par la faible fréquence de mutations somatiques du gène codant pour la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (Jares, *et al* 2007). Bien que l'évènement oncogénétique primaire semble l'acquisition de la translocation t(11 ;14), nous verrons que l'oncogenèse du LCM est un processus multi-étapes, où l'accumulation d'anomalies génétiques entraîne une dérégulation du cycle et des mécanismes de mort cellulaire.

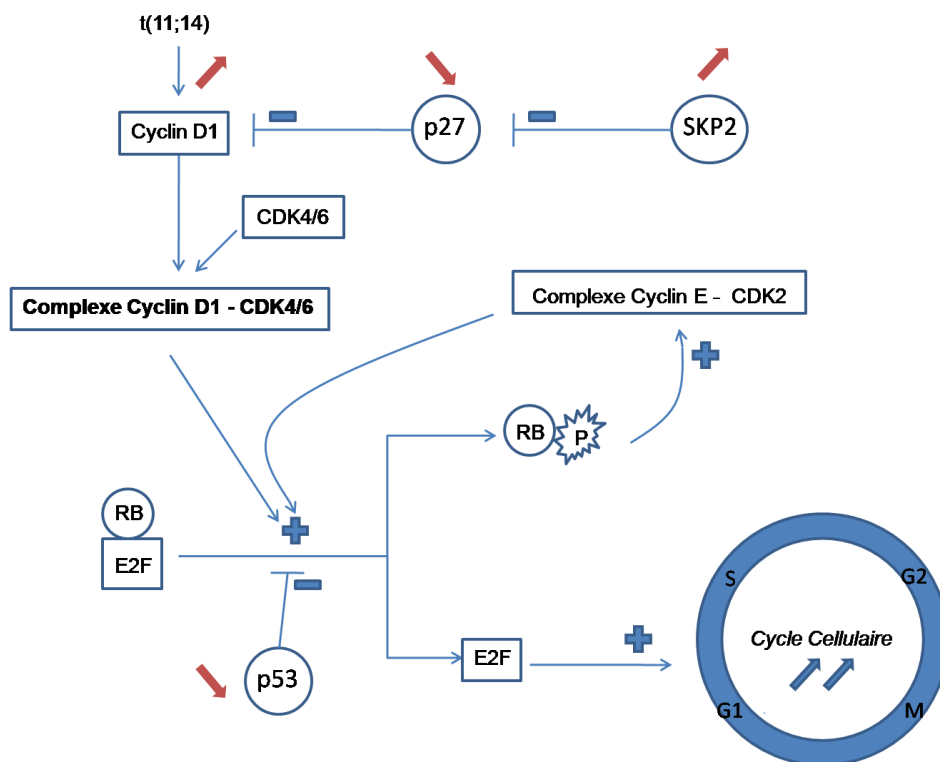
A) Rôle de la translocation t(11;14)

Le LCM est caractérisé par la translocation réciproque entre les chromosomes 11 et 14 (t(11 ;14)), qui juxtapose le gène *BCL-1* (11q13) et le gène codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines (14q32). *BCL-1* code pour la protéine cyclin-D1 qui joue un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire. La t(11 ;14) induit une surexpression de *BCL-1*, et donc une production accrue de la protéine cyclin-D1. La cyclin-D1 se lie aux protéines kinases Cyclin Dependante Kinase (CDK) 4 et CDK6, formant un complexe phosphorylant la protéine Retinoblastoma Protein 1 (RB1). La phosphorylation de RB1 va permettre la libération du facteur de transcription E2F, induisant le passage du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S. La libération d'E2F provoque également l'accumulation de complexe cyclin E/CDK2, induisant l'inhibition irréversible de RB1. (Harbour and Dean 2000, Jares and Campo 2008). Les altérations géniques secondaires fréquemment retrouvées dans le LCM (altération de p53, de p27, surexpression de Skp2) contribuent à cette physiopathologie.

Ainsi, la surexpression de la protéine cyclin-D1 intervient dans la lymphomagenèse du LCM en favorisant la division cellulaire.

La translocation t(11 ;14) est considérée comme l'évènement oncogénique primaire du LCM (Campo, *et al* 1999). Elle semble survenir très tôt dans la différenciation B, au niveau de la moelle osseuse, lors de l'étape de cellule pré-B (Welzel, *et al* 2001). Bien que non spécifique, la translocation t(11 ;14) est retrouvée dans l'immense majorité des LCM. De manière intéressante, les rares cas de LCM sans translocation t(11 ;14) ont une surexpression d'une autre protéine cycline (cyclin D2 ou D3) suggérant un mécanisme alternatif de tumorigenèse (Fu, *et al* 2005, Salaverria, *et al* 2007).

Figure 2: Rôle de la t(11;14) dans l'oncogenèse du lymphome à cellules du manteau



d'après P. Jares, British Journal of Haematology, 2008

Légende : CDK : cyclin dépendant kinase ; RB : retinoblastoma protéine ; P : phosphorylation. Les flèches rouges indiquent les modifications liées au LCM.

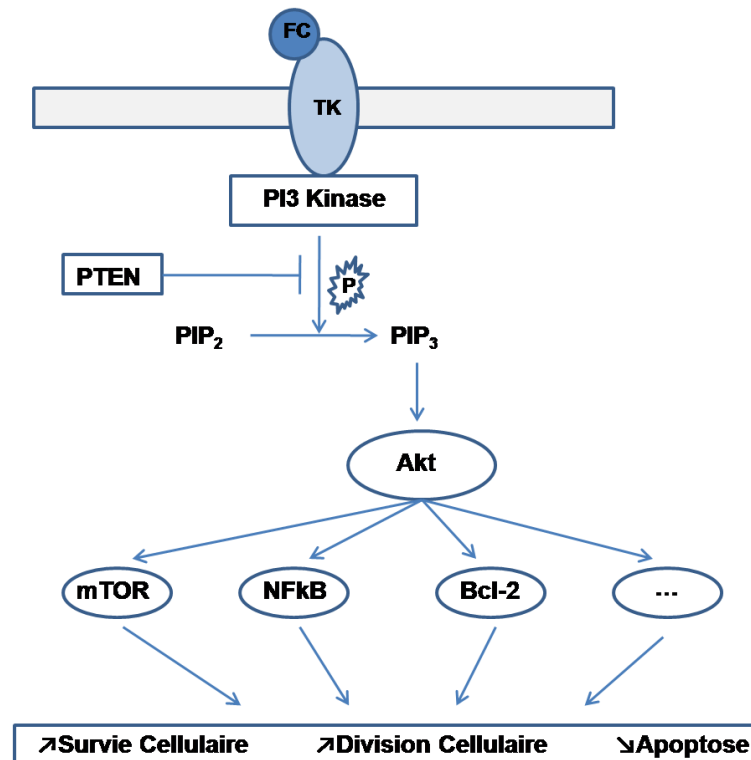
B) Evènements oncogéniques secondaires

La translocation t(11 ;14) ne suffit pas à expliquer à elle seule l'oncogenèse du LCM. La présence du réarrangement Bcl-1- IgH est retrouvée chez 1 à 7% des sujets sains, selon la sensibilité de la technique de PCR utilisée (Hirt, *et al* 2004, Lecluse, *et al* 2009). D'autres évènements oncogéniques sont nécessaires à la transformation de la cellule lymphoïde en LCM. Les analyses de profil d'expression génique ont révélé que le LCM était une hémopathie de haute instabilité génomique. Les anomalies retrouvées concernent des gènes impliqués dans le cycle cellulaire (anomalies de *P53*, *MYC*, *BCL-2*), dans le système de réparation de l'ADN (mutations du gène *ATM*), et l'activation cellulaire (*SYK*). L'oncogenèse du LCM est donc un processus multi-étapes où l'acquisition d'anomalies génétiques sont autant d'avantages sélectifs pour la cellule tumorale, gagnant en agressivité et en prolifération (Jares and Campo 2008).

C) Anomalies de transduction du signal : importance de la voie PI3K/Akt/mTOR

La voie de signalisation phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K)/Akt joue un rôle majeur dans la division et la survie cellulaire. Cette voie de signalisation est impliquée dans l'oncogenèse de nombreuses tumeurs malignes. L'activation, par des facteurs de croissance, de protéines kinases transmembranaires déclenche l'activité catalytique de la PI3K. L'activation de la PI3K entraîne (1) une cascade de seconds messagers tel le phosphatidyl-inositol, jouant un rôle majeur dans la croissance et la survie des tumeurs, (2) l'activation de la protéine kinase Akt, régulant la prolifération et l'apoptose cellulaire et (3) l'activation de la voie mTOR (mammalian Target of Rapamycin).

Figure 3: Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR



d'après O. O'Connor, American Society of Hematology (Education Program), 2007

Légende: FC : facteur de croissance ; TK : tyrosine kinase ; PI3 : phosphatidyl Inositol 3 ; PTEN : Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 ; PIP : phosphatidyl inositol phosphate ; mTOR : mammalian target of rapamycin ; NF: nuclear factor; Bcl: B cell lymphoma

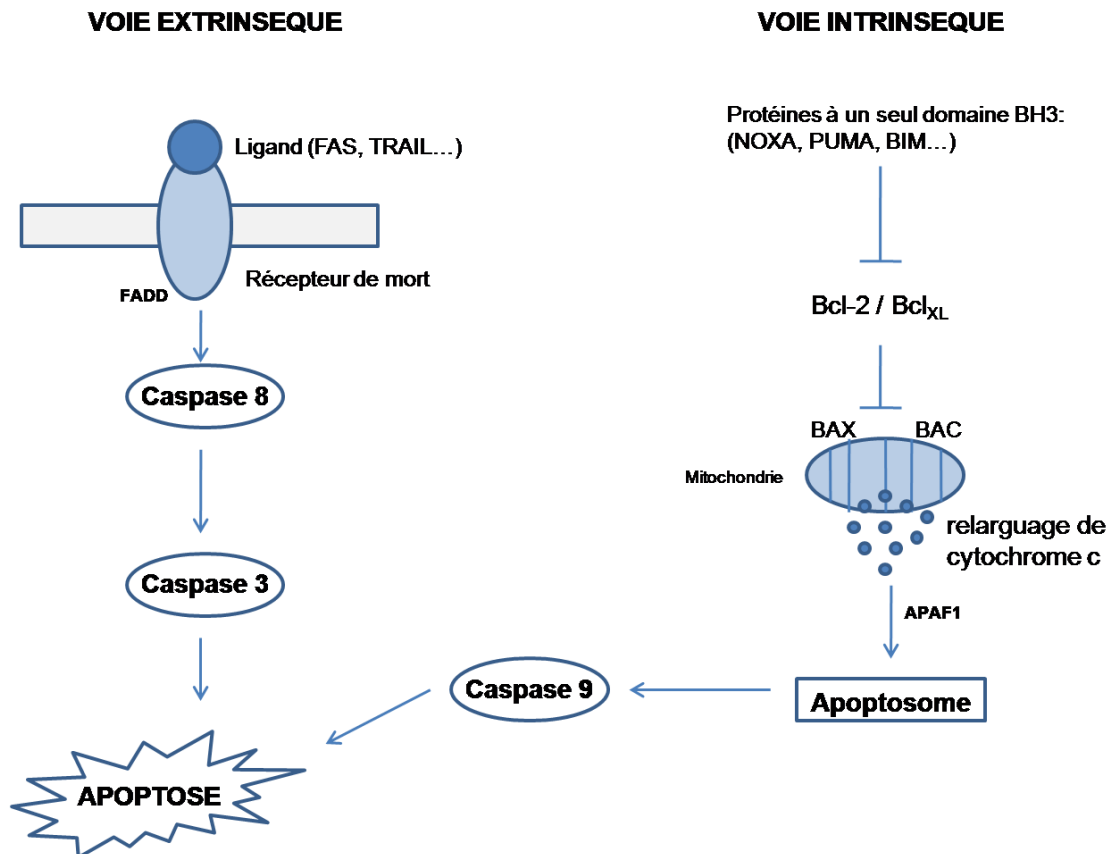
Il a été montré par étude de profil d'expression génique une activation de la voie PI3K/AKT dans le LCM (Rizzatti, *et al* 2005). De plus, l'activation de la voie PI3K/AKT a été associée à la perte d'expression du gène PTEN (Rudelius, *et al* 2006). surexpression des La voie mTOR est activée dans le LCM ce qui entraîne une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire (Peponi, *et al* 2006).

D) Dérégulation de l'apoptose

Lors de l'oncogénèse, la régulation de l'apoptose est fréquemment perturbée, aboutissant à la survie de la cellule tumorale et favorisant la résistance aux traitements anticancéreux. L'apoptose est principalement régulée par deux voies : (1) *La voie extrinsèque*, qui fait intervenir les récepteurs de mort de la famille Fas (dont TRAIL). (2) *La voie intrinsèque*, qui fait intervenir la mitochondrie et les protéines de la famille Bcl-2. Parmi

les protéines de la famille Bcl-2, on distingue les protéines anti-apoptotiques (dont Bcl-2, Bcl_{XL} et Mcl-1), les protéines pro-apoptotiques à plusieurs domaines (Bax par exemple) et les protéines à un seul domaine BH3 (NOXA, BIM, PUMA...) (Hotchkiss, *et al* 2009).

Figure 4: Schéma simplifié de l'apoptose



d'après R. Hotchkiss, *New England Journal of Medicine*, 2009

Les données publiées plaident pour une participation de la *voie extrinsèque* de l'apoptose dans l'oncogenèse du LCM. En effet, il a été montré une sous-expression de FADD (Fas Associated via Death Domain) dans le LCM, conduisant à une inhibition de la cascade Fas et donc à la survie cellulaire (Hofmann, *et al* 2001). L'activation des récepteurs de TRAIL (TNF Related Apoptosis-Inducing Ligand) permet de déclencher l'apoptose de lignées cellulaires de LCM (Roue, *et al* 2007).

La *voie intrinsèque* de l'apoptose à également une place importante dans l'oncogenèse du LCM. Deux études ont montré que les cellules tumorales du LCM exprimaient fortement

Bcl-2, favorisant l'effet anti-apoptotique et pouvant conférer la résistance au traitement (Ek, *et al* 2002, Hofmann, *et al* 2001). Le rôle majeur de Mcl-1 dans la résistance au traitement (bortezomib) a également été étudié (Perez-Galan, *et al* 2006). D'un point de vue plus clinique, il a été montré que les formes agressives de LCM ont un niveau d'expression élevé de Mcl-1 (Khoury, *et al* 2003).

III-Aspects diagnostiques

A) Anatomicopathologie

Le diagnostic de LCM repose sur l'analyse anatomicopathologique du tissu tumoral, au mieux du tissu ganglionnaire. La prolifération tumorale intéresse la zone du manteau des follicules. Selon l'architecture de l'envahissement tumoral, on distingue la forme de la zone du manteau, la forme nodulaire et la forme diffuse.

Sur le plan cytologique, la forme classique (80-90%) est caractérisée par un infiltrat lymphoïde monomorphe, constitué de cellules de taille petite à intermédiaire d'aspect centrocytique. Leur noyau est irrégulier, parfois clivé, à chromatine condensée. L'infiltrat ne comporte pas de centroblastes ni immunoblastes. Il n'existe pas de centre de prolifération, ce qui distingue cet aspect de celui du lymphome lymphocytaire. De petits vaisseaux hyalinisés sont habituellement présents. Il faut noter la variante dite à petites cellules, caractérisée par un aspect lymphocytaire des cellules tumorales, mais ici encore sans centres de prolifération.

De cette forme classique se distinguent les formes plus agressives blastoïde et pléomorphe. La forme blastoïde (10-20%) est caractérisée par la présence de cellules d'aspect lymphoblastique avec un index de prolifération élevé (nombreuses images de mitoses, positivité du marquage Ki-67 >40%). La forme blastoïde est associée à un pronostic défavorable (Bernard, *et al* 2001). La forme pléomorphe est caractérisée par la présence de cellules de taille variables, avec une prédominance de cellules intermédiaires à grandes. Il n'existe pas de transformation histologique en lymphome diffus à grandes cellules B (Swerdlow, *et al* 2008).

Les tableaux ci-dessous résument les aspects anatomo-pathologiques du LCM (Bertoni and Ponzoni 2007) :

Tableau 1: Différentes architectures de l'envahissement tumoral par le lymphome à cellules du manteau

Architecture	Caractéristiques
Forme de la zone du manteau	Envahissement tumoral limité à la zone du manteau, entourant les centres germinatifs
Forme nodulaire	Forme nodulaire, sans centre germinatifs résiduels
Forme diffuse	Envahissement tumoral diffus avec perte de l'architecture normale du tissu ganglionnaire. Absence de centres de prolifération.

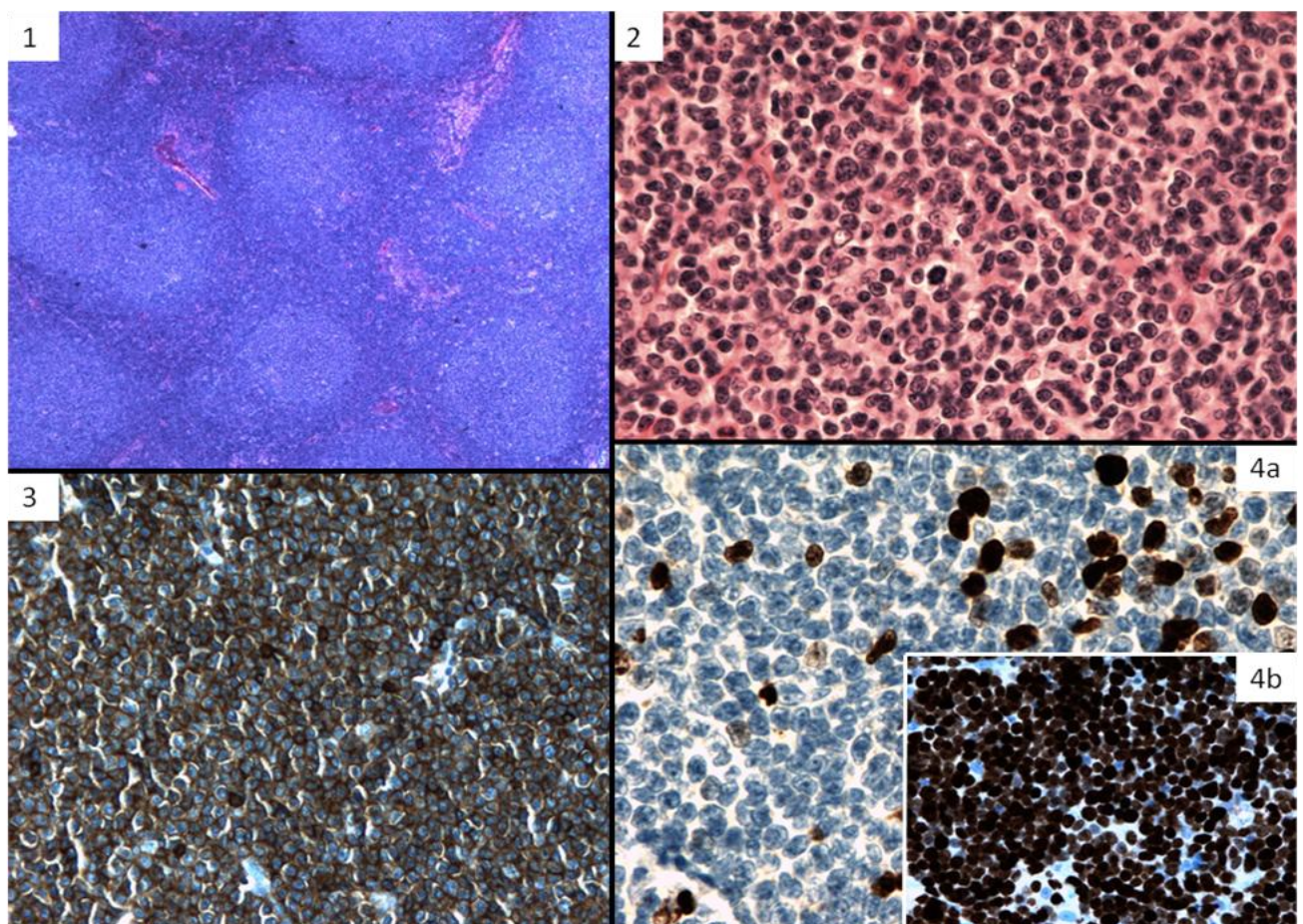
Tableau 2: Différents aspects cytologiques du lymphome à cellules du manteau

Forme cytologique	Caractéristiques
Classique	Cellules monomorphes, de taille petite à moyenne. Noyau irrégulier, encoché, plus ou moins nucléolé, à chromatine dispersée. Cytoplasme peu abondant. Présence possible de rares cellules tumorales de plus grande taille et de rares images de mitose.
Petites Cellules	Cellules tumorales rondes, monomorphes, de petite taille ressemblant aux cellules de lymphome lymphocytaire. Chromatine mottée, condensée.
Blastoïde	Cellules de taille intermédiaire à grande. Noyau plus ou moins irrégulier. Chromatine lâche à fine avec nucléoles. Cytoplasme peu abondant. Index mitotique élevé avec présence d'images de corps apoptotiques. Aspect souvent difficile à distinguer d'un lymphome à grandes cellules B ou lymphoblastique.
Pléomorphe	Nombreuses cellules de taille intermédiaire à grande avec grands nucléoles. Cytoplasme peu abondant

En immuno-histochimie, la présentation du LCM est caractéristique avec expression des antigènes B matures (CD19, CD20) et des antigènes CD5 et CD43. L'expression d'immuno-globuline de surface (IgM/IgD) est habituellement intense et le plus souvent associée à la chaîne légère λ . L'expression du CD23 est généralement négative. Les

marqueurs du centre germinatif (CD10, BCL6, MUM-1) sont négatifs dans le LCM. Enfin, la positivité de l'antigène BCL-1 est caractéristique du LCM. L'index de prolifération doit être évalué en déterminant le pourcentage de cellules tumorales Ki67-positives en immunohistochimie, en comptant au moins deux fois 200 cellules (recommandations de l'European MCL Network) (Klapper, *et al* 2009). L'index de prolifération est généralement faible dans les formes classiques ou à petites cellules, et beaucoup plus élevé dans les formes blastoïdes et pléomorphes. Dans ces formes agressives, l'immuno-histochimie retrouve souvent une hyperexpression de la protéine p53, rarement retrouvée dans les formes classiques (Greiner, *et al* 1996, Hernandez, *et al* 1996).

Figure 5: Aspects anatomo-pathologiques du LCM (avec la permission du Docteur A. Moreau)



1 : Forme architecturale nodulaire de LCM (HES x 25). 2 : Forme classique de LCM (HES x 100) : cellules de taille petite à moyenne, d'aspect centrocytique avec rares mitoses. 3 : Marquage diffus des cellules lymphomateuses avec l'anticorps anti-CD5 (IMH x 200). 4 : Immunohistochimie avec anticorps Ki67/MiB1 : Marquage d'environ 10% des cellules dans une forme classique (a) et de 90% des cellules dans une forme blastoïde (b).

B) Cytologie et immunophénotype

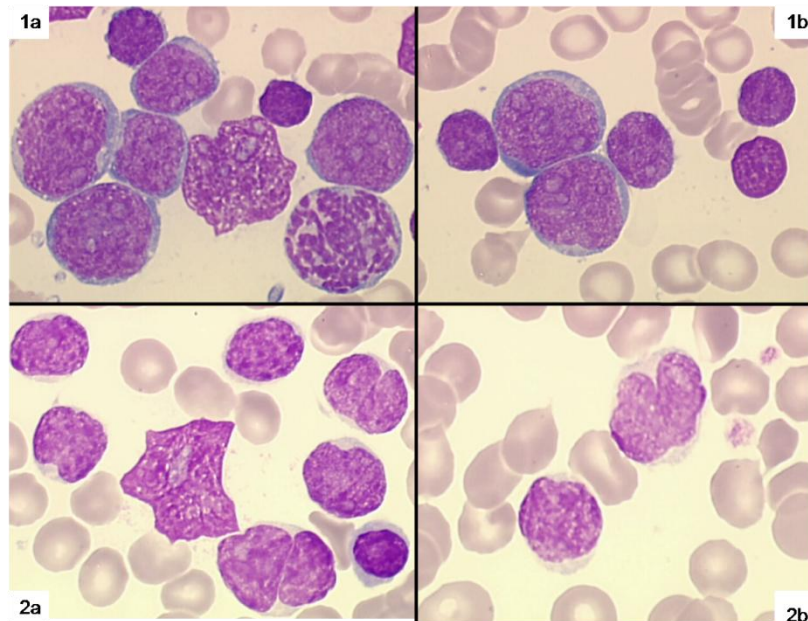
Le LCM est caractérisé par la fréquence importante de l'atteinte sanguine. La découverte d'une hyperlymphocytose isolée n'est pas un mode de diagnostic rare de LCM. La présence d'une phase leucémique de LCM (lymphocytose quantitativement ou morphologiquement anormale) est présente dans 20% à 70% des cas (Andersen, *et al* 2002, Bosch, *et al* 1998, Cohen, *et al* 1998, Samaha, *et al* 1998). Cependant, la fréquence de l'atteinte sanguine par le LCM est variable selon la définition retenue : présence de lymphocytes morphologiquement anormaux, hyperlymphocytose (>5G/L) ou détection d'une lymphocytose B monoclonale en cytométrie en flux. Une étude rétrospective portant sur 48 patients atteints de LCM retrouve la présence d'une hyperlymphocytose (>5G/L) dans 52% des cas, la présence d'une lymphocytose morphologiquement anormale (lymphocytes tumoraux > 5%) dans 75% des cas et la présence d'une lymphocytose anormale par cytométrie de flux dans 91% des cas (Ferrer, *et al* 2007).

1) Aspect cytologique

L'aspect cytologique retrouve la présence de cellules lymphoïdes anormales très pléomorphes, de taille petite à moyenne. Le noyau est irrégulier, encoché voir clivé. La chromatine est lâche, mal mottée, avec présence de nucléoles de taille et en nombre variables. Le cytoplasme est parfois abondant, peu basophile, sans granulations.

Dans la forme blastoïde, les cellules anormales sont plus grandes, pourvues d'une chromatine plus lâche voir fine, conférant à ces cellules une allure blastique, ressemblant à celles d'une leucémie aigüe lymphoblastique ou d'un lymphomes à grandes cellules B.

Figure 6: Aspect cytologique de cellules circulantes du LCM (avec la permission du Docteur R. Garand)



1a et 1b : forme blastoïde de LCM. 2a et 2b : forme classique de LCM.

Coloration May-Grünwald- Giemsa. Objectif x40.

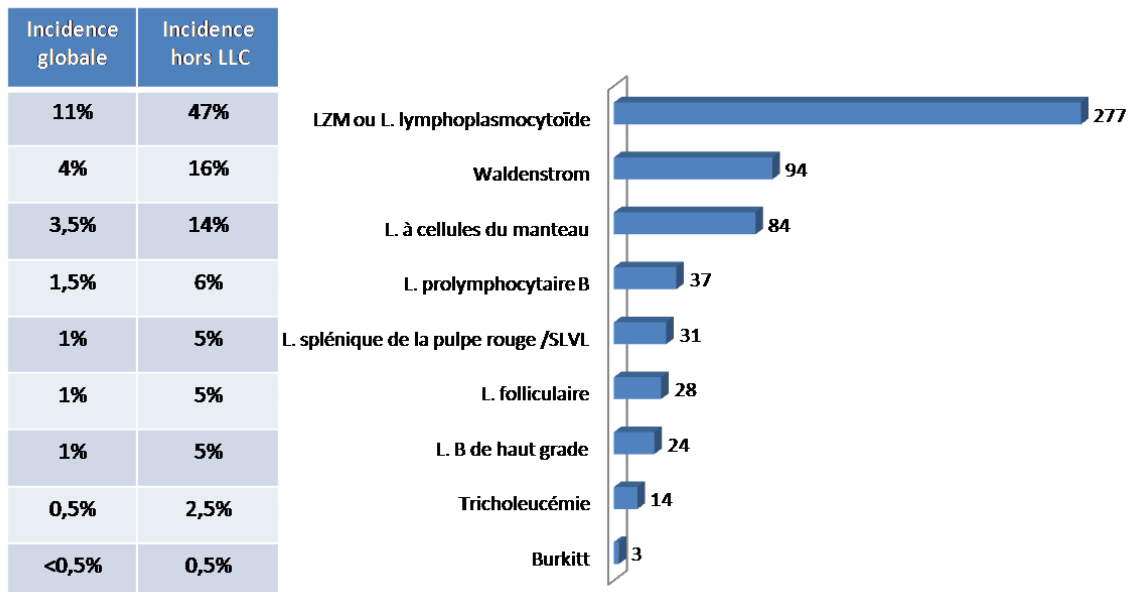
2) Immunophénotype

L'immunophénotype des lymphocytes tumoraux du LCM, bien que non spécifique est évocateur : CD19+, CD20++, CD5+, CD23-, CD10-, CD79b++, FMC7+, slg++, CD38+.

En pratique, un immunophénotypage des lymphocytes est recommandé devant une hyperlymphocytose quantitativement significative (>5G/L), prolongée ou suspecte de syndrome lymphoprolifératif (signes cliniques évocateurs, présence d'une lymphocytose anormale). Les syndromes lymphoprolifératifs B sont au mieux explorés par le panel d'antigènes constituant le score de Matutes : CD5, CD23, FMC7, CD79b, slg (Matutes, *et al* 1994).

Entre 1996 et 2006 au laboratoire d'hématologie du CHU de Nantes, l'évaluation par technique de cytométrie de flux multi-couleur (FACScalibur et FACScanto) d'hyperlymphocytoses >5G/L a permis le diagnostic de 2438 cas de syndrome lymphoprolifératif chronique B. La leucémie lymphoïde chronique représente 76% des diagnostics retrouvés. La figure suivante montre l'incidence des autres syndromes lymphoprolifératifs retrouvés.

Figure 7: Syndromes lymphoprolifératifs B (hors LLC) diagnostiqués devant une hyperlymphocytose (>5G/L) au laboratoire d'hématologie du CHU de Nantes entre 1996 et 2006



Ainsi, si l'on écarte la leucémie lymphoïde chronique, le LCM est le troisième syndrome lymphoprolifératif B retrouvé devant une hyperlymphocytose >5G/L (14%).

Le diagnostic de LCM doit être suspecté devant un score de Matutes à 1 ou 2 (CD5+, CD23-/faible, FMC7+, CD22+/++, CD79b++, slg ++). Dans cette série, ce profil phénotypique évocateur a été retrouvé chez 75 des 84 patients ayant un LCM confirmé par la recherche de t(11 ;14) ce qui confère une bonne sensibilité (89%). La spécificité de ce profil est par contre mauvaise (48%) car sur les 157 patients présentant ce profil, 82 ont un diagnostic de syndrome lymphoprolifératif autre que LCM.

D'un point de vue pronostique, il a été montré que l'expression du CD23 est associée à une meilleure survie sans événement et une meilleure survie globale (Kelemen, *et al* 2008).

C) Cytogénétique

La mise en évidence de la translocation t(11 ;14) est essentielle pour poser le diagnostic de LCM. La cytogénétique conventionnelle (réalisation du caryotype des cellules tumorales) est décevante avec une sensibilité seulement d'environ 70% (Leroux, *et al* 1991,

Vandenberghe, *et al* 1992). Ceci est en partie lié au faible index mitotique des cellules tumorales. Les techniques de biologie moléculaire (Polymerase Chain Reaction) ont également une sensibilité faible, de 50 à 60% (Rimokh, *et al* 1994). La technique actuelle de référence pour le diagnostic cytogénétique du LCM est l'hybridation fluorescente in situ (FISH). Il s'agit d'une technique simple, rapide, nécessitant du matériel frais ou congelé, et d'une sensibilité excellente de quasi 100% (Avet-Loiseau, *et al* 1998, Li, *et al* 1999).

La cytogénétique conventionnelle retrouve des anomalies cytogénétiques surajoutées à la t(11 ;14) dans près de 80% des cas (Johansson, *et al* 1995). Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont : délétions du chromosome 13 (70%), 9 (40%), 11 (30%) et gains du chromosome 3 (50%), 8 (30%) et 18 (20%), avec caryotype complexe (≥ 3 anomalies) dans près de 70% des cas (Bentz, *et al* 2000, Monni, *et al* 1998). Des anomalies de p53 sont rapportées dans 15 à 20% des cas. On note une fréquence plus importante d'anomalies du chromosome 17 et de p53 (environ 50% des cas) dans les formes leucémiques de LCM (Schlette, *et al* 2001).

Les techniques de profil d'expression génique ont été appliquées à l'étude du LCM. Il a été mis en évidence un profil d'expression spécifique distinguant le LCM des autres hémopathies lymphoïdes. Les principales pertes d'expression sont des régions chromosomiques siège de gènes suppresseurs de tumeurs : 17p13 (TP53), 11q22-q23 (ATM), 9p21-p22 (CDKN2A). Les principaux gains d'expressions sont des régions chromosomiques siège d'oncogènes : 8q21 (MYC), 9q22 (SYC), 18q11-q23 (BCL2) (Jares, *et al* 2007, Rinaldi, *et al* 2006, Rubio-Moscardo, *et al* 2005).

IV- Présentation clinique

Les patients présentant un lymphome à cellules du manteau ont le plus souvent un état général conservé : Performans Status ECOG (PS) ≤ 1 dans 80% des cas. Les symptômes B (sueurs nocturnes, fièvre, perte de poids significative) sont rares (environ 15%).

La maladie est le plus souvent étendue au diagnostic : atteinte ganglionnaire diffuse dans près de 60% des cas, stade Ann Arbor III/IV dans près de 90% des cas, atteinte ostéo-médullaire dans près de 80% des cas (Bosch, *et al* 1998, Samaha, *et al* 1998, Velders, *et al* 1996). Une splénomégalie est retrouvée chez un patient sur deux environ, une hépatomégalie chez un patient sur six. Des cas de rupture splénique ont été rapportés (Mason and Juneja 2003), préférentiellement lors de forme blastoïde de LCM.

L'une des particularités cliniques du LCM est l'atteinte digestive préférentielle. La présence de symptômes digestifs (diarrhée, douleur abdominale, hémorragie digestive) est retrouvée chez environ un quart des patients. Cependant, la recherche systématique par endoscopie avec biopsies permet de documenter l'atteinte digestive du LCM dans près de 90% des cas (Romaguera, *et al* 2003).

L'atteinte du système nerveux central est rare au diagnostic mais peut survenir au cours de l'évolution de la maladie dans environ 10% des cas (4 à 26% selon les séries publiées) (Ferrer, *et al* 2008, Gill, *et al* 2009, Montserrat, *et al* 1996, Oinonen, *et al* 1999). Les facteurs de risque d'atteinte du système nerveux central retrouvés sont : la forme blastoïde, un index de prolifération élevé (Ki-67>50%), un taux de LDH élevé, un score IPI élevé et une atteinte extra nodale > 2 sites (Ferrer, *et al* 2008).

Sur le plan biologique, l'hémogramme retrouve anémie (<12 g/dL) et thrombopénie (<100 000/mm³) dans respectivement 35 et 10% des cas (Samaha, *et al* 1998). Une lymphocytose > 4000/mm³ est retrouvée chez près d'un malade sur cinq. Les formes leucémiques de LCM sont corrélées à une plus grande fréquence de splénomégalie et de forme blastoïde (Matutes, *et al* 2004). Le taux de LDH est supérieur à la normale dans 40% des cas. La β 2microglobuline est élevée dans près de 50% des cas.

V- Aspects pronostiques

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits dans le LCM. Les principaux facteurs pronostiques défavorables publiés sont les suivants (Andersen, *et al* 2002, Argatoff, *et al* 1997, Bosch, *et al* 1998, Decaudin, *et al* 1997, Oinonen, *et al* 1998, Raty, *et al* 2002, Samaha, *et al* 1998, Velders, *et al* 1996, Zucca, *et al* 1995):

- *Cliniques* : âge (supérieur à 60-65 ans), PS \geq 2, présence de symptômes B, présence d'une splénomégalie, stade Ann Arbor élevé (III-IV), nombre de sites extra-ganglionnaires élevé.
- *Biologiques* : anémie, β 2microglobuline élevée, taux de LDH supérieur à la normale, hyperleucocytose (> 10 000 à 20 000/mm³ selon les séries publiées), index de prolifération élevé (reflété par l'index mitotique en histologie, le taux de positivité du Ki-67 (Determann, *et al* 2008) en immunohistochimie ou l'expression de la topoisomérase II α (Schrader, *et al* 2004)), forme blastoïde (Bernard, *et al*

2001). Nous avons cité ci-dessus le pronostic favorable des LCM CD23+ (Kelemen, *et al* 2008).

- *Cytogénétiques* : anomalies de p53 (Greiner, *et al* 1996, Hernandez, *et al* 1996), délétion 9q21-q22 (Rubio-Moscardo, *et al* 2005), profil d'expression de gène de prolifération (Rosenwald, *et al* 2003), modèle pronostic basé sur l'expression de cinq gènes (RAN, MYC, TNFRSF10B, POLE2, SLC29A2) (Hartmann, *et al* 2008). Des anomalies de nombre de copies de certains gènes (gain de CDK2/MDM2, perte de CDKN2A/TP53), analysées par technique de PCR quantitative, sont associées à un mauvais pronostic (Jardin, *et al* 2009).
- *Liés à la réponse au traitement* : la qualité de la rémission complète semble jouer un rôle pronostic majeur. Il a été montré que l'obtention d'une maladie résiduelle moléculaire négative (recherche de réarrangement IgH par PCR) était prédictif d'une survie sans maladie plus longue après traitement intensif (Pott, *et al* 2006).

En 2005, Tiemann *et al* ont publié une étude rétrospective importante portant sur 304 patients atteints de LCM (Tiemann, *et al* 2005). En analyse multivariée, les facteurs influençant négativement la survie globale sont : le Ki-67 (<10 vs 10-40 vs >40%), l'index mitotique (<25 vs 25-50 vs >50) et l'âge (>60).

Le tableau 3 résume les principaux facteurs pronostiques retrouvés dans le LCM.

Des scores pronostiques ont été appliqués au LCM afin de séparer les patients selon leur niveau de risque. L'IPI (International Prognostic Index) publié en 1993 est un score pronostique validé pour les lymphomes B diffus à grandes cellules et dépend des variables suivantes : âge, stade Ann Arbor, taux de LDH, PS, nombre de sites extra-ganglionnaires (INHLPFP 1993). Le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) publié en 2004 est un score pronostique validé pour le lymphome folliculaire et dépend des variables suivantes : âge, stade Ann Arbor, taux d'hémoglobine, taux de LDH, nombre de sites extra-ganglionnaires (Solal-Celigny, *et al* 2004). L'IPI et le FLIPI ont été appliqués au LCM et permettent également de séparer les malades en différents niveaux de risque (Moller, *et al* 2006).

Tableau 3: Principales séries ayant évalué les facteurs pronostiques du LCM

Ref. / F.P.	1	2	3	4	5	6	7
Effectif	n=121	n=80	n=59	n=94	n=105	n=304	n=465
Age	(>70) SG			(>60) SSP,SG	(>65) SSP,SG	(>60) SG	SG
PS	(≥2) SG	(>1) SG	(>1) SG	(≥1) SSP,SG	(≥2) SSP,SG	(≥2) SG	SG
Symptômes B	SSP	NE	SG	SSP,SG		SG	SG
Stade III-IV	SG			SSP,SG	SSP,SG	SG	
Atteinte splénique	SG	NE	SG		SSP,SG	NE	SG
Nb de sites E-G	(≥2) SG					(≥1) SG	
Atteinte ostéo-médullaire	NE	NE		SSP,SG		SG	
Anémie	(<12) SG	NE		(<12,5) SSP,SG	(<8) SSP,SG	NE	SG
Atteinte sanguine	SSP, SG	NE		SSP,SG		NE	SG
Hyperleucocytose	NE	NE	(>10G/L) SG	(>10G/L) SSP,SG	(>20G/L) SSP,SG	NE	SG
LDH	SG		SG	SSP,SG	SSP,SG	SG	SG
Prolifération - Index Mitotique - Ki67		SG	SG	NE	- SSP,SG	SG SG	- SG
Forme blastoïde	NE	SG	SG	NE	NE		NE
IPI	SG		SG	SSP,SG	SSP,SG		OS

1 : (Samaha, *et al* 1998), 2 : (Argatoff, *et al* 1997), 3 : (Bosch, *et al* 1998), 4 : (Oinonen, *et al* 1998), 5 : (Andersen, *et al* 2002), 6 : (Tiemann, *et al* 2005) ; 7 : (Hoster, *et al* 2008)

Ref, référence ; F.P, facteur pronostique ; PS, performans status ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; E-G, extra ganglionnaire ; IPI, index pronostique international. NE, non évalué. Les cases grisées indiquent les facteurs pronostiques ressortant en analyse univariée, en gras les paramètres ressortant en analyse multivariée.

En 2008, Hoster et al ont publié un score pronostique appelé MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) déterminé sur une population de 455 patients atteints de LCM de stades avancés et traités selon différents protocoles thérapeutiques (CHOP, MCP, CHOP – Rituximab, intensification thérapeutique pour les plus jeunes). Les paramètres du score MIPI sont l'âge, le PS, le taux de LDH et la leucocytose. Ce score permet de séparer les patients en niveau de risque bas, intermédiaire et élevé avec des survies médianes respectivement : non atteinte, de 51 mois et 21 mois (Hoster, *et al* 2008). Ce score, combiné à la variable de prolifération Ki-67, semble plus puissant que l'IPI et le FLIPI pour cliver les patients selon leur niveau de risque. Cependant, une étude récemment publiée ne retrouve pas cet impact pronostic du MIPI (Shah, *et al* 2008).

VI- Prise en charge thérapeutique

A) Stratégie d'abstention – surveillance

Etant donnée l'histoire naturelle et le pronostic du LCM, la plupart des patients requiert un traitement au diagnostic. Cependant, certaines formes plus indolentes de LCM (formes médullo-sanguines, statut IgV_H muté) peuvent justifier une attitude d'abstention-surveillance (Orchard, *et al* 2003). Martin et al ont rapporté une étude rétrospective ayant évalué cette attitude chez des patients atteints de LCM de novo, a- ou pauci-symptomatiques (Martin, *et al* 2009). Trente et un patients ont ainsi été surveillés avec un délai médian avant traitement de 12 mois (4-128). Cependant, le groupe contrôle recevant un traitement non différé était défini par un traitement reçu avant trois mois. En comparaison avec ce groupe contrôle, on note une meilleure survie globale des patients ayant eu un traitement différé. Les deux populations différaient essentiellement par le Performans Status au diagnostic et l'âge. Avec les limites inhérentes à la méthodologie, cette étude tend à soutenir l'attitude d'abstention-surveillance pour certains patients asymptomatiques.

B) Immuno-chimiothérapie

1) Le Rituximab

En monothérapie dans le LCM, le rituximab (R) permet des taux de réponses de l'ordre de 25 à 30% dont 3% de réponse complète (RC) (Ghielmini, *et al* 2005). Le rituximab est surtout utilisé en association avec la chimiothérapie conventionnelle où, comme pour l'ensemble des lymphomes non Hodgkiniens CD20+, il permet d'améliorer les taux de réponse dans le LCM.

2) Chimiothérapie standard comprenant de la doxorubicine

L'association R- Cyclophosphamide – Doxorubicine - Vincristine - Prednisone (R-CHOP) permet des taux de réponses importants (96% de réponse dont 48% de RC) (Howard, *et al* 2002). Une étude prospective randomisée chez des patients atteints de LCM de novo a comparé l'association R-CHOP au CHOP. La supériorité du R-CHOP est démontrée avec des taux de réponses de 75% (dont 7% de RC) pour le bras CHOP et 94% (dont 34% de RC) pour le bras R-CHOP ($p = 0.0054$, $p = 0.00024$). Cette supériorité en terme de réponse s'accompagne d'une survie sans progression plus longue (21 vs 14 mois, $p = 0.0131$) (Lenz, *et al* 2005). Cependant, malgré des taux de réponses satisfaisants après immuno-chimiothérapie par R-CHOP, la majorité des patients rechute dans les deux ans.

3) Chimiothérapie à base de purines

Les traitements à base de fludarabine (F) ont été testés dans le LCM. La fludarabine seule permet des taux de réponses de l'ordre de 30 à 40% (Decaudin, *et al* 1998, Foran, *et al* 1999). En association avec le cyclophosphamide (FC), ces taux de réponses sont de l'ordre de 60% (Cohen, *et al* 2001). Forstpointner et al ont rapporté en 2004 une étude prospective randomisée comparant l'association FC-Mitoxantrone (FCM) à l'association R-FCM pour le traitement de patients atteints de LCM en rechute. Le bras R-FCM est significativement supérieur avec un taux de réponse de 79% dont 33% de RC (Forstpointner, *et al* 2004).

Un autre dérivé des purines, la 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA), a été testé dans le LCM avec des taux de réponse prometteurs de 80% dont 40% de RC en monothérapie. En

association avec le Rituximab, les taux de réponses sont comparables mais avec une durée de réponse significativement plus longue (Inwards, *et al* 2008). En association avec la mitoxantrone, le taux de réponse est de 100% dont 44% de RC, malgré une toxicité hématologique importante (Rummel, *et al* 2002).

Cependant, après immuno-chimiothérapie à base de dérivés des purines, la grande majorité des patients rechute dans les deux ans.

4) Autres chimiothérapies

D'autres protocoles de chimiothérapie ont été utilisés dans le LCM. En 2007, Rodriguez *et al* ont publié les résultats de l'association R-GEMOX (Gemzar, Oxaliplatine, Rituximab) chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire avec un taux de réponse global à 85% (dont 64% de RC) (Rodriguez, *et al* 2007). Il faut noter également les bons résultats de la bendamustine dans le LCM. En association avec le rituximab, des taux de réponse globale de l'ordre de 90% (dont 40% de RC) ont été publiés (Robinson, *et al* 2008). L'association Bendamustine – Mitoxantrone – Rituximab obtient des taux de réponse comparables chez des patients avancés (Weide, *et al* 2007).

5) Immuno-chimiothérapies intensives

Afin d'optimiser le taux de réponse mais surtout la survie sans progression, des chimiothérapies plus intensives ont été testées.

L'association R- Cyclophosphamide – Vincristine – Doxorubicine – Dexaméthasone (R-HyperCVAD) en alternance avec R + forte dose de Methotrexate et Cytarabine (RMA) permet un taux de réponse de 97% dont 87% de RC. A trois ans, les taux de survie sans progression et de survie globale sont de respectivement 64 et 82%. La toxicité du traitement est néanmoins importante avec un taux de mortalité lié au traitement (TRM) de 8% (Romaguera, *et al* 2005).

La cytarabine à forte dose en association avec Cisplatine – Dexaméthasone et Rituximab (R-DHAP) est devenu l'un des traitements d'induction majeurs du LCM, permettant des taux de réponse de l'ordre 90%, avec une toxicité acceptable, surtout hématologique et rénale (de Guibert, *et al* 2006).

La combinaison (R-)CHOP – (R-)DHAP en traitement d'induction avant intensification thérapeutique chez les patients les plus jeunes permet des taux de réponse excellents (près de 90% de réponse dont 60% des patients en RC) (Delarue, *et al* 2008, Lefrere, *et al* 2004). Une étude prospective testant un traitement d'induction par R-maxi CHOP en alternance avec R-forte dose de Cytarabine chez des patients jeunes atteints de LCM de novo retrouve un taux de réponse globale de 96% dont 54% de RC (Geisler, *et al* 2008).

C) Intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques

Malgré des taux de réponses très satisfaisants après immuno-chimiothérapie, la rechute est quasiment constante dans les deux ans suivant la fin du traitement. L'intensification thérapeutique avec support d'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) a été évaluée dans le LCM afin d'optimiser la qualité de la réponse et donc d'améliorer la durée de survie sans maladie. Les résultats des principales séries publiées sont résumés dans le tableau 4. Les chimiothérapies d'induction et les conditionnements sont variables, rendant difficile la comparaison de ces séries. En particulier, la place de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement de l'ACSP reste à préciser. Les séries les plus récentes rapportent des taux de survie sans progression et de survie globale à 5 ans d'environ 70% et 75% respectivement. Les résultats très favorables de cette stratégie thérapeutique ont fait de l'autogreffe de CSP le traitement de référence des sujets jeunes (<65 ans).

D) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Malgré une prise en charge intensive, le taux de rechute reste important dans le LCM. L'approche allogénique permet d'améliorer les résultats de survie sans maladie dans un grand nombre d'hémopathies malignes. Peu d'études sur l'intérêt de l'allogreffe de cellule souches hématopoïétiques (CSH) ont été publiées à ce jour. L'existence d'un effet « graft versus lymphoma » a été montré (Khouri, *et al* 1999, Kroger, *et al* 2000, Sohn, *et al* 2000). Les données des principales séries publiées sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 4: Principales séries publiées sur l'autogreffe de CSP dans le LCM

Réf.	n	Traitement d'induction	Patients en 1ere réponse	Conditionnement	RC	Traitement de maintenance	SSE/SSP	SG
(Ketterer, <i>et al</i> 1997)	16	Variés	37%	Avec ICT: 12 Sans ICT: 4	44%	-	24% à 3 ans	24% à 3 ans
(Freedman, <i>et al</i> 1998)	28	Variés	29%	ICT- Cy	-	-	31% à 4 ans	62% à 4 ans
(Milpied, <i>et al</i> 1998)	18	?	56%	Avec ICT: 13 BEAM: 5	-	-	48% à 4 ans	80% à 4 ans
(Vose, <i>et al</i> 2000)	40	?	20%	Variés	-	-	36% à 2 ans	65% à 2 ans
(Decaudin, <i>et al</i> 2000)	24	Variés	37%	Avec ICT: 17 BEAM/BEAC: 7	79%	-	55% à 3 ans	68% à 3 ans
(Mangel, <i>et al</i> 2002)	12	CHOP + R	100%	Cy-Eto-Car	46%	R x4 à M2 M6	100% (SM 239 jours)	100% (SM 239 jours)
(Khouri, <i>et al</i> 2003b)	33	HyperCVAD	100%	ICT - Cy	-	-	43% à 5 ans	77% à 5 ans
(Gianni, <i>et al</i> 2003)	28	A ou P	100%	R-Cy-AraC-Mel-Mitox	96%	-	80% à 4 ans	90% à 4 ans
(Lefrere, <i>et al</i> 2004)	28	CHOP+-DHAP	93%	ICT- Cy	-	-	Médiane 51 mois	Médiane 81 mois
(Dreyling, <i>et al</i> 2005)	62	CHOP, R-CHOP	100%	ICT - Cy	-	-	Médiane 39 mois	83% à 3 ans
(Vigouroux, <i>et al</i> 2005)	30	CHOP+-DHAP	100%	ICT: 25 BEAM: 5	-	-	49% à 4 ans	81% à 4 ans
(de Guibert, <i>et al</i> 2006)	17	R DHAP	100%	ICT : 6 BEAM: 4	90%	-	75% à 3 ans	76% à 3 ans
(Evens, <i>et al</i> 2008)	13	CTAP/VMAC	69%	Bu - Cy	76%	-	54% à 5 ans	75% à 5 ans
(Murali, <i>et al</i> 2008)	21	HyperCVAD +-R	100%	ICT : 2 Bu-Cy : 19	81%	-	73% à 5 ans	76% à 5 ans
(Geisler, <i>et al</i> 2008)	160	R/MaxiCHOP/HDaraC	96%	BEAM/BEAC	54%	-	56% à 6 ans	70% à 6 ans
(Delarue, <i>et al</i> 2008)	60	R-CHOP/R-DHAP	100%	TAM	96%	-	Médiane à 83 mois	Médiane non atteinte

Ref, reference; n, nombre de patients; RC, rémission complète ; SSE, survie sans évènement; SSP, survie sans progression; SG, survie globale ; ICT, irradiation corporelle totale ; Cy, endoxan ; BEAM, Bcnu-Etoposide-Aracytine-Melphalan ; A, doxorubicine ; CTAP, endoxan-tenisposide-doxorubicine-prednisone ; VMAC, vincristine-methotrexate-aracytine ; TAM ; irradiation corporelle totale-aracytine-melphalan

Tableau 5: Principales séries publiées sur l'allogreffe de CSH dans le LCM

Réf.	n	Age (méd)	Nb Ttt (méd)	Type de donneur	Cond.	Prophylaxie de la GVH	aGVH (≥ 2)	cGVH	TRM	SSE/ SSP	SG
(Khoury, <i>et al</i> 1999)	16	52	2	A	M.A.	MTX/Tacro	19		37%	55% à 3 ans	55% à 3 ans
(Khoury, <i>et al</i> 2003a)	18	56	3	A : 14 NA : 4	RIC	MTX/Tacro	17	36	5%	82% à 3 ans	85% à 3 ans
(Maris, <i>et al</i> 2004)	33	55	4	A : 16 NA : 17	RIC	CsA + MMF	57	64	24%	60% à 2 ans	65% à 2 ans
(Ganti, <i>et al</i> 2005)	17	47	1	A	MAC	nd	nd	nd	18%	44% à 5 ans	49% à 5 ans
(Le Gouill, <i>et al</i> 2008)	60	56	2	A : 25 NA : 35	RIC	nd	nd	nd	27%	68,5% à 3 ans si RC 45% à 3 ans si RP	59% à 3 ans si RC 36% à 3 ans si RP

Ref, reference; n, nombre de patients; méd, médian ; Cond, conditionnement ; A, apparenté ; NA, non apparenté, M.A., myéloablatif, RIC, conditionnement atténué ; aGVH, GVH aiguë ; cGVH, GVH chronique ; TRM, mortalité liée à la greffe ; SSE, survie sans événement; SSP, survie sans progression; SG, survie globale ; nd, non disponible.

Les résultats en terme de survie sans maladie sont très encourageants chez des patients à un stade avancé et/ou réfractaire de la maladie. Cependant, la toxicité reste importante, y compris avec les conditionnements atténués.

Pour les patients éligibles à une allogreffe de CSH n'ayant pas de donneur HLA identique, l'utilisation de cellules souches placentaires est apparue ces dernières années comme une alternative. Bien que portant sur peu de malades et avec un suivi médian court, une étude récemment publiée montre des résultats encourageants de cette approche pour les patients atteints de LCM (Rodrigues, *et al* 2009).

E) Radio-immunothérapie

Les techniques de radio-immunothérapie (RIT) permettent de délivrer une dose curative de radiations ionisantes au niveau des tissus tumoraux en épargnant les tissus non-cibles. Peu d'études évaluant l'intérêt de la RIT dans le LCM ont été publiées. Gopal et al ont rapporté l'expérience de la RIT seule à forte dose ($[^{131}\text{I}]$ Tositumomab, anti CD20) suivie d'ACSP chez des patients ≥ 60 ans atteints de lymphomes B réfractaires ou en rechute, dont 8 MCL. Le taux de réponse était de 67% pour l'ensemble des patients. L'estimation de la survie globale et de la survie sans progression à 3 ans pour les patients atteints de LCM étaient respectivement de 70% et 45% (Gopal, *et al* 2007). La RIT a également été associée au conditionnement par chimiothérapie avant ACSP ($[^{90}\text{Y}]$ Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) – BEAM), chez des patients atteints de lymphomes B après chimiothérapie d'induction (Krishnan, *et al* 2008). Cette étude comptait 13 patients atteints de LCM, dont 6 en RC après chimiothérapie d'induction. L'estimation de la survie globale et de la survie sans progression à 2 ans étaient respectivement de 84,6% et 68,4%. Smith et al ont rapporté en 2007 la faisabilité d'un traitement par RIT (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan) après 4 cycles de R-CHOP chez des patients atteints de LCM de novo. Avec une toxicité essentiellement hématologique, le taux de réponse globale (RC/RCi + RP) est de 74% avec une médiane de survie sans rechute à 27 mois (Smith, *et al* 2007).

F) Traitement d'entretien et préemptif

L'importance du taux de rechute, malgré obtention d'une rémission complète, plaide pour l'intérêt d'un traitement d'entretien. Par analogie avec le lymphome folliculaire, le rituximab est apparu comme un candidat de choix pour le traitement de maintenance après obtention d'une réponse après traitement d'induction. Il a été rapporté en 2006 une étude prospective randomisée évaluant un traitement d'entretien par rituximab chez des patients atteints de LCM en rechute, en réponse après immuno-chimiothérapie (R-FCM). Les patients traités dans le bras entretien ont une augmentation significative de la survie sans rechute (Forstpointner, *et al* 2006). L'entretien par rituximab a également été testée en première ligne post autogreffe (conditionnement par melphalan 200 mg/m²) avec une survie globale et une survie sans progression de respectivement 67 et 57% après un suivi médian de 54 mois (Lim, *et al* 2008). Une étude prospective, multicentrique randomisée est actuellement en cours (protocole LYMA) et évalue l'efficacité d'un traitement d'entretien par rituximab chez des patients en réponse après traitement d'induction par R-DHAC(P), suivi d'ACSP.

La surveillance de la maladie résiduelle moléculaire (détection par PCR du réarrangement Bcl-1/IgH) chez les patients en réponse complète après traitement permet de dépister la rechute moléculaire, précédant le plus souvent la rechute clinique. Le traitement préemptif est le traitement de cette rechute infra-clinique, dont le but est de réobtenir la réponse complète moléculaire, prolongeant ainsi la survie des patients. Chez des patients avec réapparition d'une maladie résiduelle positive (sans rechute clinique) après traitement intensif, un traitement préemptif par rituximab a permis la ré-obtention de la rémission complète moléculaire (Ladetto, *et al* 2006). Ces données ont été confirmées par le groupe nordique dans le cadre d'une étude prospective portant sur 166 patients atteints de LCM de novo, autogreffés en première ligne après chimiothérapie d'induction (alternance R-CHOP/R-Arac) (Andersen, *et al* 2009). Un traitement préemptif chez les patients ayant une rechute moléculaire a permis la réobtention de la réponse complète moléculaire dans 92% des cas et la survie sans nouvelle rechute moléculaire et clinique étaient respectivement de 1,5 et 3,7 ans.

G) Nouvelles approches

1) Bortezomib

Le bortezomib (Velcade®) est le premier agent thérapeutique inhibiteur du système ubiquitine-protéasome. Le bortezomib a permis de considérable progrès dans la prise en charge du myélome multiple. L'activité du bortezomib dans le LCM a été rapportée dès 2002 (Orlowski, *et al* 2002). En 2006, Fisher et al ont rapporté les résultats d'une étude prospective ayant évalué l'efficacité et la tolérance du bortezomib en monothérapie chez 155 patients atteints de LCM réfractaires ou en rechute (Fisher, *et al* 2006). Le taux de réponse est de 33% dont 8% de RC avec une toxicité principalement de type asthénie, neuropathie périphérique et thrombopénie (grade III/IV respectivement de 12, 13 et 11%). Après un suivi médian de plus de deux ans, la médiane de survie sans progression est d'environ un an avec une durée médiane de réponse de 9 mois (Goy, *et al* 2009). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études prospectives (Belch, *et al* 2007, O'Connor, *et al* 2009). Le bortezomib a également été testé en association : avec la fludarabine et le rituximab (Barr, *et al* 2009) ou avec l'aracytine haute dose, la dexaméthasone et le rituximab (Weigert, *et al* 2009) chez des patients atteints de LCM réfractaires ou en rechute, avec des résultats encourageants.

2) Lenalidomide

Le lenalidomide (Revlimid®) est un analogue du thalidomide dont les mécanismes d'action reposent sur des propriétés immuno-modulatrices, antiprolifératives et anti-angiogéniques. Une seule étude prospective a été publiée à ce jour relatant l'efficacité du lenalidomide en monothérapie chez 15 patients atteints de LCM réfractaires ou en rechute (Habermann, *et al* 2009, Wiernik, *et al* 2008). Le taux de réponse globale est de 53% dont 20% de RC, avec une durée médiane de réponse de 13 mois. La principale toxicité retrouvée est hématologique.

3) Thérapies ciblées

La meilleure connaissance de l'oncogénèse du LCM a permis de déterminer des cibles potentielles pour des thérapeutiques ciblées. Les principales drogues faisant l'objet d'études de phase ½ sont résumées dans le tableau suivant (O'Connor 2007) :

Tableau 6: Thérapies ciblées en cours d'évaluation dans le LCM

Mécanisme	Molécules
Inhibition de la famille des protéines anti-apoptotiques Bcl-2	ABT 737/263 AT 101 GX015 - Oblimersen
Down régulation de la cyclin D1 (ou autres isoformes)	Antisens anti cyclin D1 Inhibiteurs HDAC
Inhibition des protéines kinases cycle dépendantes (CDK)	PD-0332991 CINK4 Seliciclib Flavopiridol
Inhibiteurs de la voie de signalisation médiée par les récepteurs de tyrosine kinase	Inhibiteurs de mTOR inhibiteurs d'AKT

Le temsirolimus (inhibiteur de mTOR) a fait l'objet d'une étude prospective de phase 3 chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire (après 2 à 7 lignes de traitement) (Hess, *et al* 2009). Le temsirolimus était comparé à un traitement laissé au choix de

l'investigateur. Malgré une toxicité principalement hématologique, le temsirolimus a montré sa supériorité en terme de taux de réponse et de survie globale.

**INTERET DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE
POSITONS DANS LA PRISE EN CHARGE DES
LYMPHOMES MALINS**

I- Principes de la tomographie par émission de positons au 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-TEP)

A) Aspects théoriques

Développée au début des années 1970 (Phelps, *et al* 1975), la tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale fonctionnelle basée sur la mesure de la distribution tridimensionnelle d'un radiopharmaceutique émetteur de positons. Ce radiopharmaceutique émetteur de positons (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F ...) est incorporé à un vecteur biologique dont il ne modifie pas les propriétés biologiques. En oncologie, le traceur radioactif utilisé est le déoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}F FDG), qui entre en compétition avec le glucose et s'accumule dans les cellules cancéreuses, permettant leur visualisation. Les émetteurs de positons possèdent un excès de charge positive dans leur noyau. Ils se désintègrent vers un état stable par transformation d'un proton en neutron. Cette désintégration conduit à l'émission d'un positon (désintégration β^+). Le positon va interagir avec un électron en une réaction d'annihilation : transformation de leur masse en deux photons gamma de 511 keV émis dans des directions opposées. Le principe de base de la TEP consiste à détecter les deux photons pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. Les images sont obtenues par reconstruction tomographique (2D ou 3D) sur des stations informatiques puissantes équipées d'une application logicielle permettant l'analyse et la quantification des images. La topographie des signaux perçus est mieux précisée grâce aux systèmes hybrides TEP/tomodensitométrie qui permettent de coupler les données métaboliques aux données anatomiques. En plus de l'aspect topographique, l'intégration des données permet une analyse quantitative du signal. La concentration du traceur radioactif au niveau de la lésion est exprimée en « Standardized Uptake Value » (SUV), basée sur le rapport entre la fixation du traceur et la dilution du traceur dans le volume du patient (de Dreuille, *et al* 2002).

B) Aspects pratiques

Afin de limiter la compétition de fixation entre le ^{18}F FDG et son analogue le glucose, le patient doit être à jeun depuis plusieurs heures. La glycémie doit se situer entre 4 et 7 mmol/L. L'activité du traceur à injecter varie de 150 à 550 MBq en fonction des systèmes

utilisés. L'injection doit se réaliser dans une pièce calme. Une prémédication par benzodiazépine à visée myorelaxante est souvent utilisée pour diminuer la fixation musculaire. L'examen TEP est réalisé 60 minutes après l'injection du traceur. La durée des acquisitions est d'environ 20 minutes avec les systèmes TEP/TDM. L'injection du traceur radioactif entraîne une exposition pour le patient de l'ordre de 8 mSv. En terme de radioprotection, l'exposition du personnel est soumise à une surveillance et à un contrôle strict (note OPRI N° 3520-2000). Le prix d'un examen par FDG-TEP est estimé à environ 1000 euros.

C) Application de la TEP en oncologie et onco-hématologie

Le rationnel de l'utilisation du ^{18}F FDG est basé sur le fonctionnement exagéré de la glycolyse au sein de la cellule tumorale. Le ^{18}F FDG entre en compétition avec le glucose vis-à-vis des transporteurs transmembranaires et pénètre dans la cellule tumorale. Il est ensuite phosphorylé en ^{18}F FDG-6-phosphate par l'hexokinase et ne peut subir de dégradation ultérieure. Il s'accumule alors dans la cellule tumorale. Les premières indications validées de la FDG-TEP en oncologie ont été le bilan des nodules pulmonaires solitaires et le bilan d'extension des cancers pulmonaires non à petites cellules.

Actuellement les Standards, Options et Recommandations (SOR) concernant l'utilisation de la FDG-TEP sont les suivantes (Bourguet, *et al* 2003) :

Tableau 7: Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (FDG-TEP) en cancérologie

	Organe	Standards
Cancer bronchopulmonaires et pleuraux	Poumon	Diagnostic de malignité d'une lésion pulmonaire isolée de plus de 1 cm sans critère définitif de bénignité en imagerie (niveau de preuve A).
		Détermination de l'extension locorégionale et à distance, notamment surrénalienne (niveau de preuve A)
Cancers digestifs	oesophage	Évaluation préthérapeutique du statut ganglionnaire et métastatique en complément du scanner et de l'échoendoscopie (niveau de preuve B2)
	Colo-rectal	Diagnostic de récurrence en cas d'élévation confirmée de l'ACE (niveau de preuve B2) Bilan préopératoire des récurrences locales et métastatiques (niveau de preuve B2)
	Pancréas	Diagnostic différentiel et bilan d'extension du cancer du pancréas si la glycémie est normale (niveau de preuve B2)
	Foie	Diagnostic différentiel des métastases hépatiques, cholangiocarcinomes et tumeurs bénignes, dans le cas d'une localisation hépatique isolée (niveau de preuve B2)
	Tumeur neuro-endocrine	Diagnostic et bilan d'extension uniquement si la scintigraphie au pentétréotide est normale (accord d'experts)
Cancer des voies aérodigestives supérieures	ORL	Bilan d'extension des cancers VADS non traités (niveau de preuve B2)
		Diagnostic des récurrences (niveau de preuve B2)
Onco-hématologie	Lymphomes	Bilan de l'extension initiale en complément de l'imagerie conventionnelle de MH, LMNH agressifs et lymphomes folliculaires (niveau de preuve B2)
		Diagnostic de la maladie résiduelle des MH et LMNH agressifs (niveau de preuve B2)
		Évaluation précoce de la réponse thérapeutique (niveau de preuve B2)
Cancer de la thyroïde	différenciés	Suspicion de maladie résiduelle ou de rechute lorsque les données de l'imagerie conventionnelle (incluant l'iode radioactif) sont insuffisantes (niveau de preuve B2)

La première publication décrivant l'utilisation de la FDG-TEP pour l'imagerie des lymphomes date de 1987 (Paul 1987). Aujourd'hui, l'imagerie par FDG-TEP est validée pour le bilan d'extension et l'évaluation de la réponse au traitement pour les lymphomes agressifs et la maladie de Hodgkin (Juweid, *et al* 2007).

I- Intérêt de la FDG-TEP pour le bilan d'extension

Lors du diagnostic d'une maladie de Hodgkin (MH) ou d'un lymphome malin non-Hodgkinien (LNH), un bilan d'extension est réalisé afin de déterminer le stade de la maladie selon la classification d'Ann Arbor (avec modification de Cotswold) (Lister, *et al* 1989). La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) est l'examen d'imagerie de référence pour le bilan d'extension initial des lymphomes malins. Cet examen a cependant des limites : difficulté de repérer une adénopathie pathologique si de taille normale, mauvaise sensibilité pour les envahissements viscéraux abdominaux, spléniques et médullaires (Vinnicombe and Reznek 2003). Une étude a spécifiquement évalué les performances diagnostiques de la FDG-TEP pour le staging initial de la MH avec une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 100% (Stumpe, *et al* 1998). Pour les LNH, les performances diagnostiques sont très variables en fonction de l'histologie. La sensibilité est proche de 100% pour les lymphomes B diffus à grandes cellules ou les lymphomes folliculaires. La sensibilité de la FDG-TEP est beaucoup moins importante pour certains lymphomes de bas-grade comme les lymphomes de la zone marginale (environ 67%) (Elstrom, *et al* 2003). En comparaison avec la TDM, la FDG-TEP permet une meilleure détection des sites extra-ganglionnaires (Moog, *et al* 1998a), dont l'envahissement médullaire (Moog, *et al* 1998b). Ainsi, la réalisation d'une FDG-TEP au diagnostic permet de modifier le stade des lymphomes malins dans environ 20% des cas et à donc une implication thérapeutique importante (Jerusalem, *et al* 2001, Schoder, *et al* 2001).

L'autre apport de la FDG-TEP lors du bilan d'extension d'un lymphome malin est la notion d'intensité de fixation des lésions, exprimées en SUV. Il a été montré que l'avidité pour le ¹⁸FDG était différente pour les lymphomes de bas grade et les lymphomes agressifs. Ainsi, une SUV >10 permet d'exclure le diagnostic de lymphome de bas grade avec une spécificité de 81% (Schoder, *et al* 2005). Chez des patients atteints de lymphome de bas grade présentant des signes clinico-biologiques suspects de transformation agressive, la FDG-TEP permet d'étayer cette transformation en cas de SUV élevée (probabilité de transformation proche de 100% si SUV>17) et permet de guider une éventuelle biopsie des sites suspects (Bodet-Milin, *et al* 2008).

La réalisation d'une FDG-TEP lors du bilan d'extension des lymphomes malins peut donner des informations pronostiques. En effet, les modifications de stade Ann Arbor et la détection d'un plus grand nombre d'aires ganglionnaires atteintes influencent les scores pronostiques tels l'IPi et le FLiPI. De plus, une étude a rapporté l'impact pronostique

défavorable de valeurs élevées de SUV dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (Byun, *et al* 2008).

Une revue récente de la littérature confirme l'apport de la FDG-TEP pour le staging initial des lymphomes malins mais souligne l'apport peut-être plus important de la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse après traitement (Kwee, *et al* 2008).

II- Intérêt de la FDG-TEP pour l'évaluation de la réponse

En 1999, les critères d'évaluation de la réponse au traitement pour les lymphomes malins ont été standardisé grâce au travail d'un groupe international (International Workshop Criteria, IWC) (Cheson, *et al* 1999). Le critère principal IWC est la diminution du volume tumoral ganglionnaire après traitement, évaluée par la TDM TAP. L'évaluation des sites extra-ganglionnaires repose principalement sur la biopsie ostéo-médullaire. Les critères de réponses sont résumés dans le tableau 8.

Le critère de diminution de volume tumoral est cependant sujet à des problèmes d'interprétation. En effet, les ganglions, après traitement, peuvent être le siège d'inflammation, de fibrose ou nécrose pouvant expliquer la persistance d'une augmentation de taille sans infiltration par le lymphome (Lewis, *et al* 1982). Il faut noter également le problème fréquent de masses résiduelles visibles en TDM, principalement abdominales après traitement. Dans le cadre des lymphomes agressifs, la vérification par biopsie de ces masses résiduelles permet d'éliminer la persistance d'infiltration lymphomateuse dans la grande majorité des cas (Surbone, *et al* 1988).

A partir du début des années 2000, l'utilisation de la FDG-TEP comme outil d'évaluation de la réponse au traitement a permis de mieux discriminer les patients bons répondeurs (réponse métabolique complète) des patients insuffisamment répondeurs (réponse métabolique incomplète).

On distingue deux temps pour l'évaluation de la réponse : l'évaluation intermédiaire et l'évaluation en fin de traitement.

Tableau 8: Critères IWC d'évaluation de la réponse au traitement

<p>Réponse Complète (RC)</p>	<p>Disparition complète des signes cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie.</p> <p>Adénopathies de taille normale (<1,5 cm si > 1,5 cm avant traitement, <1 cm si > 1,5 cm avant traitement)</p> <p>Rate non palpable, régression du volume si envahie initialement</p> <p>Absence d'envahissement médullaire</p>
<p>Réponse complète incertaine (RC_i)</p>	<p>Critères de RC mais :</p> <p>Persistance d'une adénopathie > 1,5 cm mais dont le volume a diminué de plus de 75% par rapport au volume initial</p> <p>Absence de vérification du statut médullaire</p>
<p>Réponse Partielle (RP)</p>	<p>Régression \geq 50% des 6 plus grandes masses ganglionnaires</p> <p>Régression \geq 50% des nodules hépatiques ou spléniques</p> <p>Pas d'augmentation de taille de lésion ganglionnaire, hépatique ou splénique</p> <p>Absence de nouveaux sites</p>
<p>Maladie Stable (MS)</p>	<p>Réponse inférieure à la RP mais sans critères de MP</p>
<p>Maladie Progressive (MP)</p>	<p>Augmentation \geq 50% du volume ganglionnaire par rapport au nadir</p> <p>Apparition d'un nouveau site</p>
<p>Maladie en Rechute (MR)</p>	<p>Augmentation \geq 50% du volume ganglionnaire d'un site initialement atteint ou apparition d'un nouveau site.</p>

A) Evaluation en fin de traitement

La réalisation d'une FDG-TEP en fin de traitement permet la recherche de maladie résiduelle. Le statut métabolique en fin de traitement est un facteur pronostic majeur des lymphomes malins. En effet, les patients atteints de lymphomes malins non hodgkiniens en réponse métabolique incomplète en fin de traitement ont un taux de rechute plus important (Spaepen, *et al* 2001). Le poids pronostic du statut métabolique en fin de traitement a été démontré pour la maladie de Hodgkin (Kobe, *et al* 2008) et les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) (Juweid, *et al* 2005). Cependant, l'évaluation de la réponse par la FDG-

TEP semble également apporter des éléments pronostiques dans le lymphome folliculaire (Bishu, *et al* 2007). L'importance majeure prise par la FDG-TEP dans l'évaluation de la réponse des lymphomes a nécessité la modification des anciens critères d'évaluation IWC. En 2007, Cheson et al ont publié les critères de réponses (IWC-PET) intégrant la FDG-TEP (Cheson, *et al* 2007). Ces critères sont résumés dans le tableau 10 ci dessous.

Tableau 9: Critères IWC-TEP d'évaluation de la réponse au traitement

Réponse	Définition	Masses ganglionnaires	Rate, foie	Envahissement médullaire
RC	Disparition de tout signe de la maladie	(a) Si avidité pour ^{18}F FDG ou TEP pré traitement +, masse résiduelle autorisée si TEP - (b) Si avidité inconnue ou TEP - en pré traitement, régression complète des masses initiales	Non palpable Disparition des nodules	Biopsie/aspiration négative Si non contributive, immuno-histochimie négative
RP	Régression des masses mesurables Absence de nouveaux sites	Diminution $\geq 50\%$ des masses ganglionnaires, sans augmentation de taille d'une masse (a) Si avidité pour ^{18}F FDG ou TEP pré traitement +, persistance d'au moins un site + (b) Si avidité inconnue ou TEP - en pré traitement, diminution des masses en TDM	Absence d'augmentation de taille du foie ou de la rate Diminution $\geq 50\%$ des nodules	Non déterminant si positif en pré traitement
MS	Absence de critères de RC, RP ou MP	Si avidité pour ^{18}F FDG ou TEP pré traitement +, persistance de sites +, sans nouveau site Si avidité inconnue ou TEP - en pré traitement, absence de modification de taille des masses initiales		
MP ou MR	Tout nouveau site ou progression $\geq 50\%$ des sites par rapport au nadir	Apparition d'une nouvelle lésion $>1,5\text{cm}$ de grand axe. Augmentation $\geq 50\%$ d'au moins un site Augmentation $\geq 50\%$ du plus grand diamètre d'un site initial $> 1\text{cm}$ Persistance de sites + si TEP initial +	Augmentation $\geq 50\%$	Apparition ou récurrence

RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; MS, maladie stable ; MP, maladie progressive ; MR, maladie en rechute

Dans le but d'une standardisation des pratiques, les critères de réalisation et d'interprétation de la FDG-TEP en fin de traitement ont été publiés (Juweid, *et al* 2007). La

FDG-TEP doit être réalisée au moins trois semaines après la fin du traitement par immuno-chimiothérapie et au moins 6 à 8 semaines en cas de radiothérapie. Une masse résiduelle ≥ 2 cm avec concentration de ^{18}F FDG supérieure au bruit de fond médiastinal sera considérée comme maladie résiduelle. En raison d'effet de volume partiel, une masse comprise entre 1,1 et 1,9 cm avec concentration de ^{18}F FDG supérieure au tissu environnant sera également considérée comme maladie résiduelle. L'interprétation des données au sein du foie, de la rate, des poumons et de la moelle osseuse fait également l'objet de recommandations.

B) Evaluation intermédiaire

La réalisation d'une FDG-TEP après deux ou trois cycles de chimiothérapie, ou évaluation intermédiaire, permet une prédiction précoce de la réponse au traitement. Cette évaluation intermédiaire a également un impact pronostic majeur. L'avantage est de repérer plus tôt les patients insuffisamment répondeurs, à haut risque de rechute, et de pouvoir ainsi adapter précocement la prise en charge thérapeutique. Le tableau 10 résume les principales études prospectives publiées sur le rôle pronostic de la FDG-TEP pour la MH et les LDGCB (Terasawa, *et al* 2009). Pour ces études, le résultat de la TEP ne modifiait pas la prise en charge thérapeutique (non décisionnelle).

En reprenant les données des études danoises et italiennes, Gallamini et al. ont montré que le statut métabolique précoce était le facteur pronostique majeur des MH de stade avancés, effaçant l'impact de l'International Prognostic Score (Gallamini, *et al* 2007).

Pour les patients traités par intensification thérapeutique suivie d'ACSP en raison d'une MH ou LBDGC de haut risque, réfractaire ou en rechute, le statut métabolique avant l'autogreffe a également un impact pronostic. Les patients en rémission complète métabolique ont en effet une survie sans rechute et une survie globale significativement supérieure aux autres patients (Alousi, *et al* 2008, Crocchiolo, *et al* 2008, Jabbour, *et al* 2007).

La FDG-TEP permet d'identifier les patients insuffisamment répondeurs au traitement, groupe à haut risque de rechute. Ces données sont à la base de stratégies thérapeutiques prenant en compte le résultat de la FDG-TEP après 2 à 3 cycles de chimiothérapie, afin d'intensifier la prise en charge des patients gardant une maladie résiduelle (Kasamon, *et al* 2009).

Tableau 10: Principales séries prospectives évaluant l'impact pronostic de l'évaluation précoce par FDG-TEP pour la MH et les LDGCB

Référence	n	Traitement	Nb cycle avant FDG-TEP	Se	Sp
Maladie de Hodgkin de stade avancé					
(Friedberg, <i>et al</i> 2004)	22	ABVD +- RT ou MOPP/ABV +- RT	3	80%	94%
(Gallamini, <i>et al</i> 2006)	108	ABVD +-RT ou COP/EBV/CAD +- RT	2	86%	98%
(Hutchings, <i>et al</i> 2006)	46	ABV +- RT	2	77%	97%
(Zinzani, <i>et al</i> 2006)	40	ABVD	2	89%	100%
Lymphomes B diffus à grandes cellules					
(Spaepen, <i>et al</i> 2002)	47	CHOP ou COP/COPADM/CYM	3 ou 4	91%	100%
(Haioun, <i>et al</i> 2005)	83	(R)CHOP ou (R)ACVBP	2	63%	73%
(Fruchart, <i>et al</i> 2006)	35	(R)CHOP ou (R)ACVBP	2 ou 3	90%	76%

n, nombre de patients ; Se, sensibilité ; Sp, spécificité ; Nb, nombre ; RT, radiothérapie

Ainsi, la réponse métabolique précoce évaluée par FDG-TEP s'est imposée comme un élément pronostic majeur pour la MH et les LDGCB. L'importance de ce statut métabolique a rendu nécessaire une standardisation des critères de réponse. Actuellement les critères utilisés varient en fonction des équipes et en fonction de l'histologie. Pour les LDGCB, de nombreuses équipes utilisent l'analyse visuelle et les critères de IWC-PET. L'équipe de Créteil a également montré l'intérêt de l'analyse quantitative basée sur la diminution des SUVmax entre la FDG-TEP initiale et la FDG-TEP d'évaluation (Itti, *et al* 2009). Pour la

maladie de Hodgkin, les critères de réponse les plus utilisés sont les critères publiés par Gallamini (Gallamini, *et al* 2006).

Deux études récentes ont néanmoins souligné l'importance des discordances d'interprétation lors de l'évaluation métabolique intermédiaire et la nécessité d'une standardisation des pratiques. Zijlstra et al ont comparé les interprétations de 11 médecins nucléaristes à celles d'un expert et montré une concordance de 82 à 94% dans l'interprétation des FDG-TEP positives mais seulement de 45% pour les FDG-TEP négatives (Zijlstra, *et al* 2007). Plus récemment, Horning et al ont évalué la reproductibilité d'interprétation de la FDG-TEP intermédiaire dans les LDGCB. Pour cela, 3 médecins nucléaires experts interprétaient séparément et en aveugle les différentes FDG-PET. Sur un total de 38 examens interprétés, les lecteurs étaient d'accord dans leur interprétation dans environ 70% des cas en fonction des critères utilisés (Horning, *et al* 2009). Ces données soulignent la nécessité d'une meilleure standardisation des pratiques et la nécessité d'un apprentissage des critères d'interprétation par l'ensemble des médecins nucléaristes. Ces points ont été l'objet du premier groupe de travail international concernant la FDG-TEP intermédiaire dans la MH et les LDGCB (Meignan, *et al* 2009).

III-Intérêt de la FDG-TEP pour la surveillance

La surveillance des lymphomes malins repose actuellement sur la clinique et l'imagerie par TDM. Les recommandations de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) sont les suivantes (Dreyling 2008, Engert and Dreyling 2008, Tilly and Dreyling 2008):

Tableau 11 : Recommandations de l'ESMO pour la surveillance des lymphomes malins

	Lymphome diffus à grandes cellules B	Maladie de Hodgkin	Lymphome folliculaire
Examen clinique	/3 mois pendant 1 an puis /6 mois pendant 2 ans puis surveillance annuelle	/3 mois pendant 1 an puis /6mois pendant 2 ans puis surveillance annuelle	/3 mois pendant 2 ans puis /4-6 mois pendant 3 ans puis surveillance annuelle
Biologie (NFS, LDH)	A 3, 6, 12 et 24 mois puis en cas de point d'appel clinique	/3 mois pendant 1 an puis /6 mois pendant 2 ans puis surveillance annuelle	A 3, 6, 12 et 24 mois puis en cas de point d'appel clinique
Imagerie	TDM TAP à 6, 12 et 24 mois	TDM TAP pour confirmer RC	TDM TAP à 6, 12 et 24 mois

	FDG-TEP non recommandé	FDG-TEP non recommandé	FDG-TEP non recommandé
--	------------------------	------------------------	------------------------

La FDG-TEP a été évaluée prospectivement pour la surveillance des patients atteints de lymphome malin (LBDGC, MH et lymphomes folliculaires) en première rémission complète (Zinzani, *et al* 2009). Cette étude souligne la capacité de la FDG-TEP de détecter la rechute plus précocément que lors d'une surveillance classique (clinique, biologique et radiologique). Cependant, l'implication thérapeutique d'un diagnostic précoce de rechute est très dépendante du contexte. En effet, une rechute métabolique asymptomatique d'un lymphome folliculaire ne conduira pas forcément à un nouveau traitement tandis qu'une rechute métabolique d'une maladie de Hodgkin pourra conduire à une surenchère thérapeutique. Dans tous les cas, une documentation histologique de la rechute doit être réalisée.

IV- Limites de l'imagerie par FDG-TEP

L'imagerie métabolique par FDG-TEP est devenue incontournable dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes malins. Les stratégies thérapeutiques actuelles reposent sur les données métaboliques de la FDG-TEP, tant au diagnostic que lors de l'évaluation de la réponse. Cependant, comme tout outil diagnostique, la FDG-TEP a des limites que le clinicien doit prendre en compte.

La première limite est la possibilité de faux positifs, renvoyant à un manque de spécificité. Les faux positifs sont liés aux processus non tumoraux associés à une augmentation de la glycolyse : inflammation, infection, graisse brune, hyperplasie thymique. L'hyperactivité ostéomédullaire après chimiothérapie, favorisée par l'utilisation de facteurs de croissance tel le Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), implique également un risque d'hypermétabolisme non tumoral (Seam, *et al* 2007). Ces faux-positifs peuvent représenter jusqu'à 23% des patients ayant une FDG-TEP positive en fin de traitement (Castellucci, *et al* 2005).

Le deuxième risque est celui de faux négatif, renvoyant à un manque de sensibilité. Ce risque peut être lié à une taille de la lésion inférieure à la résolution de la FDG-TEP, généralement de 5 à 10mm. Une acquisition réalisée trop tôt après l'injection de ¹⁸FDG peut

également être source de faux négatif. L'hypermétabolisme normal de certains organes (cerveau, tube digestif...) peut masquer un hypermétabolisme tumoral à leur niveau. Enfin, l'hyperglycémie lors de la réalisation de la FDG-TEP peut diminuer la captation de ¹⁸FDG par la tumeur (Seam, *et al* 2007).

Ces difficultés d'interprétation sont à l'origine d'un manque de reproductibilité. Nous avons discuté ci-avant les discordances d'interprétation lors de l'évaluation métabolique précoce. Ces données soulignent de nouveau la nécessité d'une meilleure standardisation des critères de réalisation et d'interprétation de la FDG-TEP.

**INTERET DE LA FDG-TEP DANS LA PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS ATTEINTS DE LCM : ETUDE
RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE SUR 44 cas.**

I- OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nous avons décrit précédemment le pronostic sombre du lymphome à cellules du manteau. Malgré des progrès thérapeutiques significatifs, le taux de rechute reste très important avec une médiane de survie d'environ 6 ans (Herrmann, *et al* 2009).

Dans l'optique d'une prise en charge thérapeutique adaptée, la connaissance de facteurs pronostiques permettant de repérer les patients les plus à risque est nécessaire. De nombreux paramètres ont un impact pronostique sur la survie sans rechute et la survie globale des patients atteints de LCM : forme histologique blastoïde ; index de prolifération, taux de leucocytes, âge, performans status, splénomégalie (Bernard, *et al* 2001, Determann, *et al* 2008, Tiemann, *et al* 2005). Les scores pronostiques tels l'IPI, ou plus récemment décrit le MIPI, permettent de discriminer les patients atteints de LCM selon leur niveau de risque (Hoster, *et al* 2008, Moller, *et al* 2006). La qualité de la réponse au traitement est également un élément pronostique majeur du LCM, comme l'ont souligné les travaux sur la maladie résiduelle (Pott, *et al* 2006).

Nous avons décrit l'importance de la FDG-TEP dans la prise en charge des lymphomes malins. Réalisée lors du bilan initial, l'imagerie par FDG-TEP permet de compléter le bilan d'extension et d'obtenir un examen de référence. Réalisée après 2 à 4 cycles de chimiothérapie et/ou en fin de traitement, l'imagerie par FDG-TEP permet une évaluation de la réponse au traitement, avec une implication pronostique majeure. La FDG-TEP est actuellement recommandée lors du suivi des LDGCB et de la MH (Juweid, *et al* 2007). Par contre, l'imagerie par FDG-TEP n'est pas encore validée pour la prise en charge des patients atteints de LCM en raison de l'insuffisance des données de la littérature.

Dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique, nous avons voulu évaluer l'intérêt de la FDG-TEP dans la prise en charge des patients atteints de LCM. Trois objectifs principaux ont été fixés :

1) Evaluer l'intérêt de la FDG-TEP lors du bilan initial.

L'imagerie par FDG-TEP permet-elle de détecter les sites envahis par le LCM ?

La sensibilité de cette imagerie est elle identique pour les différents sites anatomiques?

L'imagerie par FDG-TEP modifie t-elle le stade Ann Arbor des patients lorsqu'intégrée à l'évaluation conventionnelle ?

Pour le cas particulier du LCM, quelles sont les informations apportées par l'analyse des SUV au diagnostic?

2) Evaluer l'intérêt de la FDG-TEP pour l'évaluation de la réponse au traitement.

L'évaluation de fin de traitement en intégrant la FDG-TEP (critères IWC-TEP) diffère-t-elle de l'évaluation conventionnelle (critères IWC) ?

3) Evaluer par une analyse statistique l'éventuel impact pronostique de la FDG-TEP

Quels sont les facteurs pronostiques influençant la survie sans événement (SSE) et la survie globale (SG) dans notre série de patients ?

L'imagerie par FDG-TEP au diagnostic et/ou lors de l'évaluation de la réponse a-t-elle un impact pronostique sur le suivi des patients ?

II- MATERIEL ET METHODE

A) Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Tous les patients atteints de LCM *de novo* ayant bénéficié au diagnostic d'une évaluation conventionnelle (détaillée ci-dessous) et d'une FDG-TEP étaient inclus. Quarante-quatre patients ont été recrutés dans 6 centres du groupe coopérateur GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang) : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes (20 patients), Centre Catherine de Sienne (7 patients), CHU de Grenoble (6 patients), Centre Hospitalier (CH) départemental de La Roche sur Yon (6 patients), CH de Lorient (3 patients), CH de Vannes (1 patient), Centre de Recherche et de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau (1 patient). Les patients inclus ont eu le diagnostic de LCM posé entre 2000 et 2008. Les médecins référents locaux ont renseigné et validé les données anamnésiques, cliniques, biologique et de suivi des patients.

B) Anatomie-pathologique

Le diagnostic de LCM répondait aux critères de la définition OMS 2008 (Swerdlow, *et al* 2008) pour tous les patients. Les lames ont été relues par au moins deux anatomo-pathologistes, dont un expert en anatomie-pathologique des lymphomes du GOELAMS. La recherche de t(11 ;14) en cytogénétique et/ou la positivité de BCL1 en immuno-histochimie étaient positives pour tous les patients. La prolifération a pu être analysée par la quantification de la positivité en immuno-histochimie de l'antigène Ki-67.

C) Evaluation conventionnelle

Lors du bilan d'extension initial et lors du bilan de fin de traitement, l'évaluation conventionnelle (EC) comprenait les examens suivants : examen clinique complet, numération formule sanguine, analyse biochimique dont le taux de LDH, biopsie ostéo-médullaire, tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et endoscopie digestive avec biopsies en cas de signes cliniques évocateurs d'atteinte digestive. Pour tous les patients, l'IPI (INHLFPF 1993) et le MIPI simplifié (Hoster, *et al* 2008) ont pu être déterminés.

D) FDG-TEP

Avant chaque FDG-TEP, les patients étaient à jeun depuis au moins quatre heures et la glycémie était contrôlée par un glucomètre au moment de l'examen. L'acquisition des images était réalisée 60 à 80 minutes après l'injection de 7 MBq/kg de ¹⁸FDG, à l'aide du logiciel DISCOVERY LS PET-CT ® (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA). Lors du bilan d'extension, une FDG-TEP était considérée positive en cas de présence d'un site captant anormalement le ¹⁸FDG. Une FDG-TEP était considérée négative en l'absence de site captant anormalement le ¹⁸FDG. L'activité métabolique des sites fixant anormalement le ¹⁸FDG était analysée de manière semi-quantitative en déterminant les SUV (Standardized Uptake Value). Les valeurs de SUV les plus importantes (SUV max) étaient calculées grâce au logiciel Xeleris Soft tools ® (GE Healthcare). Le gradient de SUV était calculé par la différence entre la SUV la plus élevée et la moins élevée pour chaque malade.

E) Evaluation de la réponse

Après réalisation du traitement, 36 patients ont pu avoir un bilan d'évaluation comprenant l'évaluation conventionnelle et la réalisation d'une FDG-TEP. La réponse était évaluée selon les critères IWC (Cheson, *et al* 1999) (cf tableau 8) et selon les critères IWC-TEP (Cheson, *et al* 2007) (cf tableau 10). Les FDG-TEP étaient réalisées et analysées selon le consensus de l'International Harmonization Project (Juweid, *et al* 2007).

F) Statistiques

Les tests habituels de comparaison de moyennes et de pourcentage ont été utilisés pour étudier les relations entre les variables. L'association entre Ki67 et SUVmax a été étudiée à l'aide du coefficient de corrélation des rangs de Spearman. L'association entre sous-type histologique et SUVmax a été étudiée à l'aide du test de Mann et Whitney. La survie sans évènement (SSE) est la durée entre la date du diagnostic et la date de l'évènement (rechute, progression ou décès). La survie globale (SG) est la durée entre la date du diagnostic et la date du décès. La SSE et la SG ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les différences de SSE et de SG entre les groupes ont été testées à l'aide du log-rank. Des modèles de Cox à risque proportionnel ont également été utilisés pour calculer les *hazard* ratio et leur intervalle de confiance. Des modèles de Cox multivariés ont été utilisés pour rechercher les facteurs pronostics indépendants de la survie sans récurrence et de la survie globale. Les variables à valeurs continues ont été séparées en deux catégories selon leur valeur médiane. Les valeurs de $p \leq 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 2.9.1.

III- RESULTATS

A) Caractéristiques des malades

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des 44 patients inclus dans l'étude.

L'âge médian au diagnostic était de 62 ans avec une prédominance masculine (n=29, 66%).

Tous les patients présentaient un état général conservé (PS < 2) au diagnostic. Dix patients avaient un taux de LDH élevé (23%). La présence de cellules lymphoïdes morphologiquement anormales a été détectée chez 16 patients (36%) et 10 patients (23%) avaient un taux de leucocytes supérieur à 10 000/mm³. Respectivement 4 (9%) et 5 (11%) patients présentaient une anémie (< 10 g/dL) ou une thrombopénie (< 100 000/mm³). L'évaluation conventionnelle retrouvait une majorité de patients avec une maladie de stade IV (n=36, 82%), principalement en raison de la fréquence de l'atteinte médullaire (n=28, 64%) et digestive (n=10, 23%). Les autres localisations extra-nodales observées étaient : spléniques (n=8), hépatiques (n=4), O.R.L. (n=4), pulmonaires (n=3), osseuse (n=1) et neuro-méningée (n=1).

Sur le plan pronostique, la majorité de patients (n=37, 84%) avaient un score MIPI intermédiaire ou élevé, 15 patients (34%) avaient un score IPI intermédiaire élevé ou élevé.

Sur le plan anatomo-pathologique, la forme blastoïde a été retrouvée chez 10 patients (23%). Les données de prolifération (immuno-marquage par Ki-67) étaient disponibles pour 36 patients : 13 patients (36%) avaient une expression de Ki-67>30%.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients excepté un (refus du patient) ont reçu un traitement. 18 patients (41%) ont reçu une immuno-chimiothérapie par R + aracytine haute dose (R-DHAP, n=16 ; R-DHAC, n=1 ; R-DHA, n=1), 24 patients (55%) ont reçu une immuno-chimiothérapie à base d'anthracycline (R-CHOP, n=7 ; R-VAD-Chloraminophène, n=9 ; protocole RiPAD-Chloraminophène, n=8), un patient a été splénectomisé. 25 patients (57%) ont reçu une autogreffe de cellule souches périphériques en première réponse, conditionnée par carmustine (300 mg/m², J-7) – Etoposide (200 mg/m²/jour, J-6 à -3) – Cytarabine (200 mg/m²/12h, J-6 à -3) – Melphalan (140 mg/m², J-2) (BEAM) (n=12) ou irradiation corporelle totale (8 Gy) - Melphalan (140 mg/m²) (n=13).

Tableau 12: Caractéristiques des malades

Age median (années)	62 (43-80)
Sexe masculin	29 (66%)
Forme blastoïde	10 (23%)
Expression de Ki 67	
- ≤10%	4 (11%)
- 11-30%	19 (53%)
- >30%	13 (36%)
Stade IV	36 (82%)
Envahissement médullaire	28 (64%)
Atteinte digestive	10 (23%)
Autre atteinte extra-nodale	21 (48%)
IPI	
- faible (0-1)	11 (25%)
- intermédiaire faible (2)	18 (41%)
- intermédiaire élevé (3)	13 (30%)
- élevé (4-5)	2 (4%)
MIPI simplifié	
- faible (0-3)	7 (16%)
- intermédiaire (4-5)	27 (61%)
- élevé (6-11)	10 (23%)
Traitement	
- R+ chimiothérapie comprenant de l'aracytine haute dose	18 (41%)
- R+ chimiothérapie comprenant une anthracycline	24 (55%)
- Splénectomie	1 (2%)
- Intensification thérapeutique avec ACSP	25 (57%)

IPI, international pronostic index ; MIPI, Mantle Cell Lymphoma International

Pronostic Index ; R, rituximab ; ACSP, autogreffe de cellules souches périphériques

*déterminé chez 36 patients

B) Imagerie par FDG-TEP lors du bilan initial

1) FDG-TEP pour l'évaluation du bilan d'extension

L'évaluation par FDG-TEP retrouvait une captation pathologique du ^{18}F FDG pour tous les patients. Trente-sept sites ont été considérés envahis par la FDG-TEP alors qu'ils n'étaient pas détectés par l'évaluation conventionnelle : sites ganglionnaires (n=18), rate (n=10), peau (n=4), poumon (n=1), foie (n=1), tube digestif (n=1), os (n=2). A l'inverse, 35 sites considérés comme envahis par l'évaluation conventionnelle n'ont pas été détectés par la FDG-TEP : envahissement médullaire (n=17), atteinte digestive (n=9), sites ganglionnaires (n=2), rate (n=2), foie (n=2), poumon (n=1), épanchement pleural (n=1), système nerveux central (n=1). Seuls 8 sites ont été considérés envahis par la TDM TAP et non détectés par la FDG-TEP : sites ganglionnaires (n=2), rate (n=2), foie (n=2), poumon (n=1), épanchement pleural (n=1). Le tableau suivant illustre les sensibilités différentes de l'évaluation conventionnelle et de la FDG-TEP pour la détection des atteintes médullaires, digestives et spléniques.

Tableau 13: Sensibilité de l'évaluation conventionnelle et de la FDG-TEP pour la détection des atteintes médullaire, digestive et splénique

	Evaluation conventionnelle	FDG-TEP
Envahissement médullaire	100% (28/28)	32% (9/28)
Atteinte digestive	91% (10/11)	27% (3/11)
Atteinte splénique	50% (10/20)	85% (17/20)

La sensibilité est ici définie par : $\frac{\text{nb de patients ayant un site considéré envahi par EC ou FDG-PET}}{\text{nb de patients ayant un site considéré envahi par EC et FDG-PET}}$

Lors du bilan d'extension, les discordances entre l'évaluation conventionnelle et la FDG-TEP seule ont impliqué un stade Ann Arbor différent pour 10 patients. Pour ces 10 patients, le stade déterminé par la FDG-TEP seule était inférieur au stade déterminé par l'évaluation conventionnelle. Ainsi, l'ajout de la FDG-TEP à l'évaluation conventionnelle n'a modifié le stade Ann Arbor pour aucun patient.

2) Détermination des SUV lors du bilan initial

La SUVmax médiane pour cette série de patients était de 8,6. Une hétérogénéité inter-individuelle a été mise en évidence avec des valeurs de SUVmax allant de 1,7 à 18,8. Il a également été mis en évidence une importante hétérogénéité intra-individuelle des SUV : le gradient de SUV (SUV max – SUV min) était supérieur à 5 pour 16 patients (46%) et supérieur à 10 pour 4 patients (13%).

Figure 8: Exemples d'hétérogénéité interindividuelle des SUVmax

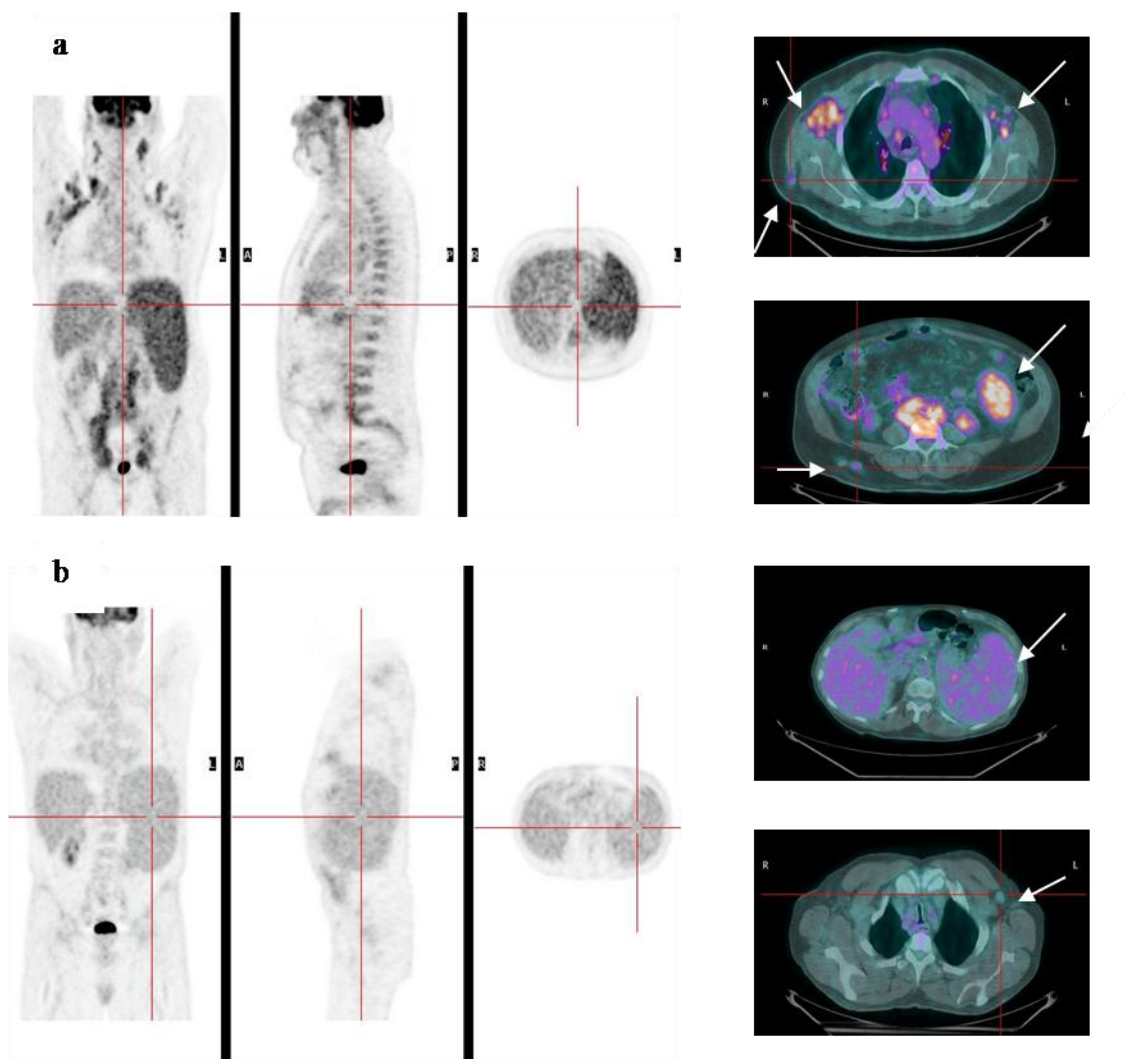


Figure 6a : Patient avec forte intensité de SUVmax. Figure 6b : Patient avec faible intensité de SUVmax

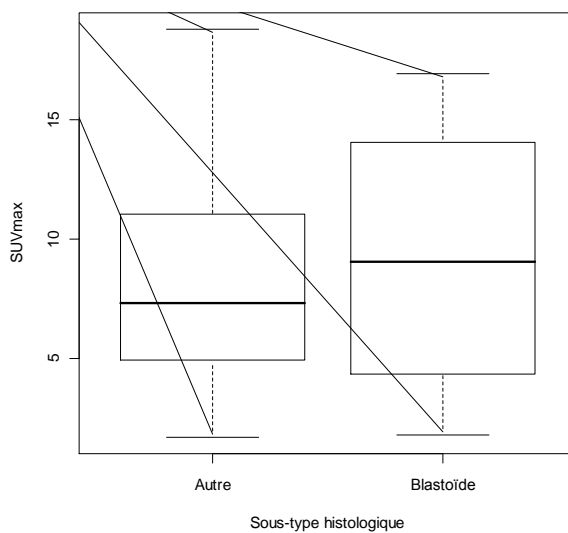
Tableau 14: Valeurs des SUV lors du bilan initial

SUV max médiane*	8,6 (1,7-18,8)
Gradient SUV**	
médiane	4,4 (0,2-17,5)
>5	16 (46%)
>10	4 (13%)

*déterminées chez 38 patients ** déterminées chez 35 patients

Dans cette série, les valeurs de SUVmax ne sont pas corrélées au sous-type histologique (blastoïde versus non blastoïde) (figure 5). L'association entre les valeurs de SUVmax et la prolifération estimée par Ki-67 est à la limite de la significativité (coefficient de corrélation des rangs de Spearman à 0,31)

Figure 9: Représentation graphique de l'association entre SUVmax et sous-type histologique



C) Evaluation de la réponse en fin de traitement et suivi des patients

En fin de traitement, la réponse a pu être évaluée par évaluation conventionnelle et FDG-TEP pour 36 patients. Huit patients n'ont pu être évalués par FDG-TEP : patient hospitalisé en réanimation (n=1), patient progressif en cours de traitement (n=1), patient en abstention thérapeutique (n=1), raison inconnue (n=5). Le tableau ci-dessous résume l'évaluation de la réponse pour les 36 patients évalués :

Tableau 15: Evaluation de la réponse au traitement selon le critères IWC et IWC-TEP

IWC \ IWC-TEP	RC	RP	MP	Total
RC/RCi	20	2	-	22
PR	3	9	2	14
Total	23	11	2	36

Légende : RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; MP, maladie progressive ; RCi, réponse complète incertaine

Selon les critères IWC, 22 patients (61%) ont obtenu une réponse complète/réponse complète incertaine (RC/RCi) et 14 patients (39%) ont obtenu une réponse partielle (RP). Selon les critères IWC-TEP, 23 patients (64%) ont obtenu une RC, 11 patients (31%) ont obtenu une RP et 2 patients (5%) étaient en maladie progressive.

La réponse était discordante selon les critères IWC et IWC-TEP pour 7 patients (19%). Trois patients classés en RP selon les critères IWC étaient classés en RC selon les critères IWC-TEP. A l'opposé, 2 patients classés en RC/RCi selon les critères IWC étaient classés en RP selon les critères IWC-TEP. Enfin, 2 patients en RP selon les critères IWC ont été classés en maladie progressive selon les critères IWC-TEP. Les deux patients en RC/RCi selon les critères IWC mais en RP selon les critères IWC-TEP ont rechuté. A l'inverse, les 3 patients en RC selon les critères IWC-TEP mais en RP selon les critères IWC n'ont pas rechuté.

L'évaluation selon les critères IWC et IWC-TEP prédit le risque de rechute à un an de la fin du traitement avec une sensibilité de 100% et une spécificité de respectivement 76%

et 88%. Pour apprécier le risque de rechute à un an de la fin du traitement, les critères de réponse IWC et IWC-TEP ont une valeur prédictive négative (VPN) de 100% et une valeur prédictive positive (VPP) de respectivement 55% et 62,5%.

Tableau 16: Validité intrinsèque et extrinsèque des critères IWC et IWC-TEP pour la prédiction du risque de rechute à un an de la fin du traitement

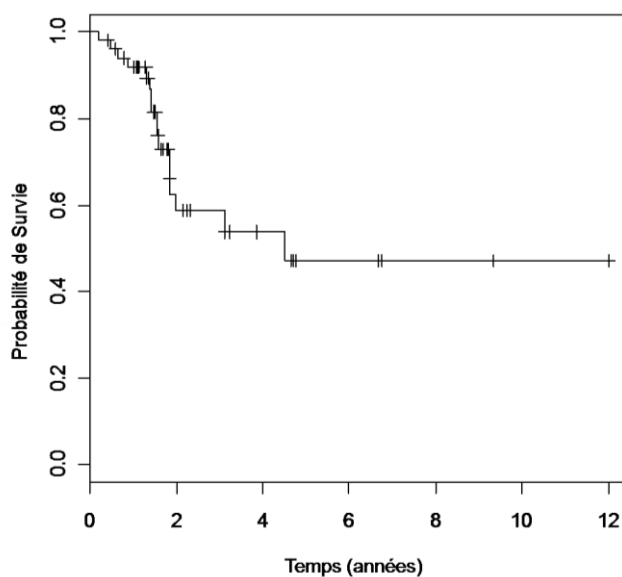
	Se	Sp	VPN	VPP
IWC	100%	76%	100%	55%
IWC-TEP	100%	88%	100%	62,5%

Se, sensibilité ; Sp, spécificité ; VPN, valeur prédictive négative ; VPP, valeur prédictive positive

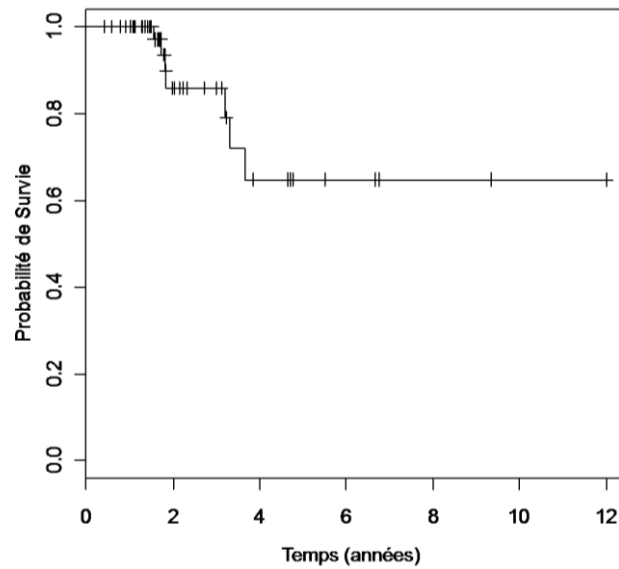
Pour les 44 patients inclus dans l'étude, la durée médiane de suivi est de 21 mois (209-2018). Pour ces patients, la probabilité de survie sans évènement (SSE) à deux ans est de 47% (intervalle de confiance à 95% (IC95%)[0,30-0,72]) et la probabilité de survie globale (SG) à deux ans est de 81% (IC95%[0,65-1]) (figure 7). Huit patients sont décédés, la cause de la mort a été rattachée au lymphome pour 6 d'entre eux.

Figure 10: Représentation de la survie sans évènement (A) et de la survie globale (B) des 44 patients

A



B



D) Analyse des facteurs pronostiques

1) Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques

Concernant l'analyse des facteurs pronostiques, seuls les 36 patients ayant été évalué en fin de traitement par évaluation conventionnelle et FDG-TEP ont été étudiés. Pour ces patients, le durée médiane de suivi est également de 21 mois.

Le tableau ci-dessous résume l'analyse univariée des facteurs pronostiques influençant la SSE et la SG des 36 patients ayant eu une FDG-TEP en fin de traitement.

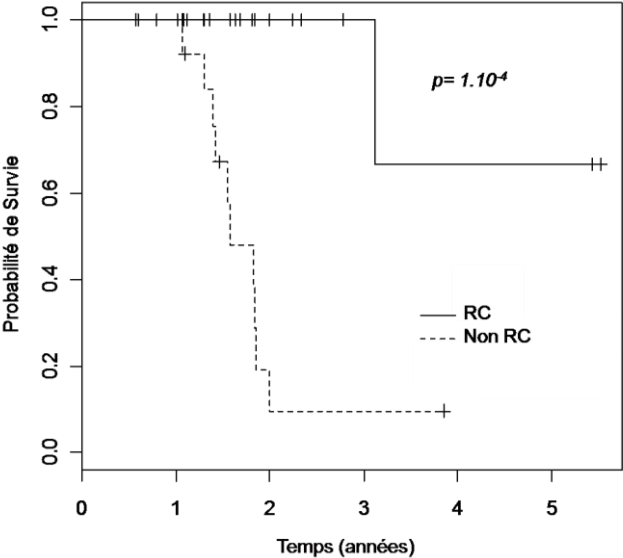
Tableau 17: Analyse des facteurs influençant la survie sans évènement et la survie globale (n=36)

Variable	Survie sans Evènement				Survie Globale	
	Univariée		Multivariée		Univariée	
	p	HR (IC95)	p	HR (IC95)	p	HR (IC95)
Age						
<60						
>60	0,56				0,44	
Leucocytose (/mm³)						
<10 000						
>10 000	0,68				0,54	
Cellules tumorales circulantes						
Non						
Oui	0,15				0,46	
IPI						
≤2						
>2	0,02	4,4 (1,2-16)	ns	5.6 (0.5-59)	0,03	11 (1,2-106)
MIPI						
0-3						
≥4	0,22				0,65	
Ki67*						
<30						
>30	0,75				0,39	
SUV max**						
≤6						
>6	0,1	4,7 (0,6-39)			0,07	4,9 (0,5-47)
Gradient SUV***						
≤5						
>5	0,1	3,4 (0,7;18)			0,04	n.e.
Histologie:						
Blastoïde						
autres	0,13				0,38	
Intensification par ACSP						
Non						
Oui	0,14				0,6	
Réponse IWC						
RC/RCi						
Non RC/RCi	0,007	6.2 (1,6-24)	ns	0.7 (0.1-6.8)	0,24	
Réponse IWC-PET						
RC						
Non RC	1.10⁻⁴	19 (2,4-151)	ns	8.2 (0.5-63)	0,05	5,7 (0,7-48)

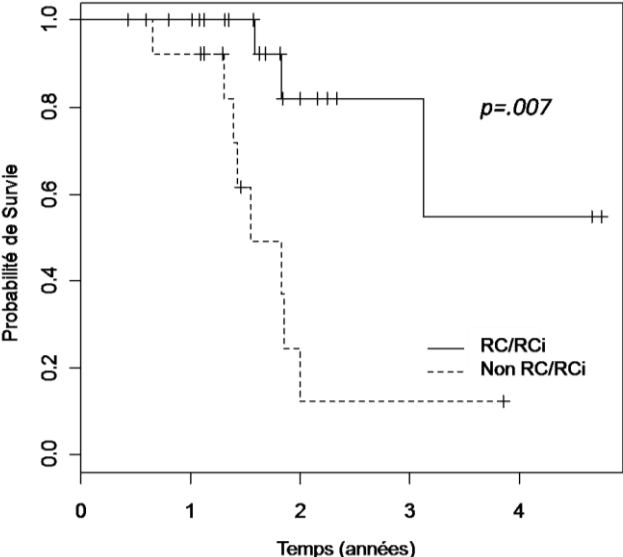
* données disponibles pour 29 patients ** données disponibles pour 31 patients *** données disponibles pour 29 patients. HR, Hazard Ratio ; IPI, International Pronostic Index ; MIPI, Mantle Cell Lymphome International Pronostic Index ; SUV, standard uptake value ; ACSP, autogreffe de cellules souches périphériques ; RC, réponse complète ; RCi, réponse complète incertaine ; n.e., non évaluable ; n.s., non significatif

Figure 11: Représentation de la survie sans évènement selon le statut IWC-TEP (A), le statut IWC (B) et l'IPI (C)

A



B



C

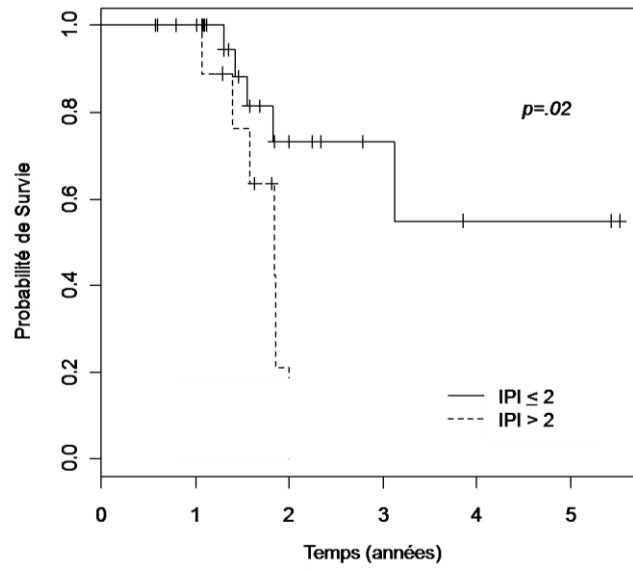
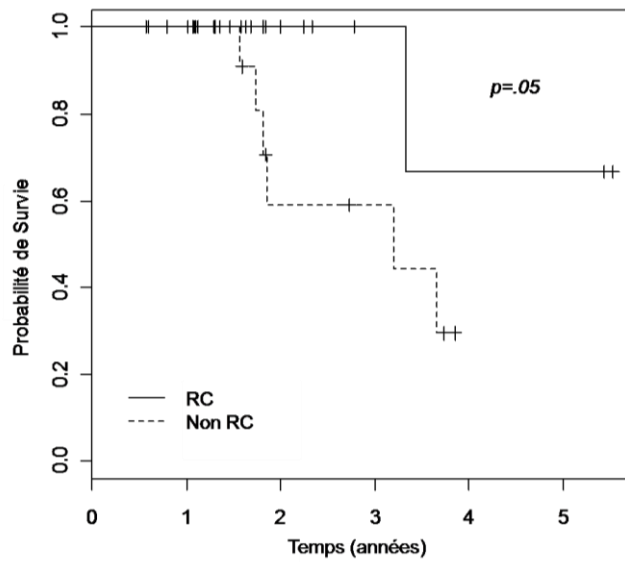
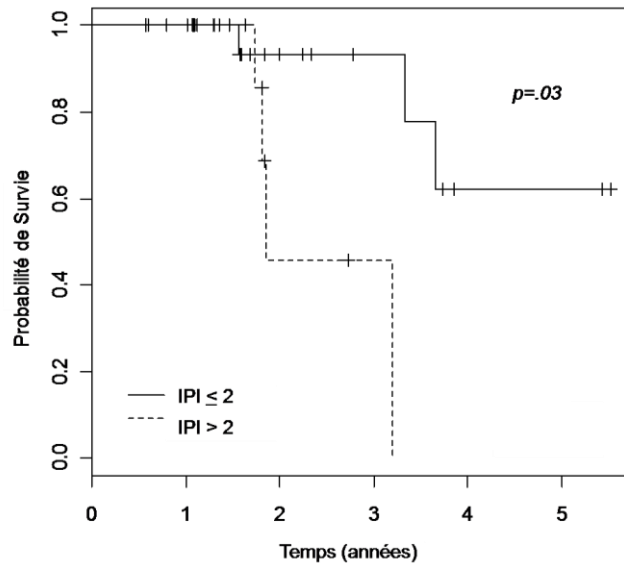


Figure 12: Représentation de la survie globale selon le statut IWC-TEP (A), l'IPI (B), la SUV max (C) et le gradient de SUV (D)

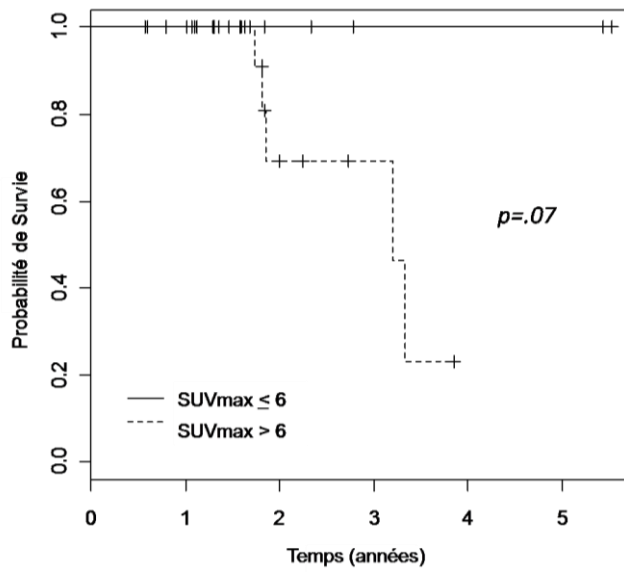
A



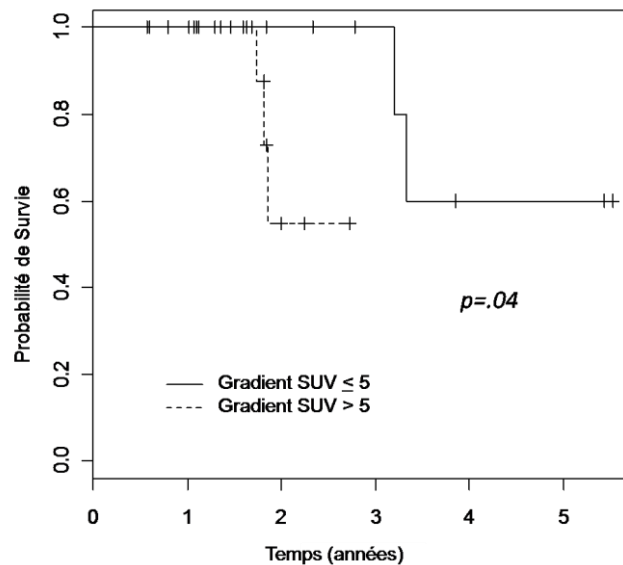
B



C



D



En analyse univariée, les facteurs ayant un impact négatif sur la SSE sont l'IPI>2 ($p = 0,02$), la non obtention du statut RC/RCi selon l'IWC ($p = 0,007$) et la non obtention de la RC selon l'IWC-TEP ($p = 1.10^{-4}$). L'analyse multivariée n'a pas retrouvé de paramètre influençant significativement la SSE.

Les facteurs ayant un impact négatif sur la SG sont l'IPI>2 ($p = 0,03$), la non obtention de la RC selon l'IWC-TEP ($p = 0,05$) et un gradient de SUV au diagnostic >5 ($p = 0,04$). On note également un impact négatif sur la SG d'une SUVmax >6 au diagnostic (SG à 2 ans : 69% vs 100%, $p = 0,07$), à la limite de la significativité. Compte tenu du nombre d'évènement insuffisant ($n = 8$), il n'a pu être réalisé d'analyse multivariée pour la SG.

2) Score pronostique

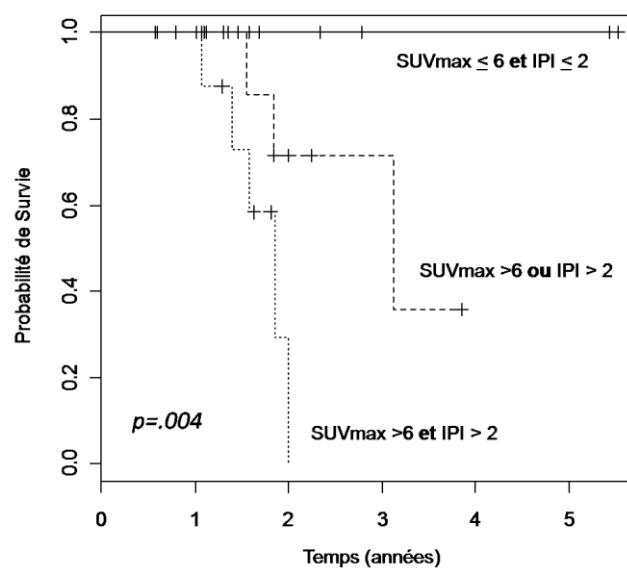
Au diagnostic, l'IPI était le seul paramètre influençant significativement la SSE et la SG, montrant que les patients avec un IPI > 2 avaient un pronostic défavorable. Cependant, l'IPI ne permet pas d'identifier de groupe de pronostic favorable. Nous avons fait l'hypothèse que les données de SUV au diagnostic pouvaient augmenter le pouvoir discriminant de l'IPI. Nous avons donc construit un score pronostique, nommé ISI-MCL, basé sur l'IPI et la SUVmax au diagnostic. Le niveau de risque faible était défini par un IPI ≤ 2 et une SUVmax

≤ 6 (n=9). Le niveau de risque élevé était défini par un IPI>2 et une SUVmax > 6 (n=9). Les autres patients étaient classés en niveau de risque intermédiaire (n=13). L'absence de liaison statistiquement significative entre les paramètres IPI et SUVmax a été montrée par un test de Fisher (p=0,24). Il n'existe pas de différence significative entre les traitements reçus par les trois groupes de patients.

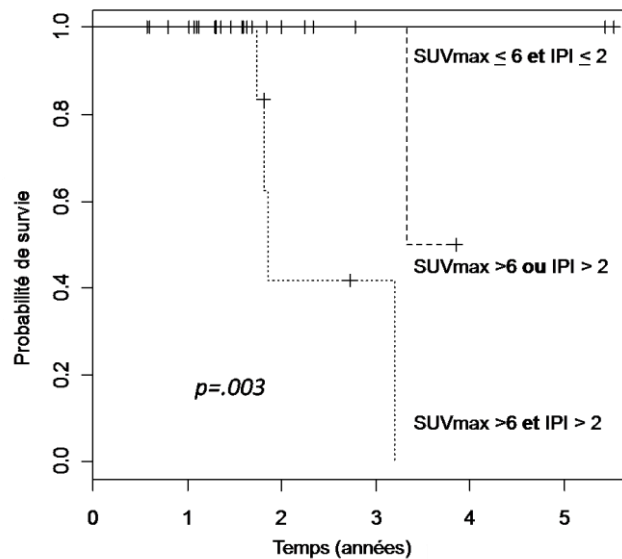
Aucune rechute ni décès ne sont survenus dans le groupe de patients caractérisés par un niveau de risque faible. A l'opposé la médiane de survie sans évènement est de respectivement 37 mois et 22 mois pour les patients de niveau de risque intermédiaire et élevé (p=0,004). La médiane de survie globale est de respectivement 40 mois et 22 mois pour les patients de niveau de risque intermédiaire et élevé (p=0,003).

Figure 13: Représentation de la survie sans évènement et de la survie globale des patients selon le score ISI-MCL.

A



B



IV- DISCUSSION

A notre connaissance, seulement deux études ont été publiées à ce jour ayant évalué l'intérêt de la FDG-TEP dans le LCM, au diagnostic et lors de l'évaluation de la réponse. La première (Brepoels, *et al* 2008) est une étude rétrospective ayant évalué la FDG-TEP chez 37 patients atteints de LCM, *de novo* ou en rechute. Concernant le bilan d'extension (n=30), l'étude montre que la FDG-TEP est sensible pour la détection des sites envahis par le LCM (30/30) avec une réserve pour la détection de l'envahissement médullaire (3/24). Cette étude retrouve une corrélation entre SUVmax élevée et forme histologique blastoïde. Concernant l'évaluation de fin de traitement, l'étude ne montre pas d'impact pronostique de l'évaluation de la réponse, ni selon les critères IWC, ni selon les critères IWC-TEP. Un impact de l'évaluation de la réponse selon les critères IWC-TEP n'est retrouvé que chez les patients ayant des SUVmax > 7,23 au diagnostic (n=17). La deuxième étude (Gill, *et al* 2008) est une étude rétrospective portant sur 28 patients atteints de LCM *de novo*. Seulement 9 patients ont été évalués par FDG-TEP lors du bilan initial, avec ici encore une sensibilité de 100% pour la détection de sites pathologiques, avec également des faux-négatifs pour l'atteinte digestive. Vingt-quatre patients ont une évaluation de la réponse au traitement par imagerie conventionnelle et FDG-TEP, avec des discordances dans 53% des cas. La

réalisation de FDG-TEP successifs lors de la surveillance des patients (n=18) a permis un diagnostic plus précoce de rechute chez un patient. Il n'est pas montré d'analyses statistiques concernant le suivi des patients.

Ces deux études posent les jalons de l'investigation de la FDG-TEP pour la prise en charge des patients atteints de LCM, mais de nombreuses questions persistent.

La discussion de ce travail s'articulera autour des aspects suivants : (1) l'intérêt de la FDG-TEP lors du bilan initial, (2) lors de l'évaluation de la réponse et enfin (3) l'intérêt pronostique de la FDG-TEP pour les patients atteints de LCM. Enfin, nous discuterons les limites de cette étude.

(1) Concernant l'aptitude de la FDG-TEP pour le bilan d'extension, la captation du ^{18}F FDG est anormale pour la totalité des patients, montrant que la FDG-TEP est une technique sensible pour la détection du LCM. Nous avons cependant noté des différences de sensibilité pour les différents sites anatomiques. De nombreux sites sont considérés envahis par la FDG-TEP alors qu'ils sont considérés normaux par l'évaluation conventionnelle. Il s'agit principalement de sites ganglionnaires et spléniques. Si l'on compare FDG-TEP et TDM TAP, seuls 8 sites ont été considérés envahis par la TDM TAP et non détectés par la FDG-TEP. En revanche, la FDG-TEP est prise en défaut pour la détection des atteintes médullaires et digestives, présentes chez la majorité des patients : 33 patients (75%) sont classés stade IV en raison d'une atteinte médullaire et/ou digestive. La sensibilité de la FDG-TEP pour le diagnostic des atteintes médullaires et digestives est respectivement de 32% et 27%, alors qu'elle est de 85% pour l'atteinte splénique. La réalisation de biopsies ostéo-médullaires et digestives reste donc nécessaire lors du bilan d'extension du LCM. Dans notre série, l'addition de la FDG-TEP à l'évaluation conventionnelle n'a modifié le stade Ann Arbor de la maladie pour aucun patient. Il faut néanmoins prendre en compte pour l'interprétation de ces résultats l'absence de vérification histologique de tous les sites considérés envahis par la FDG-TEP ou l'évaluation conventionnelle.

La réalisation d'une FDG-TEP au diagnostic permet également de déterminer les SUV. L'analyse des SUV dans notre série révèle une grande hétérogénéité intra et inter-individuelle. La variabilité inter-individuelle est appréciée par les écarts entre les valeurs de SUVmax, mesurées de 1,7 à 18,8. Il existe également une variabilité intra-individuelle appréciée par le gradient de SUV (SUVmax – SUVmin) au sein d'un même patient : 42% (n=13) des patients ont un gradient de SUV > 5, 13% (n=4) ont un gradient > 10. La valeur de SUV, liée à l'intensité de fixation du ^{18}F FDG par les cellules tumorales, est corrélée à l'agressivité histologique (Schoder, *et al* 2005). Dans cette dernière étude, la SUV max

moyenne des lymphomes indolents est de $7 \pm 3,1$, alors que la SUV max moyenne des lymphomes agressifs est de $19,6 \pm 9,3$ ($p < 0,01$). Il a également été montré que la présence de sites avec des SUV élevées doit faire suspecter une transformation agressive chez un patient au diagnostic de lymphome indolent (Bodet-Milin, *et al* 2008). L'oncogenèse du LCM est un processus multi-étapes, avec évolution d'une tumeur peu agressive vers une forme plus agressive (Jares, *et al* 2007). Nous pouvons faire l'hypothèse que les patients avec des SUV peu élevées seraient à un stade plus précoce de la maladie, tandis que les patients avec SUV élevées seraient à un stade plus évolué. Cette hypothèse est sous-tendue par les informations pronostiques apportées par la détermination des SUV au diagnostic, que nous allons discuter ci-après. Dans notre série, la SUVmax n'est pas significativement corrélée à la forme histologique (blastoïde ou non blastoïde) ni à la prolifération (appréciée par l'immuno-marquage au Ki-67). Ces données anatomo-pathologiques ne concernent cependant que le site biopsié, qui n'est pas forcément le site avec la valeur de SUV la plus importante. L'imagerie fonctionnelle par FDG-TEP, contrairement aux données apportées par la biopsie, reflète la pathologie lymphomateuse dans son ensemble.

(2) Dans notre étude, le statut métabolique en fin de traitement est hautement prédictif de la rechute. L'évaluation de la réponse selon les critères IWC et IWC-TEP est discordante pour 7 patients (19% des cas). Les 3 patients en RC selon les critères IWC-TEP mais en RP selon les critères IWC n'ont pas rechuté. A l'inverse, les deux patients en RC/RCi selon les critères IWC mais en RP selon les critères IWC-TEP ont rechuté. A un an de la fin du traitement, l'évaluation selon l'IWC-TEP prédit la rechute avec une VPP 62,5%. La VPP de l'évaluation selon les critères IWC est de 55%. Autrement dit, un patient ayant une FDG-TEP positive en fin de traitement a près de 2 risques sur 3 de rechuter dans l'année. Ceci pose évidemment la question de proposer à ces patients à haut risque, une stratégie thérapeutique plus ambitieuse : traitement de consolidation (radio-immunothérapie, allogreffe de CSH) ou traitement d'entretien (rituximab).

(3) Concernant l'analyse des facteurs pronostiques, nous discuterons l'impact des paramètres présents au diagnostic puis l'impact pronostique du paramètre réponse au traitement. Parmi les paramètres évalués au diagnostic, nous n'avons pas retrouvé l'impact pronostique classiquement rapporté pour le PS, la forme blastoïde, la prolifération ou la leucocytose. Ceci peut renvoyer à l'effectif de l'étude impliquant un manque de puissance statistique et/ou aux biais inhérents à une étude rétrospective. Par exemple, les patients de notre étude ont un PS conservé alors qu'un $PS \geq 2$ est retrouvé en médiane chez 20% des patients des principales séries publiées. Ceci peut sous-entendre un biais de sélection : les patients avec un PS élevé nécessitaient une prise en charge thérapeutique urgente et ne

pouvaient attendre la réalisation d'une FDG-TEP. Cependant, ces facteurs pronostiques ne sont pas constamment retrouvés dans les différentes études publiées. Dans notre étude, seul l'IPI a un impact significatif sur la SSE et la SG. Les patients ayant un gradient de SUV important (>5) ont une survie globale significativement plus faible ($p=0,04$). On note également un impact négatif à la limite de la significativité d'une SUVmax élevée (>6) sur la survie globale ($p=0,07$). Ceci est cohérent avec une étude rétrospective récemment publiée (Karam, *et al* 2009) qui retrouve un impact négatif d'une SUVmax élevée. En effet, dans cette étude, une SUV max ≥ 5 est associée négativement à la probabilité de survie sans événement (11% versus 45%, $p = 0,001$) et à la survie globale (34% versus 88%, $p = 0,01$). Nous avons fait l'hypothèse qu'un score pronostique incluant l'IPI et les SUV au diagnostic permettrait de discriminer des patients avec un pronostic favorable. En effet, même les patients avec un IPI ≤ 2 ont l'IPI ont un taux de rechute de près de 50% à 3 ans. Le score pronostique ISI-MCL permet de mettre en évidence un groupe de pronostic favorable (aucune rechute ni décès recensés), intermédiaire (médiane de SSE atteinte à 37 mois) et défavorable (médiane de SSE atteinte à 22 mois) ($p=0,004$). Des résultats comparables sont obtenus en prenant en compte la variable gradient de SUV et non la SUVmax. Cependant, la valeur SUVmax est beaucoup mieux validée par la littérature et nous semble plus solide pour la construction d'un score.

Concernant l'impact pronostique de l'évaluation de la réponse, seuls les critères IWC-TEP ont un impact significatif sur la SSE ($p= 1.10^{-4}$) et la SG ($p=0,05$). Parmi les patients en RC selon les critères IWC-TEP ($n=23$), seul un a rechuté après un follow-up médian de 21 mois. Bien que l'évaluation selon les critères IWC ait également un impact important sur le suivi des patients, l'IWC-TEP semble mieux discriminer les patients en fonction de leur niveau de risque. Cependant, la forte association entre ces deux variables n'a pas permis de montrer la supériorité de l'IWC-TEP en analyse multivariée. L'évaluation par FDG-TEP en fin de traitement permet une évaluation sensible du niveau de maladie résiduelle du LCM.

Les principales limites de cette étude sont le caractère rétrospectif, l'effectif des patients et la durée médiane de suivi. Le caractère rétrospectif de cette étude implique des biais, tel le biais de sélection souligné ci-avant. Concernant l'effectif des patients, une étude portant sur 44 patients implique un manque de puissance statistique et limite les analyses. Cependant, cette étude porte sur une pathologie relativement rare pour laquelle l'évaluation par FDG-TEP n'est pas encore recommandée en routine. Cette série de 44 patients atteints de LCM *de novo* évalués par FDG-TEP au diagnostic et à la fin du traitement ($n=36$) est ainsi la plus importante à ce jour. De plus, notre effectif nous a permis de retrouver des résultats statistiquement significatifs. La durée médiane de suivi de près de deux ans est relativement

courte. En effet, la médiane de survie sans rechute pour les patients atteints de LCM est de 30 à 50 mois selon les traitements reçus. Toutefois, la rechute est quasi constante chez ces patients. Ainsi, l'intérêt d'un marqueur pronostique dans cette pathologie n'est pas d'identifier les patients à risque de rechute, mais à risque de rechute précoce. Ainsi, dans notre série, une réponse métabolique incomplète implique un taux de rechute à un an d'environ 60% ce qui est à notre sens un message fort.

CONCLUSION

Le LCM est un lymphome malin non-hodgkinien dont le pronostic reste sombre malgré des progrès thérapeutiques constants. L'évaluation par FDG-TEP a pris une importance croissante au cours des dernières années dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes malins et est actuellement recommandée pour le bilan initial et l'évaluation de la réponse au traitement des patients atteints de maladie de Hodgkin et de lymphomes B diffus à grandes cellules. Dans le cadre d'une étude rétrospective, multicentrique, nous avons évalué la FDG-TEP lors du bilan initial et lors de l'évaluation de la réponse au traitement chez des patients atteints de LCM *de novo*.

Lors du bilan initial, la FDG-TEP est une technique sensible ayant permis de détecter l'atteinte par le LCM chez la totalité des patients. La FDG-TEP est très sensible pour la détection des sites ganglionnaires et spléniques. En revanche, la sensibilité de la FDG-TEP est insuffisante pour la détection des atteintes digestives et médullaires, très fréquentes chez les patients atteints de LCM. La FDG-TEP ne peut donc se substituer à la réalisation de biopsie ostéo-médullaires et digestives. La détermination des SUV au diagnostic permet d'obtenir des informations importantes à visée pronostique. L'application du score pronostique ISI-MCL, basé sur l'IPI et la SUVmax au diagnostic, permet de discriminer les patients en trois niveaux de risques : favorable (aucune rechute dans le groupe), intermédiaire (médiane de SSE atteinte à 37mois) et défavorable (médiane de SSE atteinte à 22 mois).

En fin de traitement, l'évaluation selon les critères IWC-TEP et selon les critères IWC est discordante chez 19% des patients. Pour la prédiction du risque de rechute à un an, l'évaluation selon les critères IWC-TEP offre une meilleure VPP que l'évaluation selon les critères IWC (62,5% versus 55%). En analyse univariée, seule l'évaluation de fin de traitement selon l'IWC-TEP a un impact sur la SSE et SG. L'évaluation par FDG-TEP en fin de traitement permet donc une évaluation sensible du niveau de maladie résiduelle. La prise en compte de la FDG-TEP permet de mieux identifier les patients à haut risque de rechute précoce, pour lesquels un traitement de consolidation et/ou d'entretien est vraisemblablement justifié.

Ces données plaident, à notre sens, pour la réalisation d'une FDG-TEP au bilan initial et pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement pour les patients atteints de LCM. Ces résultats justifient la réalisation d'études évaluant prospectivement la valeur pronostique de la FDG-TEP dans cette pathologie, pour des groupes de patients plus homogènes en terme d'âge et de traitement. L'évaluation moléculaire (par PCR Bcl-1-IgH) du niveau de maladie résiduelle devrait être comparée à l'évaluation métabolique (par FDG-TEP) dans le cadre

d'étude prospectives. L'intérêt de l'évaluation intermédiaire (après 2 à 4 cycles de chimiothérapie) reste à investiguer dans le LCM. La confirmation de l'impact pronostic de la FDG-TEP dans le LCM justifierait la conception d'essais intégrant les résultats de cette technique pour adapter la stratégie thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- Alousi, A.M., Saliba, R.M., Okoroji, G.J., Macapinlac, H.A., Hosing, C., Korbling, M., Samuels, B.I., Popat, U., Kebriaei, P., Anderlini, P., Qazilbash, M.H., de Lima, M., Giralt, S.A., Champlin, R.E. & Khouri, I.F. (2008) Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*, **142**, 786-792.
- Andersen, N.S., Jensen, M.K., de Nully Brown, P. & Geisler, C.H. (2002) A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur J Cancer*, **38**, 401-408.
- Andersen, N.S., Pedersen, L.B., Laurell, A., Elonen, E., Kolstad, A., Boesen, A.M., Pedersen, L.M., Lauritzsen, G.F., Ekanger, R., Nilsson-Ehle, H., Nordstrom, M., Freden, S., Jerkeman, M., Eriksson, M., Vaart, J., Malmer, B. & Geisler, C.H. (2009) Pre-Emptive Treatment With Rituximab of Molecular Relapse After Autologous Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*.
- Argatoff, L.H., Connors, J.M., Klasa, R.J., Horsman, D.E. & Gascoyne, R.D. (1997) Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood*, **89**, 2067-2078.
- Avet-Loiseau, H., Garand, R., Gaillard, F., Daviet, A., Mellerin, M.P., Robillard, N., Bouyge, I., Arcot, S., Batzer, M., Talmant, P., Harousseau, J.L., Milpied, N. & Bataille, R. (1998) Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*, **23**, 175-182.
- Barr, P.M., Fu, P., Lazarus, H.M., Horvath, N., Gerson, S.L., Koc, O.N., Bahlis, N.J., Snell, M.R., Dowlati, A. & Cooper, B.W. (2009) Phase I trial of fludarabine, bortezomib and rituximab for relapsed and refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*.
- Belch, A., Kouroukis, C.T., Crump, M., Sehn, L., Gascoyne, R.D., Klasa, R., Powers, J., Wright, J. & Eisenhauer, E.A. (2007) A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150. *Ann Oncol*, **18**, 116-121.
- Bentz, M., Plesch, A., Bullinger, L., Stilgenbauer, S., Ott, G., Muller-Hermelink, H.K., Baudis, M., Barth, T.F., Moller, P., Lichter, P. & Dohner, H. (2000) t(11;14)-positive mantle cell lymphomas exhibit complex karyotypes and share similarities with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*, **27**, 285-294.
- Bernard, M., Gressin, R., Lefrere, F., Drenou, B., Branger, B., Caulet-Maugendre, S., Tass, P., Brousse, N., Valensi, F., Milpied, N., Voilat, L., Sadoun, A., Ghandour, C., Hunault, M., Leloup, R., Mannone, L., Hermine, O. & Lamy, T. (2001) Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. *Leukemia*, **15**, 1785-1791.
- Bertoni, F. & Ponzoni, M. (2007) The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int J Biochem Cell Biol*, **39**, 1747-1753.
- Bishu, S., Quigley, J.M., Bishu, S.R., Olsasky, S.M., Stem, R.A., Shostrom, V.K., Holdeman, K.P., Paknikar, S., Armitage, J.O. & Hankins, J.H. (2007) Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*, **48**, 1548-1555.
- Bodet-Milin, C., Kraeber-Bodere, F., Moreau, P., Campion, L., Dupas, B. & Le Gouill, S. (2008) Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica*, **93**, 471-472.
- Bosch, F., Lopez-Guillermo, A., Campo, E., Ribera, J.M., Conde, E., Piris, M.A., Vallespi, T., Woessner, S. & Montserrat, E. (1998) Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer*, **82**, 567-575.

- Bourguet, P., Bosquet, L., Corone, C., Devillers, A., Foehrenbach, H. & Lumbroso, J. (2003) Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*.
- Brepoels, L., Stroobants, S., De Wever, W., Dierickx, D., Vandenberghe, P., Thomas, J., Mortelmans, L., Verhoef, G. & De Wolf-Peeters, C. (2008) Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, **49**, 1693-1701.
- Byun, B.H., Na, Il, Cheon, G.J., Kang, H.J., Kim, K.M., Lee, S.S., Ryoo, B.Y., Choi, C.W., Lim, S.M. & Yang, S.H. (2008) Clinical significance of 18F-FDG uptake by primary sites in patients with diffuse large B cell lymphoma in the head and neck: a pilot study. *Ann Nucl Med*, **22**, 645-651.
- Campo, E., Raffeld, M. & Jaffe, E.S. (1999) Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol*, **36**, 115-127.
- Castellucci, P., Nanni, C., Farsad, M., Alinari, L., Zinzani, P., Stefoni, V., Battista, G., Valentini, D., Pettinato, C., Marengo, M., Boschi, S., Canini, R., Baccarani, M., Monetti, N., Franchi, R., Rampin, L., Fanti, S. & Rubello, D. (2005) Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun*, **26**, 689-694.
- Cheson, B.D., Horning, S.J., Coiffier, B., Shipp, M.A., Fisher, R.I., Connors, J.M., Lister, T.A., Vose, J., Grillo-Lopez, A., Hagenbeek, A., Cabanillas, F., Klippensten, D., Hiddemann, W., Castellino, R., Harris, N.L., Armitage, J.O., Carter, W., Hoppe, R. & Canellos, G.P. (1999) Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*, **17**, 1244.
- Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., Coiffier, B., Fisher, R.I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S.T., Stroobants, S., Lister, T.A., Hoppe, R.T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J.M., Connors, J.M., Federico, M. & Diehl, V. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, **25**, 579-586.
- Cohen, B.J., Moskowitz, C., Straus, D., Noy, A., Hedrick, E. & Zelenetz, A. (2001) Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, **42**, 1015-1022.
- Cohen, P.L., Kurtin, P.J., Donovan, K.A. & Hanson, C.A. (1998) Bone marrow and peripheral blood involvement in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*, **101**, 302-310.
- Crocchiolo, R., Canevari, C., Assanelli, A., Lunghi, F., Tassara, M., Stanghellini, M.L., Clerici, D., Landoni, C., Servida, P., Bernardi, M., Peccatori, J., Ferreri, A., Gianolli, L., Bordignon, C., Caligaris-Cappio, F., Ciceri, F. & Fazio, F. (2008) Pre-transplant 18FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, **49**, 727-733.
- de Dreuille, O., Maszelin, P., Foehrenbach, H., Bonardel, G. & Gaillard, J. (2002) Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Encycl Méd Chir*, **35**, 22.
- de Guibert, S., Jaccard, A., Bernard, M., Turlure, P., Bordessoule, D. & Lamy, T. (2006) Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica*, **91**, 425-426.
- Decaudin, D., Bosq, J., Munck, J.N., Bayle, C., Koscielny, S., Boudjemaa, S., Bennaceur, A., Venuat, A.M., Naccache, P., Bendahmane, B., Ribrag, V., Carde, P., Pico, J.L. & Hayat, M. (1997) Mantle cell lymphomas: characteristics, natural history and prognostic factors of 45 cases. *Leuk Lymphoma*, **26**, 539-550.
- Decaudin, D., Bosq, J., Tertian, G., Nedellec, G., Bennaceur, A., Venuat, A.M., Bayle, C., Carde, P., Bendahmane, B., Hayat, M. & Munck, J.N. (1998) Phase II trial of

- fludarabine monophosphate in patients with mantle-cell lymphomas. *J Clin Oncol*, **16**, 579-583.
- Decaudin, D., Brousse, N., Brice, P., Haioun, C., Bourhis, J.H., Morel, P., Van Hoof, A., Souleau, B., Quesnel, B. & Gisselbrecht, C. (2000) Efficacy of autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a 3-year follow-up study. *Bone Marrow Transplant*, **25**, 251-256.
- Delarue, R., Haioun, C., Ribrag, V., Brice, P., Delmer, A., Tilly, H., Salles, G., Van Hoof, A., Casasnovas, O., Brousse, N., Lefrere, F. & Hermine, O. (2008) R-CHOP and R-DHAP followed by Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Mantle Cell Lymphoma (MCL) : final results of a phase II study from the GELA. *ASH, abstract 581*.
- Determann, O., Hoster, E., Ott, G., Wolfram Bernd, H., Loddenkemper, C., Leo Hansmann, M., Barth, T.E., Unterhalt, M., Hiddemann, W., Dreyling, M. & Klapper, W. (2008) Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, **111**, 2385-2387.
- Dreyling, M. (2008) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, **19 Suppl 2**, ii77-78.
- Dreyling, M., Lenz, G., Hoster, E., Van Hoof, A., Gisselbrecht, C., Schmits, R., Metzner, B., Truemper, L., Reiser, M., Steinhauer, H., Boiron, J.M., Boogaerts, M.A., Aldaoud, A., Silingardi, V., Kluin-Nelemans, H.C., Hasford, J., Parwaresch, R., Unterhalt, M. & Hiddemann, W. (2005) Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*, **105**, 2677-2684.
- Ek, S., Hogerkorp, C.M., Dictor, M., Ehinger, M. & Borrebaeck, C.A. (2002) Mantle cell lymphomas express a distinct genetic signature affecting lymphocyte trafficking and growth regulation as compared with subpopulations of normal human B cells. *Cancer Res*, **62**, 4398-4405.
- Elstrom, R., Guan, L., Baker, G., Nakhoda, K., Vergilio, J.A., Zhuang, H., Pitsilos, S., Bagg, A., Downs, L., Mehrotra, A., Kim, S., Alavi, A. & Schuster, S.J. (2003) Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*, **101**, 3875-3876.
- Engert, A. & Dreyling, M. (2008) Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, **19 Suppl 2**, ii65-66.
- Evens, A.M., Winter, J.N., Hou, N., Nelson, B.P., Rademaker, A., Patton, D., Singhal, S., Frankfurt, O., Tallman, M.S., Rosen, S.T., Mehta, J. & Gordon, L.I. (2008) A phase II clinical trial of intensive chemotherapy followed by consolidative stem cell transplant: long-term follow-up in newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*, **140**, 385-393.
- Ferrer, A., Bosch, F., Villamor, N., Rozman, M., Graus, F., Gutierrez, G., Mercadal, S., Campo, E., Rozman, C., Lopez-Guillermo, A. & Montserrat, E. (2008) Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*, **19**, 135-141.
- Ferrer, A., Salaverria, I., Bosch, F., Villamor, N., Rozman, M., Bea, S., Gine, E., Lopez-Guillermo, A., Campo, E. & Montserrat, E. (2007) Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*, **109**, 2473-2480.
- Fisher, R.I., Bernstein, S.H., Kahl, B.S., Djulbegovic, B., Robertson, M.J., de Vos, S., Epner, E., Krishnan, A., Leonard, J.P., Lonial, S., Stadtmauer, E.A., O'Connor, O.A., Shi, H., Boral, A.L. & Goy, A. (2006) Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **24**, 4867-4874.
- Foran, J.M., Rohatiner, A.Z., Coiffier, B., Barbui, T., Johnson, S.A., Hiddemann, W., Radford, J.A., Norton, A.J., Tollerfield, S.M., Wilson, M.P. & Lister, T.A. (1999) Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed

- lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **17**, 546-553.
- Forstpointner, R., Dreyling, M., Repp, R., Hermann, S., Hanel, A., Metzner, B., Pott, C., Hartmann, F., Rothmann, F., Rohrberg, R., Bock, H.P., Wandt, H., Unterhalt, M. & Hiddemann, W. (2004) The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, **104**, 3064-3071.
- Forstpointner, R., Unterhalt, M., Dreyling, M., Bock, H.P., Repp, R., Wandt, H., Pott, C., Seymour, J.F., Metzner, B., Hanel, A., Lehmann, T., Hartmann, F., Einsele, H. & Hiddemann, W. (2006) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*, **108**, 4003-4008.
- Freedman, A.S., Neuberg, D., Gribben, J.G., Mauch, P., Soiffer, R.J., Fisher, D.C., Anderson, K.C., Andersen, N., Schlossman, R., Kroon, M., Ritz, J., Aster, J. & Nadler, L.M. (1998) High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol*, **16**, 13-18.
- Friedberg, J.W., Fischman, A., Neuberg, D., Kim, H., Takvorian, T., Ng, A.K., Mauch, P.M., Canellos, G.P. & van den Abbeele, A.D. (2004) FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma*, **45**, 85-92.
- Fruchart, C., Reman, O., Le Stang, N., Musafiri, D., Cheze, S., Macro, M., Switsers, O., Aide, N., Liegard, M., Levaltier, X., Peny, A.M., Leporrier, M. & Bardet, S. (2006) Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. *Leuk Lymphoma*, **47**, 2547-2557.
- Fu, K., Weisenburger, D.D., Greiner, T.C., Dave, S., Wright, G., Rosenwald, A., Chiorazzi, M., Iqbal, J., Gesk, S., Siebert, R., De Jong, D., Jaffe, E.S., Wilson, W.H., Delabie, J., Ott, G., Dave, B.J., Sanger, W.G., Smith, L.M., Rimsza, L., Braziel, R.M., Muller-Hermelink, H.K., Campo, E., Gascoyne, R.D., Staudt, L.M. & Chan, W.C. (2005) Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*, **106**, 4315-4321.
- Gallamini, A., Hutchings, M., Rigacci, L., Specht, L., Merli, F., Hansen, M., Patti, C., Loft, A., Di Raimondo, F., D'Amore, F., Biggi, A., Vitolo, U., Stelitano, C., Sancetta, R., Trentin, L., Luminari, S., Iannitto, E., Viviani, S., Pierri, I. & Levis, A. (2007) Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*, **25**, 3746-3752.
- Gallamini, A., Rigacci, L., Merli, F., Nassi, L., Bosi, A., Capodanno, I., Luminari, S., Vitolo, U., Sancetta, R., Iannitto, E., Trentin, L., Stelitano, C., Tavera, S., Biggi, A., Castagnoli, A., Versari, A., Gregianin, M., Pelosi, E., Torchio, P. & Levis, A. (2006) The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*, **91**, 475-481.
- Ganti, A.K., Bierman, P.J., Lynch, J.C., Bociek, R.G., Vose, J.M. & Armitage, J.O. (2005) Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*, **16**, 618-624.
- Geisler, C.H., Kolstad, A., Laurell, A., Andersen, N.S., Pedersen, L.B., Jerkeman, M., Eriksson, M., Nordstrom, M., Kimby, E., Boesen, A.M., Kuittinen, O., Lauritzsen, G.F.,

- Nilsson-Ehle, H., Ralfkiaer, E., Akerman, M., Ehinger, M., Sundstrom, C., Langholm, R., Delabie, J., Karjalainen-Lindsberg, M.L., Brown, P. & Elonen, E. (2008) Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*, **112**, 2687-2693.
- Ghielmini, M., Schmitz, S.F., Cogliatti, S., Bertoni, F., Waltzer, U., Fey, M.F., Betticher, D.C., Schefer, H., Pichert, G., Stahel, R., Ketterer, N., Bargetzi, M. & Cerny, T. (2005) Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol*, **23**, 705-711.
- Gianni, A.M., Magni, M., Martelli, M., Di Nicola, M., Carlo-Stella, C., Pilotti, S., Rambaldi, A., Cortelazzo, S., Patti, C., Parvis, G., Benedetti, F., Capria, S., Corradini, P., Tarella, C. & Barbui, T. (2003) Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood*, **102**, 749-755.
- Gill, S., Herbert, K.E., Prince, H.M., Wolf, M.M., Wirth, A., Ryan, G., Carney, D.A., Ritchie, D.S., Davies, J.M. & Seymour, J.F. (2009) Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*.
- Gill, S., Wolf, M., Prince, H.M., Januszewicz, H., Ritchie, D., Hicks, R.J. & Seymour, J.F. (2008) [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*, **8**, 159-165.
- Gopal, A.K., Rajendran, J.G., Gooley, T.A., Pagel, J.M., Fisher, D.R., Petersdorf, S.H., Maloney, D.G., Eary, J.F., Appelbaum, F.R. & Press, O.W. (2007) High-dose [131I]tositumomab (anti-CD20) radioimmunotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for adults > or = 60 years old with relapsed or refractory B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **25**, 1396-1402.
- Goy, A., Bernstein, S.H., Kahl, B.S., Djulbegovic, B., Robertson, M.J., de Vos, S., Epner, E., Krishnan, A., Leonard, J.P., Lonial, S., Nasta, S., O'Connor, O.A., Shi, H., Boral, A.L. & Fisher, R.I. (2009) Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol*, **20**, 520-525.
- Greiner, T.C., Moynihan, M.J., Chan, W.C., Lytle, D.M., Pedersen, A., Anderson, J.R. & Weisenburger, D.D. (1996) p53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood*, **87**, 4302-4310.
- Groves, F.D., Linet, M.S., Travis, L.B. & Devesa, S.S. (2000) Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst*, **92**, 1240-1251.
- Habermann, T.M., Lossos, I.S., Justice, G., Vose, J.M., Wiernik, P.H., McBride, K., Wride, K., Ervin-Haynes, A., Takeshita, K., Pietronigro, D., Zeldis, J.B. & Tuscano, J.M. (2009) Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*, **145**, 344-349.
- Haioun, C., Itti, E., Rahmouni, A., Brice, P., Rain, J.D., Belhadj, K., Gaulard, P., Garderet, L., Lepage, E., Reyes, F. & Meignan, M. (2005) [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*, **106**, 1376-1381.
- Harbour, J.W. & Dean, D.C. (2000) The Rb/E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms. *Genes Dev*, **14**, 2393-2409.
- Hartmann, E., Fernandez, V., Moreno, V., Valls, J., Hernandez, L., Bosch, F., Abrisqueta, P., Klapper, W., Dreyling, M., Hoster, E., Muller-Hermelink, H.K., Ott, G., Rosenwald, A. & Campo, E. (2008) Five-gene model to predict survival in mantle-cell lymphoma using frozen or formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol*, **26**, 4966-4972.

- Hernandez, L., Fest, T., Cazorla, M., Teruya-Feldstein, J., Bosch, F., Peinado, M.A., Piris, M.A., Montserrat, E., Cardesa, A., Jaffe, E.S., Campo, E. & Raffeld, M. (1996) p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood*, **87**, 3351-3359.
- Herrmann, A., Hoster, E., Zwingers, T., Brittinger, G., Engelhard, M., Meusers, P., Reiser, M., Forstpointner, R., Metzner, B., Peter, N., Wormann, B., Trumper, L., Pfreundschuh, M., Einsele, H., Hiddemann, W., Unterhalt, M. & Dreyling, M. (2009) Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **27**, 511-518.
- Hess, G., Herbrecht, R., Romaguera, J., Verhoef, G., Crump, M., Gisselbrecht, C., Laurell, A., Offner, F., Strahs, A., Berkenblit, A., Hanushevsky, O., Clancy, J., Hewes, B., Moore, L. & Coiffier, B. (2009) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **27**, 3822-3829.
- Hirt, C., Schuler, F., Dolken, L., Schmidt, C.A. & Dolken, G. (2004) Low prevalence of circulating t(11;14)(q13;q32)-positive cells in the peripheral blood of healthy individuals as detected by real-time quantitative PCR. *Blood*, **104**, 904-905.
- Hofmann, W.K., de Vos, S., Tsukasaki, K., Wachsman, W., Pinkus, G.S., Said, J.W. & Koeffler, H.P. (2001) Altered apoptosis pathways in mantle cell lymphoma detected by oligonucleotide microarray. *Blood*, **98**, 787-794.
- Horning, S.J., Juweid, M.E., Schoder, H., Wiseman, G., McMillan, A., Swinnen, L.J., Advani, R., Gascoyne, R. & Quon, A. (2009) Interim positron emission tomography (PET) scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*.
- Hoster, E., Dreyling, M., Klapper, W., Gisselbrecht, C., van Hoof, A., Kluin-Nelemans, H.C., Pfreundschuh, M., Reiser, M., Metzner, B., Einsele, H., Peter, N., Jung, W., Wormann, B., Ludwig, W.D., Duhren, U., Eimermacher, H., Wandt, H., Hasford, J., Hiddemann, W. & Unterhalt, M. (2008) A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, **111**, 558-565.
- Hotchkiss, R., Strasser, A., McDunn, J. & Swanson, P. (2009) Cell Death. *N Engl J Med*, 1570-1583.
- Howard, O.M., Gribben, J.G., Neuberg, D.S., Grossbard, M., Poor, C., Janicek, M.J. & Shipp, M.A. (2002) Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*, **20**, 1288-1294.
- Hutchings, M., Loft, A., Hansen, M., Pedersen, L.M., Buhl, T., Jurlander, J., Buus, S., Keiding, S., D'Amore, F., Boesen, A.M., Berthelsen, A.K. & Specht, L. (2006) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*, **107**, 52-59.
- INHLPPF (1993) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project *N Engl J Med*, **329**, 987-994.
- Inwards, D.J., Fishkin, P.A., Hillman, D.W., Brown, D.W., Ansell, S.M., Kurtin, P.J., Fonseca, R., Morton, R.F., Veeder, M.H. & Witzig, T.E. (2008) Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*, **113**, 108-116.
- Itti, E., Lin, C., Dupuis, J., Paone, G., Capacchione, D., Rahmouni, A., Haioun, C. & Meignan, M. (2009) Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*, **50**, 527-533.
- Jabbour, E., Hosing, C., Ayers, G., Nunez, R., Anderlini, P., Pro, B., Khouri, I., Younes, A., Hagemester, F., Kwak, L. & Fayad, L. (2007) Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*, **109**, 2481-2489.

- Jaffe, E.S., Harris, N., Stein, H. & Vardiman, J. (2001) Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *IARC, Lyon*.
- Jardin, F., Picquenot, J.M., Parmentier, F., Ruminy, P., Cornic, M., Penther, D., Bertrand, P., Lanic, H., Cassuto, O., Humbrecht, C., Lemasle, E., Wautier, A., Bastard, C. & Tilly, H. (2009) Detection of gene copy number aberrations in mantle cell lymphoma by a single quantitative multiplex PCR assay: clinicopathological relevance and prognosis value. *Br J Haematol*, **146**, 607-618.
- Jares, P. & Campo, E. (2008) Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*.
- Jares, P., Colomer, D. & Campo, E. (2007) Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer*, **7**, 750-762.
- Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M.F., Najjar, F., Paulus, P., Rigo, P. & Fillet, G. (2001) Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*, **86**, 266-273.
- Johansson, B., Mertens, F. & Mitelman, F. (1995) Cytogenetic evolution patterns in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, **86**, 3905-3914.
- Juweid, M.E., Stroobants, S., Hoekstra, O.S., Mottaghy, F.M., Dietlein, M., Guermazi, A., Wiseman, G.A., Kostakoglu, L., Scheidhauer, K., Buck, A., Naumann, R., Spaepen, K., Hicks, R.J., Weber, W.A., Reske, S.N., Schwaiger, M., Schwartz, L.H., Zijlstra, J.M., Siegel, B.A. & Cheson, B.D. (2007) Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*, **25**, 571-578.
- Juweid, M.E., Wiseman, G.A., Vose, J.M., Ritchie, J.M., Menda, Y., Wooldridge, J.E., Mottaghy, F.M., Rohren, E.M., Blumstein, N.M., Stolpen, A., Link, B.K., Reske, S.N., Graham, M.M. & Cheson, B.D. (2005) Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, **23**, 4652-4661.
- Karam, M., Ata, A., Irish, K., Feustel, P.J., Mottaghy, F.M., Stroobants, S.G., Verhoef, G.E., Chundru, S., Douglas-Nikitin, V., Oliver Wong, C.Y. & Brepoels, L.M. (2009) FDG positron emission tomography/computed tomography scan may identify mantle cell lymphoma patients with unusually favorable outcome. *Nucl Med Commun*.
- Kasamon, Y.L., Wahl, R.L., Ziessman, H.A., Blackford, A.L., Goodman, S.N., Fidyk, C.A., Rogers, K.M., Bolanos-Meade, J., Borowitz, M.J., Ambinder, R.F., Jones, R.J. & Swinnen, L.J. (2009) Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biol Blood Marrow Transplant*, **15**, 242-248.
- Kelemen, K., Peterson, L.C., Helenowski, I., Goolsby, C.L., Jovanovic, B., Miyata, S., Aranha, O., Rosen, S.T., Winter, J.N., Nelson, B.P., Gordon, L.I. & Evens, A.M. (2008) CD23+ mantle cell lymphoma: a clinical pathologic entity associated with superior outcome compared with CD23- disease. *Am J Clin Pathol*, **130**, 166-177.
- Ketterer, N., Salles, G., Espinouse, D., Dumontet, C., Neidhardt-Berard, E.M., Moullet, I., Bouafia, F., Berger, F., Felman, P. & Coiffier, B. (1997) Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*, **8**, 701-704.
- Khoury, I.F., Lee, M.S., Romaguera, J., Mirza, N., Kantarjian, H., Korbling, M., Albitar, M., Giralt, S., Samuels, B., Anderlini, P., Rodriguez, J., von Wolff, B., Gajewski, J., Cabanillas, F. & Champlin, R. (1999) Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol*, **10**, 1293-1299.
- Khoury, I.F., Lee, M.S., Saliba, R.M., Jun, G., Fayad, L., Younes, A., Pro, B., Acholonu, S., McLaughlin, P., Katz, R.L. & Champlin, R.E. (2003a) Nonablative allogeneic stem-cell

- transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **21**, 4407-4412.
- Khoury, I.F., Saliba, R.M., Okoroji, G.J., Acholonu, S.A. & Champlin, R.E. (2003b) Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. *Cancer*, **98**, 2630-2635.
- Khoury, J.D., Medeiros, L.J., Rassidakis, G.Z., McDonnell, T.J., Abruzzo, L.V. & Lai, R. (2003) Expression of Mcl-1 in mantle cell lymphoma is associated with high-grade morphology, a high proliferative state, and p53 overexpression. *J Pathol*, **199**, 90-97.
- Klapper, W., Hoster, E., Determann, O., Oschlies, I., van der Laak, J., Berger, F., Bernd, H.W., Cabecadas, J., Campo, E., Cogliatti, S., Hansmann, M.L., Kluin, P.M., Kodet, R., Krivolapov, Y.A., Loddenkemper, C., Stein, H., Moller, P., Barth, T.E., Muller-Hermelink, K., Rosenwald, A., Ott, G., Pileri, S., Ralfkiaer, E., Rymkiewicz, G., van Krieken, J.H., Wacker, H.H., Unterhalt, M., Hiddemann, W. & Dreyling, M. (2009) Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematop.*
- Kobe, C., Dietlein, M., Franklin, J., Markova, J., Lohri, A., Amthauer, H., Klutmann, S., Knapp, W.H., Zijlstra, J.M., Bockisch, A., Weckesser, M., Lorenz, R., Schreckenberger, M., Bares, R., Eich, H.T., Mueller, R.P., Fuchs, M., Borchmann, P., Schicha, H., Diehl, V. & Engert, A. (2008) Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*, **112**, 3989-3994.
- Krishnan, A., Nademanee, A., Fung, H.C., Raubitschek, A.A., Molina, A., Yamauchi, D., Rodriguez, R., Spielberger, R.T., Falk, P., Palmer, J.M. & Forman, S.J. (2008) Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **26**, 90-95.
- Kroger, N., Hoffknecht, M., Kruger, W., Zeller, W., Renges, H., Stute, N., Zschaber, R. & Zander, A.R. (2000) Allogeneic bone marrow transplantation for refractory mantle cell lymphoma. *Ann Hematol*, **79**, 578-580.
- Kwee, T.C., Kwee, R.M. & Nievelstein, R.A. (2008) Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*, **111**, 504-516.
- Ladetto, M., Magni, M., Pagliano, G., De Marco, F., Drandi, D., Ricca, I., Astolfi, M., Matteucci, P., Guidetti, A., Mantoan, B., Bodoni, C.L., Zanni, M., Boccadoro, M., Gianni, A.M. & Tarella, C. (2006) Rituximab induces effective clearance of minimal residual disease in molecular relapses of mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, **12**, 1270-1276.
- Le Gouill, S., Kroger, N., Dhedin, N., Nagler, A., Bouabdallah, K., Yakoub-Agha, I., Bulabois, C.E., Buzyn, A., Rio, B., Moles, M.P., Shimoni, A., Guillaume, T., Milpied, N., Planche, L., Harousseau, J.L. & Mohty, M. (2008) Interest of Non-Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study. *ASH, abstract 112: 1965*.
- Lecluse, Y., Lebailly, P., Roulland, S., Gac, A.C., Nadel, B. & Gauduchon, P. (2009) t(11;14)-positive clones can persist over a long period of time in the peripheral blood of healthy individuals. *Leukemia*, **23**, 1190-1193.
- Lefrere, F., Delmer, A., Levy, V., Delarue, R., Varet, B. & Hermine, O. (2004) Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. *Haematologica*, **89**, 1275-1276.
- Lenz, G., Dreyling, M., Hoster, E., Wormann, B., Duhrsen, U., Metzner, B., Eimermacher, H., Neubauer, A., Wandt, H., Steinhauer, H., Martin, S., Heidemann, E., Aldaoud, A., Parwaresch, R., Hasford, J., Unterhalt, M. & Hiddemann, W. (2005) Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not

- long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*, **23**, 1984-1992.
- Leroux, D., Le Marc'Hadour, F., Gressin, R., Jacob, M.C., Keddari, E., Monteil, M., Caillot, P., Jalbert, P. & Sotto, J.J. (1991) Non-Hodgkin's lymphomas with t(11;14)(q13;q32): a subset of mantle zone/intermediate lymphocytic lymphoma? *Br J Haematol*, **77**, 346-353.
- Lewis, E., Bernardino, M.E., Salvador, P.G., Cabanillas, F.F., Barnes, P.A. & Thomas, J.L. (1982) Post-therapy CT-detected mass in lymphoma patients: is it viable tissue? *J Comput Assist Tomogr*, **6**, 792-795.
- Li, J.Y., Gaillard, F., Moreau, A., Harousseau, J.L., Laboisie, C., Milpied, N., Bataille, R. & Avet-Loiseau, H. (1999) Detection of translocation t(11;14)(q13;q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol*, **154**, 1449-1452.
- Lim, S.H., Esler, W.V., Periman, P.O., Beggs, D., Zhang, Y. & Townsend, M. (2008) R-CHOP followed by consolidative autologous stem cell transplant and low dose rituxan maintenance therapy for advanced mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*, **142**, 482-484.
- Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., Glatstein, E., Canellos, G.P., Young, R.C., Rosenberg, S.A., Coltman, C.A. & Tubiana, M. (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*, **7**, 1630-1636.
- Mangel, J., Buckstein, R., Imrie, K., Spaner, D., Crump, M., Tompkins, K., Reis, M., Perez-Ordóñez, B., Deodhare, S., Romans, R., Pennell, N., Robinson, J.B., Hewitt, K., Richardson, P., Lima, A., Pavlin, P. & Berinstein, N.L. (2002) Immunotherapy with rituximab following high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Semin Oncol*, **29**, 56-69.
- Maris, M.B., Sandmaier, B.M., Storer, B.E., Chauncey, T., Stuart, M.J., Maziarz, R.T., Agura, E., Langston, A.A., Pulsipher, M., Storb, R. & Maloney, D.G. (2004) Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood*, **104**, 3535-3542.
- Martin, P., Chadburn, A., Christos, P., Weil, K., Furman, R.R., Ruan, J., Elstrom, R., Niesvizky, R., Ely, S., Diliberto, M., Melnick, A., Knowles, D.M., Chen-Kiang, S., Coleman, M. & Leonard, J.P. (2009) Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **27**, 1209-1213.
- Mason, K.D. & Juneja, S.K. (2003) Spontaneous rupture of the spleen as the presenting feature of the blastoid variant of mantle cell lymphoma. *Clin Lab Haematol*, **25**, 263-265.
- Matutes, E., Owusu-Ankomah, K., Morilla, R., Garcia Marco, J., Houlihan, A., Que, T.H. & Catovsky, D. (1994) The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*, **8**, 1640-1645.
- Matutes, E., Parry-Jones, N., Brito-Babapulle, V., Wotherspoon, A., Morilla, R., Atkinson, S., Elnenaie, M.O., Jain, P., Giustolisi, G.M., A'Hern, R.P. & Catovsky, D. (2004) The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leuk Lymphoma*, **45**, 2007-2015.
- Meignan, M., Gallamini, A. & Haioun, C. (2009) Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 1-4.
- Milpied, N., Gaillard, F., Moreau, P., Mahe, B., Souchet, J., Rapp, M.J., Bulabois, C.E., Morineau, N. & Harousseau, J.L. (1998) High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience. *Bone Marrow Transplant*, **22**, 645-650.
- Moller, M.B., Pedersen, N.T. & Christensen, B.E. (2006) Mantle cell lymphoma: prognostic capacity of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Br J Haematol*, **133**, 43-49.

- Monni, O., Oinonen, R., Elonen, E., Franssila, K., Teerenhovi, L., Joensuu, H. & Knuutila, S. (1998) Gain of 3q and deletion of 11q22 are frequent aberrations in mantle cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*, **21**, 298-307.
- Montserrat, E., Bosch, F., Lopez-Guillermo, A., Graus, F., Terol, M.J., Campo, E. & Rozman, C. (1996) CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **14**, 941-944.
- Moog, F., Bangerter, M., Diederichs, C.G., Guhlmann, A., Merkle, E., Frickhofen, N. & Reske, S.N. (1998a) Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, **206**, 475-481.
- Moog, F., Bangerter, M., Kotzerke, J., Guhlmann, A., Frickhofen, N. & Reske, S.N. (1998b) 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*, **16**, 603-609.
- Murali, S., Winton, E., Waller, E.K., Heffner, L.T., Lonial, S., Flowers, C., Kaufman, J., Arellano, M., Lechowicz, M.J., Mann, K.P., Khoury, H.J. & Langston, A.A. (2008) Long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, **42**, 529-534.
- O'Connor, O.A. (2007) Mantle cell lymphoma: identifying novel molecular targets in growth and survival pathways. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, **2007**, 270-276.
- O'Connor, O.A., Moskowitz, C., Portlock, C., Hamlin, P., Straus, D., Dumitrescu, O., Sarasohn, D., Gonen, M., Butos, J., Neylon, E., Hamelers, R., Mac-Gregor Cortelli, B., Blumel, S., Zelenetz, A.D., Gordon, L., Wright, J.J., Vose, J., Cooper, B. & Winter, J. (2009) Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial. *Br J Haematol*, **145**, 34-39.
- Oinonen, R., Franssila, K. & Elonen, E. (1999) Central nervous system involvement in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Hematol*, **78**, 145-149.
- Oinonen, R., Franssila, K., Teerenhovi, L., Lappalainen, K. & Elonen, E. (1998) Mantle cell lymphoma: clinical features, treatment and prognosis of 94 patients. *Eur J Cancer*, **34**, 329-336.
- Orchard, J., Garand, R., Davis, Z., Babbage, G., Sahota, S., Matutes, E., Catovsky, D., Thomas, P.W., Avet-Loiseau, H. & Oscier, D. (2003) A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*, **101**, 4975-4981.
- Orlowski, R.Z., Stinchcombe, T.E., Mitchell, B.S., Shea, T.C., Baldwin, A.S., Stahl, S., Adams, J., Esseltine, D.L., Elliott, P.J., Pien, C.S., Guerciolini, R., Anderson, J.K., Depcik-Smith, N.D., Bhagat, R., Lehman, M.J., Novick, S.C., O'Connor, O.A. & Soignet, S.L. (2002) Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, **20**, 4420-4427.
- Paul, R. (1987) Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med*, **28**, 288-292.
- Peponi, E., Drakos, E., Reyes, G., Leventaki, V., Rassidakis, G.Z. & Medeiros, L.J. (2006) Activation of mammalian target of rapamycin signaling promotes cell cycle progression and protects cells from apoptosis in mantle cell lymphoma. *Am J Pathol*, **169**, 2171-2180.
- Perez-Galan, P., Roue, G., Villamor, N., Montserrat, E., Campo, E. & Colomer, D. (2006) The proteasome inhibitor bortezomib induces apoptosis in mantle-cell lymphoma through generation of ROS and Noxa activation independent of p53 status. *Blood*, **107**, 257-264.
- Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Mullani, N.A. & Ter-Pogossian, M.M. (1975) Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*, **16**, 210-224.
- Pott, C., Schrader, C., Gesk, S., Harder, L., Tiemann, M., Raff, T., Bruggemann, M., Ritgen, M., Gahn, B., Unterhalt, M., Dreyling, M., Hiddemann, W., Siebert, R., Dreger, P. & Kneba, M. (2006) Quantitative assessment of molecular remission after high-dose

- therapy with autologous stem cell transplantation predicts long-term remission in mantle cell lymphoma. *Blood*, **107**, 2271-2278.
- Raffeld, M. & Jaffe, E.S. (1991) bcl-1, t(11;14), and mantle cell-derived lymphomas. *Blood*, **78**, 259-263.
- Raty, R., Franssila, K., Joensuu, H., Teerenhovi, L. & Elonen, E. (2002) Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol*, **69**, 11-20.
- Rimokh, R., Berger, F., Delsol, G., Digonnet, I., Rouault, J.P., Tigaud, J.D., Gadoux, M., Coiffier, B., Bryon, P.A. & Magaud, J.P. (1994) Detection of the chromosomal translocation t(11;14) by polymerase chain reaction in mantle cell lymphomas. *Blood*, **83**, 1871-1875.
- Rinaldi, A., Kwee, I., Taborelli, M., Largo, C., Uccella, S., Martin, V., Poretti, G., Gaidano, G., Calabrese, G., Martinelli, G., Baldini, L., Pruneri, G., Capella, C., Zucca, E., Cotter, F.E., Cigudosa, J.C., Catapano, C.V., Tibiletti, M.G. & Bertoni, F. (2006) Genomic and expression profiling identifies the B-cell associated tyrosine kinase Syk as a possible therapeutic target in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*, **132**, 303-316.
- Rizzatti, E.G., Falcao, R.P., Panepucci, R.A., Proto-Siqueira, R., Anselmo-Lima, W.T., Okamoto, O.K. & Zago, M.A. (2005) Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGFbeta signalling pathways. *Br J Haematol*, **130**, 516-526.
- Robinson, K.S., Williams, M.E., van der Jagt, R.H., Cohen, P., Herst, J.A., Tulpule, A., Schwartzberg, L.S., Lemieux, B. & Cheson, B.D. (2008) Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **26**, 4473-4479.
- Rodrigues, C.A., Sanz, G., Brunstein, C.G., Sanz, J., Wagner, J.E., Renaud, M., de Lima, M., Cairo, M.S., Furst, S., Rio, B., Dalley, C., Carreras, E., Harousseau, J.L., Mohty, M., Taveira, D., Dreger, P., Sureda, A., Gluckman, E. & Rocha, V. (2009) Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies: a study by the Eurocord-Netcord and lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*, **27**, 256-263.
- Rodriguez, J., Gutierrez, A., Palacios, A., Navarrete, M., Blancas, I., Alarcon, J., Caballero, M.D., De Mattos, S.F., Gines, J., Martinez, J. & Lopez, A. (2007) Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, **48**, 2172-2178.
- Romaguera, J.E., Fayad, L., Rodriguez, M.A., Broglio, K.R., Hagemester, F.B., Pro, B., McLaughlin, P., Younes, A., Samaniego, F., Goy, A., Sarris, A.H., Dang, N.H., Wang, M., Beasley, V., Medeiros, L.J., Katz, R.L., Gagneja, H., Samuels, B.I., Smith, T.L. & Cabanillas, F.F. (2005) High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*, **23**, 7013-7023.
- Romaguera, J.E., Medeiros, L.J., Hagemester, F.B., Fayad, L.E., Rodriguez, M.A., Pro, B., Younes, A., McLaughlin, P., Goy, A., Sarris, A.H., Dang, N.H., Samaniego, F., Brown, H.M., Gagneja, H.K. & Cabanillas, F. (2003) Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*, **97**, 586-591.
- Rosenwald, A., Wright, G., Wiestner, A., Chan, W.C., Connors, J.M., Campo, E., Gascoyne, R.D., Grogan, T.M., Muller-Hermelink, H.K., Smeland, E.B., Chiorazzi, M., Giltnane, J.M., Hurt, E.M., Zhao, H., Averett, L., Henrickson, S., Yang, L., Powell, J., Wilson, W.H., Jaffe, E.S., Simon, R., Klausner, R.D., Montserrat, E., Bosch, F., Greiner, T.C., Weisenburger, D.D., Sanger, W.G., Dave, B.J., Lynch, J.C., Vose, J., Armitage, J.O., Fisher, R.I., Miller, T.P., LeBlanc, M., Ott, G., Kvaloy, S., Holte, H., Delabie, J. & Staudt, L.M. (2003) The proliferation gene expression signature is a quantitative

- integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*, **3**, 185-197.
- Roue, G., Perez-Galan, P., Lopez-Guerra, M., Villamor, N., Campo, E. & Colomer, D. (2007) Selective inhibition of I κ B kinase sensitizes mantle cell lymphoma B cells to TRAIL by decreasing cellular FLIP level. *J Immunol*, **178**, 1923-1930.
- Rubio-Moscardo, F., Climent, J., Siebert, R., Piris, M.A., Martin-Subero, J.I., Nieland, I., Garcia-Conde, J., Dyer, M.J., Terol, M.J., Pinkel, D. & Martinez-Climent, J.A. (2005) Mantle-cell lymphoma genotypes identified with CGH to BAC microarrays define a leukemic subgroup of disease and predict patient outcome. *Blood*, **105**, 4445-4454.
- Rudelius, M., Pittaluga, S., Nishizuka, S., Pham, T.H., Fend, F., Jaffe, E.S., Quintanilla-Martinez, L. & Raffeld, M. (2006) Constitutive activation of Akt contributes to the pathogenesis and survival of mantle cell lymphoma. *Blood*, **108**, 1668-1676.
- Rummel, M.J., Chow, K.U., Karakas, T., Jager, E., Mezger, J., von Grunhagen, U., Schalk, K.P., Burkhard, O., Hansmann, M.L., Ritzel, H., Bergmann, L., Hoelzer, D. & Mitrou, P.S. (2002) Reduced-dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer*, **38**, 1739-1746.
- Salaverria, I., Zettl, A., Bea, S., Moreno, V., Valls, J., Hartmann, E., Ott, G., Wright, G., Lopez-Guillermo, A., Chan, W.C., Weisenburger, D.D., Gascoyne, R.D., Grogan, T.M., Delabie, J., Jaffe, E.S., Montserrat, E., Muller-Hermelink, H.K., Staudt, L.M., Rosenwald, A. & Campo, E. (2007) Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *J Clin Oncol*, **25**, 1216-1222.
- Samaha, H., Dumontet, C., Ketterer, N., Moullet, I., Thieblemont, C., Bouafia, F., Callet-Bauchu, E., Felman, P., Berger, F., Salles, G. & Coiffier, B. (1998) Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*, **12**, 1281-1287.
- Schlette, E., Lai, R., Onciu, M., Doherty, D., Bueso-Ramos, C. & Medeiros, L.J. (2001) Leukemic mantle cell lymphoma: clinical and pathologic spectrum of twenty-three cases. *Mod Pathol*, **14**, 1133-1140.
- Schoder, H., Meta, J., Yap, C., Ariannejad, M., Rao, J., Phelps, M.E., Valk, P.E., Sayre, J. & Czernin, J. (2001) Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med*, **42**, 1139-1143.
- Schoder, H., Noy, A., Gonen, M., Weng, L., Green, D., Erdi, Y.E., Larson, S.M. & Yeung, H.W. (2005) Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **23**, 4643-4651.
- Schrader, C., Meusers, P., Brittinger, G., Teymoortash, A., Siebmann, J.U., Janssen, D., Parwaresch, R. & Tiemann, M. (2004) Topoisomerase II α expression in mantle cell lymphoma: a marker of cell proliferation and a prognostic factor for clinical outcome. *Leukemia*, **18**, 1200-1206.
- Seam, P., Juweid, M.E. & Cheson, B.D. (2007) The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*, **110**, 3507-3516.
- Shah, J.J., Fayad, L. & Romaguera, J. (2008) Mantle Cell International Prognostic Index (MIPI) not prognostic after R-hyper-CVAD. *Blood*, **112**, 2583; author reply 2583-2584.
- Smith, L.M., Zhang, L., Gordon, L.I., Foran, J.M., Kahl, B.S., Gascoyne, R.D., Advani, R., Paietta, E., Weller, E. & Horning, S.J. (2007) Phase II Study of R-CHOP Followed by 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in Untreated Mantle Cell Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *ASH, abstract 389*.
- Sohn, S.K., Baek, J.H., Kim, D.H., Jung, J.T., Kwak, D.S., Park, S.H., Suh, J.S. & Lee, K.B. (2000) Successful allogeneic stem-cell transplantation with prophylactic stepwise G-CSF primed-DLIs for relapse after autologous transplantation in mantle cell lymphoma: a case report and literature review on the evidence of GVL effects in MCL. *Am J Hematol*, **65**, 75-80.

- Solal-Celigny, P., Roy, P., Colombat, P., White, J., Armitage, J.O., Arranz-Saez, R., Au, W.Y., Bellei, M., Brice, P., Caballero, D., Coiffier, B., Conde-Garcia, E., Doyen, C., Federico, M., Fisher, R.I., Garcia-Conde, J.F., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Haioun, C., LeBlanc, M., Lister, A.T., Lopez-Guillermo, A., McLaughlin, P., Milpied, N., Morel, P., Mounier, N., Proctor, S.J., Rohatiner, A., Smith, P., Soubeyran, P., Tilly, H., Vitolo, U., Zinzani, P.L., Zucca, E. & Montserrat, E. (2004) Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*, **104**, 1258-1265.
- Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Van Steenweghen, S., Thomas, J., Vandenberghe, P., Vanuytsel, L., Bormans, G., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L. & Verhoef, G. (2001) 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 diagnostic methods? *J Clin Oncol*, **19**, 414-419.
- Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Vandenberghe, P., Thomas, J., de Groot, T., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L. & Verhoef, G. (2002) Early restaging positron emission tomography with (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, **13**, 1356-1363.
- Stumpe, K.D., Urbinelli, M., Steinert, H.C., Glanzmann, C., Buck, A. & von Schulthess, G.K. (1998) Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med*, **25**, 721-728.
- Surbone, A., Longo, D.L., DeVita, V.T., Jr., Ihde, D.C., Duffey, P.L., Jaffe, E.S., Solomon, D., Hubbard, S.M. & Young, R.C. (1988) Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol*, **6**, 1832-1837.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J. & Vardiman, J.W. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. *IARC press*.
- Terasawa, T., Lau, J., Bardet, S., Couturier, O., Hotta, T., Hutchings, M., Nishashi, T. & Nagai, H. (2009) Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*, **27**, 1906-1914.
- Tiemann, M., Schrader, C., Klapper, W., Dreyling, M.H., Campo, E., Norton, A., Berger, F., Kluin, P., Ott, G., Pileri, S., Pedrinis, E., Feller, A.C., Merz, H., Janssen, D., Hansmann, M.L., Krieken, H., Moller, P., Stein, H., Unterhalt, M., Hiddemann, W. & Parwaresch, R. (2005) Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*, **131**, 29-38.
- Tilly, H. & Dreyling, M. (2008) Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, **19 Suppl 2**, ii67-69.
- Tort, F., Camacho, E., Bosch, F., Harris, N.L., Montserrat, E. & Campo, E. (2004) Familial lymphoid neoplasms in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*, **89**, 314-319.
- Vandenberghe, E., De Wolf Peeters, C., Wlodarska, I., Stul, M., Louwagie, A., Verhoef, G., Thomas, J., Criel, A., Cassiman, J.J. & Mecucci, C. (1992) Chromosome 11q rearrangements in B non Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, **81**, 212-217.
- Velders, G.A., Kluin-Nelemans, J.C., De Boer, C.J., Hermans, J., Noordijk, E.M., Schuurink, E., Kramer, M.H., Van Deijk, W.A., Rahder, J.B., Kluin, P.M. & Van Krieken, J.H. (1996) Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J Clin Oncol*, **14**, 1269-1274.

- Vigouroux, S., Gaillard, F., Moreau, P., Harousseau, J.L. & Milpied, N. (2005) High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in first response in mantle cell lymphoma. *Haematologica*, **90**, 1580-1582.
- Vinnicombe, S.J. & Reznick, R.H. (2003) Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **30 Suppl 1**, S42-55.
- Vose, J.M., Bierman, P.J., Weisenburger, D.D., Lynch, J.C., Bociek, Y., Chan, W.C., Greiner, T.C. & Armitage, J.O. (2000) Autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, **6**, 640-645.
- Weide, R., Hess, G., Koppler, H., Heymanns, J., Thomalla, J., Aldaoud, A., Losem, C., Schmitz, S., Haak, U., Huber, C., Unterhalt, M., Hiddemann, W. & Dreyling, M. (2007) High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma*, **48**, 1299-1306.
- Weigert, O., Weidmann, E., Mueck, R., Bentz, M., von Schilling, C., Rohrberg, R., Jentsch-Ullrich, K., Hiddemann, W. & Dreyling, M. (2009) A novel regimen combining high dose cytarabine and bortezomib has activity in multiply relapsed and refractory mantle cell lymphoma - long-term results of a multicenter observation study. *Leuk Lymphoma*, **50**, 716-722.
- Welzel, N., Le, T., Marculescu, R., Mitterbauer, G., Chott, A., Pott, C., Kneba, M., Du, M.Q., Kusec, R., Drach, J., Raderer, M., Mannhalter, C., Lechner, K., Nadel, B. & Jaeger, U. (2001) Templated nucleotide addition and immunoglobulin JH-gene utilization in t(11;14) junctions: implications for the mechanism of translocation and the origin of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*, **61**, 1629-1636.
- Wiernik, P.H., Lossos, I.S., Tuscano, J.M., Justice, G., Vose, J.M., Cole, C.E., Lam, W., McBride, K., Wride, K., Pietronigro, D., Takeshita, K., Ervin-Haynes, A., Zeldis, J.B. & Habermann, T.M. (2008) Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **26**, 4952-4957.
- Zhou, Y., Wang, H., Fang, W., Romaguer, J.E., Zhang, Y., Delasalle, K.B., Kwak, L., Yi, Q., Du, X.L. & Wang, M. (2008) Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*, **113**, 791-798.
- Zijlstra, J.M., Comans, E.F., van Lingen, A., Hoekstra, O.S., Gundy, C.M., Willem Coebergh, J. & Bongers, V. (2007) FDG PET in lymphoma: the need for standardization of interpretation. An observer variation study. *Nucl Med Commun*, **28**, 798-803.
- Zinzani, P.L., Stefoni, V., Tani, M., Fanti, S., Musuraca, G., Castellucci, P., Marchi, E., Fina, M., Ambrosini, V., Pellegrini, C., Alinari, L., Derenzini, E., Montini, G., Broccoli, A., Bacci, F., Pileri, S. & Baccarani, M. (2009) Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol*, **27**, 1781-1787.
- Zinzani, P.L., Tani, M., Fanti, S., Alinari, L., Musuraca, G., Marchi, E., Stefoni, V., Castellucci, P., Fina, M., Farshad, M., Pileri, S. & Baccarani, M. (2006) Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol*, **17**, 1296-1300.
- Zucca, E., Roggero, E., Pinotti, G., Pedrinis, E., Cappella, C., Venco, A. & Cavalli, F. (1995) Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*, **6**, 257-262.

Titre de Thèse :**Intérêt de la tomographie par émission de positons au ¹⁸FDG dans la prise en charge des patients atteints de lymphome à cellules du manteau.**

RESUME

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une affection tumorale dont le pronostic reste sombre malgré des progrès thérapeutiques constants. L'évaluation par tomographie par émission de positons au ¹⁸FDG (FDG-TEP) est actuellement recommandée pour le bilan initial et l'évaluation de la réponse au traitement des patients atteints de maladie de Hodgkin et de lymphome B diffus à grandes cellules. Très peu de données sont disponibles concernant l'intérêt de la FDG-TEP dans le LCM. Dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique, nous avons évalué la FDG-TEP lors du bilan initial et lors de l'évaluation de la réponse au traitement chez 44 patients atteints de LCM *de novo*. Lors du bilan initial, la FDG-TEP est très sensible pour la détection des sites ganglionnaires et spléniques. En revanche, la sensibilité de la FDG-TEP est insuffisante pour la détection des atteintes digestives et médullaires et ne peut donc se substituer à la réalisation de biopsie ostéo-médullaires et digestives. La détermination des SUV au diagnostic apporte d'importantes informations. Le score pronostique ISI-MCL, basé sur l'IPI et la SUVmax au diagnostic, permet de séparer trois groupes de patients de niveau de risque faible, intermédiaire et élevé. En fin de traitement, la prise en compte de la FDG-TEP pour l'évaluation de la réponse au traitement permet de mieux identifier les patients à haut risque de rechute précoce. Ces données plaident à notre sens pour la réalisation d'une FDG-TEP au bilan initial et pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement pour les patients atteints de LCM. Ces résultats justifient la réalisation d'études évaluant prospectivement la valeur pronostique de la FDG-TEP dans cette pathologie.

MOTS-CLES

Lymphome malin non-hodgkinien, lymphome du manteau, tomographie par émission de positons, pronostic