

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 148

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Médecine Nucléaire

par

Clément Bailly

né le 05/10/1986 à Sèvres (92)

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2015

Valeur pronostique de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-FDG) au diagnostic des patients atteints de lymphome à cellules du manteau inclus dans l'étude LyMa

Président :

Madame le Professeur Françoise KRAEBER BODERE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Caroline BODET MILIN

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL

Monsieur le Docteur Cyrille TOUZEAU

Monsieur le Docteur Thomas CARLIER.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité, votre savoir, votre sérénité inébranlable et vos précieux conseils.

A Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL, qui me fait l'honneur de faire partie du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Caroline BODET-MILIN, qui a accepté de diriger ce sujet de thèse. Merci pour ta confiance en me proposant celui-ci, pour ta disponibilité et ta patience tout au long de cette thèse, pour ton implication, ton écoute et ta gentillesse.

A Monsieur le Docteur Cyrille TOUZEAU, qui a accepté de faire partie du jury. Merci d'avoir initié ce travail.

A Monsieur le Docteur Thomas CARLIER, qui a accepté de faire partie du jury. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton aide pour cette thèse et tout au long de mon internat.

A mes collègues,

Aux médecins des services de médecine nucléaire de Nantes pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises pendant mon internat et pour votre enthousiasme : Catherine Ansquer, Thomas Eugène, Dorothée Goulon, Cédric Mathieu, Amandine Pallardy, Nicolas Piriou, Caroline Rousseau, Frédéric Valette ; c'est un plaisir de travailler avec vous tous.

A toutes les personnes du service ; à la crème des secrétaires Elodie, Audrey et Nathalie (la petite jeune), pour m'avoir fait une petite place dans votre bureau. Merci pour votre bonne humeur.

A mes co-internes, rencontrés pendant ses 4 dernières années.

A l'ensemble des services d'onco-hématologie et de radiologie de la Roche-Sur-Yon et de radiothérapie de Saint Nazaire pour votre accueil.

A Mathieu Hatt et Dimitris Visvikis pour nous avoir permis d'utiliser votre outil FLAB.

A Messieurs Sami Boussetta et Loïc Chartier pour votre aide précieuse sur les statistiques.

A mes amis,

Merci, à ceux d'ici et d'ailleurs, pour tous ces souvenirs partagés bons ou mauvais. Merci en particulier à Julien, Mehdi et Alice, Thomas et Anaïs (Félicitations !), Panda et Deborah et les jumeaux, Paul et Hester et leur petite famille, Arnaud-Felix, Mathilde (Bon vent chez les kiwis !), Thomas et Aurore, Paul et Coralie, Manu (Que la Force soit avec toi).

A ma famille

Merci pour vos encouragements et votre présence.

A ma mère et mes frères Thibaut et Martin.

Merci pour votre soutien. Merci d'être là quand j'en ai besoin.

A Delphine

Merci pour ton soutien et ta présence qui ont été la plus grande des motivations.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	9
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	11
PARTIE 1 : LE LYMPHOME DU MANTEAU	12
1- Généralités.....	12
2- Oncogenèse.....	12
3- Aspects diagnostiques	15
A) Anatomo-pathologie :.....	15
B) Cytogénétique :	19
4- Présentation clinique.....	19
5- Aspects pronostiques.....	20
6- Prise en charge thérapeutique	21
A) Stratégie thérapeutique en première ligne	21
B) Traitement de rechute.....	22
PARTIE 2 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS	24
1- Principe de la TEP	24
A) L'émission de positons	24
B) Le principe de la TEP	25
2- Le 18F-fluorodésoxyglucose	28
3- L'approche semi-quantitative en TEP.....	30
A) Valeur de fixation standardisée: la SUV	30
B) Analyse volumique	31
C) Analyse de l'hétérogénéité tumorale via l'analyse de texture	32
PARTIE 3 : TEP-FDG AU DIAGNOSTIC DES LYMPHOMES	36
1- Généralités	36
A) Recommandations internationales :	36
B) Analyses semi-quantitatives	36
2- TEP-FDG au diagnostic des lymphomes du manteau.....	38
A) Généralités	38
B) Analyses semi-quantitatives.....	40

PARTIE 5 : ETUDE CLINIQUE.....	43
1- Objectifs de l'étude :	43
2- Matériels et méthodes :.....	43
A) Patients	43
B) Anatomopathologie.....	44
C) Bilan conventionnel	45
D) TEP-FDG.....	45
E) Statistiques.....	49
3- Résultats :.....	50
A) Caractéristiques des malades.....	50
B) Analyse descriptive de la TEP-FDG.....	53
C) Analyse semi-quantitative de la TEP-FDG.....	53
D) Analyse de texture.....	55
E) Analyse des facteurs pronostiques	57
4- Discussion	63
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE.....	72
ANNEXE 1 : CRITERES D'INCLUSION, D'EXCLUSION ET DE RANDOMISATION DE L'ETUDE LYMA.....	82
ANNEXE 2 : BILAN D'EVALUATION ET DE SURVEILLANCE PROTOCOLAIRE DE L'ETUDE LYMA.....	85

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Altérations génétiques affectant le cycle cellulaire et les voies de réparation de l'ADN des LCM	14
Figure 2 : Modèle proposé à la pathogenèse moléculaire des LCM.....	15
Figure 3 : Différents types architecturaux de l'envahissement tumoral par le LCM	17
Figure 4 : Différents types architecturaux de LCM	18
Figure 5 : Principaux aspects cytologiques du LCM	18
Figure 6 : Schéma de la désintégration $\beta +$	24
Figure 7 : La désintégration $\beta+$ et la réaction d'annihilation	25
Figure 8 : Principe de la détection en coïncidence.....	26
Figure 9 : Différents types de coïncidences	27
Figure 10 : La molécule de ^{18}F -FDG	28
Figure 11 : Métabolisme du FDG.....	29
Figure 12 : Formule de la SUV	30
Figure 13 : Coupe coronale de la TEP-FDG d'un patient atteint d'un sarcome d'Ewing de la branche ischio-pubienne gauche présentant une importante nécrose centrale.	33
Figure 14 : Extraction d'indices semi-quantitatifs des images TEP	35
Figure 15 : Représentation graphique de l'association entre SUVmax et sous-type histologique d'après Bodet-Milin et al.....	41
Figure 16 : Survie sans évènement selon un score pronostique combinant la SUVmax initiale au score IPI permettant de classer les patients en 3 groupes de survie différente, d'après Bodet-Milin et al	41
Figure 17 : Protocole de l'étude LyMa.	44
Figure 18 : Courbe ROC de la prédiction d'une forme blastoïde de lymphome du manteau en fonction de la valeur de SUVmax sur la TEP au ^{18}F -FDG initiale	54
Figure 19 : Représentation de la survie sans évènement selon le TLG corps entier selon une méthode de segmentation à 40% de la SUVmax avec un seuil à 74.....	55

Figure 20 : Représentation de la survie sans évènement des patients selon l'indice LGZE obtenu avec la méthode de segmentation à 40% de la SUVmax.	56
Figure 21 : Représentation de la survie sans évènement des patients selon l'indice Correlation obtenu avec la méthode de segmentation à 40% de la SUVmax.....	57
Figure 22 : Représentation de la survie sans évènement selon la SUVmax avec un seuil à 11.4.....	58
Figure 23 : Représentation de la survie globale selon la SUVmax avec un seuil à 10.5	58
Figure 24 : Représentation de la survie sans évènement selon la SUVpeak avec un seuil à 8.7.....	59
Figure 25 : Représentation de la survie globale selon la SUVpeak avec un seuil à 8.7	59
Figure 26 : Représentation de la survie globale selon le TLG 2.5 avec un seuil à 126.....	60
Figure 27 : Représentation de la survie sans évènement des patients en combinant la SUVmax et le MIPI en regroupant les scores faible et intermédiaire	61
Figure 28 : Représentation de la survie sans évènement des patients en combinant la SUVmax et le MIPI en regroupant les scores intermédiaire et élevé.	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents types architecturaux de l'envahissement tumoral par le lymphome à cellules du manteau	16
Tableau 2 : Différents aspects cytologiques du lymphome à cellules du manteau	17
Tableau 3 : Forme simplifiée du score MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index).....	20
Tableau 4 : Principales séries évaluant l'impact pronostique de l'évaluation initiale par TEP-FDG dans les LCM	39
Tableau 5 : Liste des index extraits des différentes matrices de textures étudiées.	48
Tableau 6 : Caractéristiques de la population de patients.....	52
Tableau 7 : Résultats sur la PFS et l'OS des paramètres d'analyse de texture.....	56

INTRODUCTION

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un sous-type de lymphome non-Hodgkinien (LNH) de phénotype B. Cette entité représente environ 5 % de tous les LNH mais son incidence est en augmentation. Le LCM atteint majoritairement les patients de plus de 60 ans avec une nette prédominance masculine. La médiane de survie a notablement augmenté ces dernières années, passant de quatre à six ans en moins de dix ans, grâce notamment au recours à la chimiothérapie à forte dose avec greffe de cellules souches autologues pour les patients les plus jeunes, et à l'apport de l'immunothérapie. Pour autant, la rechute reste la règle. Malgré une réponse initiale aux traitements, les patients atteints de LCM récidivent souvent et parfois rapidement. De nombreuses études ont donc pour objet la détermination de facteurs pronostiques pertinents dans l'identification des patients qui développeront une maladie plus agressive.

Actuellement, la tomographie par émission de positons au 18Fluoro-désoxy-glucose (TEP-FDG) est devenue un outil incontournable dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes malins. Réalisée lors du bilan initial, la TEP-FDG améliore la sensibilité du bilan d'extension. Réalisée après deux ou trois cycles de chimiothérapie ou en fin de traitement, la TEP-FDG permet l'évaluation de la réponse au traitement. L'obtention d'une réponse métabolique complète précoce est actuellement un facteur pronostique majeur des lymphomes B diffus à grandes cellules et de la maladie de Hodgkin.

Il n'existe cependant à ce jour que peu de données publiées sur l'intérêt de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints de LCM. Dans le cadre d'une étude ancillaire à l'essai de phase III LyMa, nous avons voulu évaluer la valeur prédictive de la TEP-FDG initiale sur la survie globale et la survie sans progression chez des patients jeunes, traités en première ligne pour un lymphome à cellules du manteau. Cette étude internationale portée par le LYSA visait à améliorer les résultats de la chimiothérapie avant autogreffe par l'utilisation d'Aracytine à forte dose (essai de phase III LyMa) et à prolonger la réponse après autogreffe en comparant une abstention/surveillance à un traitement d'entretien par Rituximab. Les patients inclus dans l'essai bénéficiaient d'une TEP-FDG au moment de l'inclusion puis avant et après autogreffe de moelle. Les résultats de la TEP-FDG n'étaient pas décisionnels et une relecture centralisée de l'ensemble des TEP-FDG était effectuée à Nantes.

Cette thèse comprend deux parties. La première partie est une revue bibliographique sur le LCM, sur la TEP-FDG puis sur l'intérêt de la TEP-FDG dans le bilan initial des lymphomes « en général » et enfin, dans le cas particulier du LCM.

La deuxième partie de cette thèse expose les résultats de notre étude prospective ayant évalué l'apport de l'imagerie par TEP-FDG au diagnostic chez 94 patients inclus dans le protocole LyMa et ayant bénéficié d'une relecture centralisée de la TEP-FDG à Nantes.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE 1 : LE LYMPHOME DU MANTEAU

1- Généralités

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un lymphome malin de type B qui représente environ 5% des lymphomes non-hodgkiniens (LNH) de l'adulte, avec une incidence en augmentation ces dernières années (1). L'âge médian au diagnostic est de 72 ans avec une prédominance masculine (2). Décrit pour la première fois dans les années 1990 (3), le LCM n'est pleinement caractérisé comme entité propre qu'en 2001 (4). Malgré une réponse initiale aux traitements, le LCM récidive souvent et parfois rapidement et est donc actuellement considéré comme un lymphome agressif.

2- Oncogenèse

Les lymphocytes du LCM dérivent d'une population lymphocytaire B naïve prégerminative, originaire de la zone du manteau (zone entourant le centre germinatif) des follicules lymphoïdes (5). Il est admis que la translocation $t(11;14)(q13;q32)$ est l'évènement cytogénétique primaire de la physiopathologie de cette entité. Néanmoins, elle est insuffisante à elle seule pour induire une prolifération lymphomateuse. L'oncogenèse du LCM apparait donc comme un processus multi-étapes où la survenue d'autres anomalies génétiques perturbant les voies métaboliques impliquées dans l'apoptose, les mécanismes de réparation de l'ADN, l'expression d'oncogènes et de gènes suppresseurs sont nécessaires pour permettre le développement de la maladie.

L'altération génétique caractéristique responsable de la pathogenèse du LCM est la translocation chromosomique $t(11;14)(q13;q32)$ qui juxtapose le locus BCL-1 du chromosome 11q13, à la région de jonction de la chaîne lourde des immunoglobulines du chromosome 14q32. Cette translocation détermine l'expression ectopique de la cycline D1, codée par le gène BCL-1. La cycline D1 régule le cycle cellulaire par la transition de la phase G1 à la phase S. En se liant aux protéines CDK4 et CDK6, elle forme un complexe CDK/cycline capable de phosphoryler la protéine du rétinoblastome (pRB), facilitant ainsi la progression du cycle cellulaire en libérant le facteur de transcription E2F (Figure 1). La libération d'E2F provoque également l'accumulation de complexes cycline E/CDK2, induisant l'inhibition irréversible de pRB (6,7).

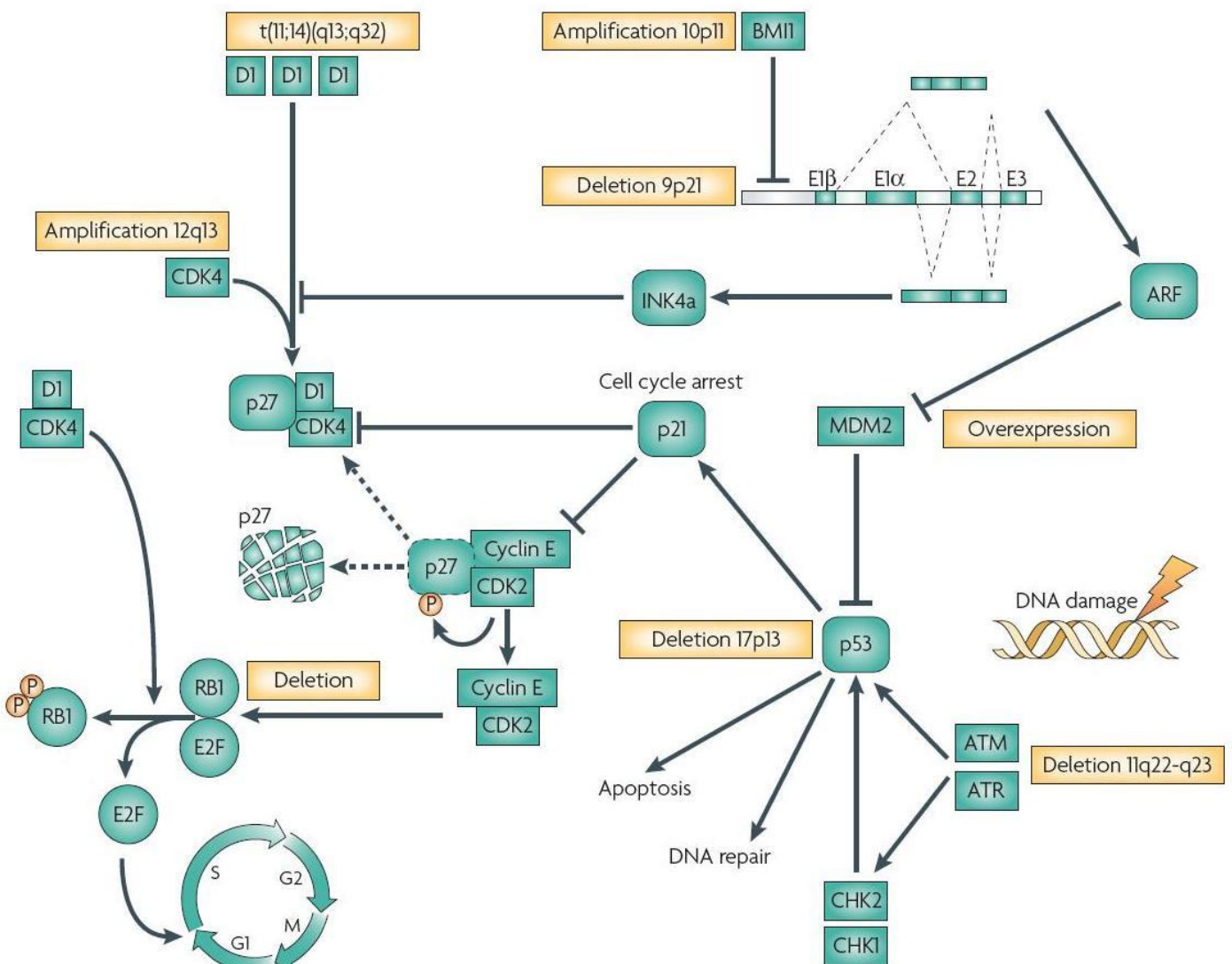
Ainsi, la surexpression de la protéine cycline D1 intervient dans la lymphomagenèse du LCM en favorisant la division cellulaire par la levée du contrôle assuré par pRB sur le cycle cellulaire. La translocation t(11;14) est considérée comme l'évènement oncogénique primaire du LCM (8) et est retrouvée dans l'immense majorité (85-90%) (5) des LCM. L'analyse des points de cassure a suggéré que cette translocation apparaît dans la moelle osseuse à un stade précoce de la différenciation lymphocytaire (9).

Même si la dérégulation de l'expression de la cycline D1 semble essentielle pour l'initiation du LCM, elle est insuffisante à elle seule pour expliquer le développement de cette pathologie. Les souris transgéniques hyperexprimant la cycline D1 ne développent pas spontanément un lymphome, à moins d'être porteuses d'une dérégulation d'un autre oncogène tel que MYC. De plus, la translocation t(11;14) est décrite chez 1 à 2 % des individus sains sans aucune manifestation de maladie lymphomateuse. De plus il a été démontré que le dérèglement de l'expression de la cycline D1 pouvait être absent dans de rares cas. Cette absence d'anomalie est alors remplacée par le dérèglement de l'expression d'autres cyclines, telles que la cycline D2 ou D3 suggérant un mécanisme alternatif de tumorigenèse (10,11). Le LCM n'est donc pas la conséquence d'une anomalie génétique unique. Des études génétiques ont révélé que le LCM est l'une des lymphopathies avec le niveau le plus élevé d'instabilité génétique, avec l'apparition d'autres évènements oncogéniques nécessaires (Figure 1), conduisant notamment à des variantes plus prolifératives et agressives de LCM (Figure 2). Les anomalies retrouvées concernent notamment les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (anomalies de *P53*, *MYC*, *BCL-2*) (7), dans le processus de réparation de dommages de l'ADN (mutations du gène *ATM*), dans la mécanique apoptotique (surexpression de *Mcl-1*(12), activation constitutionnelle de *NFκB*, la dérégulation de la dégradation de *NOXA* par le protéasome (13), l'activation de la voie du *BCR* (14), activation de la voie *PI3K/Akt/mTOR* (15)).

Figure 1: Altérations génétiques affectant le cycle cellulaire et les voies de réparation de l'ADN des LCM :

La translocation (11; 14) (q13; q32) se traduit par une surexpression de la protéine Cycline D1. La cycline D1 contrôle le cycle cellulaire au niveau de la phase de transition G1-S en se liant aux protéines kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6 et en induisant la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRB). La phosphorylation de pRB 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 complexes cycline E/CDK2, induisant l'inhibition irréversible de pRB.

Par ailleurs, on retrouve également fréquemment d'autres anomalies caryotypiques. La délétion homozygote de CDKN2A qui code la protéine p16^{INK4a}, inhibitrice de CDK se traduit par la présence de niveaux élevés de complexes cycline D1/CDK4. La délétion du locus CDKN2A entraîne également la perte de la protéine p14^{ARF}, qui participe normalement à la stabilisation de la protéine p53, prévenant sa dégradation par MDM2. Ceci conduit à des altérations de la voie p53 et de ces éléments en aval comme la protéine p21, inhibitrice de CDK. Plusieurs éléments impliqués dans les voies de réponse aux dommages de l'ADN, y compris les protéines ATM (Ataxie Téléangiectasie Muté), CHK1 (checkpoint kinase 1) et CHK2 (checkpoint kinase 2) sont aussi inactivés dans un nombre élevé de tumeurs. (d'après Jares et al.(5) et Touzeau (16))



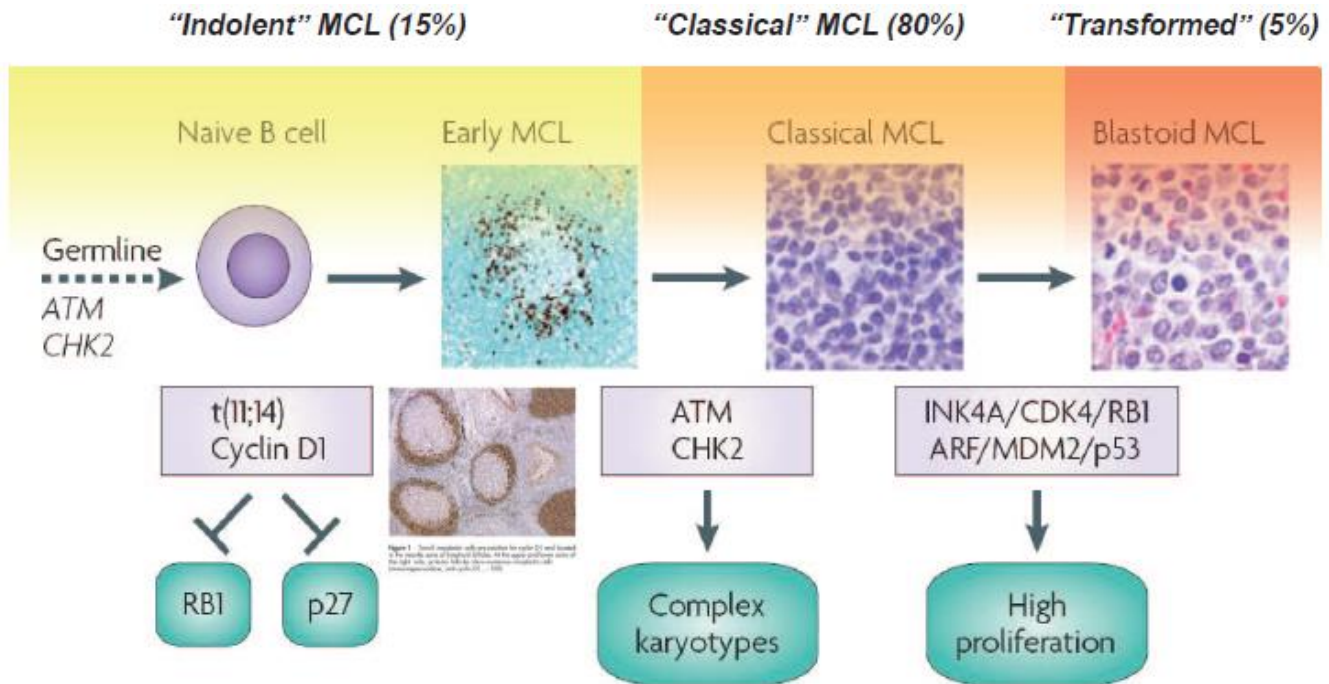


Figure 2: Modèle proposé de pathogenèse moléculaire des LCM. (d'après Dreyling et al. (17)).

La translocation $t(11; 14)$ se produit dans une cellule immature B et conduit à la dérégulation constitutive de la cycline D1 et l'expansion rapide des cellules tumorales B dans la zone du manteau des follicules lymphoïdes. L'inactivation acquise des voies de réparation des dommages de l'ADN facilite ensuite la survenue d'altérations génétiques supplémentaires et le développement du lymphome à cellules du manteau classique. D'autres altérations génétiques peuvent cibler d'autres gènes de régulation du cycle cellulaire, conduisant à des variantes plus prolifératives et agressives de LCM.

3- Aspects diagnostiques

A) Anato-pathologie :

Le diagnostic de LCM repose le plus souvent sur l'analyse anato-pathologique du tissu tumoral ganglionnaire. L'architecture de la prolifération tumorale est variable : la forme de la zone du manteau intéresse une prolifération lymphomateuse restreinte à la zone du manteau périfolliculaire, souvent épaissie, et correspond aux formes précoces de LCM ; la forme nodulaire (avec ou sans petits centres germinatifs atrophiques ou colonisés) ; et la forme diffuse (avec souvent persistance d'une vague nodularité au moins focale). Sur le plan cytologique, la forme commune (80-90% des cas) est caractérisée par un infiltrat lymphoïde monomorphe, constitué de cellules de taille petite à moyenne, au noyau ovoïde encoché ou de contours irréguliers, à chromatine modérément condensée, sans nucléole bien visible (18). De cette forme classique, se distinguent les formes blastoïde et pléomorphe. La forme blastoïde (10-20% des cas) est caractérisée par une architecture diffuse, la présence de cellules d'aspect lymphoblastique, un index de prolifération élevé (nombreuses images de

mitoses, positivité du marquage Ki-67 >40%). La forme blastoïde est associée à un pronostic défavorable (19).

En immunohistochimie, la présentation du LCM est caractérisée par la positivité de l'antigène BCL-1 (ou cycline D1). On retrouve également l'expression des antigènes B matures (CD19, CD20) et la co-expression illégitime de marqueurs T (CD5, CD43). Les cellules tumorales présentent une immunoglobuline de surface (IgM et/ou IgD) et la chaîne légère λ est habituellement exprimée. L'expression du CD23 est le plus souvent négative, marquant la présence ou non de réseaux de cellules folliculaires dendritiques résiduels. Les marqueurs du centre germinatif (CD10, BCL6, MUM-1) sont généralement négatifs dans le LCM. L'index de prolifération, évalué par le marquage du Ki67, est généralement faible dans les formes classiques, et beaucoup plus élevé dans les formes blastoïdes et pléomorphes.

Les tableaux et les figures ci-dessous résument les principaux aspects anatomo-pathologiques du LCM (20) :

Architecture	Caractéristiques
Forme de la zone du manteau	Envahissement tumoral limité à la zone du manteau, entourant les centres germinatifs
Forme nodulaire	Forme nodulaire, avec ou sans centre germinatif résiduel.
Forme diffuse	Envahissement tumoral diffus avec souvent persistance d'une vague nodularité au moins focale. Absence de centre germinatif résiduel.

Tableau 1: Différents types architecturaux de l'envahissement tumoral par le lymphome à cellules du manteau

Forme cytologique	Caractéristiques
Classique	Cellules monomorphes de taille petite à moyenne. Noyau irrégulier, encoché, à chromatine modérément condensée, sans nucléole bien visible. Cytoplasme peu abondant et pâle. Présence de rares cellules tumorales de plus grande taille. Présence de rares images de mitose.
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 lymphoblastique.
Pléomorphe	Cellules de taille intermédiaire à grande. Noyau pléomorphe de contours irréguliers. Nucléoles proéminents. Cytoplasme peu abondant et pâle. Aspect souvent difficile à distinguer d'un lymphome diffus à grandes cellules B.

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

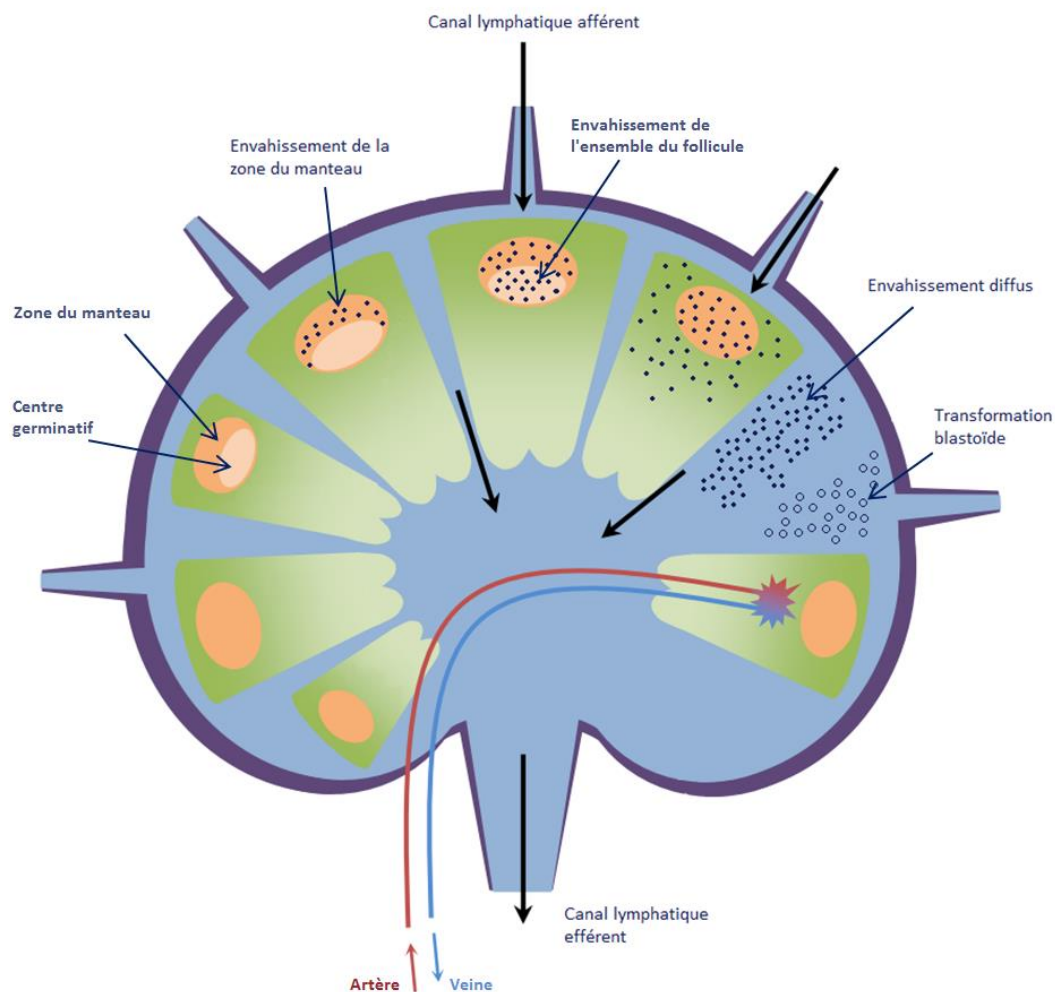


Figure 3: Différents types architecturaux de l'envahissement tumoral par le LCM

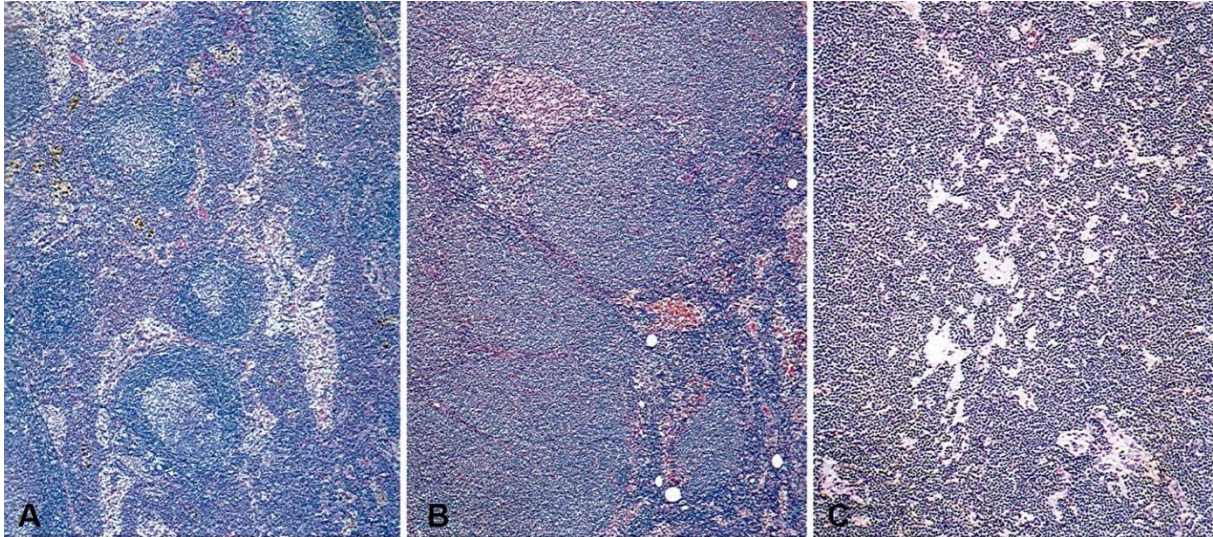


Figure 4: Différents types architecturaux de LCM.
Forme de la zone du manteau en A, Forme nodulaire en B et forme diffuse en C. (D'après WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition)

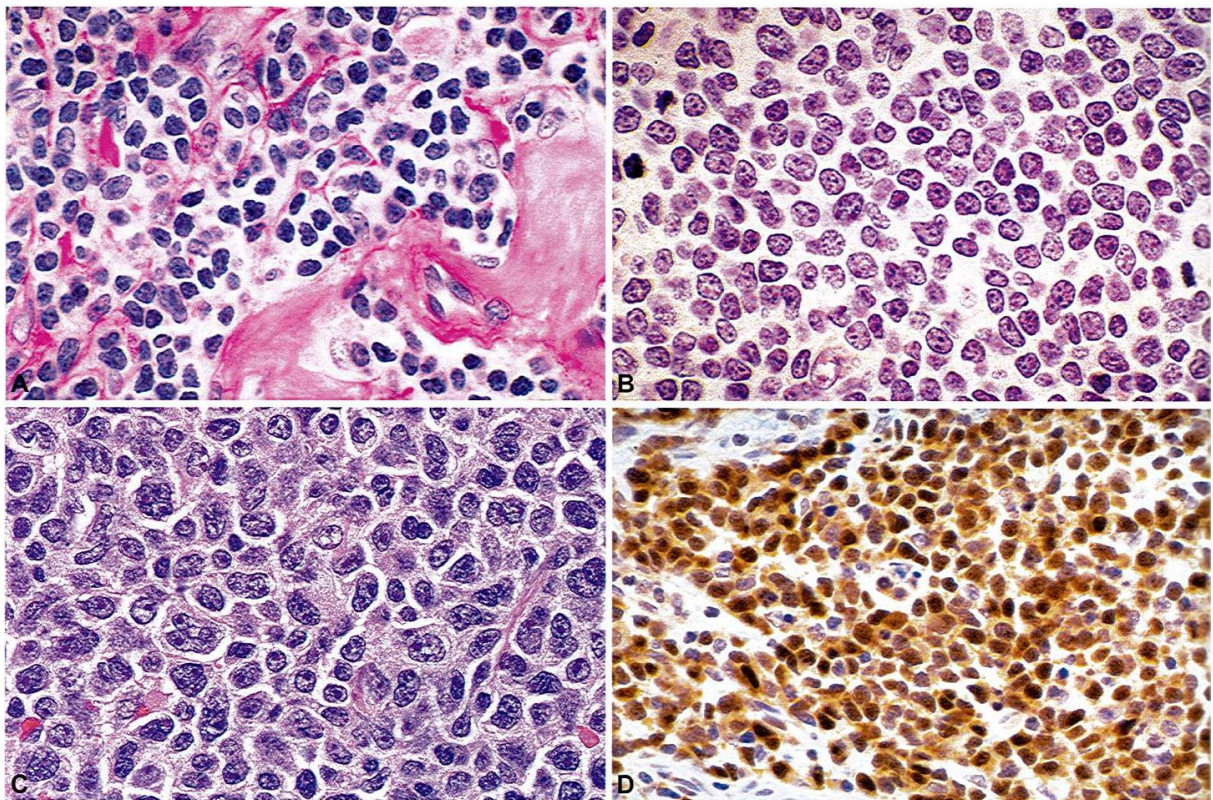


Figure 5: Principaux aspects cytologiques du LCM
Forme « classique » en A, forme blastoïde en B, forme pléomorphe en C. Immunomarquage nucléaire de la cycline D1 en D. (D'après WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition)

B) Cytogénétique :

L'altération génétique caractéristique responsable de la pathogenèse du lymphome du manteau est la translocation chromosomique t(11 ;14)(q13 ;q32). L'analyse cytogénétique peut permettre de mettre en évidence directement cette translocation. La cytogénétique conventionnelle, c'est-à-dire le caryotype, ne révèle cette anomalie que dans environ 70 % des cas (21,22). De même, les techniques de biologie moléculaire telles que la Polymerase Chain Reaction (PCR) ont également une sensibilité faible, de 50 à 60% (23). Une technique plus sensible comme l'Hybridation par Fluorescence In Situ (FISH) permet au contraire de rattraper la quasi-totalité des faux-négatifs (24) et constitue donc l'examen de référence.

Ces techniques permettent également de donner des informations complémentaires importantes telles la mise en évidence d'altérations chromosomiques secondaires. Les taux élevés d'instabilité génétique de cette hémopathie se traduit par une importante complexité caryotypique observée dans 80% des LCM (25). On retrouve ainsi fréquemment des anomalies caryotypiques avec des pertes de gènes suppresseurs de tumeurs (notamment ATM, CDKN2A, TP53), soit des gain d'oncogènes (par exemple MYC, SYK, BCL-2) (5,26–30).

4- Présentation clinique

Au diagnostic, 80 à 90 % des patients ont une présentation disséminée avec un envahissement ganglionnaire diffus, et un stade Ann Arbor III/IV dans près de 90% des cas. Les atteintes extra-ganglionnaires touchent préférentiellement la moelle osseuse (près de 80% des cas) (31–33), la rate (plus de 50 % des cas) et le foie (17% des cas). Les présentations leucémiques inauguraux sont fréquentes et sont corrélées à une plus grande fréquence de splénomégalie et de forme blastoïde (34). La présence de symptômes digestifs (diarrhée, douleur abdominale, hémorragie digestive) est retrouvée chez environ un quart des patients. La recherche systématique par endoscopie digestive avec examen anatomopathologique des biopsies réalisées permet de documenter l'atteinte digestive du LCM dans près de 90% des cas (35). L'atteinte cérébrale est rare (10 %), survenant généralement lors dans la phase tardive de l'évolution de la maladie (36,37). Des cas de rupture splénique ont été rapportés (38), préférentiellement lors de forme blastoïde de LCM. Lors du diagnostic, les patients présentent un état général relativement conservé avec parfois des symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes et amaigrissement) dans 15% des cas.

Les résultats biologiques retrouvent une anémie (<12 g/dL) et/ou une thrombopénie (<100 000/mm³) dans respectivement 35 et 10% des cas (32). Les dosages des lactates déshydrogénases (LDH) et de la bêta-2-microglobuline sont élevés chez environ 50 % des patients.

5- Aspects pronostiques

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits dans le LCM. En 2008, Hoster et al (39) ont publié un score pronostique basé sur des variables clinico-biologiques simples appelé MIPI (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*) déterminé sur une population de 455 patients. Le score MIPI a pour paramètres : l'âge, l'indice de performance du patient évalué selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), le taux de LDH et la leucocytose. Il se calcule selon la formule :

$$\text{Score MIPI} = [(0,03535 \times \text{âge [ans]}) \times \text{âge [ans]} + 0,6978 \text{ (si ECOG} > 1) + [1,367 \times \log_{10} (\text{LDH} / \text{lim. Sup. Nle})] + [0,9393 \times \log_{10} (\text{leucocytes} \times 10^9/\text{L})]$$

Assez complexe dans sa version initiale, les auteurs proposent une adaptation de l'indice pour une application de tous les jours, décrite dans le tableau 3. Ce score permet de classer les patients en niveau de risque bas (0-3 points), intermédiaire (4-5) et élevé (6-11) avec des survies médianes respectivement non atteintes, de 51 mois et 21 mois. Depuis 2008, la valeur pronostique de ce score a été examinée par une vingtaine d'études et confirmée par l'analyse de plusieurs essais prospectifs (40). Néanmoins, la plupart de ces travaux exploraient des populations de moins de 100 patients avec un nombre d'évènements limités.

Points	Age (ans)	ECOG (PS)	LDH/No	GB (Cell./mm ³)
0	< 50	0 - 1	< 0.67	< 6700
1	50 – 59	---	0.67 – 0.99	6700 - 9999
2	60 -69	2 – 4	1.00 – 1.49	10,000 – 14,999
3	≥ 70	---	≥ 1.50	≥ 15,000

Tableau 3: Forme simplifiée du score MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index)

Sur le plan morphologique, la forme blastoïde est également corrélée à une survie inférieure (19). Sur le plan cytogénétique, la présence d'anomalies de p53 est associée à un pronostic défavorable (25,41). Un score pronostic basé sur l'expression de cinq gènes (RAN,

MYC, TNFRSF10B, POLE2, SLC29A2) a également été rapporté (42). Enfin, des anomalies de nombre de copies de gènes (gain de CDK2/MDM2, perte de CDKN2A/TP53), analysées par technique de PCR quantitative, sont associées à un mauvais pronostic (43). De manière assez commune aux hémopathies malignes, la qualité de la réponse au traitement influence fortement la survie des patients. Ainsi, il a été montré que l'obtention d'une maladie résiduelle moléculaire négative (recherche de réarrangement IgVH par PCR) était prédictive d'une survie sans maladie plus longue après traitement intensif (44,45).

Des études récentes ont identifié un sous-groupe de patients gardant une prolifération lymphoïde indolente avec une survie plus longue (5-12 ans), parfois même sans traitement. Ce groupe de patients n'est malheureusement pas encore identifiable au moment du diagnostic (46). L'absence d'expression de SOX11 semble néanmoins associée à ce sous-type indolent de LCM (47), tandis que sa surexpression est corrélée à une survie plus courte (48).

6- Prise en charge thérapeutique

A) Stratégie thérapeutique en première ligne

- **Stratégie d'abstention – surveillance**

Étant donné que le LCM a un comportement généralement agressif et vu que les groupes à moindre risque ne sont pas encore clairement identifiables au moment du diagnostic, l'attitude thérapeutique est souvent intensive, particulièrement chez les sujets plus jeunes. Cependant, certaines formes plus indolentes de LCM (formes médullo-sanguines, statut IgVH muté) semblent pouvoir bénéficier d'une simple surveillance (49). Ainsi, une meilleure survie globale a été retrouvée chez les patients ayant eu un traitement différé dans une étude rétrospective ayant comparé un traitement immédiat à un traitement différé chez des patients atteints de LCM indolent (46). Pour les autres patients, la stratégie thérapeutique actuelle de première ligne est essentiellement fondée sur l'âge et les comorbidités du patient.

- **Chez les patients non éligibles à un traitement intensif**

Chez les patients non éligibles à un traitement intensif (âgés de plus de 65 ans ou avec comorbidités), la chimiothérapie habituelle de première ligne est le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou CVAD (chloraminophène, vincristine, adriamycine, dexaméthasone) associé au rituximab (50). Après ces traitements, dans le but de prolonger la réponse ou d'en améliorer la qualité, une maintenance pourrait être proposée aux malades. Le rituximab seul ou en association avec la bendamustine semble un candidat potentiel chez cette population de sujets âgés (50,51) mais sans recommandation en dehors d'un essai thérapeutique..

- **Chez les sujets éligibles à un traitement intensif**

Chez les sujets éligibles à un traitement intensif (âgés de moins de 65 ans et en bon état général), le schéma de traitement de référence en Europe consiste en une immunopolychimiothérapie de type R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, aracytine haute dose et cisplatine), alterné avec le schéma R-CHOP et suivi d'une intensification par autogreffe. Ce schéma offre un taux de réponse thérapeutique de 97% (52,53).

Récemment, le LYSA a conduit une étude internationale visant à la fois à améliorer les résultats de la chimiothérapie avant autogreffe en utilisant uniquement de l'aracytine à forte dose (essai de phase III LyMa) et à prolonger la réponse après autogreffe en comparant une abstention/surveillance à un entretien par rituximab. Au moment de l'analyse intermédiaire des données, le traitement de maintenance par rituximab après autogreffe a permis une amélioration significative ($p=0.0057$) de la survie sans événement (EFS) versus simple surveillance : EFS à 3 ans : 88.1% vs 73,4 % (ASH 2014).

B) Traitement de rechute

Malgré ces traitements complexes, il n'existe actuellement pas de traitement curatif du LCM et la rechute reste inévitable. Le traitement de seconde ligne comporte généralement des agents de chimiothérapie non encore utilisés lors du traitement de première ligne avec principalement des dérivés de platine ou de bendamustine associés à la reprise d'une immunothérapie en fonction des comorbidités, de l'état général du malade et de la durée de la réponse initiale (17). Si un donneur HLA-compatible est disponible et si l'état général du patient le permet, une allogreffe de cellules souches peut être proposée mais reste associée à une toxicité significative (54).

La meilleure compréhension moléculaire de cette maladie permet également d'envisager actuellement des traitements plus ciblés. Ainsi de nouvelles molécules, ciblant les différentes voies métaboliques, sont actuellement à l'étude. Parmi ces dernières, le bortézomib (inhibiteur du protéasome) (55–57), la lénalidomide (immunomodulateur) (58), le temsirolimus (inhibiteur de m-TOR) (59–61), l'ibrutinib (inhibiteur de BTK) (62), et l'idelalisib (inhibiteur de la voie PI3K) (63) semblent prometteurs.

PARTIE 2 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

La tomographie par émission de positons ou TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle non invasive permettant d'étudier la distribution in vivo d'un radiotraceur administré dans l'organisme. Couplé à la tomodensitométrie (TDM), ce procédé permet la fusion d'images anatomiques avec des images fonctionnelles afin d'obtenir, en un seul examen, et sur une durée relativement courte, des images tridimensionnelles très précises, améliorant ainsi nettement la détection et la localisation de pathologies diverses.

1- Principe de la TEP

A) L'émission de positons

- L'annihilation de positons

La réalisation d'un examen TEP nécessite l'administration d'un radiopharmaceutique, émetteur de positons. Les atomes émetteurs de positons présentent une instabilité due à un excès de protons au sein de leur noyau. Ils retournent à un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de la libération d'une particule β^+ , et d'un neutrino ν_e . Cette réaction porte le nom de désintégration β^+ (figure 6).

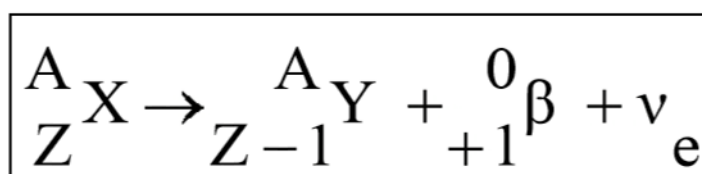


Figure 6: Schéma de la désintégration β^+

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

d'annihilation (Figure 7). La TEP consiste à détecter les deux photons γ de 511 keV afin de déterminer le lieu d'annihilation.

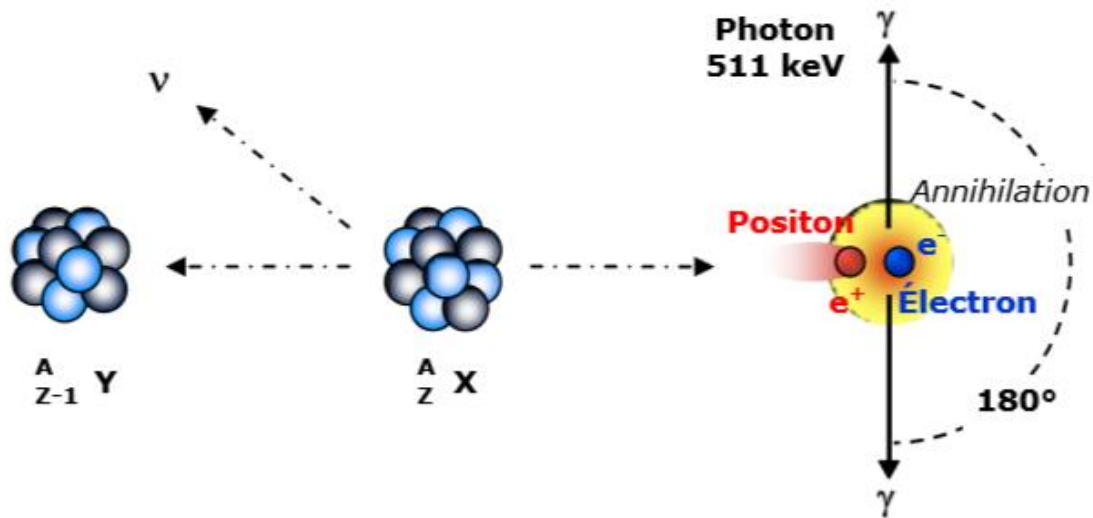


Figure 7: La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation

- **Les émetteurs de positons**

Les principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire diffèrent par leur demi-vie, qui conditionne leur disponibilité. Par exemple, grâce à sa demi-vie de presque deux heures, il n'est pas indispensable de disposer d'un cyclotron sur site pour le Fluor 18, à la différence d'autres radio-isotopes de demi-vie plus courte.

Par ailleurs, le lieu d'émission des positons n'est pas le lieu d'annihilation et le parcours moyen du positon dépend de son spectre énergétique, et donc de l'énergie cinétique maximale; ce qui influera sur la résolution spatiale des images. Actuellement, le radioélément le plus utilisé est le Fluor 18.

B) Le principe de la TEP

La détection en TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons γ issus de chaque annihilation, appelée détection en coïncidence, afin de déterminer le lieu de désintégration du radionucléide.

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

Chaque détecteur est composé d'un ou plusieurs cristaux scintillants (ou scintillateurs) couplés à un ou plusieurs photomultiplicateurs (PM) optimisés pour la détection des photons γ . Le rôle du détecteur est de convertir l'énergie des photons reçus en un courant électrique mesurable. Les photons étant émis à 180° , leur détection est assurée grâce à une série de couronnes de détecteurs constituant un anneau autour du patient, optimisant ainsi l'efficacité de détection.

Pour remonter à la position d'annihilation, les deux photons émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence. L'électronique de traitement du signal, encore appelée circuit de coïncidence, placée en sortie des PM, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons γ arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV (Figure 8).

Pour cela, une fenêtre temporelle appelée fenêtre de coïncidence d'une amplitude de quelques nanosecondes, et une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV sont préalablement définies.

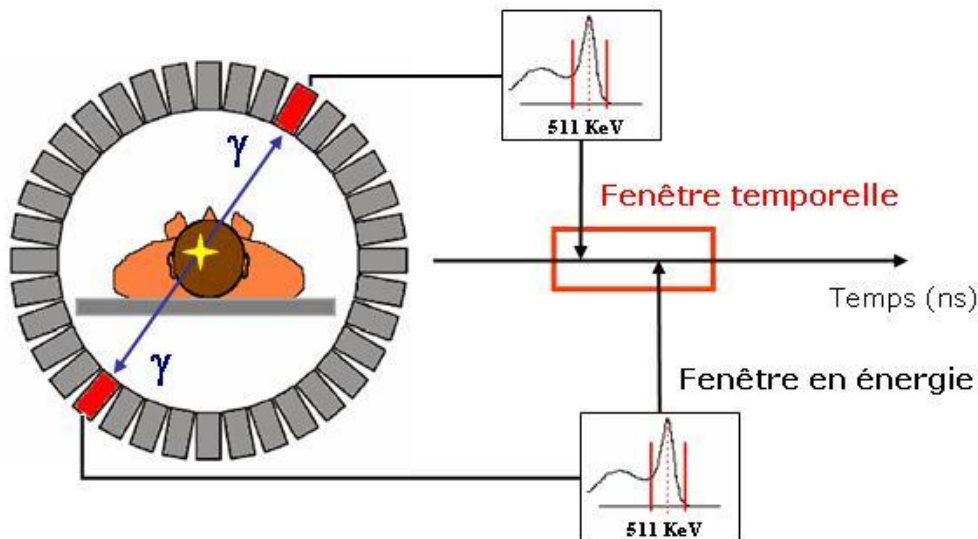


Figure 8: Principe de la détection en coïncidence

Un évènement est pris en compte si deux photons sont détectés dans la fenêtre temporelle. Il s'agit alors d'une coïncidence vraie. La ligne qui joint une paire de détecteurs est appelée ligne de réponse. Cependant, il arrive que des photons soient diffusés, générant une direction fausse (la ligne de réponse ne passe pas par le point ayant émis le positon) ;

on parle alors de coïncidence diffusée. Lorsque des photons issus de sources différentes arrivent en même temps sur les détecteurs, il s'agit alors de coïncidence fortuite. Ces coïncidences diffusées et fortuites génèrent du bruit de fond (Figure 9).

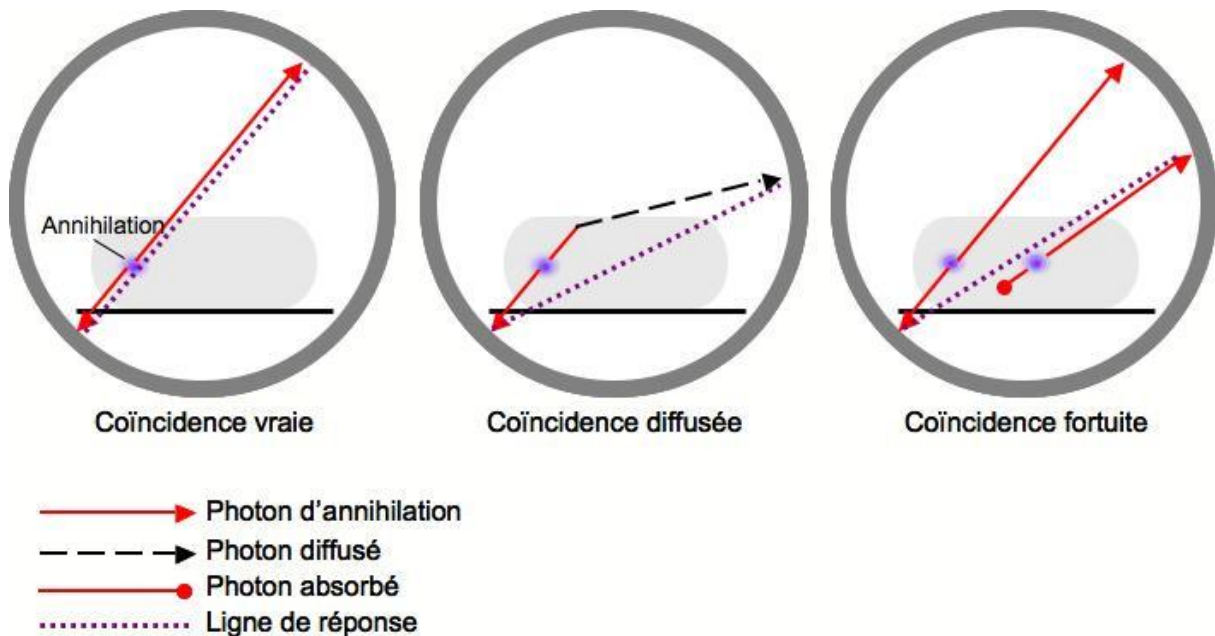


Figure 9: Différents types de coïncidences

- **La correction d'atténuation**

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

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

Dans le cas des caméras hybrides TEP-TDM, les rayonnements X de la TDM permettent la réalisation d'une « carte des coefficients d'atténuation » du patient. Ainsi pour chaque coupe, et pour chaque point de coupe, l'ordinateur aura connaissance de l'atténuation subie par les photons (émis depuis ce point) lors de la réalisation des images d'émission et pourra corriger ces dernières.

- **La reconstruction tomographique**

La reconstruction tomographique est un procédé mathématique qui tente de calculer, à partir de millions de lignes de réponse, la distribution de la radioactivité injectée dans l'organisme dans un plan de coupe donné. Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont la rétroprojection filtrée (inversion de la fonction de Radon) et les méthodes itératives de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) ou MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization).

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

L'intérêt des appareils TEP-TDM est de réaliser en un seul examen une acquisition anatomique via un tomodensitomètre à rayons X et une acquisition fonctionnelle via une caméra TEP. Cette acquisition simultanée permet la correction d'atténuation et la fusion des images anatomiques et fonctionnelles. Ces systèmes permettent une amélioration du diagnostic et de la stadification de la maladie cancéreuse par une meilleure localisation anatomique des lésions détectées en TEP. L'identification de la topographie des fixations de FDG permet ainsi une meilleure distinction des lésions suspectes et des fixations non pathologiques.

2- Le 18F-Fluorodésoxyglucose

Le 18F-Fluorodésoxyglucose ou 18F-FDG est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18 (Figure 10). Ce fut le premier radiopharmaceutique utilisé en routine clinique pour la réalisation d'images TEP et malgré l'apparition de nouveaux traceurs, il reste l'élément de base de l'imagerie TEP en oncologie.

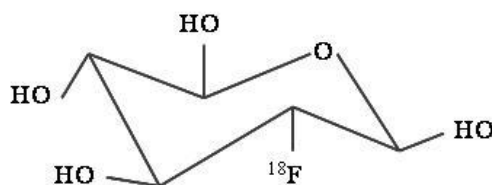


Figure 10: La molécule de 18F-FDG

Les propriétés physiques du Fluor 18 sont adaptées à une utilisation en routine clinique : période de 110 minutes et parcours moyen du β^+ (0,6 mm). Sa synthèse est effectuée par bombardement de protons sur des atomes d'Oxygène 18 dans un cyclotron. Il

est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour donner le 18F-FDG.

En situation normale, le métabolisme du FDG s'apparente à celui du glucose (Figure 11). Transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques (GLUT), le FDG devient le substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase qui le transforme en FDG-6 phosphate. Cette phosphorylation rend le FDG-6P incapable de repasser la membrane cellulaire et de diffuser dans le milieu extra-cellulaire. Le FDG-6P se retrouve donc en impasse métabolique et, ne subissant plus les autres étapes de la glycolyse, s'accumule dans la cellule.

Dans les cellules tumorales, cette accumulation est plus importante car ces dernières présentent une augmentation du transporteur GLUT-1 par hyperexpression du gène codant pour ce transporteur (et accessoirement aussi pour le transporteur GLUT-3) et également une augmentation de la glycolyse aérobie. Cette différence de quantité de FDG intracellulaire entre tissu sain et tumoral permet d'identifier sur les images TEP des lésions néoplasiques.

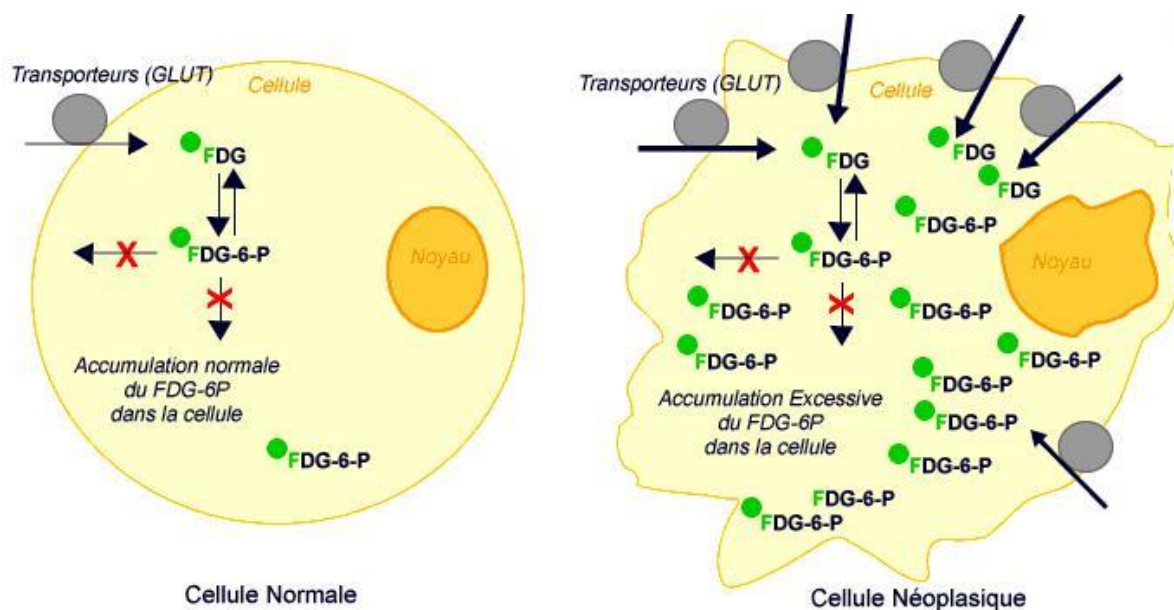


Figure 11: Métabolisme du FDG

L'imagerie TEP au FDG présente cependant plusieurs limites, notamment :

Le mécanisme de captation du FDG étant commun à l'ensemble des cellules tumorales, il n'est pas spécifique d'un type histologique donné.

L'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le FDG est variable : les tumeurs agressives, mal différenciées ou à croissance rapide, sont avides de glucose et donc bien visualisées. Les tumeurs indolentes ou bien différenciées consommant moins de glucose sont difficilement identifiables.

Les cellules inflammatoires, également avides de glucose, captent également le FDG et sont donc susceptibles de générer des faux positifs.

La définition d'une hyperfixation étant relative à la fixation environnante, certains organes physiologiquement hyperfixants sont d'exploration délicate : le cerveau, le myocarde, les muscles striés et lisses (anses digestives), les voies urinaires du fait de l'élimination du traceur, l'utérus ou les ovaires en période de menstruation.

La résolution de la caméra (5-6 mm) et le libre parcours du positon avant annihilation (0,6 mm) limitent la visualisation des lésions de diamètre inférieur à 5-10 mm.

3- L'approche semi-quantitative en TEP

A) Valeur de fixation standardisée: la SUV

Le contraste sur les images TEP-TDM entre les zones hyperfixantes et le reste de l'organisme suffit généralement à la détection des foyers pathologiques. Cependant, devant la difficulté fréquente de distinguer une fixation bénigne d'une fixation maligne, un indice de quantification a été développé : la Standardized Uptake Value ou SUV. Elle correspond au taux de FDG (MBq/ml) rapporté à la dose injectée et au poids du patient (g) ou à sa surface en m² (Figure 12).

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

Figure 12: Formule de la SUV

L'approche classique la plus répandue en pratique clinique consiste à considérer la valeur maximale mesurée dans la tumeur (SUV_{max}). Cette mesure de la SUV dépend grandement de la préparation du patient, de la machine utilisée, des protocoles d'acquisition ou encore des paramètres de reconstruction (64,65) mais la simplicité de calcul de cette

méthode justifie sa fréquente utilisation. D'autres calculs de SUV sont possibles, mesurés à partir d'un plus grand nombre de voxels. Une approche alternative consiste ainsi à mesurer la valeur moyenne de la fixation dans la région tumorale d'intérêt (SUVmean). Il a également été proposé de mesurer la concentration d'activité moyenne dans un volume d'intérêt fixe et dont la position dans la tumeur est choisie afin de maximiser la valeur de la SUV finalement calculée (SUVpeak). La SUVpeak serait alors moins sensible que la SUVmax aux caractéristiques de l'image telles que la résolution. Néanmoins l'un des problèmes relatifs à l'utilisation de ces deux derniers index est l'absence de consensus sur la définition du volume d'intérêt.

Pour diminuer ces biais lors du suivi longitudinal d'un même patient ou afin de comparer les données issues de centres différents, la communauté scientifique a proposé de normaliser les pratiques. Les critères EORTC appliqués à la TEP (66), proposés en 1999, sont longtemps restés les seuls critères d'évaluation de la réponse au traitement. Les critères PERCIST (67), basés sur une bibliographie plus riche, ont été proposés depuis et sont basés notamment sur le calcul du Delta SUVpeak. En dépit des limitations intrinsèques de la SUV, lorsque celle-ci est mesurée de façon rigoureuse, elle fournit une mesure de la captation du FDG qui peut être utilisée pour évaluer objectivement les changements uniquement liés aux cellules tumorales.

B) Analyse volumique

D'autres mesures quantitatives sont également utilisées proposant des approches volumiques, tels que le volume métabolique tumoral (MTV) ou l'activité glycolytique totale (TLG). Ces indices évaluent donc le volume tumoral global en TEP-FDG, reflet de la charge tumorale.

Le MTV correspond au volume métabolique tumoral. La principale difficulté de cette mesure est alors de délimiter la région tumorale, et plusieurs méthodes existent actuellement sans véritable consensus. Les plus utilisées sont les méthodes de seuillage en raison de leur simplicité d'exécution et facilité d'utilisation. Le seuil peut être fixe ou proportionnel à la SUVmax. La valeur de 40 % est aujourd'hui largement utilisée en routine clinique et provient d'une simplification des travaux de Erdi et al (68). Bien que de nombreux paramètres tels que la taille de la tumeur, le contraste, le niveau de bruit dans les images puissent influencer la valeur du seuil optimal, cette valeur de 40 % mène à une corrélation significative entre les volumes TEP et les volumes TDM dans de nombreuses études. Ce seuil apparaît bien

adapté à la segmentation de lésions homogènes, volumineuses et bien contrastées. Une valeur seuil égale à 2,5 a également été proposée de manière empirique dans la littérature pour différencier les tumeurs malignes des fixations non significatives (69). Tous les pixels ayant une valeur de SUV supérieure à 2,5 sont alors considérés comme appartenant à la cible. Le seuil peut également être défini en fonction des caractéristiques de l'image comme le niveau de bruit de fond ou le rapport signal sur bruit (méthode de seuillage adaptatif). D'autres méthodes plus sophistiquées ont également été proposées dans la littérature. La plupart porte sur des méthodes statistiques de classification de voxels cherchant à définir, voxel par voxel, à quelle région (fond ou lésion) celui-ci appartient en s'appuyant sur l'information contextuelle de voisinage des voxels d'une même région. Ces méthodes telles que l'outil FLAB pour fuzzy locally adaptive Bayesian (70), sont semi-automatiques car elles nécessitent au préalable une phase de définition d'un volume de travail incluant la lésion, la segmentation n'ayant pas lieu sur toute l'image TEP.

Le TLG est défini comme le produit, pour chaque lésion, du volume métabolique et de son activité moyenne. L'intérêt pronostique de ce dernier index, qui combine explicitement informations de volume et d'activité est en cours d'évaluation et les critères PERCIST (67) conseillent de relever ces valeurs à des fins exploratoires.

C) Analyse de l'hétérogénéité tumorale via l'analyse de texture

Parallèlement aux mesures classiques de volume et/ou de SUV moyenne ou maximale basées sur une population de voxels définis comme caractéristiques de la lésion étudiée, d'autres méthodes pour caractériser le métabolisme tumoral en TEP au 18F-FDG ont été proposées telles que les analyses de texture. La simple analyse visuelle de la fixation de 18F-FDG en TEP suggère en effet que la distribution intra-tumorale du radiotraceur peut être extrêmement hétérogène (figure 13). Des études sur petits animaux ont montré que la distribution de FDG dans les tissus tumoraux est corrélée aux caractéristiques du microenvironnement tumoral (71).

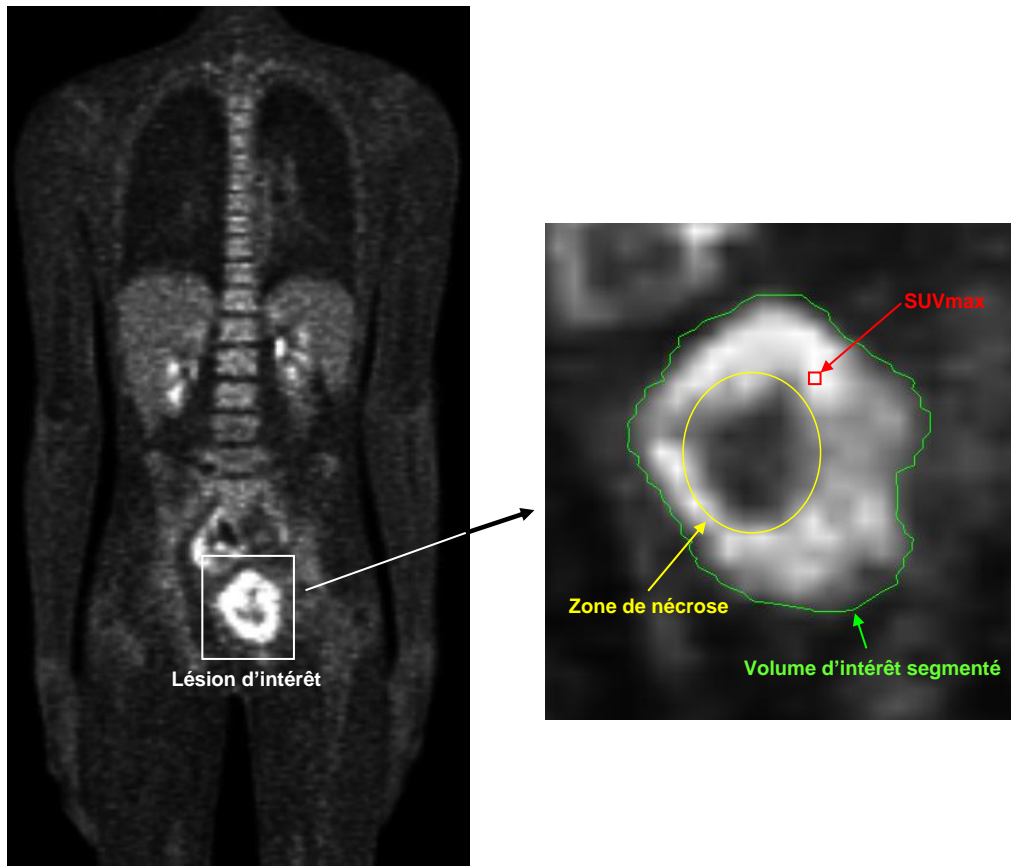


Figure 4: Coupe coronale de la TEP-FDG d'un patient atteint d'un sarcome d'Ewing de la branche ischio-pubienne gauche présentant une importante nécrose centrale.

L'hétérogénéité intratumorale est une notion familière au pathologiste. Les interactions des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement ne sont pas uniformes dans la tumeur, et les propriétés du stroma cancéreux ainsi que le remodelage de la matrice extracellulaire varient en fonction des régions de la tumeur. D'autre part, certaines zones d'un cancer sont moins bien vascularisées et oxygénées que d'autres et cette variation locale de l'angiogénèse et de l'hypoxie locale conduit, entre autres, à une modification du métabolisme énergétique. Ceci conditionne également l'agressivité de la tumeur et la résistance thérapeutique. Ainsi, les tumeurs avec une forte hétérogénéité intrinsèque ont un pronostic plus péjoratif. Il reste difficile d'évaluer cette hétérogénéité intratumorale par un échantillonnage « aléatoire » via une biopsie, cette dernière ne représentant pas l'intégralité des variations phénotypiques de la maladie tumorale. Une méthode non invasive d'évaluation de l'hétérogénéité tumorale, en particulier en cette ère de la médecine personnalisée, pourrait donc permettre d'extraire des caractéristiques utiles dans le cadre de l'évaluation tumorale et de mieux sélectionner les patients de mauvais pronostic pour une thérapie plus intensive.

Au cours des dernières années, des efforts considérables ont été entrepris par la communauté de l'imagerie médicale pour obtenir des corrélations entre les caractéristiques de l'image et l'hétérogénéité tumorale. L'analyse de texture permet l'acquisition d'informations sur la distribution spatiale des voxels d'intensités différentes dans une image ou une région sélectionnée et donc la répartition spatiale du radiotracer. Les données obtenues par analyse de texture peuvent être classées en paramètres de premier ordre, deuxième ordre ou d'ordre supérieur. La première approche, très utilisée en traitement d'image, consiste à extraire différentes statistiques directement issues de la répartition des valeurs de fixations normalisées de ^{18}F -FDG dans la tumeur. On utilise, pour les calculer, un histogramme d'intensité représentatif de la distribution des valeurs des SUV des voxels contenus dans le volume segmenté étudié. Les paramètres de premier ordre ne considèrent pas les éventuelles relations de voisinage de chacun des voxels. Les paramètres de deuxième ordre et d'ordre supérieur mesurent les relations entre des groupes de deux ou plusieurs voxels dans l'image. Ils peuvent être calculés notamment à partir de matrices de co-occurrence qui déterminent la fréquence ou la probabilité avec laquelle un voxel d'intensité i , se trouve associé à un autre voxel d'intensité j . La matrice de co-occurrence, alors mise en œuvre et adaptée à des données à 3 dimensions, permet de mesurer la probabilité de trouver des voxels voisins d'intensité donnée dans toutes les directions de l'espace. Une fois calculée, cette matrice donne accès entre autres, à différentes grandeurs locales telles que l'entropie, l'énergie, le contraste ou encore l'homogénéité. L'entropie, équivalente à la grandeur physique utilisée en thermodynamique comme la mesure du degré de désordre d'un système au niveau microscopique, mesure ainsi le caractère aléatoire de la distribution des pixels dans l'image. Plus l'entropie de l'image est élevée, plus les pixels sont répartis de façon aléatoire. L'énergie mesure l'homogénéité de l'image. Une valeur élevée d'énergie signifie une grande uniformité des valeurs de niveaux d'intensité dans la matrice de co-occurrence. En bref, plus l'entropie est élevée et plus l'énergie est basse, plus la distribution des différents niveaux d'intensité est hétérogène dans l'image de la tumeur. La mesure du contraste traduit la gamme dynamique des niveaux d'intensité dans l'image et le niveau de variation locale de l'intensité. L'homogénéité représente l'uniformité de la matrice de co-occurrence. La corrélation est une mesure du degré de dépendance linéaire entre 2 niveaux d'intensité.

Malgré, le peu de résultats dans la littérature sur la réelle signification biologique des paramètres d'hétérogénéité calculables sur les images TEP et des phénomènes physiopathologiques sous-jacents, l'étude de ces paramètres apparaît prometteuse avec des résultats encourageants dans un certain nombre de cancers, dont le cancer de l'œsophage (72–74), de la sphère ORL (75,76), et du poumon (77,78). Néanmoins, bien que plusieurs

paramètres puissent être dérivés de l'analyse de texture, seul un nombre limité d'entre eux ont montré un réel intérêt clinique. En effet, l'analyse de texture reste aujourd'hui limitée et biaisée par de nombreux facteurs techniques et physiologiques inhérents à l'acquisition de l'image TEP tels que la faible résolution spatiale, l'effet de volume partiel, les algorithmes de reconstruction, les artefacts de mouvement, le bruit de l'image et la technique de segmentation qui peuvent affecter la quantification de l'hétérogénéité de l'image. Des mesures standardisées doivent donc être adoptées avant d'utiliser ces index pour des comparaisons multicentriques et pour que l'applicabilité et la valeur ajoutée de l'analyse de texture par rapport aux paramètres utilisés jusqu'à maintenant puissent être démontrées (Figure 14).

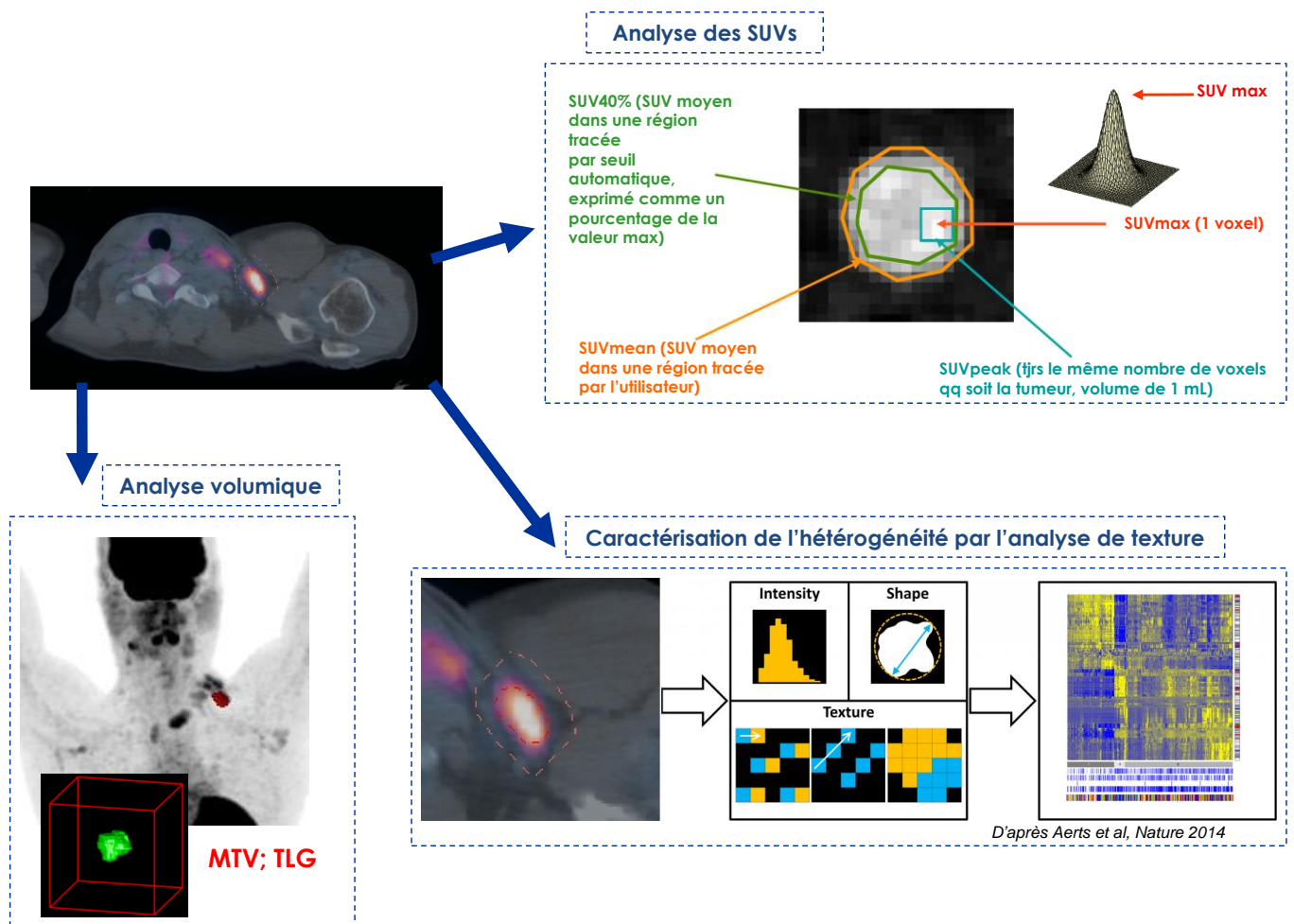


Figure 5: Extraction d'indices semi-quantitatifs des images TEP (79)

PARTIE 3 : TEP-FDG AU DIAGNOSTIC DES LYMPHOMES

1- Généralités

A) Recommandations internationales :

L'utilisation de la TEP-FDG dans la prise en charge des LH et LNH a augmenté de façon spectaculaire au cours de la dernière décennie, tant pour le bilan initial que pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Les réunions régulières des comités d'experts internationaux comme celles annuelles de Menton ont permis d'uniformiser et de normaliser les pratiques. Selon les dernières recommandations de Cheson et al récemment publiées (80), la TEP-FDG doit ainsi être réalisée pour le bilan initial de tous les types histologiques de lymphomes avides au FDG. En effet, l'évaluation par TEP-FDG présente une sensibilité et une spécificité de plus de 95 %, permettant des modifications du stade par upstaging dans 10 à 20 % des cas par rapport aux techniques d'imagerie conventionnelle, toutes histologies de lymphomes confondues (81). Bien entendu, les performances diagnostiques de la TEP/TDM au FDG sont variables selon le type histologique considéré et influencées également par la localisation des lésions. La TEP-FDG apporte notamment des informations complémentaires par rapport à la TDM pour l'évaluation des localisations ganglionnaires infra-centimétriques et des atteintes hépatiques et spléniques. Dans le cas des LH et LNH agressifs, les lésions focales ostéo-médullaires fortement suspectes de localisations secondaires permettent d'éviter la biopsie ostéo-médullaire. En revanche, cette dernière reste la référence pour confirmer l'infiltration ostéo-médullaire diffuse pour les autres types histologiques tels que lymphomes folliculaires, du manteau, et autres lymphomes indolents en raison d'une sensibilité de la TEP-FDG plus modérée.

B) Analyses semi-quantitatives

- **SUVmax**

La SUV et plus particulièrement la SUVmax demeure aujourd'hui l'index de quantification de l'intensité de fixation du FDG le plus couramment utilisé en pratique clinique.

Dans les années 1990, les premiers travaux portant sur les mesures semi-quantitatives dans le lymphome ont démontré que le degré de captation du FDG dépendait fortement de

l'histologie du lymphome (82). En 2005, Schöder et al. ont montré des degrés de captation différents du FDG entre les lymphomes de bas grade et les lymphomes agressifs. L'imagerie métabolique a alors été envisagée comme un outil intéressant pour détecter une transformation agressive d'un lymphome de bas grade (83). Basée sur ces conclusions, une étude prospective a été menée pour évaluer la valeur de la TEP-FDG pour guider les biopsies chez les patients atteints d'un lymphome de bas grade suspect de transformation agressive devant des signes cliniques ou biologiques (84). Cette étude via l'analyse semi-quantitative des SUVmax permettait de déceler une transformation avec des VPP et VPN de plus de 94 %. Ainsi, une SUV max < 11,7 était toujours associée à un lymphome indolent, alors qu'une SUV max > 17 était toujours associée à une transformation histologique en lymphome de haut grade. En outre, la visualisation d'un gradient de captation du FDG, sur l'imagerie métabolique du bilan initial d'un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC), pourrait suggérer une transformation agressive d'un lymphome de faible grade non identifié. Par ailleurs, malgré l'abondante littérature sur le sujet, la valeur pronostique d'une SUVmax initiale élevée n'a jamais été rapportée, excepté dans de petites études sur le LCM (85,86).

La valeur de la SUVmax au diagnostic a également un impact capital pour l'évaluation de la réponse thérapeutique de certains types histologiques de lymphomes. En effet, dans le LBDGC, Lin et al. ont été les premiers à mesurer l'impact pronostique potentiel du pourcentage de réduction de la SUV max dans la lésion fixant le plus le FDG avant et pendant le traitement, dénommé Δ SUVmax (87). Cette variable continue semblait représenter le processus dynamique de destruction tumorale de façon plus précise qu'une échelle visuelle ou qu'une valeur seuil de SUVmax. Ces premiers résultats ont par la suite été confirmés par les données publiées dans la littérature qui suggèrent de meilleurs résultats pour l'analyse semi-quantitative que pour l'analyse visuelle chez les patients atteints de LBDGC en terme de survie sans progression et ce, avec une meilleure reproductibilité inter-observateur (88–91). Le groupe d'experts de l'International Workshop on Interim Lymphoma a ainsi validé en 2012, l'utilisation d'une analyse semi-quantitative par le Δ SUVmax pour le LBDGC (92) et plusieurs études prospectives internationales sont en cours pour valider l'utilisation de cette mesure en routine clinique.

- **Analyse volumique**

L'évaluation de la charge tumorale se fait actuellement essentiellement grâce à l'utilisation par les hématologues d'outils clinico-biologiques (IPI/MIPI/FLIPI selon les types histologiques de lymphome) (93) dont certains des marqueurs biologiques et cliniques combinés reflètent la croissance tumorale et son potentiel invasif. Ainsi, d'un point de vue

clinique, le calcul d'une charge tumorale tridimensionnelle globale avec la TEP-FDG pourrait être un important facteur pronostique initial chez les patients atteints de lymphome, au même titre que le statut Bulky dans les LH dont la valeur péjorative est connue depuis longtemps (80). La valeur pronostique de la taille de la tumeur a précédemment été démontrée en imagerie conventionnelle et l'imagerie fonctionnelle de par sa meilleure sensibilité, permettrait d'évaluer la charge tumorale avec plus de précision.

Plusieurs études ont évalué la valeur pronostique des mesures de volume sur la TEP-FDG, mais avec des résultats très hétérogènes en raison du manque de standardisation de la méthode de segmentation du volume. Song et al. ont évalué l'impact pronostique du MTV dans les LBDGC au stade II / III (94), dans les LBDGC gastro-intestinaux (95), dans les lymphomes T à atteinte extra-ganglionnaire (96) et dans les LH (97), en utilisant un seuil de segmentation fixe de SUVmax à 2,5. Cette méthode bien que simple d'utilisation, n'est toutefois basée que sur des données empiriques et peut surestimer le volume métabolique de la tumeur lorsque le bruit de fond autour de celle-ci a une forte activité conduisant à l'inclusion des voxels de l'arrière-plan dans le calcul. De même, dans les lésions avec une très faible SUV max, ce seuil risque de sous-estimer le volume tumoral en éliminant une fraction du volume avec une SUV inférieure à 2.5. Kanoun et al. dans les LH (98), Sasanelli et al dans les LBDGC (99) et Meignan et al. dans les LH et les LBDGC (100), ont utilisé un seuil de segmentation à 41% de la SUV max, tel que recommandé dans les directives européennes. Une corrélation significative entre les volumes TEP et les volumes TDM a en effet été rapportée dans de nombreuses études sur fantômes pour des lésions homogènes, volumineuses et bien contrastées. Dans la pratique clinique, cependant, les lésions sont souvent très hétérogènes avec les risques de sous-estimation ou sur-estimation de volumes similaires à ceux décrits notamment avec le seuil de SUVmax à 2.5. Ainsi, même si le MTV et le TLG évalués sur la TEP-FDG initiale semblent avoir un impact pronostique négatif sur la survie sans progression dans les LH et LNH, des algorithmes de segmentations plus sophistiqués et une standardisation des pratiques sont clairement nécessaires avant une utilisation en routine clinique.

2- TEP-FDG au diagnostic des lymphomes du manteau

A) Généralités

Peu d'études répertorient l'intérêt de la TEP-FDG dans la prise en charge des lymphomes du manteau (Tableau 4). Selon les dernières recommandations de Cheson et al.

(80), la TEP-FDG doit être réalisée pour le bilan initial de tous les types histologiques de lymphomes avides au FDG, large groupe dont font partie les lymphomes du manteau. Le premier travail de corrélation entre la fixation du FDG dans les lymphomes et le type histopathologique défini par la classification OMS a été publié en 2003 (101). Cette étude rétrospective a montré que l'examen au TEP-FDG détecte au moins un site atteint dans 100% des cas des lymphomes du manteau explorés (7 patients inclus). Les données disponibles dans la littérature ont confirmé une captation anormale du FDG chez la quasi-totalité des patients atteints de LCM, attestant de la bonne sensibilité de la TEP au 18FDG pour la détection de cette pathologie et notamment pour les lésions ganglionnaires et spléniques (86,102–104). En revanche, la TEP-FDG a été prise à défaut pour la détection des atteintes médullaires et digestives, présentes chez la majorité des patients. Ainsi dans l'étude de Bodet Milin et al, la sensibilité de la TEP-FDG pour le diagnostic des atteintes médullaires et digestives était respectivement de 32% et 27%, alors qu'elle était de 85% pour l'atteinte splénique (86). La réalisation de biopsies ostéo-médullaires et digestives reste donc nécessaire lors du bilan initial de LCM.

Année	Auteurs	n	Type étude	Traitement	Critères d'évaluation	Valeur pronostique
2003	Elstrom et al. (101)	7	unicentrique rétrospectif	hétérogène	SUV > 2,5	non étudiée
2008	Gill et al. (102)	28	unicentrique rétrospectif	hétérogène	IHP	non étudiée
2008	Brepoels et al.(105)	37	unicentrique rétrospectif	hétérogène	IHP + SUV	non étudiée
2009	Karam et al. (85)	81	multicentrique rétrospectif	hétérogène	SUV > ou < 4.8	Valeur pronostique sur OS et PFS d'un seuil de SUVmax à 4.8
2009	Schaffel et al.	75	unicentrique prospectif	4 RCHOP 14	IHP	Pas de valeur pronostique observée sur PFS ou OS
2010	Bodet-Milin et al.(86)	44	multicentrique rétrospectif	hétérogène	IHP + SUVmax	Valeur pronostique sur OS et PFS d'un seuil de SUVmax à 6 associé au score IPI
2011	Alavi et al.(103)	20	unicentrique rétrospectif	hétérogène	non renseigné	non étudiée
2011	Hosein et al.(104)	34	unicentrique prospectif	hétérogène	IHP	non étudiée
2012	Mato et al. (106)	53	multicentrique rétrospectif	R-hyperCVAD	IHP	Pas de valeur pronostique observée sur PFS ou OS

Tableau 4: Principales séries évaluant l'impact pronostique de l'évaluation initiale par TEP-FDG dans les LCMs

B) Analyses semi-quantitatives

Malgré une captation significative du FDG chez l'ensemble des patients atteints de lymphomes du manteau, la plupart des travaux de la littérature mettent en évidence une importante hétérogénéité intra-individuelle et inter-individuelle de fixation du 18FDG parmi les patients atteints, avec des valeurs de SUVmax souvent relativement faibles. Schöder et al. dans un travail visant à mettre en évidence une différence de captation du FDG entre les lymphomes agressifs et indolents ont ainsi retrouvé chez les 6 patients atteints de cette pathologie des valeurs de SUV moyennes plus faibles que celles observées chez les patients porteurs de lymphomes B à grandes cellules (SUV moyennes respectivement évaluées à 6 versus 17) (83). Dans la série de Bodet-Milin et al (86), les valeurs de SUVmax mesurées variaient entre 1 à 18.8 et entre 2.5 et 36.7 dans l'étude de Mato et al (106). Dans certains types histologiques de lymphomes, la valeur de la SUV, liée à l'intensité de fixation du 18FDG par les cellules tumorales lymphomateuses, semble corrélée avec l'agressivité histologique : en effet, la présence de sites avec des SUV élevées doit faire suspecter une transformation agressive chez un patient porteur d'un lymphome indolent et qui présente des signes cliniques, biologiques et/ou radiologiques de transformation agressive (84). L'oncogenèse du LCM étant, comme vu précédemment, un processus multi-étapes, avec évolution d'une tumeur peu agressive vers une forme plus agressive (5), l'hypothèse peut donc être faite que les patients avec des valeurs de SUV peu élevées seraient à un stade plus précoce de la maladie, tandis que les patients avec des valeurs de SUV élevées seraient à un stade plus évolué ou dans un sous-type histologique plus agressif et notamment de type blastoïde. Ainsi, Karam et al. retrouvaient dans leur étude un impact pronostique négatif d'une SUV max élevée au diagnostic ($SUV_{max} > 4,8$) sur la survie sans évènement (11% versus 45%, $p = 0,001$) et sur la survie globale (34% versus 88%, $p = 0,01$) (85). Cette observation n'était pas retrouvée dans les séries de Schaffel et al. (ASH 2009), Mato et al. (106) et Bodet-Milin et al. (86) (figure 15). De même, les données de la littérature montrent des résultats contradictoires quant à la corrélation entre la valeur de la SUV max et la prolifération cellulaire appréciée par l'immunomarquage du Ki-67 (16,86).

Enfin, malgré l'absence de corrélation entre la valeur de la SUV max et l'agressivité tumorale, Bodet-Milin et al. rapportaient dans leur étude rétrospective basée sur 44 patients, l'intérêt d'un score pronostique combinant la SUVmax initiale au score IPI (16,86). Ce score pronostique permettait de séparer les patients en 3 groupes pronostiques différents en terme de durée de survie sans évènement (figure 16).

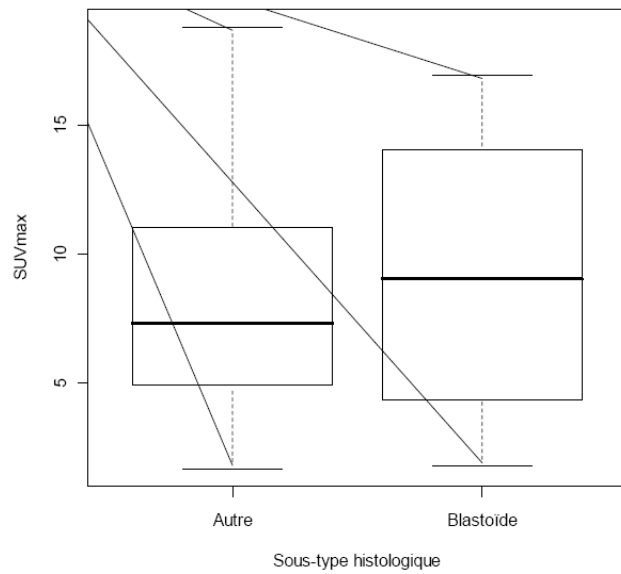


Figure 6: Représentation graphique de l'association entre SUVmax et sous-type histologique d'après Touzeau (16) et Bodet-Milin et al (86)

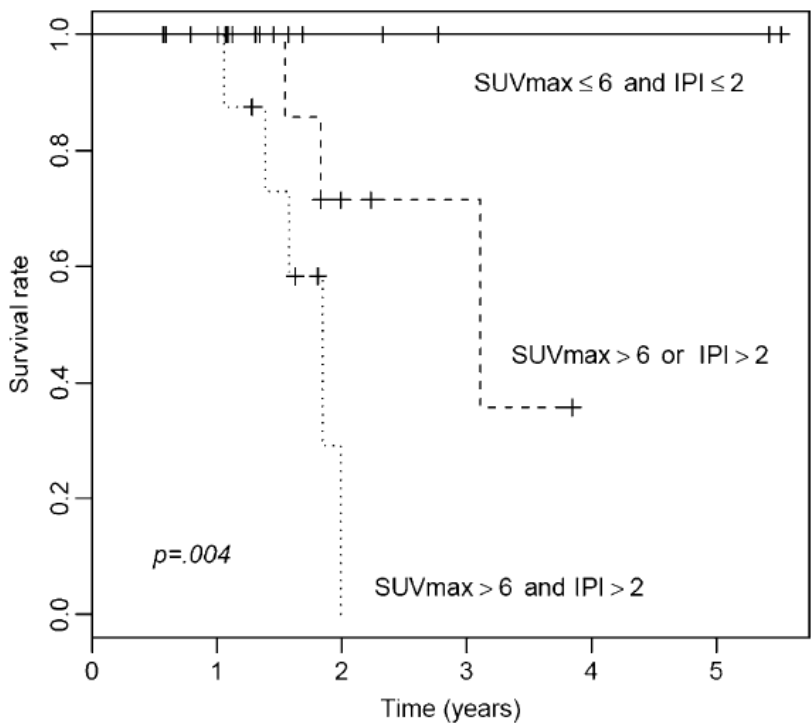


Figure 7: Survie sans évènement selon un score pronostique combinant la SUVmax initiale au score IPI permettant de classer les patients en 3 groupes de survie différente, d'après Touzeau (16) et Bodet-Milin et al (86)

ETUDE CLINIQUE

PARTIE 5 : ETUDE CLINIQUE

1- Objectifs de l'étude :

Comme nous l'avons vu précédemment, malgré d'importants progrès dans la prise en charge de cette pathologie, le pronostic du LCM reste sombre avec une médiane de survie proche de 5 ans. La connaissance de facteurs pronostiques demeure nécessaire afin d'identifier au mieux les patients à haut risque de rechute et/ou de décès, et de permettre la mise en place de stratégies thérapeutiques adaptées au niveau de risque de la pathologie. De nombreux facteurs pronostiques ont ainsi été décrits pour le LCM tels que la forme histologique blastoïde, les scores pronostiques tels l'IPI ou le MIPI, la qualité de la réponse au traitement. Malgré la place incontournable de la TEP dans l'évaluation des lymphomes malins, son rôle reste discuté dans le lymphome du manteau notamment en raison d'une littérature limitée. Cependant certains travaux semblent néanmoins s'accorder sur un intérêt pronostique de la TEP initiale notamment en cas de SUVmax élevée. Et à notre connaissance, aucune étude prospective n'a porté sur l'utilisation systématique de la TEP dans le bilan d'extension initial pour évaluer la valeur pronostique de l'analyse semi-quantitative.

Dans le cadre d'une étude prospective multicentrique, nous avons voulu évaluer l'intérêt de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints de LCM, déterminer la valeur prédictive de cette dernière dans la survie ainsi que la durée de réponse au traitement, et étudier les valeurs ajoutées et les limites des différentes méthodes de quantification et d'analyse de texture potentiellement utiles dans la TEP-FDG dans le LCM.

2- Matériels et méthodes :

A) Patients

Il s'agit d'un travail ancillaire au protocole LyMa du groupe Lysa (the Lymphoma Study Association). L'étude LyMa est une étude prospective, multicentrique, ouverte et randomisée de phase III portant sur l'évaluation de l'efficacité d'un traitement d'entretien par rituximab chez des patients âgés de 18 à 65 ans inclus, traités pour un lymphome à cellules du manteau en première ligne et en réponse avant autogreffe (cf. critères d'inclusion et

d'exclusion en Annexe 1) L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité en terme de survie sans événement (event free survival : EFS) à 4 ans d'un traitement d'entretien par rituximab versus une surveillance en post-autogreffe (Figure 17). Les patients étaient inclus avant le début du traitement d'induction. La première partie de l'étude comprenait une poly-chimiothérapie cytoréductrice basée sur l'aracytine associée à du rituximab (R-DHAP). Les patients insuffisamment répondeurs recevaient quatre cures de R-CHOP tous les 14 jours avant de réévaluer la réponse. En cas de réponse suffisante, les patients poursuivaient vers l'intensification par autogreffe de moelle. Après l'autogreffe, les patients étaient randomisés entre un bras d'entretien par rituximab et un bras surveillance (= traitement de référence). Une évaluation par TEP-FDG était réalisée au diagnostic, avant et 2 mois après l'autogreffe puis à 1 an. La TEP n'avait pas de valeur décisionnelle dans le cadre de ce protocole

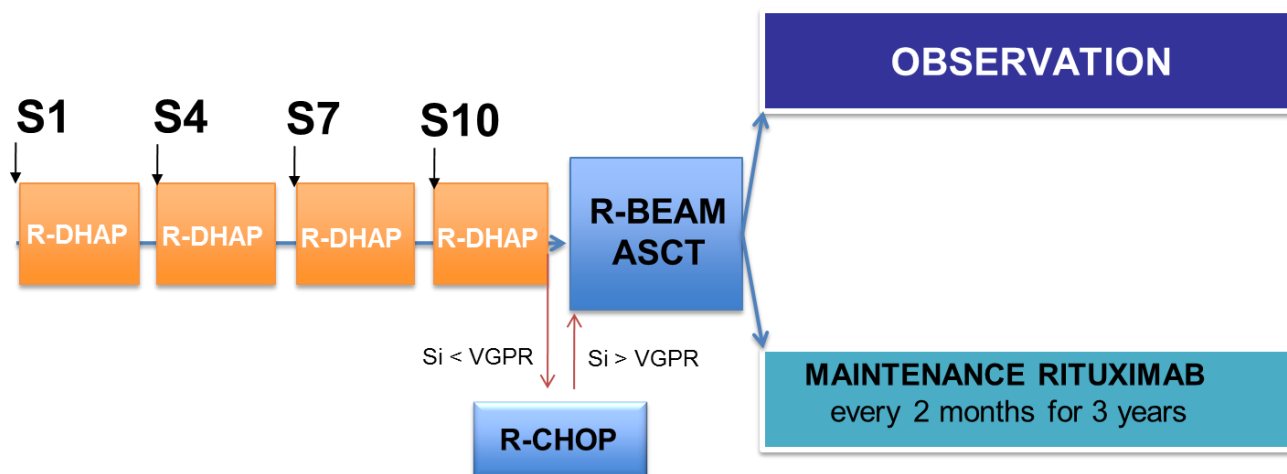


Figure 8: Protocole de l'étude LyMa.

(R-DHAP : rituximab, cytarabine, dexaméthasone, cisplatine (ou oxaliplatine ou carboplatine) ; R-BEAM : rituximab, BCNU, étoposide , aracytine , melphalan)

B) Anatomopathologie

Toutes les lames ont été relues de manière centralisée par au moins un expert du LYSA/GOELAMS en anatomopathologie des lymphomes, le Dr Sylvie Caulet-Maugendre de Rennes. La relecture comprenait une analyse morphologique et une analyse immunophénotypique complémentaire. Cette dernière était réalisée pour la confirmation

diagnostique en utilisant les anticorps CD5 et Bcl1 (cycline D1). La recherche de la translocation t(11 ;14) en cytogénétique et/ou du marquage par Bcl1 en immunohistochimie étaient positifs pour tous les patients. Les patients ont été classés selon la classification de l'OMS en vigueur.

C) Bilan conventionnel

Chaque patient bénéficiait au diagnostic :

- d'un TDM thoraco-abdomino-pelvien
- d'une biopsie ostéo-médullaire.
- d'un bilan biologique complet comprenant : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques, LDH, β 2microglobuline.
- Ce bilan était si besoin complété par d'autres examens en fonction de la symptomatologie notamment coloscopie en cas de symptomatologie digestive.

Le score MIPI était calculé au diagnostic pour chaque patient selon la formule décrite dans le tableau 3.

Le bilan initial, le bilan d'évaluation et le suivi des patients ont été réalisés de façon conventionnelle comme établi dans le protocole de l'étude LyMa (Annexe2).

D) TEP-FDG

Avant chaque TEP-FDG, 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 en moyenne 73 minutes après l'injection de ^{18}F FDG, à l'aide d'une TEP. Les images étaient reconstruites selon une méthode de reconstruction itérative (OSEM) avec et sans correction d'atténuation. Les données TEP-FDG de 94 patients ont été relues de manière centralisée à Nantes en utilisant le logiciel PlanetOnco de DOSIsoft.

Une TEP-FDG était considérée positive en cas de présence d'un site captant anormalement le ^{18}F FDG. Une TEP-FDG était considérée négative en l'absence de site captant anormalement le ^{18}F FDG.

- **Analyse semi-quantitative :**

L'activité métabolique des sites fixant anormalement le ^{18}F FDG était analysée de manière semi-quantitative en déterminant les SUV (Standardized Uptake Value). Plusieurs indices ont ainsi été mesurés sur les images TEP-FDG enregistrées lors du bilan initial:

- la SUVmax (standard uptake value), pixel d'intensité maximale
- la SUVmean, valeur moyenne dans la région intérêt
- la SUVpeak, moyenne sur une ROI fixe de 12 mm centrée sur le pixel le plus intense
- le volume métabolique (MTV) de la lésion tumorale la plus fixante, volume fonctionnel déterminé sur l'imagerie fonctionnelle via 3 différentes méthodes de segmentation (détaillées ci-dessous)
- la TLG (total lesion glycolysis), produit de la SUVmean et du MTV
- 15 paramètres d'analyse de textures (tableau 5)

La SUVmean, le MTV et les paramètres de textures ont été obtenus via 3 différentes méthodes de segmentation :

- seuillages à 2.5 et à 40% du maximum de SUV dans la région de présélection
- application d'un algorithme de segmentation floue (FLAB).

Pour obtenir ces données, des boîtes sphériques ont, dans un premier temps, été positionnées sur les images des patients autour de chaque lésion tumorale présentant une fixation pathologique du ^{18}F FDG afin de définir des volumes d'intérêt (VOI). La taille et la forme des boîtes ont été ajustées pour s'adapter au volume des sites tumoraux dans les trois plans de l'espace. Pour chaque VOI, les voxels à incorporer au volume métabolique tumoral ont été déterminés selon les 3 méthodes de segmentation. En cas de fixation hétérogène, les valeurs élevées d'intensité de fixation étaient contourées dans des VOI séparés pour ne pas sous-estimer le volume tumoral total. Les lésions extra-ganglionnaires étaient intégrées dans le calcul du volume tumoral selon les règles suivantes, similaires à celles utilisées par Meignan et al. (100) : seules les lésions focales du foie et de la moelle osseuse ont été considérées comme envahies et le volume individuel de chaque lésion hypermétabolique a été enregistré dans une VOI séparée ; le renforcement de fixation ostéo-médullaire diffus et homogène n'a pas été intégré dans le calcul du volume tumoral ; l'envahissement splénique

n'a été inclus qu'en cas de lésion focale ou d'atteinte diffuse d'intensité de fixation supérieure à 150 % du bruit de fond hépatique.

- **Hétérogénéité**

Quinze paramètres de texture ont été extraits des volumes des lésions les plus fixantes selon les 3 méthodes de segmentation décrites ci-dessus (tableau 5). Ces paramètres ont été calculés via la création de matrices de co-occurrences, de longueurs de plages et de longueurs des zones homogènes.

La méthode des matrices de co-occurrences consiste à étudier le comportement conjoint de couples de pixels séparés spatialement par une translation donnée. L'amplitude de la translation n'excède pas, en général, quelques pixels, afin de ne prendre en compte qu'une information très locale de voisinage. Pratiquement, une matrice de co-occurrence contient les estimations des probabilités de transition d'un niveau de gris i en un niveau de gris j entre deux pixels voisins. La matrice obtenue est aussi souvent appelée matrice de dépendances spatiales de niveaux de gris (SGLDM pour Spatial Grey Level Dependence Matrix). Cinq paramètres de texture basés sur les matrices de co-occurrences ont été extraits.

L'analyse de texture en 3D contenant treize directions angulaires différentes, treize matrices de co-occurrences ont donc été générées pour chaque tumeur, chacune basée sur une direction différente. Les paramètres de textures ont été extraits de chacune des treize matrices et pour chaque paramètre, la valeur moyenne des treize directions a été retenue.

La méthode de longueurs de plages (ou GLRLM pour Gray-Level Run-Length Matrix) estime la probabilité d'observer des plages à niveau de gris constant dans une certaine direction. Une plage de niveaux de gris est un ensemble de longueur maximale de pixels connectés selon une direction donnée ayant tous le même niveau de gris. Chaque plage peut être caractérisée par son niveau de gris i , sa longueur j et sa direction θ . Quatre paramètres de texture basés sur les matrices de longueurs de plages ont été extraits.

La méthode de longueurs de zones homogènes (ou GLZSM pour Gray-Level Zone Size Encoding Method) est construite selon le même principe que la méthode de longueurs de plages mais ne dénombre non plus des segments d'une longueur donnée, mais les tailles des régions de mêmes niveaux d'intensité. La taille de chaque zone est exprimée par le nombre de voxels qui la composent. Une matrice GLZSM est caractérisée par le nombre de

plages d'intensité i et de taille j . Six paramètres de texture basés sur les matrices de longueurs de zones homogènes ont été extraits.

Nom de la matrice de texture	Nom de la caractéristique de texture	Interprétation de l'index
Matrices de co-occurrences	Homogeneity	Homogénéité locale des paires de voxels
	Entropy	Complexité et désordre de la structure
	Correlation	Degré de dépendance linéaire entre des niveaux de gris
	Energy	Uniformité des valeurs de niveaux d'intensité
	Contrast	Mesure du niveau de variation locale de l'intensité
Matrices de longueurs de plages (ou GLRLM pour Gray-Level Run-Length Matrix)	Short Run Emphasis (SRE)	Distribution des segments courts
	Long Run Emphasis (LRE)	Distribution des segments longs
	High Gray Level Run Emphasis (HGRE)	Distribution des segments de haute intensité
	Low Gray Level Run Emphasis (LGRE)	Distribution des segments de faible intensité
Matrices de longueurs de zones homogènes (ou GLZSM pour Gray-Level Zone Size Encoding Method)	High Gray-level Zone Emphasis (HGZE)	Distribution des zones de haute intensité
	Zone Length Non Uniformity (ZLNU)	Non-uniformité des tailles des zones
	Short-Zone High Gray-level Emphasis (SZHGE)	Distribution des petites zones et d'intensité élevée.
	Low Gray-level Zone Emphasis (LGZE)	Distribution des zones de faible intensité
	Long-Zone Low Gray-level Emphasis (LZLGE)	Distribution des grandes zones et de faible intensité
	Short Zone Emphasis (SZE)	Distribution des petites zones

Tableau 5: liste des index extraits des différentes matrices de textures étudiées.

E) Statistiques

La population de notre étude a été comparée à l'ensemble de la population de l'étude LyMa par comparaison de moyennes et de pourcentages.

Une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic non parametric analysis) a été effectuée afin d'évaluer la performance de la SUVmax pour différencier le sous-type histologique blastoïde.

Les seuils pour chaque mesure effectuée ont été déterminés à l'aide du logiciel X-tile. La survie sans évènement (EFS) était la durée entre la date du diagnostic et la date de l'évènement (rechute, progression ou décès). La survie globale (OS) correspondait à la durée entre la date du diagnostic et la date du décès. L'EFS et l'OS ont été déterminés par la méthode de Kaplan-Meier. Les différences d'EFS et d'OS selon les variables étudiées ont été déterminées par le test du log-rank.

L'impact des méthodes de segmentation sur les paramètres de l'analyse de texture a été étudié à l'aide des tests de Friedman et Wilcoxon, après application de la correction de Bonferroni.

Les corrélations entre les différents paramètres d'hétérogénéité et les mesures basées sur la SUV ou le volume ont été étudiés à l'aide du coefficient de corrélation des rangs de Spearman.

Seules les valeurs de $p \leq 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

3- Résultats :

A) Caractéristiques des malades

Sur les 299 patients de l'étude LyMa, les données TEP-FDG de 94 patients ont été récupérées provenant de 28 centres différents (CHU Amiens ; CH Annecy Genevois ; CH Henri Duffaut à Avignon ; CH de la Côte Basque à Bayonne ; CHU Besançon ; CHU Bordeaux ; CHU Caen ; CHR La Source à Orléans ; CH Colmar ; CHU Grenoble ; CH Haute-pierre à Strasbourg ; Hôpital Américain à Paris ; Institut Gustave Roussy à Villejuif ; CHD La Roche-Sur-Yon ; CH Le Mans ; CHU Limoges ; Hôpital Nord Franche-Comté à Montbéliard ; CHRU Montpellier ; CH Mulhouse ; CHRU Nancy ; CHU Nantes ; CHR Orléans ; CH Perpignan ; CHU Rennes ; CH Saint Joseph à Saint Luc ; CH des Quatre Villes à Saint Cloud ; CHRU Strasbourg ; CHRU Tours). Les données de ces 94 patients ont été incluses dans notre étude (tableau 6).

L'âge médian au diagnostic était de 56 ans avec une prédominance masculine (n=72, 77%).

L'évaluation conventionnelle retrouvait une majorité de patients avec une maladie de stade IV (n=74, 79%). L'atteinte splénique était présente dans 49% des cas (n=46). La plupart des patients avaient un taux de LDH normal (n=71, 76%).

Sur le plan pronostique, la majorité de patients (n=51, 54%) avaient un score MIPI bas. 28 patients (30%) avaient un score MIPI intermédiaire et 15 patients (16%) avaient un score MIPI élevé.

Sur le plan anatomo-pathologique, la forme blastoïde a été retrouvée chez 10 patients (10%).

Notre échantillon de patients ne différait pas de la population LyMa totale.

En effet, sur le plan thérapeutique, la part de patients randomisés dans le bras RITUXIMAB était la même dans notre échantillon de 94 patients (53.7% des 82 patients randomisés) que dans la population LyMA (49.8% des 139 patients randomisés), et la part de patients non randomisés ne différait pas entre l'étude LyMa (20.1 % de 299 patients) et notre population (12.8 % de 94 patients).

Pour les 94 patients inclus dans l'étude, la probabilité de survie sans évènement (PFS) à deux ans était de 79.8% (intervalle de confiance à 95% [70 ; 86]) et la probabilité de survie globale (OS) à deux ans était de 90% (IC95% [82 ; 95]). Ces données étaient similaires à celles de la population LyMa totale.

	LYMA-PET population	
	N=94	
Age à l'inclusion (années)		
N	94	
Données manquantes	0	
Moyenne (SD)	55.29 (6.51)	
Médiane	56.0	
Q1 ; Q3	51.0 ; 61.0	
Min ; Max	41.0 ; 65.0	
Sexe		
Homme	72	(76.6%)
Femme	22	(23.4%)
Bras de traitement		
Non-randomisé	12	(12.8%)
OBSERVATION	38	(40.4%)
RITUXIMAB	44	(46.8%)
Histologie		
LCM – forme blastoïde	10	(10.6%)
LCM – forme classique	70	(74.4%)
LCM – forme pléomorphe	13	(13.4%)
LCM inclassable	0	(0.0%)
NHL inclassable de type B à petites cellules	1	(1.6%)
LDH		
N	56	(59.6%)
1.1 à 1.9 N	28	(29.8%)
2 à 3.9 N	5	(5.3%)
4 à 9.9 N	1	(1.1%)
>10 N	1	(1.1%)
Non fait	3	(3.2%)
Stade Ann Arbor		
Données manquantes	0	
Ganglionnaire (Stade 1-3)	4	(4.3%)
3	16	(17.0%)
4	74	(78.7%)
>= 2	94	(100.0%)
Extension viscérale de contiguïté		
Données manquantes	0	
Oui	5	(5.3%)
Non	87	(92.6%)
Inconnu	2	(2.1%)
Atteinte splénique		
Données manquantes	0	
Oui	46	(48.9%)
Non	48	(51.1%)
Inconnu	0	(0.0%)
Bulky		
Données manquantes	0	
Oui	25	(26.6%)
Non	67	(71.3%)
Inconnu	2	(2.1%)
Diamètre de la plus grosse tumeur (cm)		
N	84	
Données manquantes	10	
Moyenne (SD)	6.01 (6.260)	
Médiane	3.15	
Q1 ; Q3	2.1 ; 7.1	
Min ; Max	1.0 ; 31.0	
MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)		
Faible	51	(54.3%)
Intermédiaire	28	(29.8%)
Elevé	15	(16.0%)

Tableau 6 : Caractéristiques de la population de patients.

B) Analyse descriptive de la TEP-FDG

L'évaluation par TEP-FDG retrouvait une captation pathologique du 18FDG pour tous les patients. La sensibilité de la TEP-FDG pour la détection des atteintes spléniques était de 100% (46/46). Selon le bilan conventionnel, 87% des patients (82/94) avaient des localisations extra-ganglionnaires au diagnostic (notamment localisations ostéo-médullaires, digestives et ORL). La sensibilité de la TEP-FDG était seulement de 33% pour ces atteintes extra-ganglionnaires (27 patients/82).

C) Analyse semi-quantitative de la TEP-FDG

- **SUVmax, SUVpeak, SUVmean**

La SUVmax moyenne pour cette série de patients était de 8.8. Une hétérogénéité inter-individuelle a été mise en évidence avec des valeurs de SUVmax allant de 1.8 à 33.8.

La SUVpeak moyenne était de 7.1 [1.6 - 21.8].

La SUVmean moyenne était de 4.9 [1.1 - 13.9] selon la méthode de segmentation à 40%, de 4.2 [2.5 - 7.9] selon la méthode de segmentation par seuil à 2.5, et de 4.6 [1.25 – 11.76] selon FLAB.

Les valeurs de la SUVmax étaient corrélées au sous-type histologique (blastoïde versus non blastoïde) et une valeur supérieure au seuil de SUVmax à 7.26 permettait de détecter une forme blastoïde (présente dans 10/94 cas) avec une sensibilité de 62% et une spécificité de 90% (figure 18).

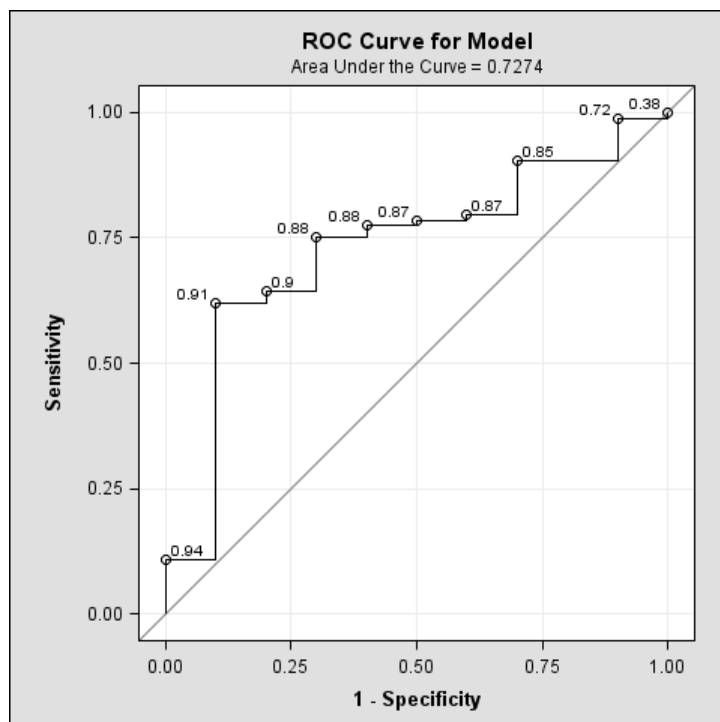


Figure 9 : Courbe ROC de la prédiction d'une forme blastoïde de lymphome du manteau en fonction de la valeur de SUVmax sur la TEP au 18F-FDG initial

- **MTV et TLG**

Le volume moyen de la lésion la plus fixante était de 221.4 cm³ [0.8 - 2482.5] selon la méthode de segmentation à 40%, de 232.7 cm³ [0 - 3128] selon la méthode de segmentation par seuil à 2.5, et de 276 cm³ [1.12 - 3834.7] selon FLAB.

Le TLG moyen de la lésion la plus fixante était de 911 [4.1 - 9384] selon la méthode de segmentation à 40%, de 1112.5 [0.3 - 13498.3] selon la méthode de segmentation par seuil à 2.5, et de 1152.8 [4.6 - 11284.7] selon FLAB.

Chez les 33 patients pour lequel il a été calculé, le volume moyen de la charge tumorale corps entier était de 1237.5 cm³ [26.7 - 3931] selon la méthode de segmentation à 40% de la SUVmax, et le volume moyen du TLG corps entier était de 217.4 [8.5 - 1208.8]. L'analyse du TLG corps entier n'a pas été réalisée sur l'ensemble des 94 patients devant l'absence de valeur pronostique retrouvée lors de l'analyse préliminaire sur 33 patients (p=0.25) (Figure 19).

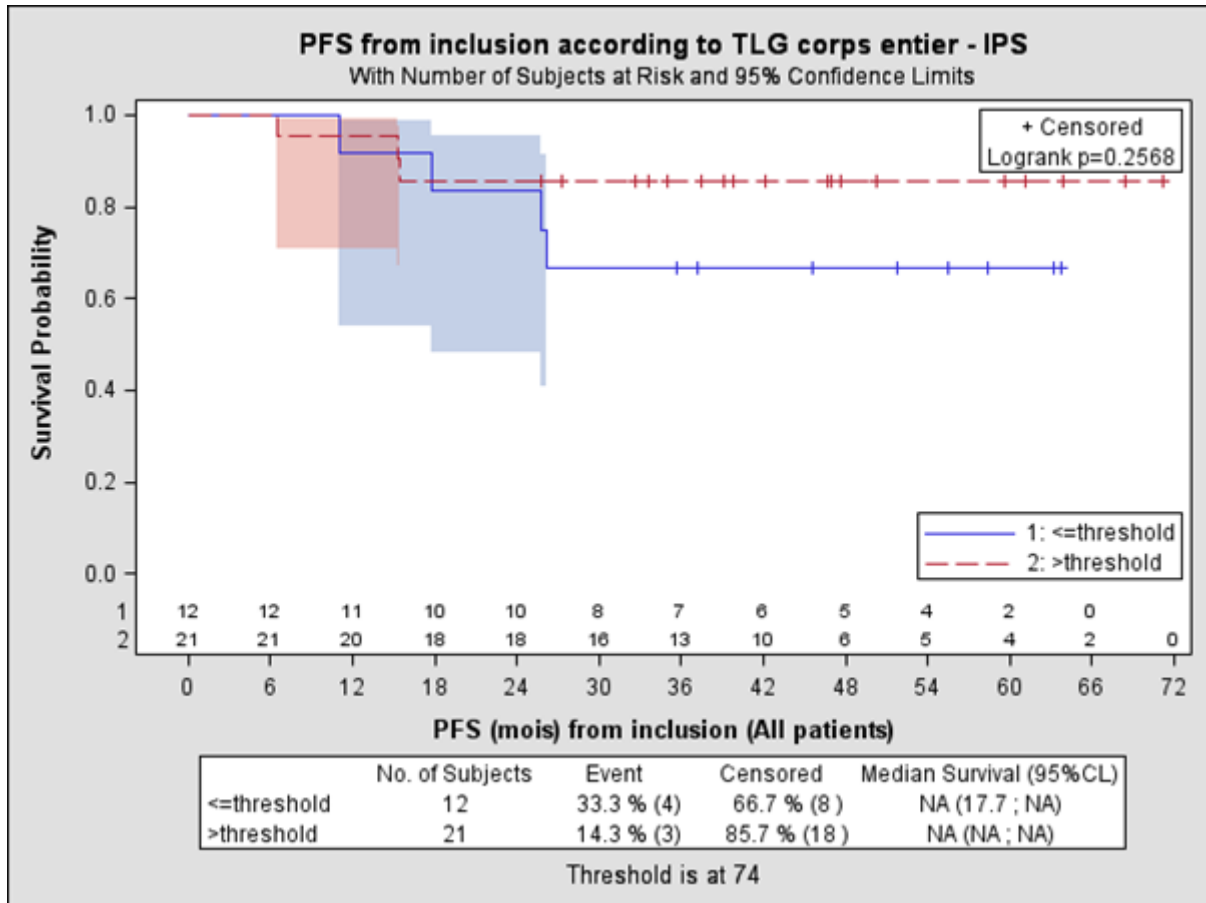


Figure 10 : Représentation de la survie sans évènement selon le TLG corps entier selon une méthode de segmentation à 40% de la SUVmax avec un seuil à 74

D) Analyse de texture

15 analyses de textures différentes ont été réalisées et calculées pour les 3 différentes méthodes de segmentation soit 45 valeurs obtenues pour chaque lésion. 8 paramètres de textures étaient indépendants de la méthode de segmentation (Homogeneity, Correlation, Contrast, SRE, HGRE, HGZE, SZHGE, SZE). Tous les paramètres de texture étaient indépendants de la mesure de la SUV. La plupart des paramètres de textures étaient corrélés entre eux, sauf 2 qui étaient indépendants des autres (LGRE et LGZE).

5 paramètres étaient indépendants des volumes d'intérêt dans lesquels ils avaient été calculés (HGRE, LGRE, HGZE, LGZE et LZLGE) et 3 autres le devenaient au-delà d'un certain volume (Entropy > 25 cm³ ; Correlation > 10 cm³ ; Energy > 20 cm³). Les résultats sur la PFS et l'OS sont présentés dans le tableau 7. Les figures 20 et 21 représentent la survie sans évènement des patients selon les indices LGZE et Correlation obtenus avec la méthode de segmentation à 40%.

Biomarqueur	Méthode	Seuil		Valeur pronostique sur la PFS	Valeur pronostique sur l'OS
		>	≤		
Entropy	40%	7.02		X	X
Correlation	40%	0.48		X	X
	SUV2.5	0.45		X	
		0.52			
Energy	40%		0.00153 0.00118	X	X
Contrast	SUV2.5		228.55	X	
SRE	SUV2.5		0.97	X	
LRE	40%	1.14017		X	
	SUV2.5	1.1521		X	X
LGRE	40%		0.03	X	X
	SUV2.5		0.02997	X	X
ZLNU	40%	256.39			X
	SUV2.5	198.92			X
LGZE	40%		0.03494 0.047	X	X
	SUV2.5		0.04272		X
				0.05368	X
LZLGE	40%		0.05368	X	X
	SUV2.5	0.15179			X
SZE	40%		0.7	X	
	SUV2.5		0.71	X	

Tableau 7 : Résultats sur la PFS et l'OS des paramètres d'analyses de texture

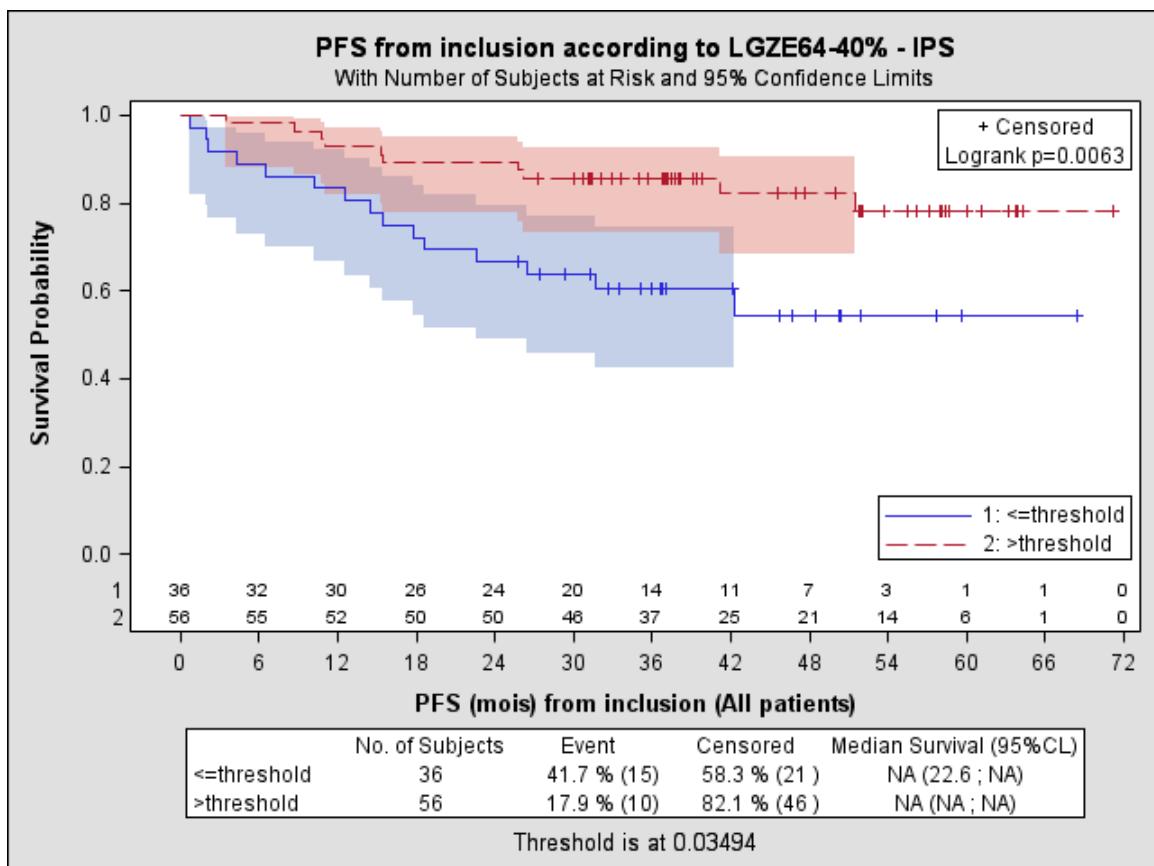


Figure 20 : Représentation de la survie sans évènement des patients selon l'indice LGZE obtenu avec la méthode de segmentation à 40% de la SUVmax.

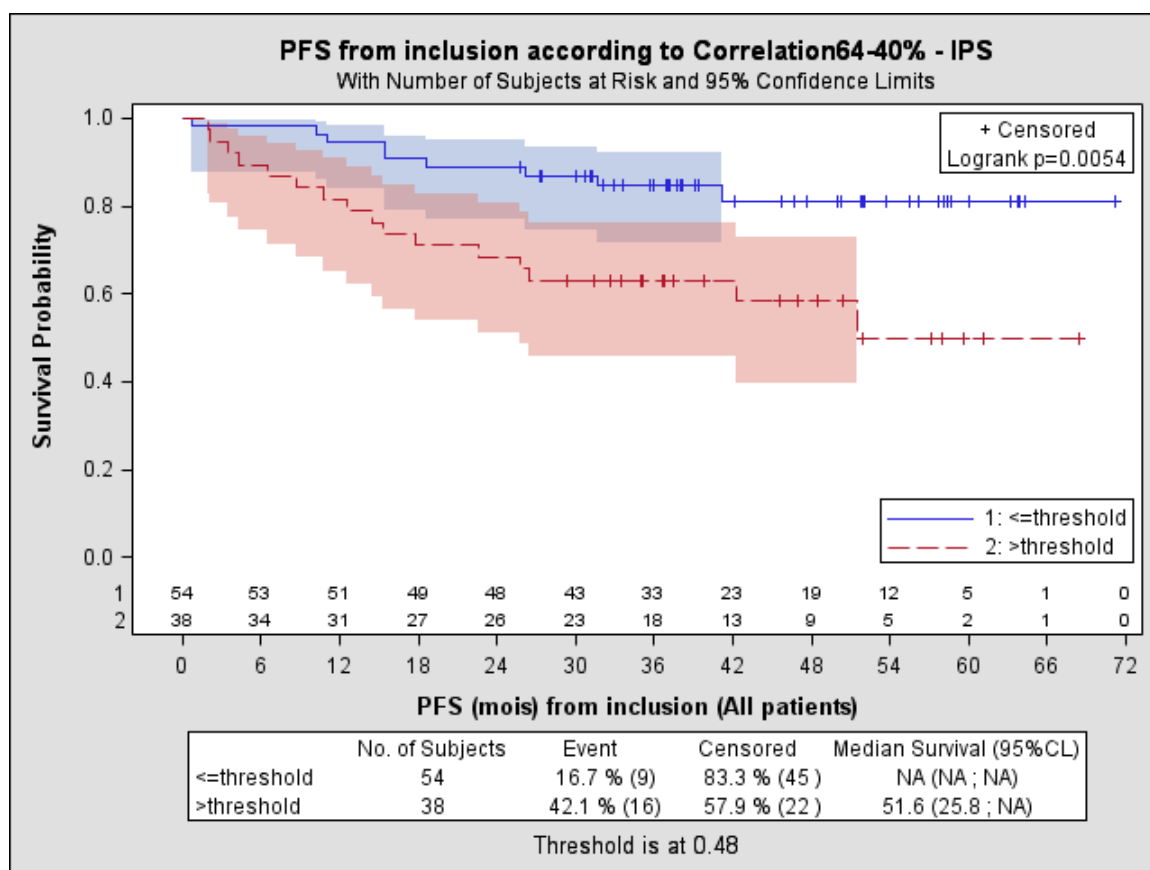


Figure 21: Représentation de la survie sans évènement des patients selon l'indice Correlation obtenu avec la méthode de segmentation à 40% de la SUVmax

E) Analyse des facteurs pronostiques

- Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs ayant un impact négatif sur la PFS étaient une SUVmax > 11.4 (Figure 22), une SUVpeak > 8.7 (Figure 24), une SUVmean (40%) > 7.7, une SUVmean (2.5) > 5.8, un volume (2.5) > 25.5, un TLG (40%) > 65 et un TLG (2.5) > 126 (Figure 26). Les facteurs ayant un impact négatif sur l'OS sont une SUVmax > 10.5 (Figure 23), une SUVpeak > 8.7 (Figure 25), une SUVmean (40%) > 5.9, une SUVmean (2.5) > 4.6 et un TLG (2.5) > 2167.

Compte tenu du nombre d'évènements insuffisants, il n'a pu être réalisé d'analyse multivariée pour la PFS ou l'OS.

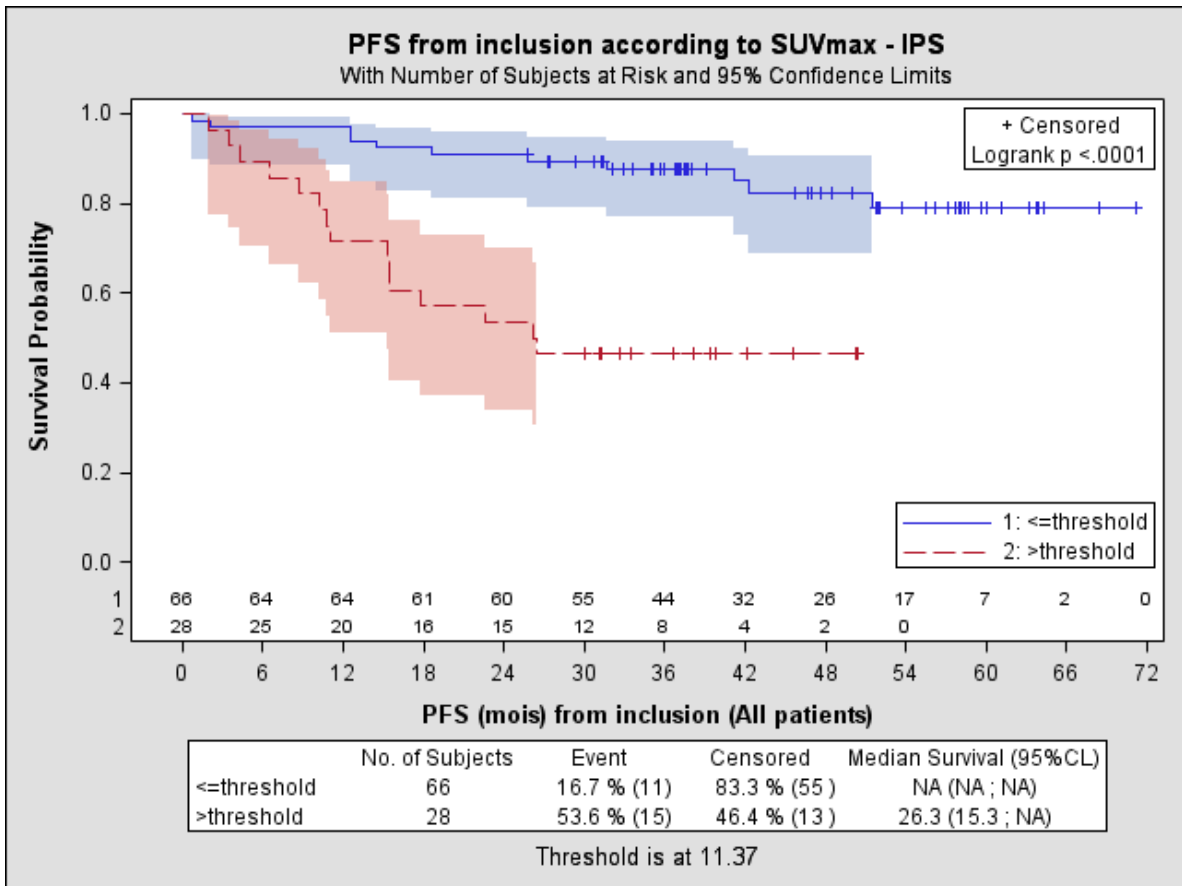


Figure 22 : Représentation de la survie sans évènement selon la SUVmax avec un seuil à 11.4

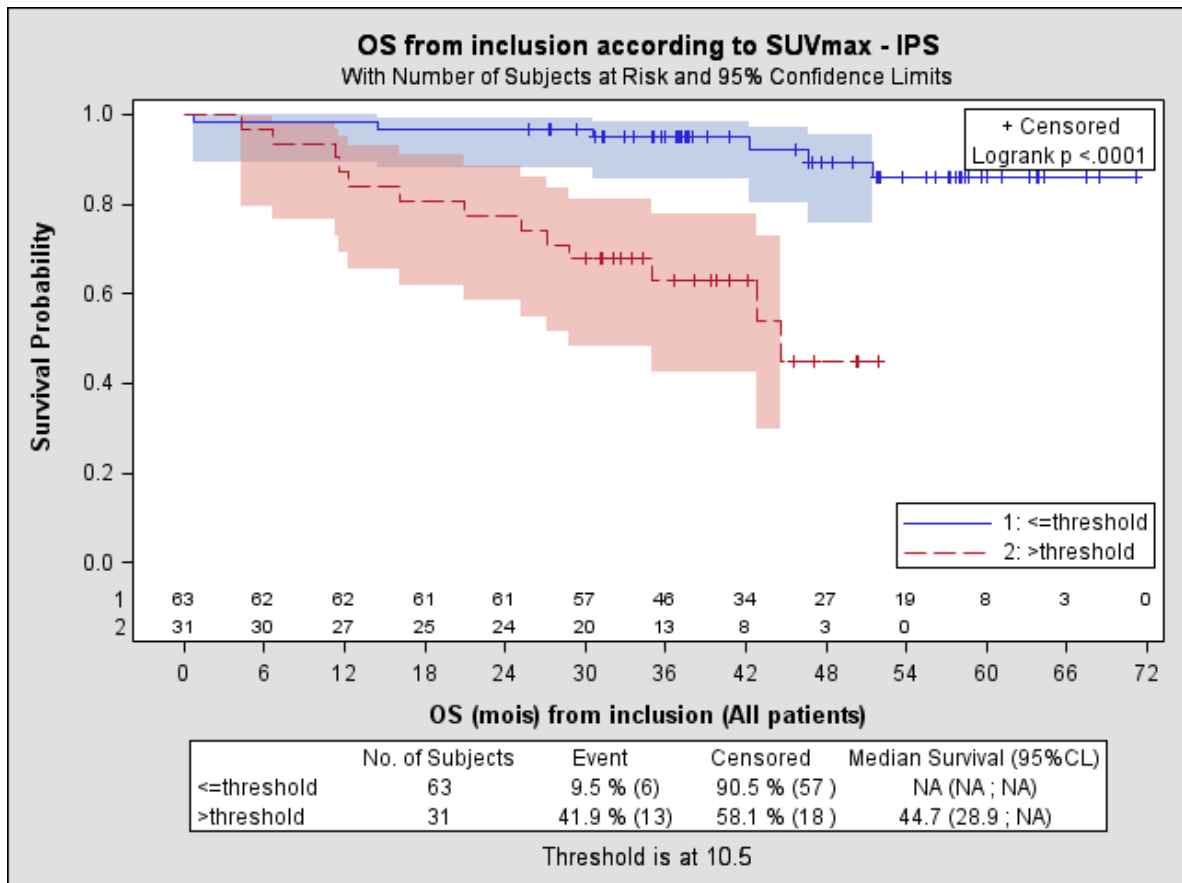


Figure 11 : Représentation de la survie globale selon la SUVmax avec un seuil à 10.5

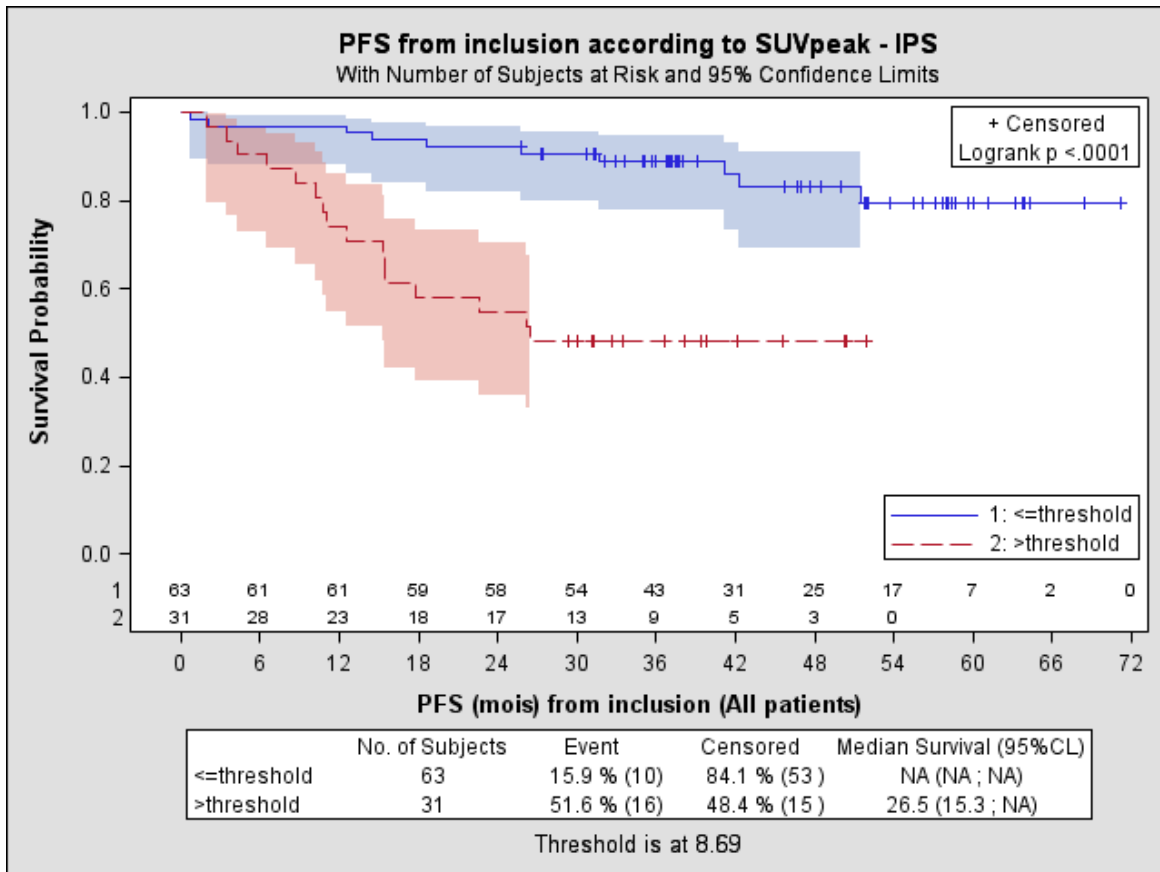


Figure 12 : Représentation de la survie sans évènement selon la SUVpeak avec un seuil à 8.7

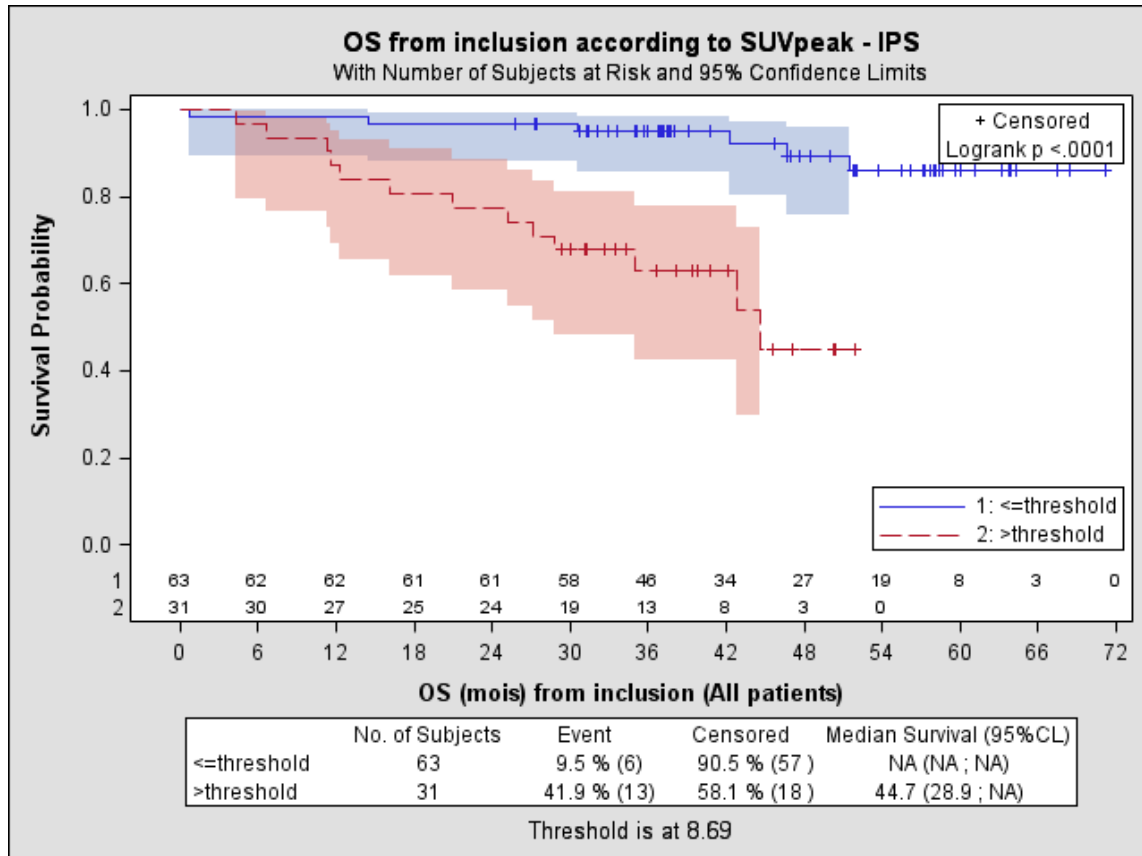


Figure 13 : Représentation de la survie globale selon la SUVpeak avec un seuil à 8.7

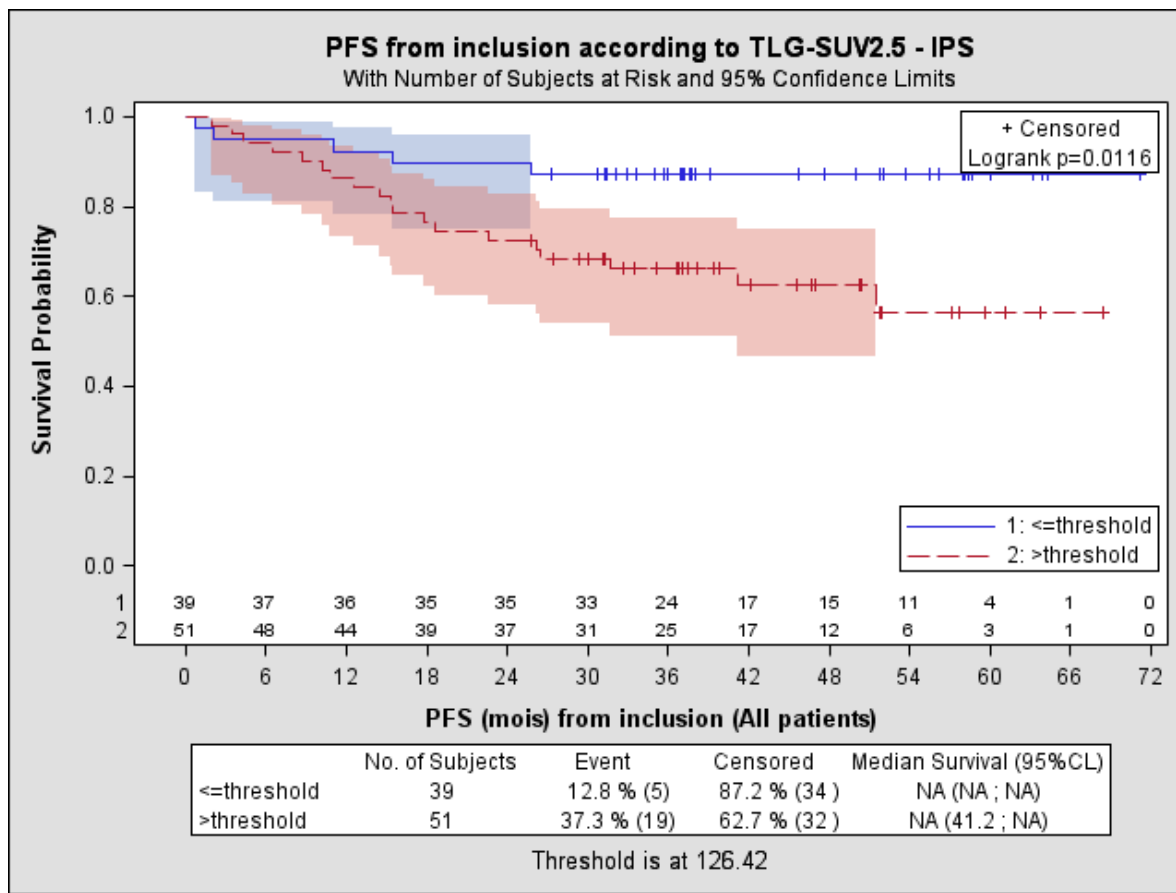


Figure 14 : Représentation de la survie globale selon le TLG 2.5 avec un seuil à 126

- **Score pronostique**

Nous avons construit un score pronostique, basé sur le MIPI et la SUVmax au diagnostic. Le niveau de risque faible était défini par un MIPI faible ou intermédiaire et une SUVmax < 11.4 (n=54). Le niveau de risque élevé était défini par un MIPI élevé et une SUVmax > 11.4 (n=3). Les autres patients étaient classés en niveau de risque intermédiaire (n=37). Il n'existait pas de différence significative entre les traitements reçus par les trois groupes de patients. La médiane de survie sans évènement dans les groupes de patients caractérisés par un niveau de risque faible ou intermédiaire n'était pas atteinte. Elle était de 15 mois pour les patients de niveau de risque élevé (p=0,0023). La survie sans évènement à 5 ans était de respectivement 79%, 60% et 33% pour les patients de niveau de risque faible, intermédiaire et élevé (Figure 27).

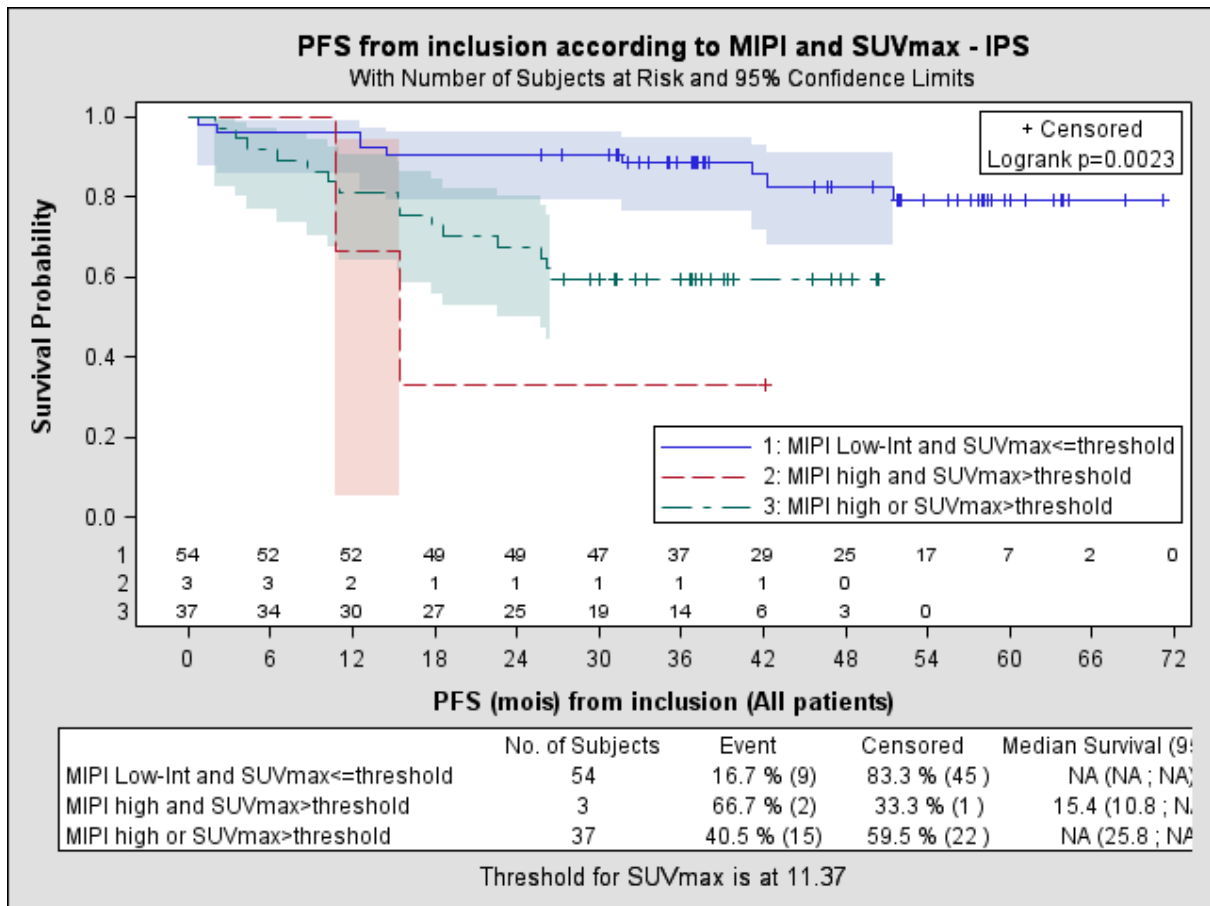


Figure 15 : Représentation de la survie sans évènement des patients en combinant la SUVmax et le MIPI en regroupant les scores faible et intermédiaire

Modifier les critères du score pronostique pour regrouper ensemble les patients au MIPI élevé ou intermédiaire, permettait de mieux dégager un groupe à fort risque de récive (Figure 28). Le niveau de risque faible était alors défini par un MIPI faible et une SUVmax < 11.4 (n=34). Le niveau de risque élevé était défini par un MIPI élevé ou intermédiaire et une SUVmax > 11.4 (n=11). Les autres patients étaient classés en niveau de risque intermédiaire (n=49). Il n'existait pas de différence significative entre les traitements reçus par les trois groupes de patients. La médiane de survie sans évènement dans les groupes de patients caractérisés par un niveau de risque faible ou intermédiaire n'était pas atteinte. Elle est de 15 mois pour les patients de niveau de risque élevé (p<0,001). La survie sans évènement à 5 ans était de respectivement 82%, 70% et 18% pour les patients de niveau de risque faible, intermédiaire et élevé.

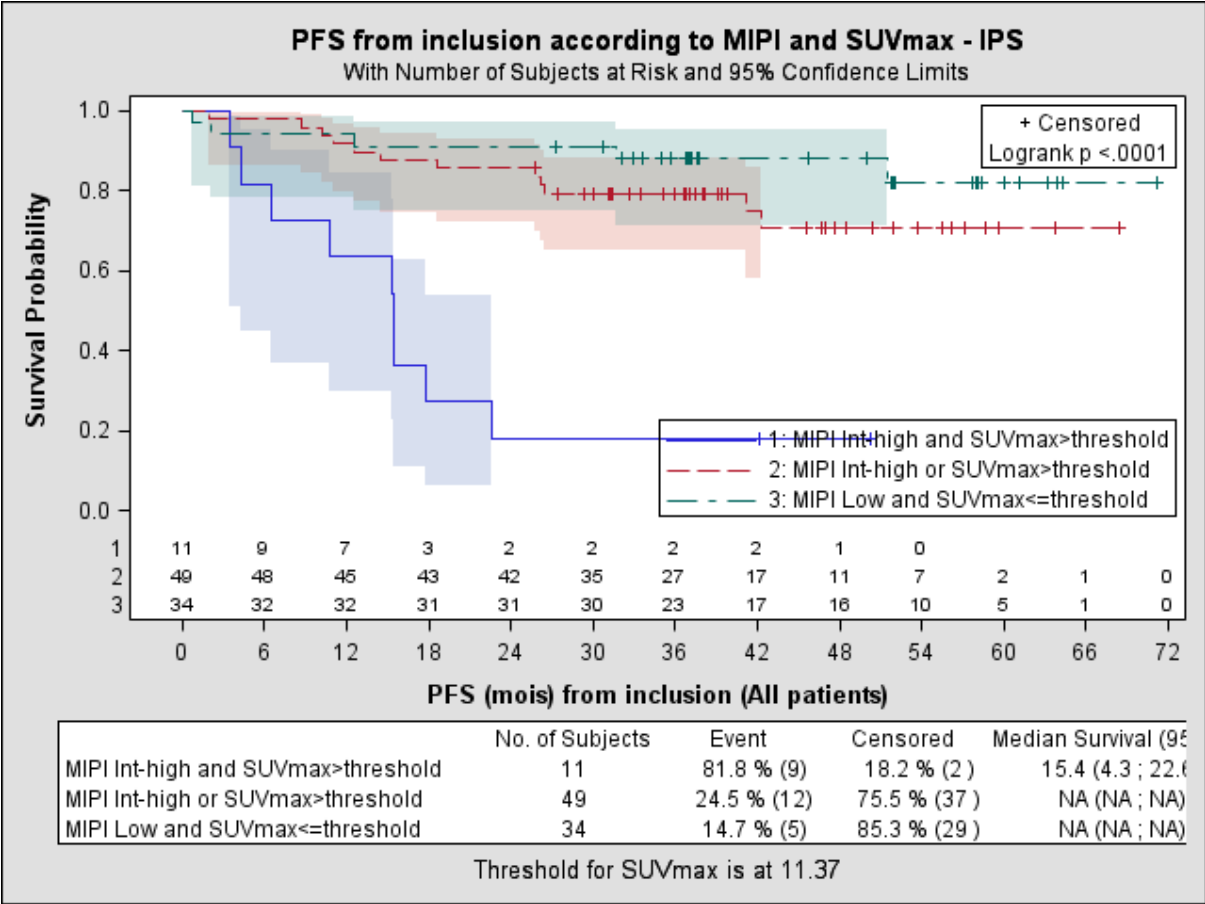


Figure 16 : Représentation de la survie sans évènement des patients en combinant la SUVmax et le MIPI en regroupant les scores intermédiaire et élevé.

4- Discussion

Bien que la TEP-FDG soit devenue un outil incontournable dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes malins, il n'existe cependant à ce jour que peu de données publiées sur l'intérêt de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints de LCM. A notre connaissance, aucune étude prospective n'a porté sur l'utilisation systématique de la TEP dans le bilan d'extension initial du LCM et n'a évalué la valeur pronostique de l'analyse semi-quantitative.

Selon les dernières recommandations de Cheson et al. (80), la TEP-FDG doit être réalisée pour le bilan initial de tous les types histologiques de lymphomes avides au FDG, dont font partie les lymphomes du manteau. Notre série, tout comme l'ensemble de la littérature, confirme la sensibilité de la TEP-FDG pour la détection du LCM dans ses atteintes ganglionnaires et spléniques. En revanche, la TEP-FDG reste limitée pour la détection des atteintes médullaires et digestives. Notre série retrouve une sensibilité similaire à celle décrite dans les autres études pour le diagnostic des atteintes extra-nodales (33 %). La réalisation de biopsies ostéo-médullaires et digestives reste donc nécessaire lors du bilan d'extension du LCM.

L'analyse semi-quantitative de la TEP-FDG et notamment de la SUVmax révèle tout comme dans la série de Bodet-Milin et al. (86) une grande hétérogénéité inter-individuelle. Cette variabilité inter-individuelle est appréciée par les écarts entre les valeurs de SUVmax entre les différents patients, mesurées de 1.8 à 33.8 dans notre étude. On sait depuis l'étude de Schöder et al. que la valeur de SUVmax, liée à l'intensité de fixation du ¹⁸FDG par les cellules tumorales, est potentiellement corrélée avec l'agressivité histologique (83). En effet, dans cette étude qui fait toujours référence, la SUVmax moyenne des lymphomes indolents était de $7 \pm 3,1$, alors que la SUVmax moyenne des lymphomes agressifs était de $19,6 \pm 9,3$ ($p < 0,01$). Ainsi, en cas de symptômes cliniques et/ou biologiques, la présence de sites avec des SUV élevées (>17) doit faire suspecter une transformation agressive chez un patient porteur d'un lymphome indolent (84). L'oncogenèse du LCM est un processus multi-étapes, avec évolution d'une tumeur peu agressive vers une forme plus agressive (5). Nous pouvons faire l'hypothèse que les patients avec des valeurs de SUV peu élevées seraient à un stade plus précoce de la maladie, tandis que les patients avec des valeurs de SUV élevées seraient à un stade plus évolué. Les résultats de l'étude rétrospective de Karam et al. publiée en 2009 allaient dans ce sens et retrouvaient un impact négatif d'une SUVmax élevée sur la survie (85). En effet, dans cette étude, une SUVmax ≥ 5 était associée négativement à la probabilité de survie sans évènement (11% versus 45%, $p = 0,001$) et à la survie globale (34% versus 88%, $p = 0,01$). Dans la série de Bodet-Milin et al., la survie des

patients n'était pas significativement différente selon la SUVmax au diagnostic, même si on notait une tendance négative d'une SUVmax > 6 sur la survie globale ($p = 0,07$) (86). Dans notre étude prospective, l'analyse univariée retrouvait une valeur pronostique négative largement significative sur la PFS d'une SUVmax > 11.4 ($p < 0.01$) et sur l'OS d'une SUVmax > 10.5, renforçant cette hypothèse déjà émise que les patients avec des SUV élevées seraient à un stade plus évolué de la maladie.

Cette hypothèse est également renforcée par le fait qu'il semble exister, au sein de notre population, une corrélation entre SUVmax élevée et forme histologique blastoïde. En effet, les formes blastoïdes représentent les formes les plus agressives de lymphomes du manteau, et notre étude montre, sous réserve du faible nombre de patients porteurs de ce type histologique (10/94) que les formes blastoïdes ont des SUV max plus élevées que les autres formes histologiques de LCM. Une valeur de SUVmax supérieure au seuil de 7.26 permet ainsi de détecter une forme blastoïde avec une sensibilité de 62% et une spécificité de 90%. Cette observation était retrouvée dans la série de Brepoels et al. (105) mais pas dans celle de Bodet-Milin et al. (86). Cette discordance peut s'expliquer d'une part par le faible effectif de patients porteurs de forme blastoïde dans les différentes études limitant la puissance statistique de chacune d'entre elles mais également par le fait que les données anatomo-pathologiques ne concernaient que le site biopsié, qui ne correspondait pas forcément au site dont la valeur de SUV max était la plus élevée.

Par ailleurs, la valeur prédictive négative de la SUVmax sur l'OS et la PFS pourrait être également renforcée en combinant cet indice à un autre score pronostique discriminant. Cette hypothèse avait déjà été validée dans le précédent travail de Bodet-Milin et al (86). Dans cette dernière étude, les auteurs rapportaient l'intérêt de l'association de la SUVmax initiale au score IPI permettant de séparer les patients en 3 groupes de différente durée de survie sans évènement. Nous avons donc construit un score pronostique similaire, basé sur le MIPI et la SUVmax au diagnostic. Le MIPI est un index basé sur des paramètres clinico-biologiques similaires à ceux utilisés dans le score IPI ou le « follicular lymphoma » IPI (FLIPI) (39). Le MIPI semble plus adapté aux patients atteints de LCM et il a été montré, dans l'étude Nordic MCL2 sur 158 patients traités par immuno-chimiothérapie intensive suivie d'ASCT (107), qu'il prédisait plus efficacement la survie globale et sans progression que le score IPI. Le score MIPI a pu identifier les patients à haut risque de récurrence et les différencier des patients de risque intermédiaire ou faible sans toutefois pouvoir séparer ces deux dernières populations de patients (107). Cet index pronostique est aujourd'hui un outil essentiel en routine clinique mais reste rarement utilisé dans le choix des décisions thérapeutiques comme il l'a été rapporté récemment par le « European MCL network » (108).

En effet, bien que très efficace pour la stratification du risque de récurrence chez les patients âgés, son utilité demeure limitée chez les patients jeunes car seulement une faible proportion des patients de moins de 65 ans sont classés dans le groupe à haut risque. Nous avons fait l'hypothèse que les données de SUVmax au diagnostic pourraient augmenter le pouvoir discriminant du MIPI au même titre que l'IPI dans la série de Bodet-Milin et al (86). En associant les patients ayant un MIPI faible ou intermédiaire, ce score a permis de séparer les patients en 3 groupes de différente durée de PFS (79%, 60% et 33% à 5 ans). Le niveau de risque faible était défini par un MIPI faible ou intermédiaire et une SUVmax < 11.4 (n=54). Le niveau de risque élevé était défini par un MIPI élevé et une SUVmax > 11.4 (n=3). Les autres patients étaient classés en niveau de risque intermédiaire (n=37). Modifier les critères du score pronostique pour regrouper ensemble les patients au MIPI élevé ou intermédiaire, permettait de mieux dégager un groupe à fort risque de récurrence avec une médiane de PFS de 15 mois et une PFS à 5 ans de 18 % (contre respectivement 82%, 70% pour les patients de niveau de risque faible, intermédiaire). L'intégration des informations pronostiques d'un tel index au diagnostic donnerait aux cliniciens la possibilité d'adapter dès le départ la stratégie thérapeutique comme par exemple, de décider la nécessité ou non d'un traitement d'entretien en fonction du groupe pronostique initial. D'autres facteurs pronostiques ont également été explorés dans la littérature en association avec le MIPI tels que le taux de Ki67 (39) ou des marqueurs moléculaires comme les statuts mutationnels TP53, SOX11, MKI67 ou CCND1 (109).

Conscients des limites de la SUVmax largement détaillées dans la littérature (65), nous avons également cherché à savoir si d'autres indices semi-quantitatifs avaient une valeur pronostique dans le LCM. Notre étude a ainsi montré un impact pronostique négatif sur la PFS d'une SUVpeak > 8.7, d'une SUVmean(40%) > 7.7, d'une SUVmean(2.5) > 5.8, et sur l'OS d'une SUVpeak > 8.7, une SUVmean(40%) > 5.9, une SUVmean(2.5) > 4.6. A notre connaissance, aucune étude n'avait étudié la valeur de ces indices semi-quantitatifs en TEP-FDG dans le LCM. Dans notre série, la définition de la SUVpeak proposée dans le protocole PERCIST (67) a été utilisée, correspondant à la moyenne de la concentration d'activité des voxels contenus dans une sphère de diamètre maximal égal à 1,2 cm (soit un volume ~1 mL). Néanmoins, d'autres définitions existent comme celle de Boellaard (110) qui a utilisé la valeur de SUV moyenne dans un cube de 3 voxels de côté, centré sur le voxel de plus forte intensité. La définition exacte du SUVpeak doit donc encore faire consensus. Récemment, l'impact de cette définition sur la classification de la réponse tumorale a été étudiée (111), en considérant 24 définitions possibles du SUVpeak. Pour cela, les auteurs ont analysé des images TEP au 18F-FLT de 17 patients, acquises avant et pendant le traitement. Les résultats montrent que la réponse intra-tumorale vue par cet index dépend plus de la taille du

volume utilisé pour calculer la SUVpeak que de sa localisation dans la tumeur (centré sur le SUVmax ou placé dans la zone d'activité la plus élevée) ou de sa forme (circulaire ou sphérique). De même, bien que le calcul de la SUVmean dans un volume segmenté permette en théorie de prendre en compte toute l'information métabolique de la tumeur, de nombreuses définitions de ce volume sont envisageables. L'absence de consensus sur la méthode de segmentation la plus adaptée, le grand nombre d'algorithmes de segmentation proposés dans la littérature et l'absence de méthode de référence adéquate pour les valider limitent donc actuellement la généralisation d'index plus complexes que la SUVmax. Ainsi, malgré ses imperfections, la SUVmax reste la méthode la plus simple d'utilisation en routine clinique, la mieux validée par la littérature pour le bilan initial des LCM et ce d'autant plus que la SUVpeak ou la SUVmean (quelle que soit la méthode de segmentation utilisée) n'apportait pas d'information pronostique supplémentaire. .

Quelques travaux récents ont également montré l'intérêt pronostique des paramètres volumiques que sont le MTV et le TLG (97,100) comme de meilleurs reflets de la charge tumorale dans certains types histologiques de lymphomes. Meignan et al. ont par exemple étudié la valeur du MTV ganglionnaire mesuré sur la TEP-FDG pré-thérapeutique de patients atteints de lymphomes B diffus à grandes cellules (100). Ce dernier apparaissait corrélé aux paramètres clinico-biologiques évaluant la charge tumorale tel que le dosage des LDH. Dans une autre étude sur des patients atteints de maladie de Hodgkin, Sasanelli et al. ont rapporté la valeur prédictive sur la survie globale et la survie sans progression du MTV ganglionnaire au diagnostic (99). Nous avons donc cherché à savoir si l'intérêt des ces paramètres volumiques se retrouvait dans le LCM. Pour cela, nous avons choisi trois méthodes de segmentation. Les deux premières très largement utilisées en clinique sont basées sur l'application de méthodes de seuillages à 2.5 et à 40% du maximum de SUV dans la région de pré-sélection. La troisième méthode repose sur un algorithme de segmentation floue (FLAB) (70). Cette méthode apparaît robuste et a montré des performances intéressantes pour la définition précise de volumes métaboliques avant traitement dans des cancers du sein et de l'œsophage (72). Elle peut être utilisée sur des images acquises sur différents scanners et reconstruites avec différents algorithmes, sans optimisation préalable de paramètres. De nombreuses méthodes de segmentation du volume tumoral en TEP ont été proposées dans la littérature mais aucune n'est considérée, à l'heure actuelle, comme la méthode de référence. Les plus utilisées sont les méthodes de seuillage en raison de leur simplicité d'exécution et facilité d'utilisation. Le seuil peut être fixe ou proportionnel à la SUVmax. La valeur de 40 % est aujourd'hui largement utilisée en routine clinique et provient d'une simplification des travaux de Erdi et al (68). Bien que de nombreux paramètres tels que la taille de la tumeur, le contraste, le niveau de bruit dans les images puissent influencer

la valeur du seuil optimal, cette valeur de 40 % mène à une corrélation significative entre les volumes TEP et les volumes TDM dans de nombreuses études. Ce seuil apparaît bien adapté à la segmentation de lésions homogènes, volumineuses et bien contrastées. Une valeur seuil égale à 2,5 a également été proposée de manière empirique dans la littérature pour différencier les tumeurs malignes des fixations non significative (69). Tous les pixels ayant une valeur de SUV supérieure à 2,5 sont alors considérés comme appartenant à la cible. Le seuil peut également être défini en fonction des caractéristiques de l'image comme le niveau de bruit de fond ou le rapport signal sur bruit (méthode de seuillage adaptatif). D'autres méthodes plus sophistiquées ont également été proposées dans la littérature. La plupart portent sur des méthodes statistiques de classification de voxels cherchant à définir, voxel par voxel, à quelle région (fond ou lésion) celui-ci appartient en s'appuyant sur l'information contextuelle de voisinage des voxels d'une même région. Ces méthodes telles que l'outil FLAB sont semi-automatiques car elles nécessitent au préalable une phase de définition d'un volume de travail incluant la lésion, la segmentation n'ayant pas lieu sur toute l'image TEP. Dans notre étude et contrairement aux séries réalisées dans le LBDGC et le LH, aucune valeur pronostique du MTV ou du TLG corps entier n'a été retrouvée lors de l'analyse préliminaire sur 33 patients ($p=0.25$) sur la PFS comme sur l'OS. Une très grande variabilité inter-individuelle était observée avec par exemple, pour le volume moyen de la charge tumorale corps entier des valeurs entre 26.7cm^3 et 3931cm^3 selon la méthode de segmentation à 40% de la SUVmax. Cette large différence et l'absence de valeur prédictive sur la survie pourraient notamment s'expliquer par les importantes splénomégalies décrites chez certains patients qui majoraient le volume métabolique tumoral tout en restant de bon pronostic. A contrario, les analyses volumiques réalisées sur la lésion la plus fixante et non sur le corps entier ont montré un impact pronostique négatif sur la PFS, les volumes spléniques étant rarement inclus dans les lésions considérées. Cette observation conforterait l'hypothèse émise précédemment que le pronostic de la maladie chez les patients atteints de LCM serait lié au contingent le plus agressif, foyer le plus fixant sur la TEP-FDG.

Afin de mieux caractériser le contingent tumoral de la lésion la plus fixante sur la TEP-FDG au diagnostic chez les patients atteints de LCM, des analyses de texture ont aussi été réalisées sur ces volumes. De nombreux travaux ont été publiés récemment s'intéressant à l'exploitation plus complète du contenu des images TEP afin de mieux caractériser les tumeurs quel que soit le cancer considéré au-delà de « simples » informations de volume et d'intensité de la fixation (72,74,112). L'analyse de texture consiste à quantifier les relations spatiales et/ou d'intensité entre les voxels pour mesurer « l'hétérogénéité » au sein de la lésion. Un grand nombre de paramètres issus de différentes méthodes et matrices de calcul ont été décrits et il est aujourd'hui nécessaire d'identifier, parmi ceux qu'il est possible de

calculer, les paramètres qui apportent une information quantitative fiable, robuste, reproductible et enfin non redondante et complémentaire des indices déjà existants et utilisés couramment, comme le volume et les SUV. Pour cela, ces derniers devront par exemple être indépendants des valeurs de SUVs, robustes à la variabilité potentielle issue des différentes méthodes de segmentations, non corrélés aux volumes d'intérêt dans lesquels ils sont calculés ou aux autres paramètres de texture, et surtout ils devront posséder une réelle capacité prédictive sur la survie des patients étudiés. Ainsi, dans notre série, seuls quelques paramètres tels que la Corrélation et LGZE sont apparus comme des indices potentiels et pour lesquels une analyse multivariée serait intéressante. Il reste toutefois un effort de standardisation à mettre en œuvre et la réalisation d'études permettant de donner une signification biologique aux paramètres d'hétérogénéité calculables sur les images de TEP-FDG avant une complète application des indices en routine clinique.

Malgré des résultats très encourageants, nous sommes conscients que les principales limites de l'étude résident dans le faible nombre d'évènements rapportés dans cette série de patients jeunes atteints de LCM, et dans la faible durée médiane de suivi. Cette dernière de près de deux ans est relativement courte, la médiane de survie sans rechute pour les atteints de LCM étant dans la littérature de 30 à 50 mois selon les traitements reçus. Cette étude étant un travail ancillaire au protocole LyMa, les données de survie ont été extraites de l'analyse intermédiaire de l'étude LyMa, population dont l'analyse finale est prévue pour 2016. Nous espérons ainsi conforter nos résultats lors de l'analyse définitive de la population LyMa, et apporter des résultats complémentaires notamment en associant les données TEP aux données clinico-biologiques. Le caractère multicentrique de notre étude peut également être considéré comme un facteur limitant dans le cadre de l'analyse d'indices quantitatifs. En effet, la mesure du SUV dépend de la préparation du patient, de la machine utilisée, des protocoles d'acquisition, des paramètres de reconstruction ou encore des méthodes d'analyse d'image. Idéalement, pour diminuer les biais, il est conseillé d'effectuer l'acquisition dans les conditions identiques quel que soit l'examen. Les données de notre étude sont issues de 28 centres différents, soit 17 machines et 14 techniques de reconstruction différentes. Cela représente au moins autant de combinaisons de facteurs pouvant influencer la mesure du SUV et compliquant la mise en commun des données entre les centres et donc la réalisation d'études multicentriques. Néanmoins, le seul fait que notre analyse mette en évidence des effets sur l'OS et la PFS des sujets atteints de LCM -et cela en dépit de la variabilité des biais affectant les valeurs de SUV utilisées dans l'étude multicentrique- montre que l'effet existe même sous une forme quantitativement différente.

CONCLUSION

CONCLUSION

Actuellement, la TEP-FDG est devenue un outil incontournable dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes malins. Selon les dernières recommandations, la TEP-FDG doit être réalisée pour le bilan initial de tous les types histologiques de lymphomes avides au FDG, large groupe dont fait partie le LCM. Il n'existe cependant à ce jour que peu de données publiées sur l'intérêt de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints de LCM. Malgré une médiane de survie ayant notablement augmenté ces dernières années grâce notamment au recours à la chimiothérapie à forte dose avec greffe de cellules souches autologues pour les patients les plus jeunes, la rechute reste la règle. L'établissement d'un score pronostique spécifique au LCM pourrait permettre d'adapter la prise en charge thérapeutique. Dans le cadre d'une étude ancillaire à l'essai de phase III LyMa, nous avons voulu évaluer la valeur prédictive de la TEP-FDG initiale et de l'analyse semi-quantitative sur la survie globale et la survie sans progression chez des patients jeunes, traités pour un LCM en première ligne.

La détermination des SUV au diagnostic permet d'obtenir des informations importantes à visée pronostique. Les SUVmax, SUVpeak et SUVmean des lésions les plus fixantes permettent de prédire la survie globale et la survie sans progression, renforçant cette hypothèse déjà émise que les patients avec des SUV élevées seraient à un stade plus évolué de la maladie. Cette hypothèse est également renforcée par le fait qu'il semble exister, au sein de notre population, une corrélation entre SUVmax élevée et forme histologique blastoïde, forme plus agressive de LCM.

Par ailleurs, la valeur prédictive négative de la SUVmax sur l'OS et la PFS pourrait être aussi renforcée en combinant cet indice à un autre score pronostique discriminant. Couplée au score MIPI, elle permet ainsi de séparer trois groupes de patients de niveau de risque de récurrence faible, intermédiaire et élevé. L'intégration des informations pronostiques d'un tel index au diagnostic donnerait aux cliniciens la possibilité d'adapter dès le départ la stratégie thérapeutique comme par exemple, de décider la nécessité ou non d'un traitement d'entretien en fonction du groupe pronostique initial.

Par ailleurs, l'analyse des paramètres de texture et d'hétérogénéité de la lésion la plus fixante semble apporter des informations complémentaires. Il reste toutefois un effort de standardisation à mettre en œuvre ainsi que des études permettant de donner une

signification biologique aux paramètres d'hétérogénéité calculables sur les images TEP-FDG avant une complète application des indices en routine clinique.

Toutes ces données soulignent ainsi la valeur de la réalisation d'une TEP-FDG au bilan initial des patients atteints de LCM mais aussi la place de l'analyse semi-quantitative dans cette indication. Cette étude étant un travail ancillaire au protocole LyMa, les données de survie ont été extraites de l'analyse intermédiaire de cette dernière population dont l'analyse finale est prévue pour 2016. Nous espérons ainsi conforter nos résultats lors de l'analyse définitive de la population LyMa, et apporter des résultats complémentaires notamment en associant les données TEP aux données clinico-biologiques telles que les statuts mutationnels ou génétiques, afin de conforter ou améliorer l'établissement d'un score pronostique spécifique au LCM.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, Kwak L, Yi Q, Du XL, Wang M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* (2008) **113**:791–798. doi:10.1002/cncr.23608
2. Leux C, Maynadié M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Le Guyader-Peyrou S, Le Gouill S, Monnereau A. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol* (2014) **93**:1327–1333. doi:10.1007/s00277-014-2049-5
3. Raffeld M, Jaffe ES. bcl-1, t(11;14), and mantle cell-derived lymphomas. *Blood* (1991) **78**:259–263.
4. Jaffe ES. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC (2001).
5. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer* (2007) **7**:750–762. doi:10.1038/nrc2230
6. Harbour JW, Dean DC. Chromatin remodeling and Rb activity. *Curr Opin Cell Biol* (2000) **12**:685–689.
7. Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* (2008) **142**:149–165. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07124.x
8. Campo E, Raffeld M, Jaffe ES. Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol* (1999) **36**:115–127.
9. Welzel N, Le T, Marculescu R, Mitterbauer G, Chott A, Pott C, Kneba M, Du MQ, Kusec R, Drach J, et al. 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* (2001) **61**:1629–1636.
10. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, Dave S, Wright G, Rosenwald A, Chiorazzi M, Iqbal J, Gesk S, Siebert R, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* (2005) **106**:4315–4321. doi:10.1182/blood-2005-04-1753
11. Salaverria I, Zettl A, Beà S, Moreno V, Valls J, Hartmann E, Ott G, Wright G, Lopez-Guillermo A, Chan WC, et al. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2007) **25**:1216–1222. doi:10.1200/JCO.2006.08.4251
12. Khoury JD, Medeiros LJ, Rassidakis GZ, McDonnell TJ, Abruzzo LV, Lai R. Expression of Mcl-1 in mantle cell lymphoma is associated with high-grade morphology, a high proliferative state, and p53 overexpression. *J Pathol* (2003) **199**:90–97. doi:10.1002/path.1254
13. Dengler MA, Weillbacher A, Gutekunst M, Staiger AM, Vöhringer MC, Horn H, Ott G, Aulitzky WE, van der Kuip H. Discrepant NOXA (PMAIP1) transcript and NOXA protein levels: a potential Achilles' heel in mantle cell lymphoma. *Cell Death Dis* (2014) **5**:e1013. doi:10.1038/cddis.2013.552
14. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer* (2014) **14**:219–232. doi:10.1038/nrc3702
15. Rizzatti EG, Falcão RP, Panepucci RA, Proto-Siqueira R, Anselmo-Lima WT, Okamoto OK, Zago MA. 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* (2005) **130**:516–526. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05630.x

16. Touzeau C. Intérêt de la tomographie par émission de positons au 18FDG dans la prise en charge des patients atteints de lymphome à cellules du manteau. Thèse pour le doctorat de médecine. Encadrée par Pr S. Le Gouill. Université de Nantes (2009). 95 p
17. Dreyling M, European Mantle Cell Lymphoma Network. Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book ASCO Am Soc Clin Oncol Meet* (2014)191–198. doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.191
18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* (2011) **117**:5019–5032. doi:10.1182/blood-2011-01-293050
19. Bernard M, Gressin R, Lefrère F, Drénou B, Branger B, Caulet-Maugendre S, Tass P, Brousse N, Valensi F, Milpied N, et al. Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. *Leukemia* (2001) **15**:1785–1791.
20. Bertoni F, Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int J Biochem Cell Biol* (2007) **39**:1747–1753. doi:10.1016/j.biocel.2007.04.026
21. Leroux D, Le Marc'Hadour F, Gressin R, Jacob MC, Keddari E, Monteil M, Caillot P, Jalbert P, Sotto JJ. Non-Hodgkin's lymphomas with t(11;14)(q13;q32): a subset of mantle zone/intermediate lymphocytic lymphoma? *Br J Haematol* (1991) **77**:346–353.
22. Vandenberghe E, De Wolf Peeters C, Wlodarska I, Stul M, Louwagie A, Verhoef G, Thomas J, Criel A, Cassiman JJ, Mecucci C. Chromosome 11q rearrangements in B non Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* (1992) **81**:212–217.
23. Rimokh R, Berger F, Delsol G, Digonnet I, Rouault JP, Tigaud JD, Gadoux M, Coiffier B, Bryon PA, Magaud JP. Detection of the chromosomal translocation t(11;14) by polymerase chain reaction in mantle cell lymphomas. *Blood* (1994) **83**:1871–1875.
24. Li JY, Gaillard F, Moreau A, Harousseau JL, Laboisie C, Milpied N, Bataille R, Avet-Loiseau H. Detection of translocation t(11;14)(q13;q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* (1999) **154**:1449–1452. doi:10.1016/S0002-9440(10)65399-0
25. Hernandez JM, Mecucci C, Criel A, Meeus P, Michaux I, Van Hoof A, Verhoef G, Louwagie A, Scheiff JM, Michaux JL. Cytogenetic analysis of B cell chronic lymphoid leukemias classified according to morphologic and immunophenotypic (FAB) criteria. *Leukemia* (1995) **9**:2140–2146.
26. Bentz M, Plesch A, Bullinger L, Stilgenbauer S, Ott G, Müller-Hermelink HK, Baudis M, Barth TF, Möller P, Lichter P, et al. t(11;14)-positive mantle cell lymphomas exhibit complex karyotypes and share similarities with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* (2000) **27**:285–294.
27. Monni O, Oinonen R, Elonen E, Franssila K, Teerenhovi L, Joensuu H, Knuutila S. Gain of 3q and deletion of 11q22 are frequent aberrations in mantle cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* (1998) **21**:298–307.
28. Schlette E, Lai R, Onciu M, Doherty D, Bueso-Ramos C, Medeiros LJ. Leukemic mantle cell lymphoma: clinical and pathologic spectrum of twenty-three cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* (2001) **14**:1133–1140. doi:10.1038/modpathol.3880448
29. Rinaldi A, Kwee I, Tadorelli M, Largo C, Uccella S, Martin V, Poretti G, Gaidano G, Calabrese G, Martinelli G, et al. Genomic and expression profiling identifies the B-cell associated tyrosine kinase Syk as a possible therapeutic target in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* (2006) **132**:303–316. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05883.x
30. Rubio-Moscardo F, Climent J, Siebert R, Piris MA, Martín-Subero JI, Nieländer I, Garcia-Conde J, Dyer MJS, Terol MJ, Pinkel D, et al. Mantle-cell lymphoma genotypes identified with

- CGH to BAC microarrays define a leukemic subgroup of disease and predict patient outcome. *Blood* (2005) **105**:4445–4454. doi:10.1182/blood-2004-10-3907
31. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, Vallespí T, Woessner S, Montserrat E. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* (1998) **82**:567–575.
 32. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, Moullet I, Thieblemont C, Bouafia F, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Salles G, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* (1998) **12**:1281–1287.
 33. Velders GA, Kluijn-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuurin E, Kramer MH, Van Deijk WA, Rahder JB, Kluijn PM, et al. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (1996) **14**:1269–1274.
 34. Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, Wotherspoon A, Morilla R, Atkinson S, Elnenaï MO, Jain P, Giustolisi GM, A'Hern RP, et al. The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leuk Lymphoma* (2004) **45**:2007–2015. doi:10.1080/10428190410001723331
 35. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, Younes A, McLaughlin P, Goy A, Sarris AH, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* (2003) **97**:586–591. doi:10.1002/cncr.11096
 36. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutiérrez G, Mercadal S, Campo E, Rozman C, López-Guillermo A, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* (2008) **19**:135–141. doi:10.1093/annonc/mdm447
 37. Gill S, Seymour JF. What is the real risk of central nervous system involvement in mantle cell lymphoma? *Leuk Lymphoma* (2008) **49**:2237–2239. doi:10.1080/10428190802495855
 38. Mason KD, Juneja SK. Spontaneous rupture of the spleen as the presenting feature of the blastoid variant of mantle cell lymphoma. *Clin Lab Haematol* (2003) **25**:263–265.
 39. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluijn-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* (2008) **111**:558–565. doi:10.1182/blood-2007-06-095331
 40. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluijn-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, Trneny M, Geisler CH, Di Raimondo F, Szymczyk M, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2014) **32**:1338–1346. doi:10.1200/JCO.2013.52.2466
 41. Sarkozy C, Terré C, Jardin F, Radford I, Roche-Lestienne C, Penther D, Bastard C, Rigau deau S, Pilorge S, Morschhauser F, et al. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index. *Genes Chromosomes Cancer* (2014) **53**:106–116. doi:10.1002/gcc.22123
 42. Hartmann E, Fernández V, Moreno V, Valls J, Hernández L, Bosch F, Abrisqueta P, Klapper W, Dreyling M, Hoster E, et al. Five-gene model to predict survival in mantle-cell lymphoma using frozen or formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2008) **26**:4966–4972. doi:10.1200/JCO.2007.12.0410
 43. Jardin F, Picquenot J-M, Parmentier F, Ruminy P, Cornic M, Penther D, Bertrand P, Lanic H, Cassuto O, Humbrecht C, et al. 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* (2009) **146**:607–618. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07791.x
44. Pott C, Schrader C, Gesk S, Harder L, Tiemann M, Raff T, Brüggemann M, Ritgen M, Gahn B, Unterhalt M, et al. Quantitative assessment of molecular remission after high-dose therapy with autologous stem cell transplantation predicts long-term remission in mantle cell lymphoma. *Blood* (2006) **107**:2271–2278. doi:10.1182/blood-2005-07-2845
 45. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue M-H, Beldjord K, Böttcher S, Asnafi V, Plonquet A, Siebert R, Callet-Bauchu E, Andersen N, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* (2010) **115**:3215–3223. doi:10.1182/blood-2009-06-230250
 46. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, Elstrom R, Niesvizky R, Ely S, Diliberto M, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2009) **27**:1209–1213. doi:10.1200/JCO.2008.19.6121
 47. Fernández V, Salamero O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, Camacho F, Beà S, Hartmann E, Amador V, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* (2010) **70**:1408–1418. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3419
 48. Mozos A, Royo C, Hartmann E, De Jong D, Baró C, Valera A, Fu K, Weisenburger DD, Delabie J, Chuang S-S, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* (2009) **94**:1555–1562. doi:10.3324/haematol.2009.010264
 49. Orchard J, Garand R, Davis Z, Babbage G, Sahota S, Matutes E, Catovsky D, Thomas PW, Avet-Loiseau H, Oscier D. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* (2003) **101**:4975–4981. doi:10.1182/blood-2002-06-1864
 50. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2012) **367**:520–531. doi:10.1056/NEJMoa1200920
 51. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* (2013) **381**:1203–1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2
 52. Touzeau C, Leux C, Bouabdallah R, Roussel M, Delarue R, Bouabdallah K, Thieblemont C, Cacheux V, Cartron G, Compain L, et al. Autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a report from the SFGM-TC. *Ann Hematol* (2014) **93**:233–242.
 53. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* (2013) **121**:48–53. doi:10.1182/blood-2011-09-370320
 54. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, Nagler A, Bouabdallah K, Yakoub-Agha I, Kanouni T, Bulabois CE, Tournilhac O, Buzyn A, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* (2012) **23**:2695–2703. doi:10.1093/annonc/mds054
 55. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, Epner E, Krishnan A, Leonard JP, Lonial S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with

- relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2006) **24**:4867–4874. doi:10.1200/JCO.2006.07.9665
56. Kouroukis CT, Fernandez LAV, Crump M, Gascoyne RD, Chua NS, Buckstein R, Turner R, Assouline S, Klasa RJ, Walsh W, et al. A phase II study of bortezomib and gemcitabine in relapsed mantle cell lymphoma from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (IND 172). *Leuk Lymphoma* (2011) **52**:394–399. doi:10.3109/10428194.2010.546015
 57. Houot R, Le Gouill S, Ojeda Uribe M, Mounier C, Courby S, Dartigeas C, Bouabdallah K, Alexis Vigier M, Moles MP, Tournilhac O, et al. Combination of rituximab, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone and chlorambucil (RiPAD+C) as first-line therapy for elderly mantle cell lymphoma patients: results of a phase II trial from the GOELAMS. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* (2012) **23**:1555–1561. doi:10.1093/annonc/mdr450
 58. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Basisik S, Drach J, Ramchandren R, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig TE. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2013) **31**:3688–3695. doi:10.1200/JCO.2013.49.2835
 59. Hess G. Temsirolimus for the treatment of mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* (2009) **2**:631–640. doi:10.1586/ehm.09.57
 60. Wang M, Popplewell LL, Collins RH, Winter JN, Goy A, Kaminski MS, Bartlett NL, Johnston PB, Lister J, Fanning SR, et al. Everolimus for patients with mantle cell lymphoma refractory to or intolerant of bortezomib: multicentre, single-arm, phase 2 study. *Br J Haematol* (2014) **165**:510–518. doi:10.1111/bjh.12780
 61. Renner C, Zinzani PL, Gressin R, Klingbiel D, Dietrich P-Y, Hitz F, Bargetzi M, Mingrone W, Martinelli G, Trojan A, et al. A multicenter phase II trial (SAKK 36/06) of single-agent everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* (2012) **97**:1085–1091. doi:10.3324/haematol.2011.053173
 62. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2013) **369**:507–516. doi:10.1056/NEJMoa1306220
 63. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, Flinn IW, Coutre SE, Brown JR, Benson DM, Byrd JC, Peterman S, Cho Y, et al. A phase 1 study of the PI3K δ inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* (2014) **123**:3398–3405. doi:10.1182/blood-2013-11-537555
 64. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2009) **50 Suppl 1**:11S–20S. doi:10.2967/jnumed.108.057182
 65. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *Am J Roentgenol* (2010) **195**:310–320. doi:10.2214/AJR.10.4923
 66. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* (1999) **35**:1773–1782.
 67. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* (2009) **50**:122S–150S. doi:10.2967/jnumed.108.057307

68. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, Humm JL. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* (1997) **80**:2505–2509.
69. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (1998) **16**:1075–1084.
70. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging* (2009) **28**:881–893. doi:10.1109/TMI.2008.2012036
71. Pugachev A, Ruan S, Carlin S, Larson SM, Campa J, Ling CC, Humm JL. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2005) **62**:545–553. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.009
72. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges J-P, Corcos L, Visvikis D. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline 18F-FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med* (2011) **52**:369–378. doi:10.2967/jnumed.110.082404
73. Tan S, Kligerman S, Chen W, Lu M, Kim G, Feigenberg S, D'Souza WD, Suntharalingam M, Lu W. Spatial-temporal [¹⁸F]FDG-PET features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2013) **85**:1375–1382. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.10.017
74. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, Hindié E, Martineau A, Pradier O, Hustinx R, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2015) **56**:38–44. doi:10.2967/jnumed.114.144055
75. Cheng N-M, Fang Y-HD, Lee L, Chang JT-C, Tsan D-L, Ng S-H, Wang H-M, Liao C-T, Yang L-Y, Hsu C-H, et al. Zone-size nonuniformity of 18F-FDG PET regional textural features predicts survival in patients with oropharyngeal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) **42**:419–428. doi:10.1007/s00259-014-2933-1
76. Oh JS, Kang BC, Roh J-L, Kim JS, Cho K-J, Lee S-W, Kim S-B, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (18)F-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol* (2014) doi:10.1245/s10434-014-4284-3
77. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, Ingrand P, Perdrisot R, Visvikis D, Le Rest CC. Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2014) **55**:1235–1241. doi:10.2967/jnumed.113.133389
78. Van Elmpt W, Zegers CM, Das M, De Ruyscher D. Imaging techniques for tumour delineation and heterogeneity quantification of lung cancer: overview of current possibilities. *J Thorac Dis* (2014) **6**:319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968562/> [Accessed October 10, 2014]
79. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Cavalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* (2014) **5**:4006. doi:10.1038/ncomms5006
80. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and

Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* (2014) **32**:3059–3067. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/32/27/3059.short> [Accessed October 2, 2014]

81. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2014) doi:10.1200/JCO.2013.53.5229
82. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K, Arimizu N. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* (1994) **8**:187–191.
83. Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, Larson SM, Yeung HWD. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* (2005) **23**:4643–4651. doi:10.1200/JCO.2005.12.072
84. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* (2008) **93**:471–472. doi:10.3324/haematol.12013
85. Karam M, Ata A, Irish K, Feustel PJ, Mottaghy FM, Stroobants SG, Verhoef GE, Chundru S, Douglas-Nikitin V, Oliver Wong C, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography scan may identify mantle cell lymphoma patients with unusually favorable outcome. *Nucl Med Commun* (2009) **30**:770–778. doi:10.1097/MNM.0b013e32832e0c13
86. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, Morineau N, Jardel H, Moreau P, Gallazini-Crépin C, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) **37**:1633–1642. doi:10.1007/s00259-010-1469-2
87. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot J-N, Rahmouni A, Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2007) **48**:1626–1632. doi:10.2967/jnumed.107.042093
88. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, Haioun C, Meignan M. 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 Off Publ Soc Nucl Med* (2009) **50**:527–533. doi:10.2967/jnumed.108.057703
89. Casasnovas R-O, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, Vera P, Bologna S, Brière J, Jais J-P, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* (2011) **118**:37–43. doi:10.1182/blood-2010-12-327767
90. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Vera P, Tilly H, Siegel BA, Gallamini A, Casasnovas R-O, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) **40**:1312–1320. doi:10.1007/s00259-013-2435-6
91. Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Humbert O, Legouge C, Chrétien ML, Bastie J-N, Brunotte F, Casasnovas R-O. Interim 18F-FDG PET SUVmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2014) **55**:569–573. doi:10.2967/jnumed.113.130609
92. Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in

Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* (2012)1–6. doi:10.3109/10428194.2012.677535

93. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* (1993) **329**:987–994. doi:10.1056/NEJM199309303291402
94. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Lee S-M, Lee S-E, Lee H-S, Lee G-W, Kim S-J, Lee S-M, Chung D-S. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol* (2012) **91**:697–703. doi:10.1007/s00277-011-1357-2
95. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Moon J-H, Lee J-O, Lee H-S, Lee S-M, Lee G-W, Lee S-E, Kim S-J. Prognostic value of metabolic tumor volume on PET / CT in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Sci* (2012) **103**:477–482. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02164.x
96. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Moon J-H, Ahn J-S, Lee H-S, Lee S-M, Lee G-W, Kim S-J, Lee S-M. Clinical value of metabolic tumor volume by PET/CT in extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Res* (2013) **37**:58–63. doi:10.1016/j.leukres.2012.09.011
97. Song M-K, Chung J-S, Lee J-J, Jeong SY, Lee S-M, Hong J-S, Chong A, Moon J-H, Kim J-H, Lee S-M, et al. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci* (2013) **104**:1656–1661. doi:10.1111/cas.12282
98. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, Toubeau M, Ferrant E, Brunotte F, Casasnovas R-O. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) **41**:1735–1743. doi:10.1007/s00259-014-2783-x
99. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas R-O, Biggi A, Gallamini A, Siegel BA, Cashen AF, Véra P, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) **41**:2017–2022. doi:10.1007/s00259-014-2822-7
100. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, Masset H, Itti E, Gobbi PG, Merli F, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) **41**:1113–1122. doi:10.1007/s00259-014-2705-y
101. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio J-A, Zhuang H, Pitsilos S, Bagg A, Downs L, Mehrotra A, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* (2003) **101**:3875–3876. doi:10.1182/blood-2002-09-2778
102. Gill S, Hicks RJ, Seymour JF. What is the role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mantle cell lymphoma? *Leuk Lymphoma* (2008) **49**:1653–1656. doi:10.1080/10428190802311433
103. Alavi A, Shrikanthan S, Aydin A, Talanow R, Schuster S. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* (2011) **11**:261–266. doi:10.1016/j.clml.2011.03.013
104. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, Eber D, Chapman JR, Serafini AN, Alizadeh AA, Lossos IS. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* (2011) **86**:841–845. doi:10.1002/ajh.22126
105. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, Mortelmans L, Verhoef G, De Wolf-Peeters C. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* (2008) **49**:1693–1701. doi:10.1080/10428190802216707

106. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, Zielonka T, Agress H, Panush D, Miller M, Toth P, Lizotte PM, Nasta S, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer* (2012) **118**:3565–3570. doi:10.1002/cncr.26731
107. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Rätty R, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM, Nilsson-Ehle H, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* (2010) **115**:1530–1533. doi:10.1182/blood-2009-08-236570
108. Dreyling M, Kluijn-Nelemans HC, Beà S, Klapper W, Vogt N, Delfau-Larue M-H, Hutter G, Cheah C, Chiappella A, Cortelazzo S, et al. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 11th annual conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma* (2013) **54**:699–707. doi:10.3109/10428194.2012.733882
109. Nordström L, Sernbo S, Eden P, Grønbaek K, Kolstad A, Rätty R, Karjalainen M-L, Geisler C, Ralfkiaer E, Sundström C, et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma--a Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol* (2014) **166**:98–108. doi:10.1111/bjh.12854
110. Boellaard R. Need for Standardization of 18F-FDG PET/CT for Treatment Response Assessments. *J Nucl Med* (2011) **52**:93S–100S. doi:10.2967/jnumed.110.085662
111. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the Definition of Peak Standardized Uptake Value on Quantification of Treatment Response. *J Nucl Med* (2012) **53**:4–11. doi:10.2967/jnumed.111.093443
112. Orhac F, Soussan M, Maisonobe J-A, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2014) **55**:414–422. doi:10.2967/jnumed.113.129858

Annexe 1 : Critères d'inclusion, d'exclusion et de randomisation de l'étude LyMa

Critères d'inclusion dans l'étude LyMa	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation du diagnostic de lymphome du manteau selon les critères de l'OMS, dans toutes ces variantes : formes classiques et variantes blastoïdes. • Un immunophénotypage minimal initial est obligatoire et inclura CD20 et CD5 • CD20+ • Avec la preuve de l'existence d'une t (11 ;14) apportée par un caryotype, une étude en FISH ou en biologie moléculaire ou immunohistochimie par la recherche de Bcl-1. • En première ligne de chimiothérapie. • Avec au moins un site tumoral accessible à l'évaluation, non exclusivement médullaire. Les patients avec uniquement une atteinte sanguine et médullaire et/ou splénique sont exclus. • Plus de 18 ans et jusqu'à 65 ans inclus. • ECOG 0-1 ou 2 • Pas d'autres néoplasies en dehors d'un carcinome basocellulaire réséqué ou d'un néoplasme in situ. • Ayant signé un consentement éclairé • Fraction d'éjection ventriculaire $\geq 50\%$ mesurée par une méthode échographique ou scintigraphique • Absence de contre indication à l'utilisation des drogues contenues dans le schéma • Avec les valeurs biologiques limites suivantes sauf si les valeurs pathologiques sont relatives au lymphome : <ul style="list-style-type: none"> - Polynucléaires neutrophiles ≥ 1 G/L - Plaquettes ≥ 50 G/L - Transaminases (SGOT et SGPT) ≤ 3 x normale (N) - Bilirubine ≤ 2 x N - Clairance créatinémie calculée ≥ 50 mL/min
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Autres types de lymphomes que lymphome du manteau selon classification OMS • Patient en rechute, sauf une rechute après un stade localisé n'ayant reçu antérieurement qu'une irradiation loco-régionale ou ayant été splénectomisé. • Contre indication à l'une des drogues utilisées dans le schéma

	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète non équilibré • VIH + ou hépatite C ou B active • Mauvais état général : ECOG \geq 3 (cf annexes) • Patient n'ayant pas signé de consentement éclairé. • Patient ne pouvant, pour quelques raisons que se soient, être contraint à une surveillance régulière.
<p>Critères d'inclusion à l'auto-greffe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les malades avec une réponse en TDM > ou = 75% de diminution de la masse tumorale après R-DHAP +/- R-CHOP. • ET en état de supporter l'autogreffe de cellules souches périphériques : <ul style="list-style-type: none"> - score OMS \leq 2 (Annexe X) - pas de contre-indication organique à la reprise d'une chimiothérapie intensive suivie d'aplasie (critères laissés à l'appréciation de l'investigateur mais devant être précisés dans le cahier de recueil de données) • ET disposant d'un greffon autologue de cellules souches hématopoïétiques de qualité satisfaisante : <ul style="list-style-type: none"> - En fonction de l'expérience de son centre, chaque investigateur est laissé libre d'administrer le traitement même si le greffon ne remplit par les critères exigés par le protocole : l'évolution ultérieure sera analysée en intention de traitement mais le malade sera considéré comme en échec de recueil de cellules souches hématopoïétiques. Il est cependant recommandé de ne pas utiliser le traitement intensif prévu par le protocole si moins de 106 CD 34+ / kg sont disponibles pour la réalisation d'une autogreffe.
<p>Critère d'inéligibilité à l'autogreffe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque documentée : <ul style="list-style-type: none"> - clinique - électrocardiographique : hypertrophie ventriculaire gauche avec index de Sokolow-Lyon supérieur à 40, bloc de branche gauche complet, bibloc - fraction d'éjection ventriculaire insuffisante : échographique < 40 %, scintigraphique < 50 % • OU insuffisance hépatique : <ul style="list-style-type: none"> - bilirubine > 4 x valeur normale - transaminases et/ou phosphatases alcalines > 4 x valeur normale • OU insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> - créatininémie > 200 mmoles/L - ou clairance de la créatinine < 40 mL/mn • OU complications infectieuses graves des traitements antérieurs (aspergillose invasive

	<p>notamment), non contrôlées (laissées à l'appréciation de l'investigateur)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OU patient refusant la poursuite de l'étude
<p>Critères d'inclusion pour la randomisation en post-autogreffe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation du diagnostic de lymphome du manteau selon les critères de l'OMS, dans toutes ces variantes : formes classiques et variantes blastoïdes. • Patients inclus dans l'étude au moment du diagnostic et ayant signé un consentement éclairé • ECOG 0-1 ou 2 • Patients ayant bénéficié d'une autogreffe dans les 3 mois. • Taux de polynucléaires neutrophiles > 1000 / mm3 • Absence de contre-indication à l'utilisation des drogues contenues dans le schéma d'entretien
<p>Critères d'exclusion au moment de la randomisation en post-autogreffe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autres types de lymphomes que lymphome du manteau selon classification OMS • Patients non inclus dans l'étude au moment du diagnostic et/ou n'ayant pas signé un consentement éclairé • Contre -indication à l'une des drogues utilisées dans le schéma • ECOG \geq 3 (cf annexes) • Patient n'ayant pas été autogreffé ou date de la greffe > 3 mois au moment de la randomisation • Taux de polynucléaires neutrophiles < 1000 / mm3 • Patient n'ayant pas signé de consentement éclairé. • Patient ne pouvant, pour quelques raisons que se soient, être contraint à une surveillance régulière.

Tableau : Critères d'inclusion et de randomisation de l'étude LyMA

Annexe 2 : Bilan d'évaluation et de surveillance protocolaire de l'étude LyMa

Visites	Inclusion	J1 chaque cycle R-DHAP ou R-CHOP	Après 4 cycles de R-DHAP ou de R-CHOP = avant greffe	Evaluation Post-greffe : dans les 2 mois post-greffe	à 2, 4, 6, 8, 10 et 12 mois après la greffe puis tous les 2 mois pendant 3 an post-greffe	Tous les 6 mois et tous les ans au-delà de la troisième année post-greffe
Examen clinique	X	X	X	X	X	X
Performance Status OMS	X	X	X	X	X	X
ECG	X			X		
Fraction d'éjection ventriculaire	X					
TDM (1)	X		X	X	X ^a	X ^b
TEP (2)	X		X	X	X ^a	X ^a
NFS	X	X	X	X	X	X
BIOCHIMIE (3)	X ^a	X ^b	X ^b	X ^c	X ^{b,d}	X ^b
BOM (4)	X			X ^a		X ^b
MYELO (5)	X		X ^a	X		X ^c
BHCG(6)	X					

Tableau : Examens d'évaluation et de surveillance de l'étude LyMa

(1) TDM. ^a tous les 6 mois. ^b tous les ans.

(2) TEP tomographie par émission de positron. ^a en option .

(3) BIOCHIMIE

a: Ionogramme complet (protidémie, sodium, potassium, calcium, glucose, créatinine bilirubines, acide urique). LDH, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), phosphatase alcaline, gamma GT, CRP. Electrophorèse des protéines, dosage des IgG, IgM, IgA, β2 microglobuline.

b: Ionogramme complet (protidémie, sodium, potassium, calcium, glucose, créatinine bilirubines, acide urique). AST (SGOT), ALT (SGPT), phosphatase alcaline, gamma GT.

c : Ionogramme complet (protidémie, sodium, potassium, calcium, glucose, créatinine bilirubines, acide urique). LDH, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), phosphatase alcaline, gamma GT, CRP. Electrophorèse des protéines, dosage des IgG, IgM, IgA, β2 microglobuline.

d : faire dosage des lymphocytes TCD4 tous les 4 mois pendant la première année.

(4) BOM : obligatoire au diagnostic, puis si moelle positive au diagnostic : ^a obligatoire pour respecter les critères de Cheson (même si myélo intermédiaire est négatif). ^b une fois par an si myélogramme non informatif pour le suivi, sinon suivi par myélogramme.

(5) MYELO : Myélogramme. a, si envahissement médullaire au diagnostic. b, tous les 6 mois, d, tous les ans.

(6) Pour les femmes en âge de procréer

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

Vu, la Directrice de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse :

Valeur pronostique de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-FDG) au diagnostic des patients atteints de lymphome à cellules du manteau inclus dans l'étude LyMa

RESUME

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un sous-type de lymphome non hodgkinien dont le pronostic reste sombre malgré des progrès thérapeutiques constants. Peu de données sont disponibles concernant l'intérêt de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-FDG) dans le LCM. Dans le cadre d'une étude prospective multicentrique, ancillaire à l'essai de phase III LyMa, nous avons évalué la valeur prédictive de la TEP-FDG initiale au diagnostic chez 94 patients jeunes, traités pour un LCM en première ligne. La SUVmax permet de prédire la survie globale et la survie sans progression et est corrélée à la présence de forme blastoïde. Couplée au score MIPI, elle permet aussi de séparer trois groupes de patients de niveau de risque faible, intermédiaire et élevé. L'analyse des paramètres de texture et d'hétérogénéité de la lésion la plus fixante semble apporter des informations complémentaires. Ces données plaident pour la réalisation d'une TEP-FDG au bilan initial des patients atteints de LCM. Des résultats complémentaires avec un plus grand nombre d'évènements sont attendus lors de l'analyse finale de l'étude LyMa prévue pour 2016.

MOTS-CLES

Lymphome du manteau ; TEP-FDG ; Analyse semi-quantitative ;
Hétérogénéité