

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 11

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Hématologie clinique

par

**Violaine SAFAR**

née le 17/07/1979 à Suresnes (92)

Présentée et soutenue publiquement le 24 mars 2010

**IMPACT PRONOSTIQUE DE LA TEP PRECOCE  
DANS LES LYMPHOMES DIFFUS  
A GRANDES CELLULES B TRAITES PAR UNE  
POLYCHIMIOTHERAPIE AVEC ANTHRACYCLINE  
ASSOCIEE AU RITUXIMAB**

Président du Jury :  
Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeur de thèse :  
Monsieur le Docteur Jehan DUPUIS

Membres du Jury :  
Madame le Professeur Corinne HAIOUN  
Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE  
Monsieur le Docteur Steven LE GOUILL

## SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B ET DU TEP SCAN</b> .....	<b>9</b>
<b>I. LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B</b> .....	<b>10</b>
1.1. Définition .....	10
1.2. Epidémiologie .....	12
1.3. Diagnostic .....	12
1.3.1. Clinique .....	12
1.3.2. Equivalent cellulaire normal .....	12
1.3.3. Immunophénotypage .....	13
1.3.4. Génétique .....	14
1.3.4.1. Le récepteur à l'antigène .....	14
1.3.4.2. Mutations somatiques aberrantes .....	14
1.3.4.3. Translocations chromosomiques .....	14
1.3.4.4. Profil d'expression des gènes .....	14
1.4. Traitement .....	15
1.5. Pronostic .....	16
1.5.1. IPI .....	16
1.5.2. Données de la biologie .....	18
1.5.3. Réponse au traitement .....	19
<b>II. TEP-SCAN</b> .....	<b>20</b>
2.1. Définition .....	20

2.2. Principe de fonctionnement .....	20
2.3. Conditions de réalisation de l'examen.....	23
2.4. Contraintes et limites de l'examen de TEP scan .....	24
<b>III. TEP-SCAN ET LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B.....</b>	<b>25</b>
3.1. Au diagnostic .....	25
3.2. Mise en évidence d'une transformation agressive.....	25
3.3. Evaluation des masses résiduelles .....	26
3.4. Evaluation de la réponse au traitement.....	26
3.5. Suivi après traitement .....	28
3.6. TEP scan précoce.....	29
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE.....</b>	<b>31</b>
<b>I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>32</b>
<b>II. PATIENTS ET METHODE.....</b>	<b>32</b>
2.1. Patients.....	32
2.2. Schémas de traitement .....	33
2.3. TEP scan .....	34
2.4. Statistiques.....	35
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>36</b>
3.1. Données générales .....	36
3.2. Résultats en analyse visuelle des TEP scan pour les 112 patients .....	38
3.3. Analyse visuelle semi-quantitative pour un sous groupe de 85 patients .....	45
3.4. Etude du caractère indépendant du TEP scan précoce par rapport à l'IPI.....	47
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....</b>	<b>48</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>

## ABREVIATIONS

aa-IPI : age-adjusted IPI

ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante de l'antigène

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FISH : fluorescence *in situ* hybridization

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

GOELAMS : Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang

IC: intervalle de confiance

IPI: Index Pronostique International

IWC : International Workshop Criteria

LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B

LDH : lactate deshydrogénase

LNH : lymphome non hodgkinien

MP : maladie progressive

MR : maladie en rechute

MS : maladie stable

OMS : organisation mondiale de la santé

PS : performance status

RC : réponse complète

RCi : réponse complète incertaine

R-IPI : revised IPI

RP : réponse partielle

Se : sensibilité

Sp : spécificité

SG : survie globale

SSP: survie sans progression

SUV: Standardized Uptake Value

TDM : tomodensitométrie ou scanner

TEP: Tomographie par émission de positons

Tep-neg : TEP scan négatif

Tep-pos : TEP scan positif

VPN : valeur prédictive positive

VPP : valeur prédictive négative

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : classification OMS des variants, sous-groupes et entités/sous-types de LDGCB.....	11
Figure 2 : schéma du centre germinatif et équivalents cellulaires normaux des lymphomes B.....	13
Figure 3 : algorithme de Hans .....	15
Figure 4 : appareil de TEP.....	20
Figure 5 : réaction d'annihilation .....	21
Figure 6 : métabolisme du $^{18}\text{FDG}$ .....	21
Figure 7 : formules de calcul des SUV .....	22
Figure 8: exemple d'utilisation d'une échelle colorimétrique pour identifier la zone de SUVmax .....	23
Figure 9 : couplage des images de TEP et des images de scanner.....	23
Figure 10 : protocoles dans lesquels ont pu être inclus certains patients .....	33
Figure 11 : représentation des résultats .....	40
Figure 12 : SSP en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie .....	43
Figure 13: SG en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie.....	43
Figure 14 : SSP selon le type de traitement d'induction .....	44
Figure 15 : SG selon le type de traitement d'induction.....	44
Figure 16 : SSP en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie (évaluation quantitative) .....	46
Figure 17 : SG en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie (évaluation quantitative) .....	46
Figure 18 : survie sans progression en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie (évaluation quantitative dans le groupe de 85 patients) en fonction de la valeur de l'IPI.....	47
Figure 19 : Protocole GOELAMS 075 et protocole LNH 07-03 .....	51

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : items constitutifs de l’IPI .....	17
Tableau 2 : résultats en survie basés sur l’IPI .....	17
Tableau 3 : résultats en survie basés sur l’aa-IPI .....	18
Tableau 4 : résultats en survie basés sur le R-IPI.....	18
Tableau 5 : évaluation de la réponse au traitement : critères de Cheson de 1999 (IWC) .....	27
Tableau 6 : évaluation de la réponse au traitement : critères révisés de Cheson, intégrant le TEP scan.....	28
Tableau 7 : études portant sur le TEP scan précoce dans les LNH agressifs .....	30
Tableau 8 : descriptif des chimiothérapies reçues.....	34
Tableau 9 : Caractéristiques des patients au diagnostic .....	37
Tableau 10 : traitements reçus par les patients.....	38
Tableau 11 : traitements reçus selon l’âge et l’aa-IPI .....	38
Tableau 12 : caractéristiques des patients au diagnostic selon le résultat du TEP scan intermédiaire.....	41
Tableau 13 : délai écoulé entre la deuxième cure de chimiothérapie et le TEP scan intermédiaire selon les schémas d’induction.....	42
Tableau 14 : caractéristiques au diagnostic des 85 patients .....	45
Tableau 15 : récapitulatif de la VVP, de la VPN, de la Se et de la Sp dans les différentes études portant sur le TEP scan précoce .....	50
Tableau 16: critères de positivité/négativité du TEP scan dans les études portant sur le TEP scan précoce dans les LNH agressifs .....	54

## **INTRODUCTION**

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) constitue l'entité la plus fréquente au sein des lymphomes malins non hodgkiniens. Il s'agit d'une pathologie agressive, potentiellement curable, mais hétérogène en termes pronostiques puisque seule la moitié environ des patients pourra bénéficier d'une survie prolongée.

La guérison du LDGCB est conditionnée par l'obtention de la rémission complète, et ce dès la première ligne de traitement. En effet, les patients réfractaires ou en rechute répondent souvent mal aux traitements de rattrapage. Les stratégies thérapeutiques actuelles visent donc à adapter le type de chimiothérapie au pronostic individuel de chaque patient. Actuellement, cette stratification pronostique repose sur l'index pronostique international (IPI). Cependant, il persiste une hétérogénéité de devenir au sein des sous-groupes définis par l'IPI. Il y a donc une nécessité à l'identification de nouveaux facteurs pronostiques pour améliorer la prise en charge des patients.

Depuis l'introduction des poly-chimiothérapies dans les années cinquante et soixante, les principales avancées thérapeutiques dans la prise en charge de cette maladie ont été l'association à la chimiothérapie d'une immunothérapie dirigée contre le CD20, le Rituximab, et l'intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches périphériques pour une fraction des patients les plus jeunes.

Parallèlement aux évolutions thérapeutiques, la prise en charge des patients souffrant de LDGCB s'est vue modifiée par l'emploi d'une méthode d'imagerie fonctionnelle, le TEP scan. Cet examen est basé sur l'avidité des cellules de l'organisme normales ou pathologiques pour le glucose couplé à un radio traceur. Le TEP scan est actuellement employé de façon courante à différents temps de la prise en charge du lymphome : au diagnostic, il améliore la qualité du bilan d'extension de la maladie du fait d'une sensibilité supérieure au scanner et au terme du traitement, il permet une meilleure évaluation de la réponse, notamment en permettant de conclure sur l'aspect cicatriciel de masses résiduelles et en affinant la définition de la réponse obtenue avec la chimiothérapie. Rapidement, le TEP scan a aussi été utilisé en cours de traitement, de façon précoce après les premières cures de chimiothérapie. Cette imagerie permet une approche du métabolisme de la tumeur et peut donc servir à évaluer de façon dynamique les modifications induites par le traitement. Les études réalisées ont montré une corrélation entre la négativation du TEP scan précoce et le devenir des patients, le caractère pronostique de cet examen étant indépendant de l'IPI.

Cependant, l'intérêt du TEP scan précoce comme outil pronostique reste à être précisé. Les premières études étaient hétérogènes quant au type de lymphomes étudiés et quant au moment de réalisation du TEP, avec des effectifs souvent réduits. Enfin, la plupart des patients n'avaient pas bénéficié d'un traitement comportant du Rituximab, alors qu'aujourd'hui il est devenu indissociable de la prise en charge.

Dans le cadre d'une étude rétrospective, nous avons étudié l'impact pronostique du TEP scan précoce réalisé après deux cures d'immuno-chimiothérapie, dans une large cohorte de patients atteints d'un LDGCB nouvellement diagnostiqués, traités de façon homogène par une polychimiothérapie comportant une anthracycline associée au Rituximab.

Cette thèse s'organise selon le plan suivant :

une première partie est consacrée à une présentation générale du LDGCB et du TEP scan, en s'intéressant plus particulièrement aux données actuelles sur l'utilisation de cette imagerie dans ce type de lymphome,

une seconde partie est dédiée à l'exposition des résultats de notre étude

et une troisième partie permet d'intégrer nos résultats aux données actuelles de la littérature et de discuter les problèmes et les questions posées par l'emploi du TEP scan précoce comme outil pronostique dans le LDGCB.

**PREMIERE PARTIE :**

**LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B  
ET  
TEP SCAN**

## I. LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B

### 1.1) Définition

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est une pathologie maligne liée à la prolifération de grands lymphocytes B organisés selon une architecture diffuse. Il s'agit d'une pathologie agressive, rapidement fatale en l'absence de traitement.

Les LDGCB constituent un ensemble hétérogène sur le plan clinique, biologique, anatomo-pathologique, moléculaire, cytogénétique et pronostique identifié dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette classification de l'OMS (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition, International Agency for Research on Cancer Lyon 2008) permet de définir des entités pouvant être identifiées par les pathologistes à partir de l'ensemble des techniques actuellement disponibles et ayant un sens sur le plan clinique. Elle a succédé aux nombreuses classifications antérieures des lymphomes et permet d'associer aux données morphologiques des données immunophénotypiques, des informations sur des anomalies génétiques ou encore des données cliniques importantes pour faire un diagnostic.

La classification de l'OMS de 2008 permet actuellement de subdiviser le LDGCB en variants morphologiques, en sous-groupes moléculaires, en sous-groupes immunophénotypiques et en entités pathologiques distinctes (figure 1). Un grand nombre de cas de LDGCB demeurent cependant aujourd'hui inclassables et ont été regroupés sous le terme de LDGCB sans autre spécificité.

Le LDGCB peut survenir *de novo* ou bien à partir de l'évolution de lymphomes « indolents » tels que le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale, la maladie de Waldenström, la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytique ou encore le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire. On parle alors de transformation histologique.

L'étiologie de cette maladie demeure inconnue dans la majorité des cas. L'immunosuppression ainsi que les pathologies auto-immunes constituent des terrains favorisant la survenue de ce lymphome. Une association au virus EBV est plus volontiers retrouvée en cas d'immunodéficience que pour les LDGCB survenant de façon sporadique, où l'EBV n'est retrouvé que dans 10% des cas.

Figure 1 : Classification OMS des variants, sous-groupes et entités/sous-types de LDGCB

**LDGCB, sans autre spécificité**

Variants morphologiques fréquents

Centroblastique

Immunoblastique

Anaplasique

Variants morphologiques rares

Sous-groupes moléculaires

Germinal-center B-cell-like (GCB)

Activated B-cell-like (ABC)

Sous-groupes immunohistochimiques

LDGCB CD5+

Germinal-center B-cell-like (GCB)

Non germinal-center B-cell-like (non-GCB)

**Sous-types de LDGCB**

Lymphome B riche en cellules T/histiocytes

LDGCB primitif du système nerveux central

LDGCB cutané primitif, de type jambe

LDGCB associé à l'EBV du sujet âgé

**Autres lymphomes à grandes cellules B**

Lymphome B primitif du médiastin

Lymphome B à grandes cellules intravasculaire

LDGCB associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome B à grandes cellules ALK+

Lymphome plasmablastique [de la cavité buccale]

Lymphome B à grandes cellules survenant sur une maladie de Castleman multicentrique associée à l'HHV-8

Lymphome primitif des séreuses

**Cas frontières**

Lymphome B inclassable possédant des caractéristiques communes au LDGCB et au lymphome de Burkitt

Lymphome B inclassable possédant des caractéristiques communes au LDGCB et au lymphome de Hodgkin classique

## **1.2) Epidémiologie**

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent la cinquième cause de cancer dans les pays industrialisés et le LDGCB en constitue le type le plus fréquent, soit 35 à 51% de l'ensemble des lymphomes [1].

L'incidence des LNH est actuellement en augmentation avec une vingtaine de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants [2], notamment par l'augmentation du nombre de cas de LDGCB.

Comme pour certains autres types de LNH, il existe une prédominance masculine dans les LDGCB et leur fréquence augmente avec l'âge avec une prédominance chez les plus de 70 ans. Il n'y a pas de variation géographique évidente dans la répartition de ce lymphome [3].

## **1.3) Diagnostic**

Les éléments cliniques, biologiques et radiologiques des LDGCB recherchés au diagnostic sont communs aux autres types de LNH. Le diagnostic des LDGCB repose sur l'étude anatomo-pathologique d'une biopsie, le plus souvent d'une adénopathie.

### **1.3.1) Clinique**

Au diagnostic, la présentation peut être ganglionnaire et/ou extra-ganglionnaire. Le tube digestif constitue le site extra-nodal le plus souvent envahi, mais le LDGCB peut concerner un grand nombre d'organes tels que l'os, le testicule, le sein, le foie, le rein, la glande surrénale, la rate, l'anneau de Waldeyer, les glandes salivaires, la thyroïde...

Un envahissement médullaire est retrouvé dans 11 à 27% des cas et peut être constitué soit par le LDGCB, soit par les cellules d'un lymphome de bas grade sous-jacent. L'envahissement médullaire est recherché par la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire.

L'atteinte neuro-méningée est rare mais grave et doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique prophylactique ou curative.

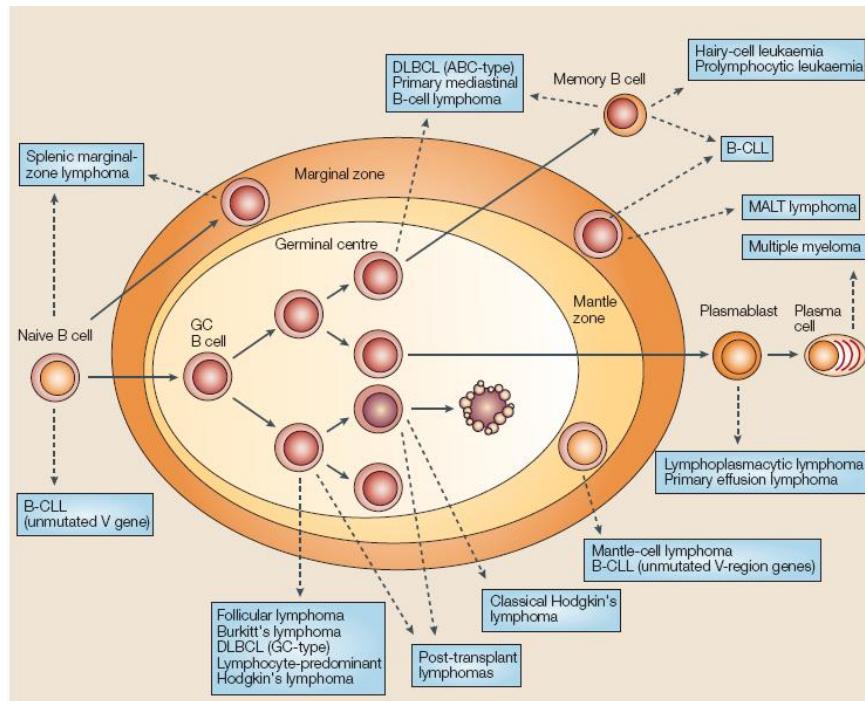
On observe exceptionnellement des présentations leucémisées de la maladie.

Les patients se présentent généralement avec une masse tumorale ganglionnaire ou extra-ganglionnaire augmentant rapidement de taille. Ils peuvent être asymptomatiques ou bien présenter des signes généraux dits symptômes « B » (fièvre, perte de poids  $\geq 10\%$  du poids du corps, sueurs) ou des signes en lien avec la localisation de la tumeur.

### **1.3.2) Equivalent normal de la cellule de LDGCB**

Chaque hémopathie lymphoïde peut être rattachée à un « équivalent cellulaire normal» bloqué à un stade de différenciation et à partir duquel elle serait dérivée [4] . Dans le cas des LDGCB, l'équivalent cellulaire normal peut être soit une cellule du centre germinatif, soit une cellule post-centre germinatif.

Figure 2 : schéma du centre germinatif et équivalents cellulaires normaux des lymphomes B, d'après Kuppers R [4]



B-CLL : leucémie lymphoïde chronique B

Burkitt's lymphoma : lymphome de Burkitt

DLBCL : lymphome diffus à grandes cellules B (type ABC et type GC)

Follicular lymphoma : lymphome folliculaire

GC B cell : cellule B du centre germinatif

Hairy cell leukemia : leucémie à tricholeucocytes

Hodgkin's lymphoma : lymphome de Hodgkin (classique et à forme lymphocytaire prédominante) ;  
Lymphoplasmacytic lymphoma : lymphome lymphoplasmocytaire ou maladie de Waldenström

MALT (mucosae associated lymphoid tissue) lymphoma : lymphome du MALT

Mantle cell lymphoma : lymphome du manteau

Mantle zone : zone du manteau

Marginal zone : zone marginale

Memory B cell : cellule B mémoire

Multiple myeloma : myélome multiple

Naive B cell : cellule B naïve

Plasmablast ; Plasma cell : plasmablaste ; plasmocyte

Primary effusion lymphoma : lymphome des séreuses

Primary mediastinal-B cell lymphoma : lymphome B primitif du médiastin

Prolymphocytic leukemia : leucémie prolymphocyttaire B

Post-transplant lymphoma : lymphome du patient greffé

Splenic marginal zone lymphoma : lymphome de la zone marginale splénique

### 1.3.3) Immunophénotypage

Les LDGCB expriment le CD45 qui est un antigène commun à tous les leucocytes, un ou plusieurs des antigènes associés aux cellules B (CD20, CD19, CD22, CD79a) et souvent une immunoglobuline de surface. Ils peuvent co-exprimer le CD5 ou le CD10.

L'expression de BCL6 et d'IRF4/MUM1, facteurs de transcription associés aux évènements survenant au sein du centre germinatif, est variable : BCL6 est exprimé dans 60 à 90% des cas et IRF4/MUM1 dans 35 à 65% des cas.

L'index de prolifération, évalué à l'aide du Ki67, est généralement élevé.

La protéine p53 est exprimée dans 20 à 60% des cas.

### **1.3. 4) Génétique**

#### **1.3.4.1) Le récepteur à l'antigène**

Les immunoglobulines ont un statut muté, avec des réarrangements clonaux de la chaîne lourde et de la chaîne légère. Les régions variables des immunoglobulines ont fait l'objet de mutations somatiques.

#### **1.3.4.2) Mutations somatiques aberrantes**

Des mutations somatiques aberrantes touchant de multiples gènes sont observées dans plus de la moitié des LDGCB. Elles pourraient contribuer au phénomène d'oncogenèse.

#### **1.3.4.3) Translocations chromosomiques**

La principale anomalie cytogénétique retrouvée dans les LDGCB intéresse la région 3q27 qui renferme le gène *BCL6* (30% des cas). Des translocations faisant intervenir le gène *BCL2* ou le gène *C-MYC* peuvent aussi être observées. Un sous-groupe de LDGCB présentant une translocation de *C-MYC* associée à une translocation de *BCL2* a été récemment identifié et est inclus dans la catégorie des « Lymphomes B inclassables possédant des caractéristiques communes au LDGCB et au lymphome de Burkitt ». Les patients présentant ce type de lymphome dit « double hits » connaissent une évolution particulièrement défavorable et ce malgré des approches thérapeutiques intensives [5].

#### **1.3.4.4) Profil d'expression des gènes**

L'hétérogénéité clinique des LDGCB est associée à une hétérogénéité biologique, ce qui a conduit deux équipes américaines à explorer le profil d'expression génique des LDGCB.

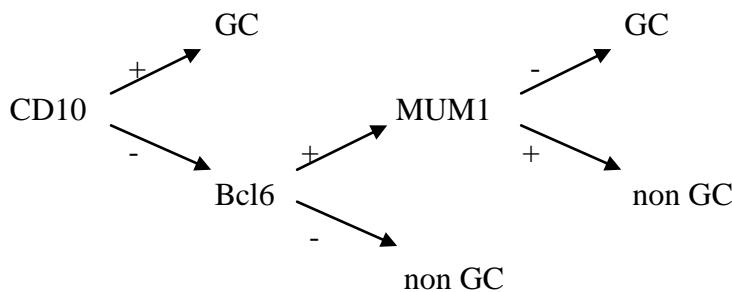
L'équipe de Shipp [6] a identifié trois sous-groupes de patients sur la base des voies de signalisation principales: le groupe « OxPhos », regroupant des gènes impliqués dans la phosphorylation oxydative et dans les fonctions mitochondrielles, le groupe « BCR/proliferation » qui comporte des gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la prolifération, et le groupe « Host response » dont les gènes sont liés à l'activation des lymphocytes T. Ces différents profils d'expression pourraient permettre des approches thérapeutiques adaptées aux mécanismes physiopathologiques suggérés par les gènes impliqués.

Le groupe d'Alizadeh [7] a identifié deux sous-groupes de patients à partir de l'étude non hiérarchisée de données obtenues par les puces pangénomiques : le groupe GC (« germinal centre ») et le groupe ABC (« activated B-cell ») ainsi appelés du fait des similitudes entre leur programme d'expression génique et celui des contreparties physiologiques concernées. Les LDGCB de type GC ont une signature transcriptionnelle caractéristique des lymphocytes B issus du centre germinatif, tandis que les LDGCB de type ABC expriment des transcrits induits par l'activation *in vitro* de lymphocytes B périphériques. Cette classification basée sur l'origine cellulaire des cellules lymphomateuses a une portée pronostique, puisque la survie projetée à cinq ans est de 76% pour le groupe GC contre 16% pour le groupe ABC.

L'utilisation des techniques de puces pangénomiques n'étant pas réalisable en pratique courante, des approches basées sur l'immunohistochimie ont été développées pour pouvoir classer les LDGCB en « GC » et « non GC ».

Le premier travail de ce type a été réalisé par l'équipe de Hans [8] et permet une concordance de l'ordre de 80% avec les données issues des puces. L'algorithme utilisé emploie 4 gènes : Bcl2, CD10, Bcl6 et MUM1 (figure 1).

Figure 3 : Algorithme de Hans



Le groupe de Choi [9] a ajouté l'étude de deux autres gènes : FOXP1 et CGET1, augmentant ainsi la concordance entre l'immunohistochimie et les puces à 93%.

#### 1.4) Traitement

Les traitements standards actuels de chimiothérapie permettent une survie sans progression prolongée de moins de 50% des LNH de haut grade [10] [11].

Le R-CHOP constitue actuellement le traitement de référence du LDGCB. Il s'agit d'une polychimiothérapie avec anthracycline associée à un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, le Rituximab. Historiquement, la comparaison de régimes variés de chimiothérapies (MACOP-B, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM) au CHOP avait imposé celui-ci comme référence [12]. Cependant, pour les patients présentant un niveau de risque élevé (« aa-IPI à 2-3 »), il semble qu'il y ait un bénéfice à une intensification de la chimiothérapie par des régimes de type ACVBP, CEEP ou CHOEP. L'amélioration du pronostic par l'association du Rituximab a quant à elle été démontrée dans plusieurs études [13],[14], [15].

Actuellement, des régimes de traitement dérivés du R-CHOP sont en cours d'évaluation avec des schémas « dose-densifié » où l'intervalle de temps séparant les cures de chimiothérapie

est réduit (par exemple le R-CHOP14 où les cures sont espacées de 14 jours au lieu de 21 jours) ou des schémas « dose-intensifié » par augmentation des doses des chimiothérapies constituant l'association de traitement (par exemple le R-CEEP, le R-ACVBP ou le R-megaCHOEP).

Enfin, plusieurs études ont établi l'impact positif de la réalisation d'une autogreffe dans la prise en charge de LDGCB chez le sujet jeune présentant une rechute chimiosensible [16] ou plus précocement en cas de facteurs pronostics défavorables chez un patient répondeur à la chimiothérapie [17] [18] [19]. La place de l'autogreffe à l'ère du Rituximab est actuellement en cours d'évaluation par différents groupes.

Pour la prise en charge des formes peu étendues de LDGCB, les protocoles actuels privilégient des approches basées sur la chimiothérapie seule ou sur la chimiothérapie associée à de la radiothérapie, la place de celle-ci ayant été remise en question [20].

## 1.5) Pronostic

La majorité des patients diagnostiqués avec un LDGCB va répondre initialement à un traitement d'immuno-chimiothérapie. Cependant, l'évolution à long terme dans cette pathologie reste péjorative dans de nombreux cas, les patients en rechute ou réfractaires répondant souvent mal aux thérapeutiques de rattrapage. L'objectif de la prise en charge des LDGCB consiste donc à obtenir la rémission complète, sans laquelle une survie à long terme n'est pas envisageable, et ce dès la première ligne de chimiothérapie.

Ceci a conduit à l'identification de facteurs pronostiques afin d'adapter les stratégies de traitement et d'augmenter les chances d'obtention d'une rémission complète.

Les éléments pronostiques identifiés à ce jour dans le LDGCB sont l'index pronostic international, des marqueurs biologiques et la réponse au traitement.

### 1.5.1) IPI

L'outil pronostic utilisé actuellement de façon courante en clinique pour stratifier les patients demeure l'Index Pronostique International (IPI) [21].

Cet indice simple à établir prend en compte des données cliniques et biologiques, recueillies au moment du diagnostic du lymphome : l'âge, le performance status (PS), le niveau d'extension de la maladie selon la classification d'Ann Arbor, le taux de LDH et le nombre d'atteintes extra-ganglionnaires. Les items constitutifs de l'IPI sont récapitulés dans le tableau 1.

On définit ainsi 4 groupes pronostiques : le groupe de faible risque (IPI à 0 ou 1), le groupe de risque intermédiaire faible (IPI à 2), le groupe de risque intermédiaire élevé (IPI à 3) et le groupe de risque élevé (IPI à 4 ou 5). L'age-adjusted l'International prognostic Index (aa-IPI) sépare les patients selon leur âge et ne prend en compte que trois des items de l'IPI: le PS, le stade d'Ann Arbor et le taux de LDH. L'aa-IPI permet là encore de stratifier les patients en quatre groupes pronostiques : le groupe de faible risque (aa-IPI à 0), le groupe de risque intermédiaire faible (aa-IPI à 1), le groupe de risque intermédiaire élevé (aa-IPI à 2) et le groupe de risque élevé (aa-IPI à 3).

L'impact pronostique de l'IPI a été réévalué à l'ère du Rituximab et un nouvel indice a été proposé : le R-IPI (revised- international prognostic index) [22] . Ce nouvel indice prend en compte les mêmes critères que l'IPI mais subdivise les patients traités par R-CHOP en 3 groupes : le groupe de très bon pronostic (R-IPI à 0) , le groupe de bon pronostic (R-IPI à 1 ou 2) et le groupe de mauvais pronostic (R-IPI à 3,4 ou 5).

Les résultats en survie selon l'IPI sont résumés dans le tableau 2, avec l'actualisation des données depuis l'introduction du Rituximab, ceux selon l'aa-IPI sont résumés dans le tableau 3 et ceux du R-IPI sont résumés dans le tableau 4 [21] , [22].

Cependant, ces différents indices ne permettent pas une stratification adéquate de l'ensemble des patients et on observe de grandes variations de devenir des patients au sein d'un même groupe pronostique.

Tableau 1 : items constitutifs de l'IPI

	0 point	1 point
Age	<60 ans	≥60 ans
Stade Ann Arbor	I-II	III-IV
Taux de LDH	normal	augmenté
PS	0 ou 1	≥2
Nombre de site extra-ganglionnaires*	0 ou 1	≥2

\*la rate est comptée comme site extra-ganglionnaire pour ce dernier item, tandis qu'elle a valeur de site ganglionnaire pour le calcul du stade d'Ann Arbor.

Tableau 2 : résultats en survie basés sur l'IPI

Niveau de risque (=valeur IPI)	Survie globale à 5 ans (%) traitement par CHOP	Survie globale à 4 ans (%) traitement par R-CHOP
0-1	73	86
2	51	61
3	43	54
4-5	26	58

Tableau 3 : résultats en survie basés sur l'aa-IPI

Niveau de risque (= valeur aa-IPI)	Survie globale à 5 ans (%) ≥60 ans, traitement par CHOP	Survie globale à 5 ans (%) ≥60 ans, traitement par CHOP
0	83	56
1	69	44
2	46	37
3	32	21

Tableau 4 : résultats en survie basés sur le R-IPI

Niveau de risque (= valeur R-IPI)	Survie globale à 4 ans (%) traitement par R-CHOP
0	94
1-2	79
3-4-5	55

### 1.5.2) Données de la biologie

De nombreuses données, parfois contradictoires, ont été délivrées sur l'impact pronostique de résultats biologiques dans les LDGCB : l'index de prolifération tumorale [23] a été associé à un pronostic défavorable lorsqu'il était élevé ; il en est de même pour la présence de mutations de *P53* [24], pour l'expression de *BCL2* sans que celle-ci soit obligatoirement associée à une translocation t(14 ;18) ou pour les réarrangements isolée de *C-MYC* [25], alors que les réarrangements de *BCL6* [26] étaient liés à une évolution favorable. L'utilisation du Rituximab permettrait de gommer les effets pronostiques de certains de ces marqueurs biologiques, comme par exemple celui de *BCL2* [27].

Plus récemment, l'analyse du transcriptome a permis l'identification des sous-groupes pronostiques GC et ABC qui ont une traduction pronostique [7] avec une évolution plus favorable pour le groupe GC que pour le groupe ABC. Des modèles basés sur l'étude d'un nombre réduit de gènes ont été proposés, tels que celui de Lossos et al [28] qui parvient à discriminer des groupes de patients à partir de l'expression de six gènes, de façon indépendante de l'IPI. Plus récemment, un modèle basé sur l'expression de deux gènes (LMO2 et CD137) a été proposé [Blood ASH Annual Meeting Abstract 2009 # 622].

L'évaluation simultanée de marqueurs biologiques dans le LDGCB a récemment été réalisée par Copie-Bergman et al [29] avec l'étude de marqueurs immuno-histochimiques associés aux phénotypes GC et non GC des lymphomes et des translocations en FISH des protéines *BCL2*, *BCL6* et *C-MYC* chez des sujets âgés traités par R-CHOP. D'autres pistes sont actuellement en cours d'exploration telle que par exemple l'étude de l'expression des microRNAs [Blood ASH Annual Meeting Abstract 2009 # 624].

### 1.5.3) Réponse au traitement

L'objectif des traitements de chimiothérapie est l'obtention d'une réponse complète. En effet, la persistance de masses tumorales actives fait courir le risque d'une réévolution du lymphome. L'évaluation de la réponse au traitement se fait traditionnellement par le TDM; des critères standardisés dits critères de Cheson avaient été publiés en 1999 par un groupe collaboratif international [30]. Cependant, la réponse au traitement comme élément pronostique présente plusieurs limites : tout d'abord, la diminution de taille de la tumeur prend du temps et ne permet donc pas une adaptation précoce de la thérapeutique ; ensuite l'interprétation de l'imagerie est gênée par la présence fréquente de masses résiduelles correspondant à des masses fibreuses et non des masses lymphomateuses que le TDM ne peut discriminer ; enfin, le TDM ne permet pas de statuer sur la nature de ganglions résiduels de moins de un centimètre de diamètre. Tout ceci a conduit à définir la notion de « rémission complète indéterminée » (RCi).

L'apport de l'imagerie fonctionnelle est donc apparu comme un apport majeur dans l'évaluation de la réponse au traitement, d'abord avec l'utilisation de la scintigraphie au <sup>67</sup>Gallium puis plus récemment du TEP-scan.

## II. TEP scan

### 2.1) Définition

La tomographie par émission de positons (TEP, ou PET en anglais) est un examen d'imagerie fonctionnelle permettant de mesurer la captation cellulaire de glucose grâce à l'utilisation d'un produit radioactif.

### 2.2) Principe de fonctionnement

Le TEP scan est un examen réalisé dans les services de Médecine nucléaire.

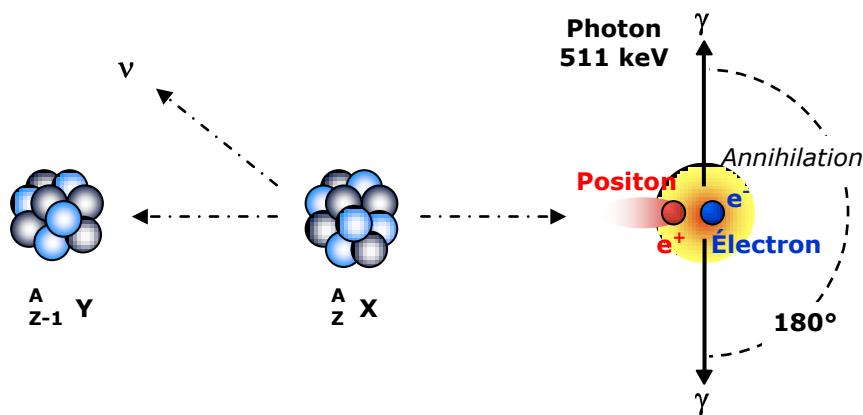
Il s'agit d'un examen d'imagerie fonctionnelle c'est-à-dire s'intéressant au métabolisme des organes, des tissus ou des cellules, par opposition à l'imagerie médicale conventionnelle (radiographie, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique) qui s'intéresse à l'anatomie.

Son principe de base est le même que celui de la scintigraphie : un traceur marqué par un atome radioactif est injecté au patient; cet atome radioactif émet des positons dont la rencontre avec un électron après un parcours très bref dans la matière induit son annihilation et produit deux photons émis en des directions diamétralement opposées. Ces deux photons sont captés de façon simultanée par les détecteurs dédiés du TEP disposés en anneau autour du patient. Ce phénomène permet ainsi de localiser le lieu d'émission des deux photons ainsi que la concentration du traceur en chaque point de l'organisme. L'image fonctionnelle obtenue est fusionnée à des images de scanner obtenues dans un même temps d'examen.

Figure 4 : appareil de TEP

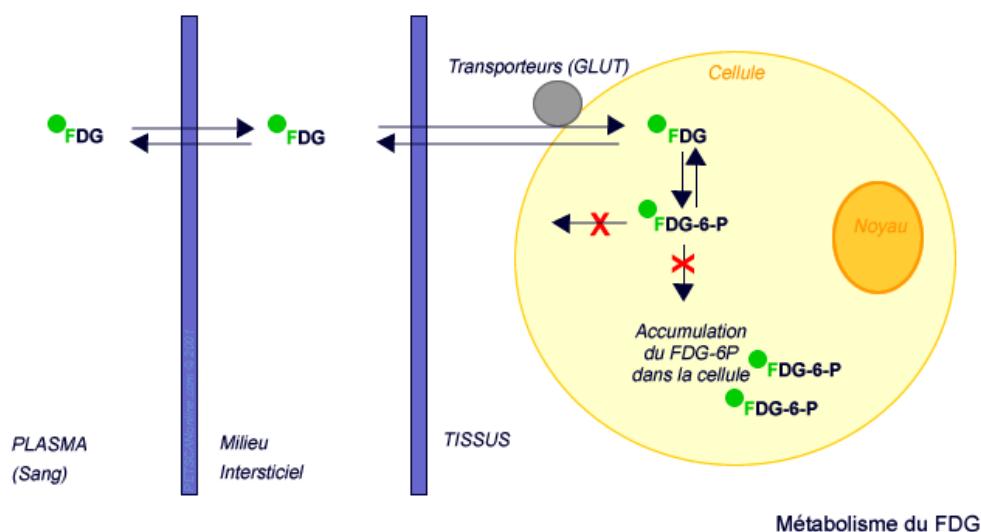


Figure 5 : réaction d'annihilation



Le traceur le plus utilisé pour le TEP scan est le  $^{18}\text{F}$ luor intégré dans une molécule de glucose. Cet analogue du glucose, le 18-fluoro-déoxy-D-glucose (18-FDG), est capté par les cellules avides en sucres et s'y accumule, car il ne peut subir les étapes ultérieures de la glycolyse. Le traceur est capté par l'ensemble des structures utilisant le sucre comme substrat énergétique. Certaines structures seront donc particulièrement marquées à l'état normal du fait de leur forte consommation en sucre : le cerveau, le myocarde, les muscles striés du squelette, l'appareil urinaire (reins, uretères et vessie, du fait de l'excrétion du radiotraceur à leur niveau) et de manière moins intense : le foie, la rate, la moelle osseuse notamment après chimiothérapie (régénération médullaire), la thyroïde, la langue, le larynx, le tube digestif et le point d'injection du traceur. Les principales indications cliniques du TEP scan en onco-hématologie sont les cancers broncho-pulmonaires, les cancers coliques, les mélanomes, les cancers ORL et les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Il est également utilisé pour les cancers du testicule, de l'ovaire et certains cancers thyroïdiens. Il n'est pas indiqué de façon courante dans le cancer du sein ou de la prostate.

Figure 6 : métabolisme du  $^{18}\text{FDG}$



Des techniques de correction d'atténuation sont employées afin de corriger l'atténuation du signal émis par le radiotraceur du fait de son interaction avec les tissus traversés et de sa dispersion en dehors du champ de détection. Cette atténuation du signal est en effet responsable d'une majoration du bruit de fond, d'artefacts et de distorsions de l'image. Les techniques de correction d'atténuation permettent donc l'obtention d'images de grande qualité mais permettent aussi une quantification du signal par la mesure de la Standardized Uptake Value (SUV). La SUV est la mesure semi-quantitative du degré de fixation du radiotraceur, correspondant au ratio entre la concentration du radiotraceur au niveau de la tumeur et sa concentration dans l'ensemble de l'organisme si sa répartition avait été homogène. La SUVmax correspond au niveau de fixation le plus intense au sein des zones tumorales.

Figure 7 : formules de calcul des SUV, d'après Lin [31]

$$\text{Equation 1 : SUVPC} = \frac{\text{activité tissulaire (kBq/ml)}}{\text{Activité* injectée (MBq)/ poids (kg)}}$$

$$\text{Equation 2 : SUVASC} = \frac{\text{activité tissulaire (kBq/ml)}}{\text{Activité* injectée (MBq)/ ASC (m}^2\text{)}}$$

$$\text{Equation 3 : Ratio T/N} = \frac{\text{compte-par-pixel maximal au sein de la tumeur}}{\text{compte-par-pixel moyen au sein du tissu normal}}$$

Les SUV sont calculées à partir du compte-par-pixel et normalisées par rapport au poids corporel ou à l'aire de surface corporelle.

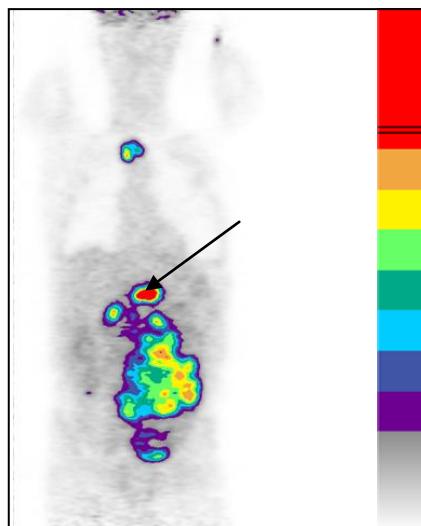
PC : poids du corps

ASC: aire de surface corporelle =  $0,007184 \text{ (poids en kg)}^{0,425} \times \text{(taille en cm)}^{0,725}$

Activité\* = correction de désintégration liée au délai écoulé entre l'injection du radiotraceur et l'acquisition de l'image

Calcul d'un ratio de fixation de la tumeur (T) par rapport au tissu normal (N) pour chaque image de TEP

Figure 8: exemple d'utilisation d'une échelle colorimétrique pour identifier la zone de SUVmax (le rouge correspond à la zone de fixation la plus intense)



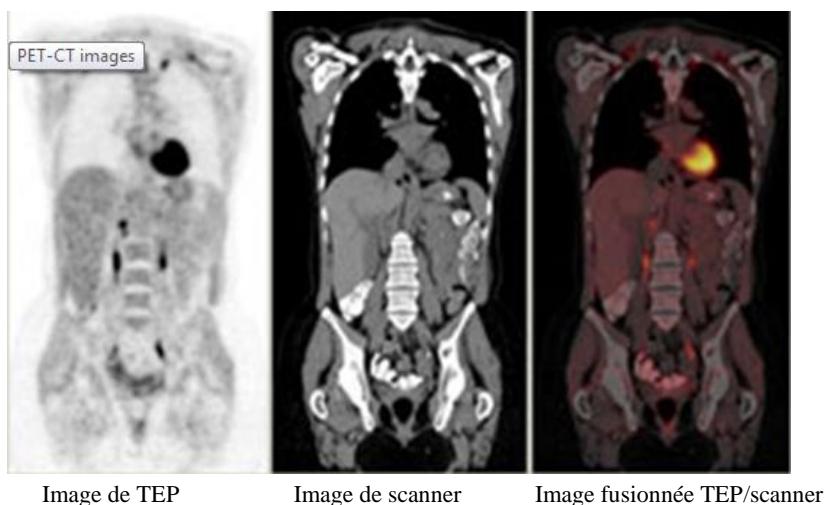
### 2.3) Conditions de réalisation de l'examen

Le patient doit être à jeun et normoglycémique. Le 18-FDG, dont la dose est adaptée au poids du patient, est injecté le plus souvent dans une veine du bras comme une simple perfusion intraveineuse. Afin de permettre une répartition homogène du traceur dans l'organisme et afin d'éviter notamment un marquage au niveau musculaire, le patient doit observer une période de repos strict en restant allongé durant 45 à 60 minutes.

Le patient est ensuite installé sur la table d'examen. Cette table se déplace progressivement à l'intérieur de l'appareil afin de réaliser l'acquisition des images.

La durée de l'examen peut varier de 20 à 40 minutes en fonction du type de caméra utilisée et du protocole suivi. Le couplage de l'appareil de TEP au scanner permet une localisation précise des zones d'hyperfixations.

Figure 9 : couplage des images de TEP et des images de scanner



## 2.4) Contraintes et limites de l'examen de TEP scan

L'isotope utilisé pour le marquage est produit à l'aide d'un cyclotron. La durée de vie de l'isotope étant courte (demi-vie de 109 minutes pour le  $^{18}\text{Fluor}$ ), elle impose d'être à proximité d'un centre de production.

L'irradiation du malade est très faible, de l'ordre de 370 à 555 MBq par examen. Il n'existe pas de contre-indication à son utilisation en dehors de la grossesse et de l'allaitement. L'existence d'un diabète doit aussi être prise en compte pour l'interprétation des images.

Par ailleurs, le TEP scan reste un examen coûteux, de l'ordre de 1000 à 1300 euros.

Les limites du TEP scan tiennent principalement au risque de faux positifs et de faux négatifs.

### Les faux positifs :

Dans le cadre de l'étude des cancers, les faux positifs correspondent à des hyperfixations d'origine autre que tumorale ou éventuellement à une hyperfixation liée à un cancer différent de celui pour lequel le TEP scan a été réalisé. La fausse positivité dans le TEP scan est donc plus liée à une mauvaise interprétation des images qu'à un défaut de l'examen.

Les éléments suivants constituent une liste non exhaustive des faux positifs retrouvés:

- hyperfixations musculaires, notamment au niveau du cou, pouvant parfois être dues à des mouvements répétitifs (joueur de tennis, travailleur d'usine...)
- Infection (bactérienne, fongique, tuberculose...)
- Inflammation dont granulomatoses et processus inflammatoires post-thérapeutiques (séquelles de radiothérapie récente, cicatrice chirurgicale ou fracture récente)
- processus dégénératifs, articulaires et chondro-costaux,
- fixation thymique (« rebond thymique » après une chimiothérapie)
- hyperfixations laryngées et digestives (pylore, colon et caecum)
- stase urétérale
- follicules ovariens
- points d'injection d'insuline
- site d'injection du radiotraceur et ganglions lymphatiques à proximité du site d'injection
- graisse brune

### Les faux négatifs :

Les faux négatifs correspondent à des examens où le processus malin n'a pu être individualisé par l'examen isotopique :

- lésion de petite taille, en-dessous du seuil de détection (7 à 12 mm)
- tumeur peu avide pour le sucre : tumeur nécrotique, peu vascularisée, à croissance lente ou tumeur sidérée par un traitement récent
- tumeur ayant un métabolisme glucidique particulier (hépato-carcinome)
- tumeur située dans une zone spontanément hyperfixante (par exemple la vessie)
- déséquilibre majeur de la glycémie du patient perturbant la captation du glucose par la tumeur (hyperglycémie, corticothérapie)

### **III.TEP SCAN ET LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B**

Dans la plupart des lymphomes, et notamment dans les LDGCB, les cellules sont le siège d'une intense activité métabolique se traduisant par une forte avidité pour le glucose. Le TEP scan est donc rapidement apparu comme un examen clef dans le suivi de cette pathologie.

Dans les LDGCB, le TEP scan est aujourd'hui employé à différents moments de la prise en charge :

- au diagnostic
- pour la mise en évidence d'une transformation histologique d'un lymphome de bas grade
- en exploration des masses résiduelles
- pour l'évaluation de la réponse au traitement
- pour le suivi après traitement
- de façon précoce au cours du traitement

#### **3.1) Au diagnostic**

Au diagnostic, le TEP scan possède une sensibilité supérieure au TDM, détectant 100% des lésions de LDGCB [32] [33].

Cet examen est particulièrement performant dans la mise en évidence de localisations extra-ganglionnaires telles que l'os, le poumon, le foie, la sphère ORL, une localisation épidurale, une localisation cutanée ou sous-cutanée et le tube digestif. En pratique, la découverte de nouvelles localisations ganglionnaires au TEP scan au diagnostic ne changent que rarement la prise en charge thérapeutique, dans les cas où le TEP scan permet d'identifier une atteinte étendue chez un patient initialement diagnostiqué avec un stade localisé. Par ailleurs, le TEP scan ne permet pas de se passer de la biopsie ostéo-médullaire dans le cadre du bilan d'extension du LDGCB, l'examen étant peu sensible pour détecter des localisations médullaires.

L'intérêt de la réalisation d'un TEP scan en début de traitement est aussi de pouvoir servir de référence pour les examens ultérieurs.

#### **3.2) Mise en évidence d'une transformation histologique**

Schöder [34] a mis en évidence que le TEP scan permettait d'orienter vers le caractère agressif d'un lymphome, les SUV étant plus élevées en cas de LDGCB que dans les cas de lymphomes de bas grade. Cependant ce résultat intéressant est à considérer avec réserve puisqu'il existe un chevauchement important des SUV des lymphomes agressifs et des lymphomes indolents et que le niveau de SUV pour un même type de lymphome peut varier fortement : il n'y a pas de seuil de SUV discriminant formellement un LDGCB d'un lymphome de bas grade.

L'autre apport du TEP scan comme outil d'aide au diagnostic a été par la suite souligné par Bodet-Milin [35] pour l'identification de transformation agressive de lymphomes de bas grade : la réalisation d'un TEP scan est préconisée devant toute suspicion de transformation

histologique afin d'orienter les biopsies au niveau des sites de fixations les plus intenses, les cellules de LDGCB ayant une avidité plus forte que les cellules du lymphome de bas grade.

### **3.3) Evaluation des masses résiduelles**

Au cours du traitement du lymphome, il n'est pas rare qu'il persiste des masses résiduelles notamment au niveau du médiastin, du mésentère et du rétropéritoine. Ces masses peuvent correspondre à de la tumeur active, de la nécrose ou de la fibrose, et leur nature ne peut être précisée par le scanner. La scintigraphie au  $^{67}\text{Gallium}$  avait permis une amélioration dans l'identification des masses tumorales viables [36] mais du fait de sa faible sensibilité et d'un manque de standardisation des conditions de réalisation cette imagerie a été supplantée par le TEP scan. L'absence de fixation au niveau des masses résiduelles est très en faveur de l'absence de cellules tumorales à leur niveau. La persistance d'une fixation laisse suspecter une persistance de la maladie mais seule la biopsie permet à ce jour de conclure formellement sur la nature des lésions résiduelles positives au TEP scan.

### **3.4) Evaluation de la réponse au traitement**

Les critères dits International Workshop Criteria (IWC) définis en 1999 [30] avaient permis une standardisation de l'évaluation la réponse au traitement dans les lymphomes sur la base du TDM (tableau 5).

Juweid [37] a montré que l'intégration des données du TEP scan à l'IWC permettait une meilleure évaluation de la réponse au terme du traitement, notamment par un affinement des définitions de « réponse complète » et de « réponse partielle » et par la suppression de la catégorie de « réponse complète incertaine ». En 2007 on a été publiés les nouveaux critères de réponse internationaux [38], intégrant le TEP scan dans le bilan d'évaluation de la réponse en fin traitement (tableau 6).

La valeur prédictive négative de cet examen en fin de traitement est forte, de l'ordre de 85 à 100%, une TEP négative permettant d'exclure la présence d'une maladie résiduelle. La valeur prédictive positive de l'examen est plus faible, de l'ordre de 57 à 80%, incitant à la réalisation de biopsies des zones d'hyperfixation résiduelle afin de ne pas conclure à tort à la présence d'une maladie active persistante [39].

Des recommandations ont été formulées concernant l'interprétation et les modalités de réalisation de cet examen [40] : un intervalle de 3 semaines (6 à 8 idéalement) doit être respecté entre la fin d'un traitement par chimiothérapie ou par immuno-chimiothérapie et la réalisation du TEP scan d'évaluation, cet intervalle étant porté à 8 à 12 semaines après une radiothérapie ; la positivité du TEP scan est évaluée de façon visuelle, le niveau de fixation du médiastin étant utilisé comme référence pour définir la positivité de masses  $\geq 2$  cm et le niveau de fixation du tissu environnant servant de référence pour des masses de taille inférieure ; enfin, le foie, la rate, le poumon et la moelle osseuse font l'objet de critères spécifiques d'interprétation.

Tableau 5 : Evaluation de la réponse au traitement : critères de Cheson de 1999 (IWC)

Rémission complète (RC)	Disparition des signes cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie + absence d'envahissement médullaire: - examen clinique normal, disparition des signes généraux - biologie normale - adénopathies de taille normale ( $<1,5$ cm, ou $<1$ cm si $>1,5$ cm en début de traitement), disparition de nodules antérieurement présents, diminution de la taille d'organes envahis par le lymphome en début de traitement, régression de taille de la rate si envahie initialement
Rémission complète incertaine (RCi)	Identique à la RC mais présence d'un des critères suivants : - adénopathies $>1,5$ cm mais dont le volume a diminué de plus de 75% - adénopathies confluentes initialement mais dont la somme des produits des grands diamètres a diminué de plus de 75% - statut médullaire indéterminé
Réponse partielle (RP)	Régression $\geq 50\%$ de la somme des produits des plus grands diamètres des 6 plus grandes masses ganglionnaires Nodules : régression $\geq 50\%$ de nodules hépatiques ou spléniques, disparition des nodules au sein d'autres organes Rq : pas d'impact du statut médullaire
Maladie stable (MS)	Réponse inférieure à la réponse partielle , mais sans critères de progression
Maladie progressive (MP) ou maladie en rechute (MR)	Apparition de nouvelles lésions Augmentation de $\geq 50\%$ de sites initialement envahis

Tableau 6 : Evaluation de la réponse au traitement : critères révisés de Cheson, intégrant le TEP scan

	Définition	Masses ganglionnaires	Rate, foie	Moelle osseuse
RC	Disparition de tout signe de la maladie	a) lésion TEP + avant traitement : masse résiduelle quelque soit la taille mais TEP – b) absence de TEP pré-traitement ou lésion TEP- : régression complète des masses tumorales au scanner	Non palpables, disparition des nodules	Absence d'envahissement.. Si aspect indéterminé par la morphologie, l'immuno-histochimie doit être négative
RP	Régression des masses mesurables et absence de nouvelles lésion	Régression $\geq 50\%$ de la somme des produits des plus grands diamètres des 6 plus grandes masses ganglionnaires ; pas d'augmentation de taille d'autres adénopathies a) lésion TEP + avant traitement : persistance d'au moins un site + b) absence de TEP pré-traitement ou lésion TEP- : diminution de taille au scanner	régression $\geq 50\%$ de nodules hépatiques ou spléniques, pas d'augmentation de taille de la rate ou du foie	Non déterminant si envahie au diagnostic
MS	Absence de critères de RC, de RP ou de MP	a) lésion TEP + avant traitement : persistance de sites +, pas de nouveau site b) absence de TEP pré-traitement ou lésion TEP- : absence de modification de taille des masses initiales au scanner	-	-
MP ou MR	Toute nouvelle lésion ou augmentation d'un lésion antérieurement connue de $\geq 50\%$ par rapport au nadir	Apparition d'une nouvelle lésion : $> 1,5$ cm, $\geq 50\%$ de la somme des produits des plus grands diamètres d'au moins une adénopathie ou $\geq 50\%$ du plus grand diamètre d'un site $> 1$ cm initialement Lésions TEP+ si TEP + en pré-traitement ou en cas de lymphomes fixant au TEP	$\geq 50\%$ du nadir de nodules hépatiques ou spléniques	Apparition ou réapparition d'un envahissement médullaire

### 3.5) Suivi après traitement

Il n'est pas actuellement recommandé d'utiliser le TEP scan dans la surveillance du LDGCB. Les premières études n'ont pas montré de bénéfice à l'utilisation de cet examen par rapport aux méthodes de surveillance conventionnelles par la clinique et le scanner, et souligne le risque d'identifier de faux positifs. Cependant, ceci demande à être confirmé par des études complémentaires ainsi que le suggère Zinzani et al. dans un article récent [41].

### 3.6 TEP scan précoce

La réalisation d'un TEP scan tôt dans le traitement, dénommé TEP précoce ou TEP intermédiaire, après les premiers cycles de chimiothérapie, fait actuellement l'objet d'un intérêt particulier. En effet, les modifications métaboliques pouvant précéder les modifications anatomiques, cet examen permet d'évaluer précocement la réponse au traitement et permettrait de modifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante. Plusieurs études ont souligné le caractère pronostique de cet examen en termes de survie sans évènement (SSE), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG). Les principales études sont résumées dans le tableau 7.

Ces études concordent sensiblement en ce qui concerne les résultats de SSE et de SSP pour les patients présentant un TEP scan précoce négatif avec des valeurs aux alentours de 80%. A l'inverse, les valeurs de SSE et de SSP des patients ayant un TEP scan précoce positif sont très hétérogènes, ceci pouvant être dû au moins en partie au choix des critères d'interprétation de positivité des TEP scan.

Des approches semi-quantitatives d'évaluation de la réponse au traitement ont été proposées mais la mesure de la SUV varie selon le type de caméra utilisée et les paramètres d'acquisition des images. Les résultats sont donc exprimés en pourcentage de réduction de SUV afin de standardiser les résultats. On s'intéresse au pourcentage de réduction de la valeur maximale de SUV (SUVmax) entre un TEP scan pré-thérapeutique et le TEP scan précoce. Dans l'étude de Lin et al. [31], un TEP scan était réalisé après 2 cures de chimiothérapie. La valeur pronostique de cet examen en SSE était supérieure en cas d'évaluation quantitative (pourcentage de réduction de SUVmax) par rapport à une évaluation qualitative. Ce bénéfice en termes pronostiques apporté par l'évaluation quantitative n'est pas retrouvée lorsque le TEP scan précoce est réalisé après 4 cures de chimiothérapie [42].

Tableau 7 : Etudes portant sur le TEP scan précoce dans les LNH agressifs

Etude	N	Rituximab pour certains patients	Suivi médian (mois)	TEP scan après ... cycles	SSE /SSP <u>TEP négatif</u>	SSE/SSP TEP positif	SG <u>TEP négatif</u>	SG TEP positif
Haioun [43]	90 (85 LDGCB)	oui	24	2	<b>SSE 2 ans = 82%</b>	SSE 2 ans = 43%	<b>SG 2 ans = 90%</b>	SG 2 ans = 61%
Jerusalem [44]	28 (16 LDGCB)	non	17.5	2 à 5	<b>SSP 2 ans = 62%</b>	SSP 2 ans = 0%	<b>SG2 ans = 68%</b>	SG 2 ans = 0%
Spaepen [45]	70 (47 LDGCB)	non	36.3	3 à 4	<b>SSP 2 ans = 85%</b>	SSP 2 ans = 4%	<b>SG 2 ans = 90%</b>	SG 2 ans = 40%
Kostakoglu [46]	30 (13 LDGCB)	non	19	1	<b>SSP 1.5ans = 85%</b>	SSP 1.5 ans <15%	-	-
Mikhaeel [47]	121 (75 LDGCB)	oui	24.4	2 à 3	<b>SSP 5 ans = 89%</b>	SSP 5 ans = 16%	<b>SG 5 ans = 90%</b>	SG 5 ans = 63%
Dupuis [48]	103 (tous)	oui	33	2	<b>SSE 5 ans = 80%</b>	SSE 5 ans = 36%	-	-
Fruchart [49]	40 (35 LDGCB)	oui	-	2 ou 3	<b>SSE 2 ans = 85%</b>	SSE 2 ans = 30%	-	-

## **DEUXIEME PARTIE :**

### **ETUDE DE L'IMPACT PRONOSTIQUE DE LA TEP PRECOCE CHEZ 112 PATIENTS PRESENTANT UN LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B TRAITES PAR UNE POLYCHIMIOTHERAPIE AVEC ANTHRACYCLINE ASSOCIEE AU RITUXIMAB**

## **I. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Les études sur le TEP scan précoce apportent des informations intéressantes mais leur hétérogénéité ne permet pas de tirer des conclusions claires sur la valeur pronostique de cet examen dans les LDGCB à l'ère du Rituximab. En effet, les effectifs de patients sont souvent réduits, avec un suivi médian parfois court. Les patients inclus dans ces études sont porteurs de lymphomes agressifs de sous-types divers pour la plupart, incluant des LDGCB mais aussi des lymphomes T voire des maladies de Hodgkin. Le moment de réalisation du TEP scan varie entre les études et au sein même des études. Enfin, tous ces patients n'ont pas reçu d'immuno-chimiothérapie, alors qu'il est admis aujourd'hui que le traitement du LDGCB repose sur l'association du Rituximab à une polychimiothérapie.

A l'heure où sont étudiées des stratégies de traitements adaptées aux résultats du TEP, il est apparu indispensable de préciser la valeur pronostique de cet examen dans une série homogène de patients souffrant de LDGCB et traités par une immuno-chimiothérapie.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la valeur d'un TEP scan réalisé précocement après 2 cures d'immuno-chimiothérapie chez des patients atteints d'un LDGCB nouvellement diagnostiqués.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact pronostique du TEP scan en termes de survie sans évènement et de survie globale.

## **II. PATIENTS ET METHODE**

### **2.1) PATIENTS**

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Cent douze patients nouvellement diagnostiqués avec un LDGCB ont été inclus entre janvier 2000 et octobre 2008 dans les centres du GELA de Créteil (n=67), Caen (n=27) et Rouen (n=18). Le diagnostic de LDGCB était posé par l'anatomopathologiste de chaque centre. Pour certains patients, une étude complémentaire en anatomopathologie basée sur l'algorithme de Hans et al [8] a permis de préciser le caractère GC ou non-GC du lymphome. Le bilan au diagnostic de chaque patient comportait un examen clinique, un TDM thoraco-abdomino-pelvien, un bilan biologique et une biopsie ostéo-médullaire. La biopsie ostéo-médullaire s'est révélée non contributive pour 2 patients et n'a pas été réalisée chez 7 autres. L'IPI ainsi que l'aa-IPI étaient calculés pour tous les patients au diagnostic. Aucun des 112 patients n'était porteur du VIH.

Les données cliniques, biologiques et d'imagerie étaient renseignées par les médecins de chaque centre.

## 2.2 SCHEMAS DE TRAITEMENT

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction comportant une anthracycline en association à du Rituximab. Ils étaient soit inclus dans des protocoles de traitement alors en vigueur dans les centres (figure 10), soit traités selon ces protocoles sans être inclus, soit traités selon les pratiques habituelles du service.

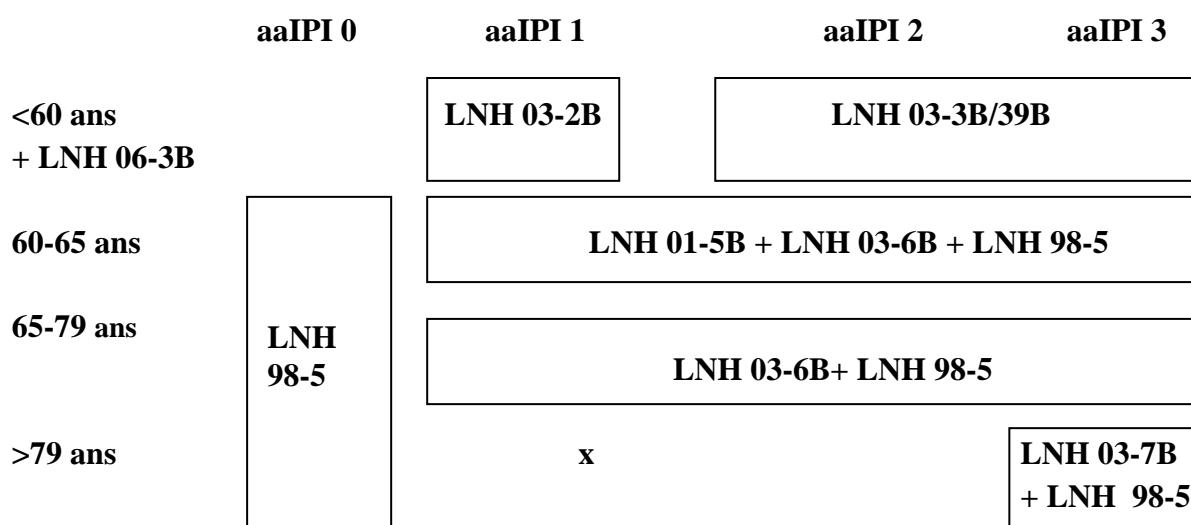
Le choix du traitement était défini par l'âge du patient et l'aa-IPI.

Les chimiothérapies sont détaillées dans le tableau 8.

Une évaluation de la réponse au traitement selon les critères cliniques et scannographiques de l'IWC était réalisée après quatre cures d'immuno-chimiothérapie et en fin de traitement.

Le traitement de consolidation reçu était soit celui défini par le protocole de traitement soit un traitement de rattrapage, en cas de réponse jugée insuffisante.

Figure 10 : Protocoles dans lesquels ont pu être inclus les patients



Protocole	Indication	descriptif	Nb d'inclus
LNH 03-2B	aaIPI=1 <60 ans	8 R-CHOP21 versus 4 R-ACVBP14 puis consolidation par MIVC*	9
LNH 03-3B/39B	aaIPI=2 ou 3 <60 ans	4 R-ACVBP14, 2 MTX puis autogreffe par BEAM 3B : filgrastim/NEUPOGEN 39B :pegfilgrastim/NEULASTA	5
LNH 01-5B	aaIPI= 1 à 3 60 à 65 ans	8 R-CHOP21 versus 4 R-ACVBP21 puis consolidation par MIVC*	4
LNH 03-6B	aaIPI= 1 à 3 65 à 79 ans	8 R-CHOP21 versus 8 R-CHOP14	13
LNH 98-5	>60 ans	8 R-CHOP21 versus 8 CHOP21	2

MIVC\*= méthotrexate, ifosfamide, VP16 et cytarabine

Tableau 8 : Descriptif des chimiothérapies reçues (les protocoles de rattrapage/rechute ne sont pas rapportés)

Chimiothérapie	
<i>R-CHOP14 ou 21</i>	R= rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 C=cyclophosphamide/Endoxan 750 mg/m <sup>2</sup> à J1 H=doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> à J1 O=vincristine/Oncovin 1,4 mg/m <sup>2</sup> à J1 P=prednisone/Cortancyl 60 mg/m <sup>2</sup> /j de J1 à J5 ➔ Rythme des cures= tous les 14 (R-CHOP14) ou 21 jours (R-CHOP21)
<i>R-ACVBP</i>	R= rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 A= doxorubicine à 75 mg/m <sup>2</sup> à J1 C=cyclophosphamide/Endoxan 1200 mg/m <sup>2</sup> à J1 V=vindésine 2 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J5 B=bléomycine 10 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J5 P=prednisone/Cortancyl 60 mg/m <sup>2</sup> /j de J1 à J5 ➔ Rythme des cures= tous les 14 ou 21 jours
<i>BEAM</i>	B=BCNU 300 mg/m <sup>2</sup> à J-5 E=étoposide 75 mg/m <sup>2</sup> /j de J-5 à J-2 A=cytarabine 200 mg/m <sup>2</sup> /j de J-5 à J-2 M=melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> à J-1

### 2.3) TEP SCAN

Le jour du TEP, le patient devait être à jeun 6 heures avant l'examen et sa glycémie capillaire devait être contrôlée inférieure à moins de 7 mmol/l avant la réalisation du TEP. Les images ont été acquises à l'aide d'une caméra C-PET (ADAC) après une injection de 2 MBq/ kg de <sup>18</sup>F-FDG ou à l'aide d'un système PET/CT Gemini (Philips) après une injection de 5 MBq/kg de <sup>18</sup>F-FDG.

Tous les patients ont bénéficié d'un TEP après les deux premières cures de chimiothérapie. Ce TEP n'avait aucun impact thérapeutique.

Les images de TEP scan ont pu être analysées de façon qualitative (analyse visuelle) pour l'ensemble des patients et de façon semi-quantitative pour 85 des 112 patients :

#### 1) Analyse visuelle

Les critères d'analyse visuelle des images de TEP scan sont ceux définis dans l'article de Haioun et al [43]. Deux cliniciens ne possédant pas d'information sur les données cliniques, scannographiques ou de suivi ont interprété les images de TEP scan et un consensus était obtenu entre les deux observateurs pour chaque examen. Chaque site de fixation anormal était coté selon une échelle à trois points en fonction de son extension et de son intensité

(1=fixation faible, 2= fixation modérée et 3= fixation forte). Un TEP scan était défini comme négatif si il n’existait plus aucune fixation anormale ou si il persistait une fixation anormale unique avec un score faible (score d’intensité à 1 et score d’extension à 1).

Un TEP scan était défini comme positif si il persistait au moins un site résiduel avec un score à 2 ou s’il persistait plus d’un site de fixation résiduel quel que soit son niveau d’intensité ou d’extension.

## 2) Analyse quantitative

La majorité des patients a bénéficié d’un TEP scan pré-thérapeutique en plus du TEP intermédiaire, ce qui a permis la réalisation d’une analyse quantitative basée sur le niveau de réduction de SUVmax entre le TEP scan pré-thérapeutique et le TEP scan intermédiaire. Les critères d’analyse quantitative des images de TEP scan sont ceux définis dans l’article de Itti et al [42]. Au diagnostic, la SUVmax était mesurée au site de fixation le plus intense du TEP scan identifié à l’aide d’une échelle colorimétrique utilisant le rouge pour l’intensité maximale. La région d’intérêt était d’abord isolée volumétriquement pour permettre une mesure précise de cette valeur maximale.

Pour le TEP scan intermédiaire, la mesure de la SUVmax était réalisée au niveau de la zone de fixation la plus intense même si celle-ci ne correspondait pas à la zone de SUVmax sur le TEP scan réalisé avant traitement. Dans les cas où l’ensemble des fixations anormales avaient disparu, les régions d’intérêt permettant la mesure de la SUVmax étaient dessinées au niveau des zones de fixations anormales initialement.

Une telle analyse n’a pu être réalisée que pour 85 des 112 patients, les données de SUVmax n’étant malheureusement pas toutes disponibles : certains patients n’ont pas bénéficié de la réalisation d’un TEP scan avant traitement et, pour d’autres, les données du TEP scan pré-thérapeutique n’ont pas été conservées en mémoire.

## 2.4 STATISTIQUES

L’objectif principal de cette étude était d’étudier l’impact du TEP scan intermédiaire pour prédire la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

La SSP est la durée écoulée entre le diagnostic du lymphome et la rechute. La SG est la durée écoulée entre le diagnostic du lymphome et le décès quelle qu’en soit la cause.

Les courbes de SSP et la SG ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l’aide du test du log-rank.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l’aide du logiciel Statview 5.0 SAS Institute.

### **III. RESULTATS**

#### **3.1) Données générales**

Les caractéristiques au diagnostic des patients ainsi que les traitements reçus sont résumés dans les tableaux 9 et 10.

L'âge médian au diagnostic était de 59 ans et 67% des patients étaient des hommes.

La majorité des patients avait un état général conservé (performance status à 0 ou 1 dans 71% des cas). Quatre-vingt onze patients (81%) avaient une maladie étendue au diagnostic (stade Ann Arbor III ou IV), avec un envahissement médullaire dans 19% des cas et plus de deux atteintes extra-ganglionnaires dans 36% des cas. Le taux de LDH était le plus souvent augmenté (68% des patients).

Les scores pronostiques IPI et aa-IPI étaient élevés pour la majorité des patients : 55 patients (49%) avaient un score IPI intermédiaire haut ou élevé et 67 patients (60%) avaient un score aa-IPI intermédiaire haut ou élevé.

Sur le plan thérapeutique, le traitement d'induction a été du R-CHOP21 pour 51% des patients, du R-CHOP14 pour 21% des patients et du R-ACVBP pour 28% des patients. Les schémas dose-intensifié (R-CHOP14) et dose-renforcé (R-ACVBP) s'adressaient surtout aux patients les plus jeunes et à des patients ayant des aa-IPI élevés (Tableau 11).

Quatre-vingt douze patients ont pu recevoir le traitement de consolidation initialement prévu. Dix huit patients ont ainsi bénéficié d'une autogreffe d'emblée : 7 patients ayant un aa-IPI à 3, 10 patients ayant un aa-IPI à 2 et 1 patient ayant un aa-IPI à 1 mais considéré comme « grave ». Seuls 20 patients ont vu leur traitement modifié pour cause de réponse insuffisante ou de toxicité.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients au diagnostic

N=112		Nombre de patients	Pourcentage
sexé	masculin	75	67
	féminin	37	33
Age		Médiane : 59 ans (20-79 ans)	
	≤ 60 ans	63	56
	> 60 ans	49	44
Envahissement médullaire	absent	82	73
	grandes cellules	9	8
	petites cellules	12	11
	non évalué ou non contributif	9	8
Performance status	0-1	80	71
	≥ 2	32	29
Stade Ann Arbor	I-II	21	19
	III-IV	91	81
Taux de LDH	normal	36	32
	> à la normale	76	68
Nombre d'atteintes extra-ganglionnaires	0-1	72	64
	≥ 2	40	36
aa-IPI	0	6	5
	1	39	35
	2	41	37
	3	26	23
IPI	0-1	26	23
	2	31	28
	3	29	26
	4-5	26	23
GC/non GC	GC	37	33
	non GC	22	20
	Pas d'information	53	47

Tableau 10 : Traitements reçus par les patients

		Nombre de patients	Pourcentage
Inclusion dans un protocole	oui	33	29
	non	79	71
Traitement d'induction	R-CHOP 21	57	51
	R-CHOP 14	24	21
	R-ACVBP	31	28
Traitement de consolidation	Autogreffe d'emblée	18	16
	R-CHOP 21	48	43
	R-CHOP 14	17	15
	MIVC*	9	8
	Modification**	20	18

\*MIVC: consolidation de type protocolaire par méthotrexate-ifosfamide-VP16-aracytine

\*\* Modification/arrêt : modification ou interruption du traitement pour cause de toxicité ou de réponse insuffisante

Tableau 11 : Traitements reçus selon l'âge et l'aa-IPI

	R-CHOP21 (n=57)	R-CHOP14 (n= 24)	R-ACVBP (n=31)
aa-IPI	0-1	30	10
	2-3	27	21
Age	≤ 60 ans	14	14
	> 60 ans	43	1

### 3.2) Résultats en analyse visuelle des TEP scan pour les 112 patients

Une évaluation de la réponse au traitement était réalisée après 2 cures de chimiothérapie par le TEP scan, et après 4 cures de chimiothérapie selon les critères de l'IWC. Le statut des patients à 2 cures, à 4 cures et à la date des dernières nouvelles est récapitulé dans la figure 11.

Au moment du TEP scan intermédiaire, 70 patients présentaient un TEP scan négatif et 42 présentaient un TEP scan positif, selon les critères d'évaluation visuelle.

Les caractéristiques au diagnostic des patients de ces deux groupes sont résumées dans le tableau 12.

Le délai moyen écoulé entre la seconde cure de chimiothérapie et la réalisation du TEP scan intermédiaire était de 14 jours. Ce délai en fonction des différents types de chimiothérapies d'induction reçues est rapporté dans le tableau 13.

Le suivi médian est de 38 mois.

Trente deux patients ont rechuté : 10 patients ayant eu un TEP scan négatif et 22 patients qui présentaient un TEP scan positif.

Vingt-cinq patients sont décédés. Le LDGCB est la cause du décès dans tous les cas sauf pour 5 patients décédés d'un choc septique (2 patients), d'un cancer de prostate (1 patient), d'un accident de la voie publique (1 patient) et d'un infarctus du myocarde (1 patient alors en rechute du LDGCB).

Les figures 12 et 13 représentent les courbes de SSP et de SG en fonction du résultat du TEP scan après deux cures de chimiothérapies (analyse visuelle). La survie sans progression à 5 ans est de 81% pour les patients TEP négatifs (Tep-neg) et de 47% pour les patients TEP positifs (Tep-pos) ( $p<0,0001$ ). La survie globale à 5 ans est de 88% pour les patients TEP négatifs et de 62% pour les patients TEP positifs ( $p<0,0034$ ).

Les figures 14 et 15 représentent respectivement les courbes de SSP et de SG selon le type de traitement reçu par les patients : R-CHOP21 ou bien régime dose intensifié ou dense-densifié (R-CHOP14/ R-ACVBP).

Figure 11 : Représentation des résultats

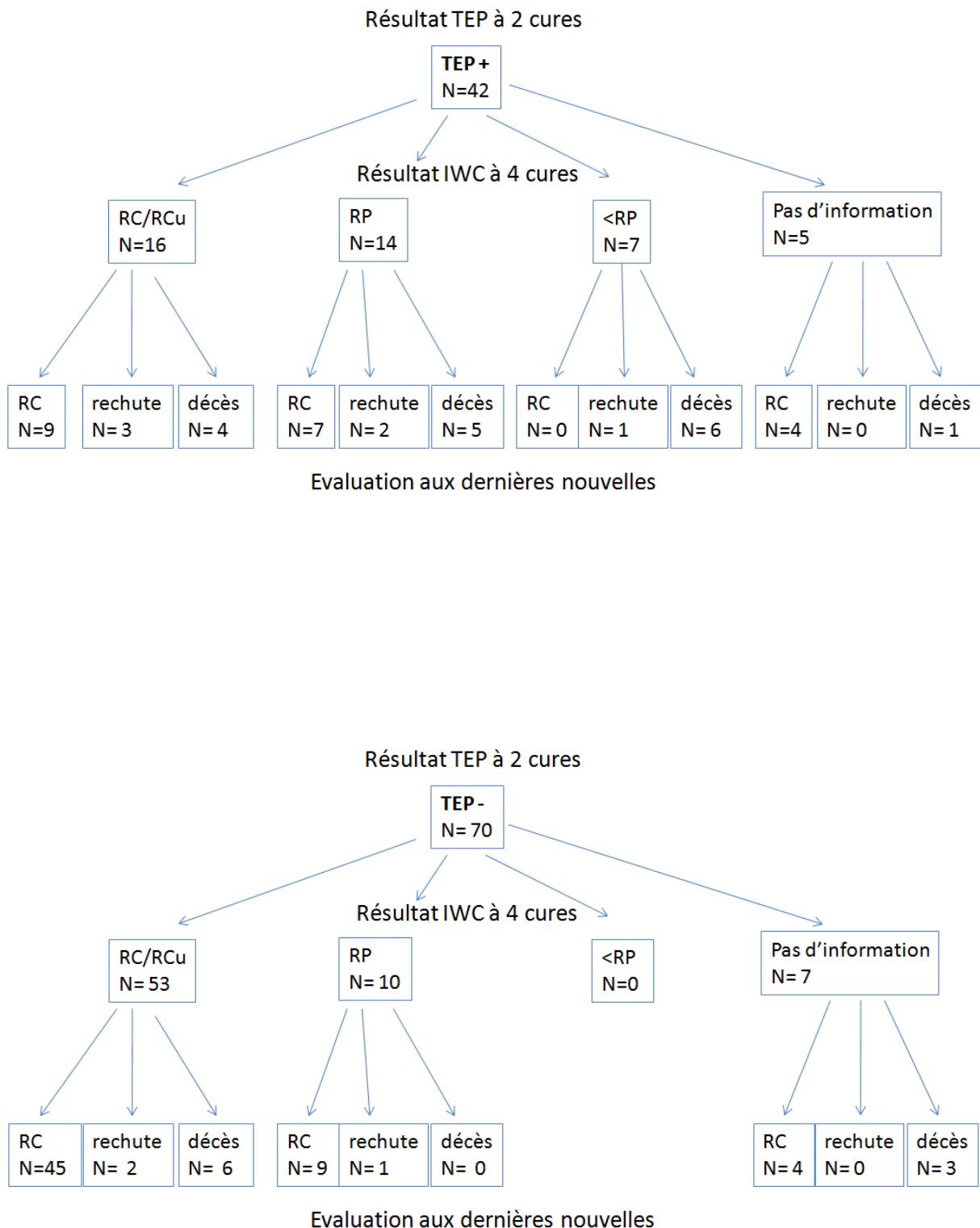


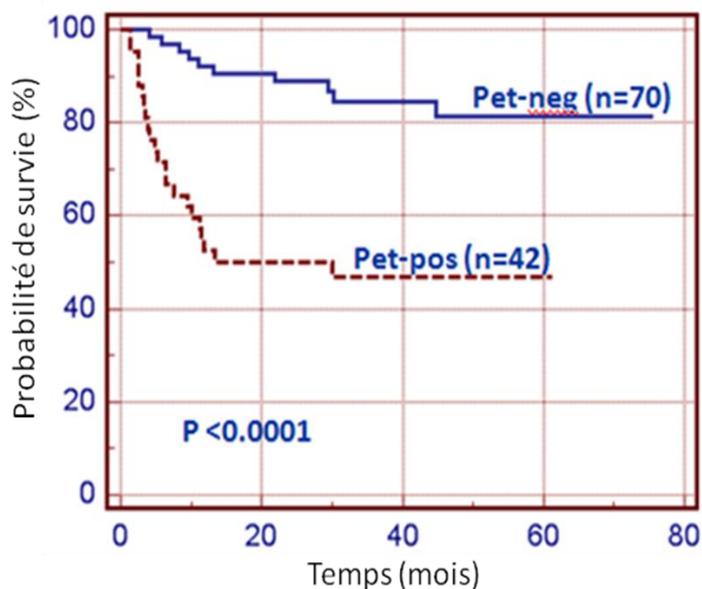
Tableau 12 : Caractéristiques des patients au diagnostic selon le résultat du TEP scan intermédiaire

		TEP négatif (n=70)		TEP positif (n=42)	
		n	%	n	%
Sexe	masculin	49	70	26	62
	féminin	21	30	16	38
Age	Médiane (années)	58 (20-79)		62 (24-78)	
	≤ 60 ans	43	61	20	48
	> 60 ans	27	39	22	52
Envahissement médullaire	absent	52	74	30	70
	grandes cellules	5	7	4	10
	petites cellules	8	12	4	10
	non évalué ou non contributif	5	7	4	10
PS	0-1	49	70	31	74
	≥ 2	21	30	11	26
Ann Arbor	I-II	15	21	6	14
	III-IV	55	79	36	86
Taux de LDH	normal	24	34	12	29
	> à la normale	46	66	30	71
Nb d'atteintes extra-ganglionnaires	0-1	43	61	29	69
	≥ 2	27	39	13	31
aa-IPI	0	5	7	1	2
	1	26	37	13	31
	2	20	29	21	50
	3	19	27	7	17
IPI	0-1	19	27	7	17
	2	18	26	13	31
	3	15	21	14	33
	4-5	18	26	8	19
Traitement d'induction	R-CHOP21	33	47	24	57
	R-CHOP14	16	23	8	19
	R-ACVBP	21	30	10	24

Tableau 13 : Délai écoulé entre la deuxième cure de chimiothérapie et le TEP scan intermédiaire selon les schémas d'induction

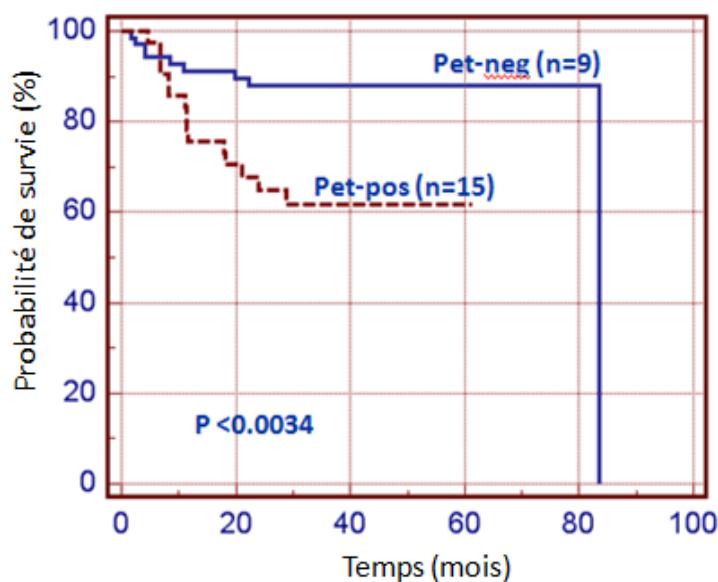
	Médiane (jours)	Délai minimum-maximum (jours)
Ensemble des patients (n=112)	14	5-40
R-CHOP21 (n=57)	17	17-40
R-CHOP14 (n=24)	12	5-29
R-ACVBP (n=31)	12	8-21

Figure 12 : Survie sans progression en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie



SSP à 5 ans : Pet-neg = 81% [IC95% :70%-92%]  
Pet-pos = 47% [IC95% :32%-62%]

Figure 13 : Survie globale en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie



SG à 5 ans : Pet-neg = 88% [IC95% :80%-96%]  
Pet-pos = 62% [IC95% :46%-77%]

Figure 14 : SSP selon le type de traitement d'induction

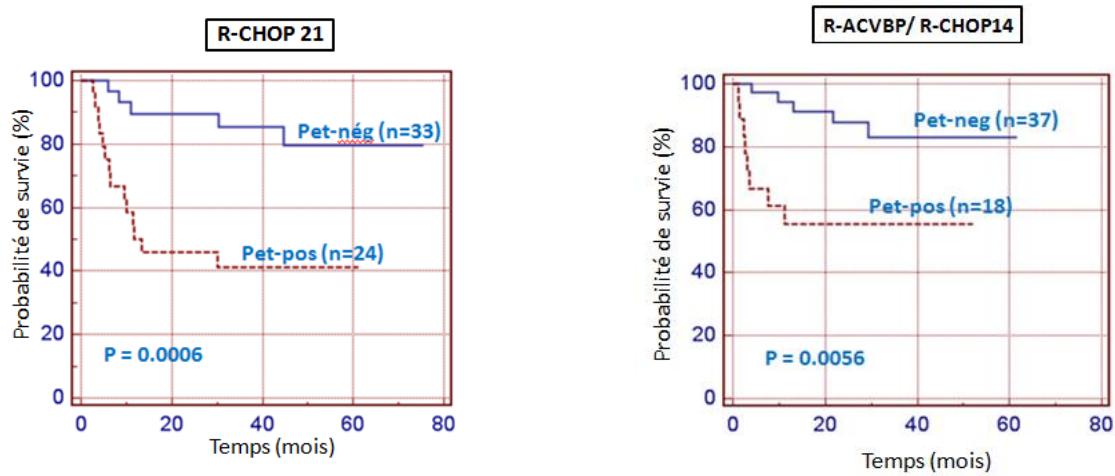
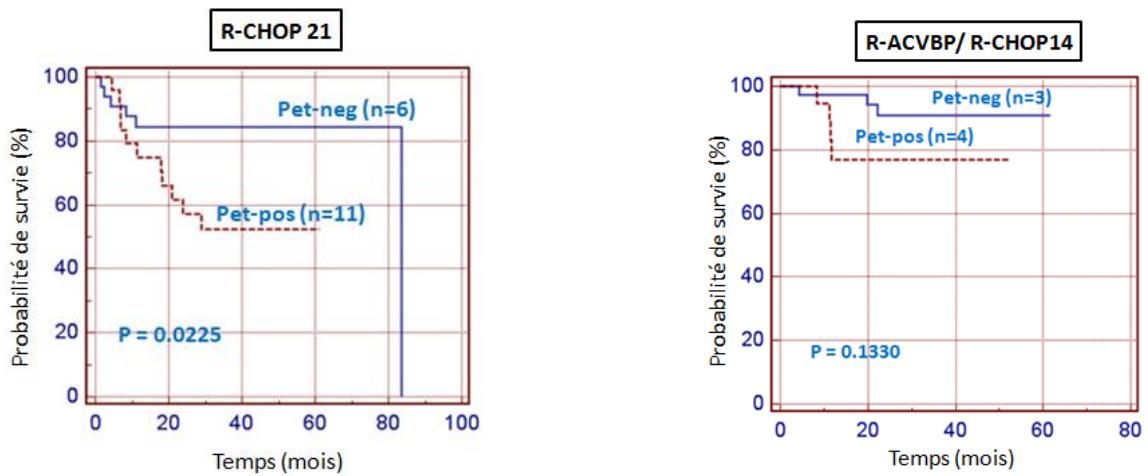


Figure 15 : SG selon le type de traitement d'induction



### 3.3) Analyse semi-quantitative pour un sous-groupe de 85 patients

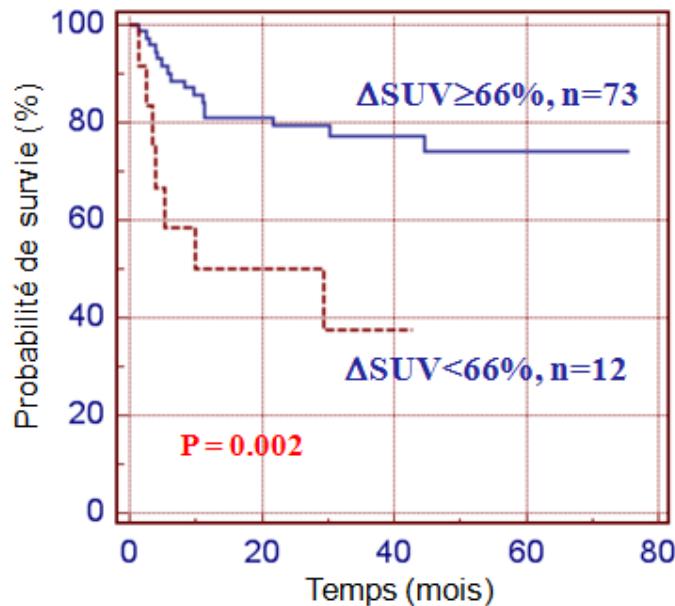
Les caractéristiques de ce groupe de patients sont résumées dans le tableau 14.

Les figures A et B représentent les courbes de SSP et de SG en fonction du résultat du TEP scan après deux cures de chimiothérapies (analyse quantitative). La valeur seuil utilisée est celle définie dans l'article de Lin et al [31]. La survie sans progression à 3 ans est de 77,1 % pour les patients TEP négatifs (Tep-neg) et de 37,5 % pour les patients TEP positifs (Tep-pos) ( $p=0,0021$ ) (Figure 16). La survie globale à 3 ans est de 82 % pour les patients TEP négatifs et de 64,3 % pour les patients TEP positifs ( $p=0,2$ ) (Figure 17).

Tableau 14 : caractéristiques au diagnostic des 85 patients

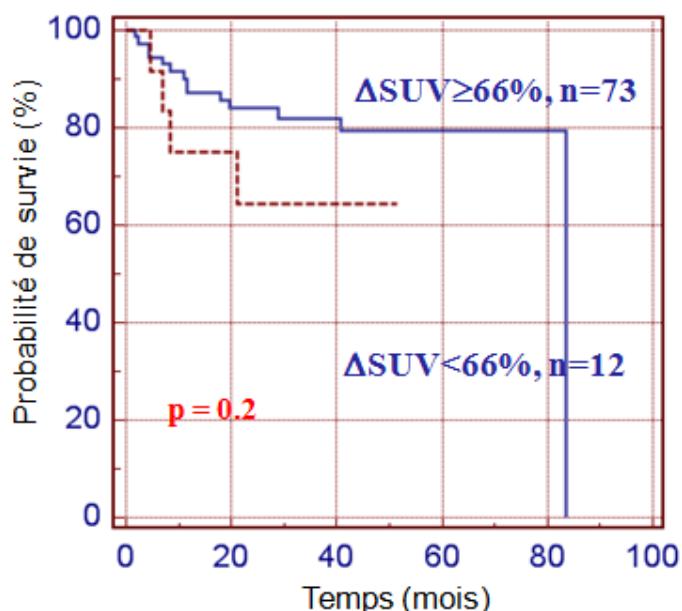
N=85		Nombre de patients	Pourcentage
sexé	masculin	58	68
	féminin	27	32
Age		Médiane : 59 ans (23-79 ans)	
	$\leq 60$ ans	49	58
	$> 60$ ans	36	42
Envahissement médiulaire	absent	61	72
	grandes cellules	9	11
	petites cellules	9	11
	non évalué ou non contributif	5	6
Performance status	0-1	58	68
	$\geq 2$	27	32
Stade Ann Arbor	I-II	13	15
	III-IV	72	85
Taux de LDH	normal	28	33
	$>$ à la normale	57	67
Nombre d'atteintes extra-ganglionnaires	0-1	54	64
	$\geq 2$	31	36
aa-IPI	0	2	2
	1	32	38
	2	30	35
	3	21	25
IPI	0-1	21	25
	2	21	25
	3	21	25
	4-5	22	26
GC/non GC	GC	30	35
	non GC	17	20
	Pas d'information	38	45

Figure 16 : Survie sans progression en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie (évaluation quantitative)



SSP à 3 ans: Tep-neg ( $\Delta\text{SUV} \geq 66\%$ ) = 77.1%  
 Tep-pos ( $\Delta\text{SUV} < 66\%$ ) = 37.5%

Figure 17 : Survie globale en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie (évaluation quantitative)

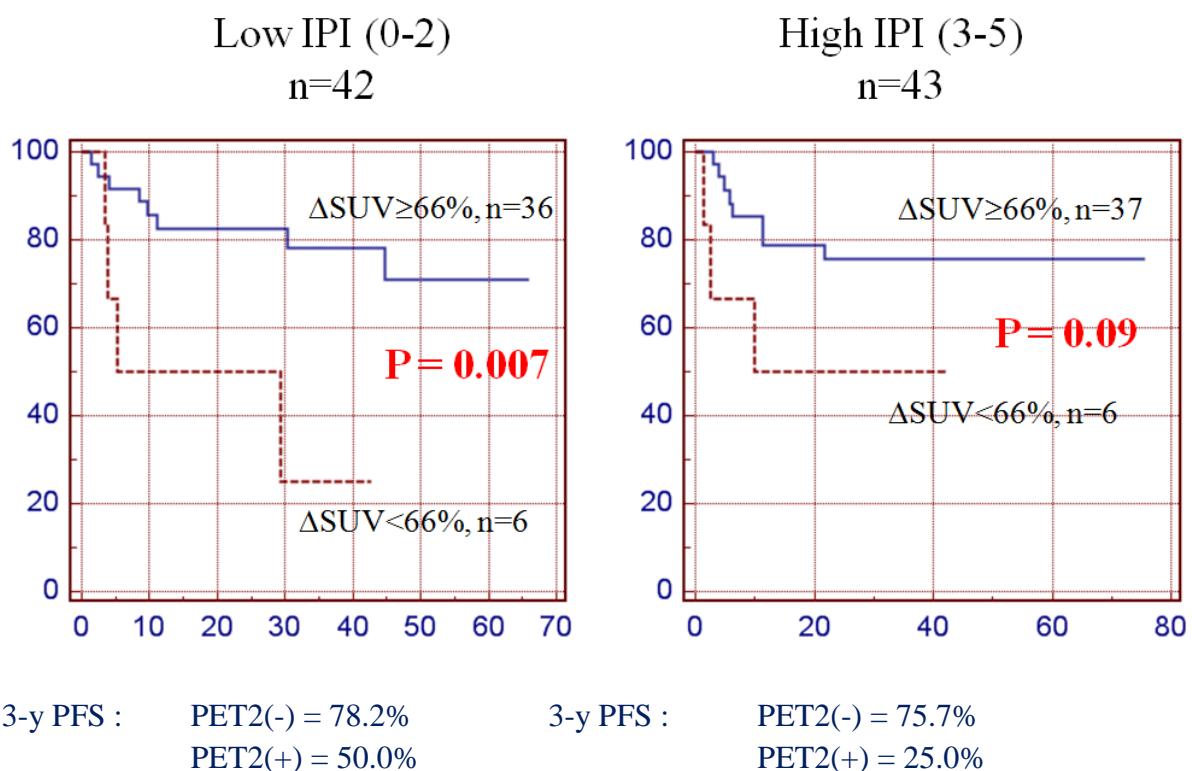


SG à 3 ans: Tep-neg ( $\Delta\text{SUV} \geq 66\%$ ) = 82 %  
 Tep-pos ( $\Delta\text{SUV} < 66\%$ ) = 64.3 %

### 3.4) Etude du caractère indépendant du TEP scan précoce par rapport à l'IPI

Si l'on étudie l'impact du TEP scan dans les sous-groupes de l'IPI avec un « low IPI » pour les IPI de 0 à 2 et un « high IPI » pour les IPI de 3 à 5 (Figure 18), on constate qu'il conserve son caractère pronostique en termes de SSP, ce qui indique que le TEP scan est un facteur pronostique indépendant de l'IPI.

Figure 18 : Survie sans progression en fonction du résultat du TEP scan après 2 cures de chimiothérapie (évaluation quantitative dans le groupe de 85 patients) en fonction de la valeur de l'IPI



## **DISCUSSION**

Le TEP scan est aujourd’hui largement utilisé dans la prise en charge des LDGCB. Les premières études évaluant l’impact pronostique de cet examen lorsqu’il est réalisé de façon précoce dans la prise en charge de la maladie s’accordent sur sa valeur pronostique en termes de survie sans rechute et de survie globale. Ces études ont été reprises par Terasawa et al au sein d’une méta-analyse qui souligne cependant la variabilité de sensibilité et de spécificité du TEP scan précoce, mais aussi l’importante hétérogénéité clinique entre les études ainsi que les imperfections méthodologiques de la plupart d’entre elles [50].

La discussion de notre travail s’organisera autour des questions soulevées par les études antérieures sur le TEP scan précoce concernant la validité de cet examen, les modalités de sa réalisation et ses limites en mettant en perspective les résultats de notre étude.

Nous aborderons successivement les points suivants :

- Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative du TEP scan précoce
- Impacts thérapeutiques du TEP scan précoce
- Définition du moment optimal pour la réalisation du TEP scan précoce
- Définition de la meilleure technique d’interprétation du TEP scan précoce
- Reproductibilité de l’interprétation du TEP scan en méthode visuelle
- Incidence de l’hétérogénéité des traitements
- Contrôle anatomo-pathologique des résultats du TEP scan
- Incidence du Rituximab
- Incidence du G-CSF

1) Quelles sont la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du TEP scan précoce ?

La sensibilité (Se) est la capacité d’un test diagnostique à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente et la spécificité (Sp) est la capacité de ce test à donner un résultat négatif lorsque la maladie n’est pas présente. Dans le cadre de l’étude du TEP scan précoce, la valeur prédictive positive (VPP) sera la probabilité que le patient rechute lorsque le TEP scan était positif et la valeur prédictive négative (VPN) sera la probabilité que le patient ne rechute pas lorsque le TEP scan était négatif. Les valeurs de Se, Sp, VPP et VPN du TEP scan précoce dans les études portant sur les LDGCB sont récapitulées dans le tableau 15 (d’après Han et al [51]). Les études s’accordent pour trouver des VPN assez satisfaisantes mais sont très divergentes en ce qui concerne les VPP.

Les faux négatifs observés sur le TEP scan précoce pourraient correspondre à des lésions de lymphome de bas grade sous jacent ou bien à des lésions de LDGCB de petite taille non

déetectable par l'examen ou à des lésions localisées au niveau de sites hyperfixants tels que le cerveau ou les voies urinaires. Certaines formes de LDGCB, très prolifératives et très sensibles au traitement initialement, pourraient aussi expliquer la négativité de cet examen précoce, les patients répondant rapidement mais rechutant tout aussi rapidement ultérieurement.

Les faux positifs au TEP scan précoce pourraient quant à eux correspondre à la persistance d'une inflammation dans la région tumorale ou bien être liés aux critères d'interprétation de positivité du TEP scan, variables d'une étude à l'autre.

Dans notre étude, nous retrouvons une sensibilité de 69% et une spécificité de 75%. La VPP est faible (VPP=52%), signifiant donc qu'un TEP scan intermédiaire positif n'est pas un bon indicateur de la rechute alors qu'un TEP scan négatif se révèle être un bon indicateur d'absence de rechute ultérieure, puisque la VPN est élevée à 86%. Ces derniers résultats sont en concordance avec ceux des études préliminaires.

Tableau 15 : Récapitulatif de la VVP, de la VPN, de la Se et de la Sp dans les différentes études portant sur le TEP scan précoce.

Etude	VPP (%)	VPN (%)	Se (%)	Sp (%)
Haioun [43]	44	90	76	70
Jerusalem [44]	100	67	42	100
Spaepen [45]	100	84	85	100
Kostakolglu [46]	87	87	87	87
Mikhaeel [47]	71	90	88	75
Fruchart [49]	60	95	90	76
Travail actuel	52	86	69	75

## 2) Quels peuvent être les impacts thérapeutiques du TEP scan précoce ?

Nos résultats permettent de conclure que le TEP scan précoce est pronostique en termes de survie sans rechute et de survie globale chez des patients traités par une immunochimiothérapie comportant une anthracycline. La survie sans progression à 5 ans est de 81% pour les patients TEP négatifs et de 47% pour les patients TEP positifs ( $p<0,0001$ ). La survie globale à 5 ans est de 88% pour les patients TEP négatifs et de 62% pour les patients TEP positifs ( $p<0.0034$ ).

Le TEP scan précoce pourrait par conséquent servir pour les décisions thérapeutiques.

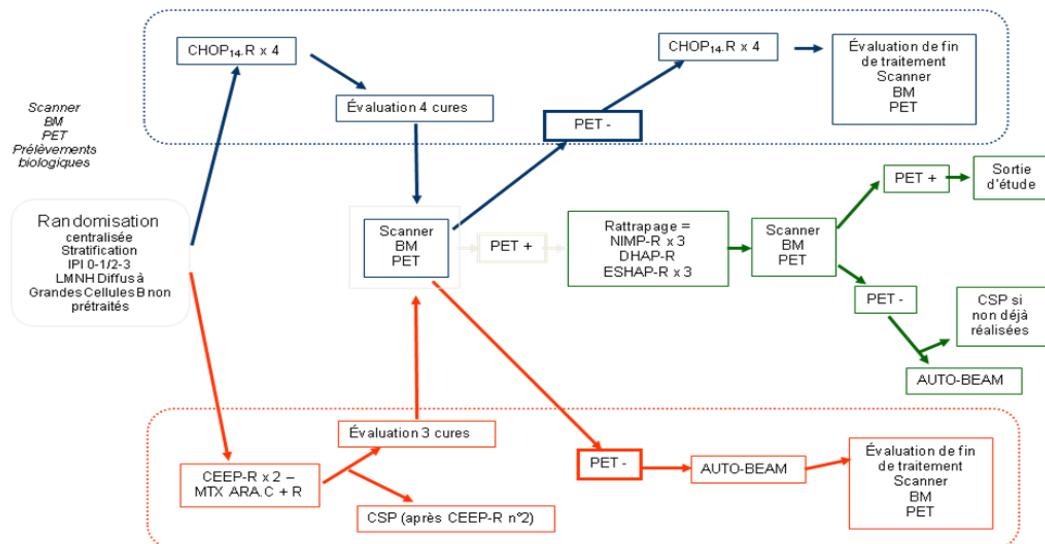
Une adaptation précoce du traitement sur la base du TEP scan pourrait peut être permettre d'améliorer le pronostic des mauvais répondeurs dans l'hypothèse où un renforcement ou une modification précoce du traitement permettrait d'augmenter leur survie.

Par ailleurs, dans l'hypothèse où les répondeurs rapides pourraient être guéris avec moins de chimiothérapie, une « désescalade » dans le traitement pourrait permettre de limiter la morbi-mortalité liée au traitement chez les bons répondeurs en limitant les doses de chimiothérapie.

Plusieurs études dont les schémas avaient été établis à partir des résultats encourageant des études antérieures sur le TEP scan précoce sont actuellement en cours pour répondre à ces questions : l'essai GOELAMS 075, le protocole LNH 07-03 du GELA (figure 19) ou encore le protocole PETAL des allemands. En 2007, Moskowitz avait déjà présenté un premier travail utilisant les résultats du TEP pour stratifier les traitements [Blood Annual Meeting Abstracts ASH 2007].

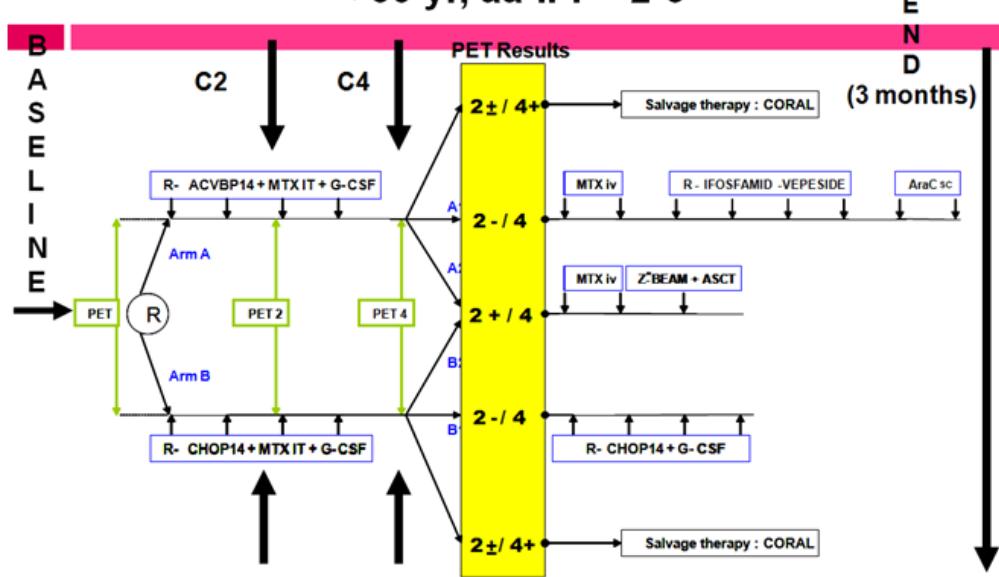
Figure 19 : Protocole GOELAMS 075 et protocole LNH 07-03

**Protocole GOELAMS 075 :**  
**18-60 ans, LDGCB, I-II Bulky ou III-IV, IPI0 à 3**



**Protocole LNH 03-7B :**

**< 60 yr, aa-IPI = 2-3**



PI: Casasnovas RO., Morschhauser F.



Le caractère pronostique du TEP scan a été montré indépendant de l'IPI dans les études de Haioun et al [43] et de Spaepen et al [45]. Nous retrouvons un résultat similaire dans notre étude.

Il est donc envisageable d'imaginer des stratégies de traitements futures basées sur l'association de plusieurs marqueurs pronostiques, ainsi que l'avait proposé Barrans et al [52], pour permettre une meilleure stratification des patients et autoriser des traitements plus « à la carte », par exemple en associant le résultat du TEP scan précoce à l'IPI ou encore le caractère GC/non GC du lymphome.

3) Quel est le meilleur moment pour la réalisation du TEP précoce : dans quel délai après la dernière chimiothérapie? après combien de cycles de chimiothérapie?

Le TEP scan permet une approche dynamique de la réduction tumorale mais il n'existe pas de corrélation linéaire entre la positivité de cet examen et la diminution de la masse lymphomateuse. Des études menées sur l'animal par Spaepen et al [53] retrouvent un lien entre la positivité du TEP et la présence de cellules tumorales et de cellules de l'inflammation. La diminution de la tumeur et la décroissance des SUV évoluent de façon simultanée dans les 3 premiers jours après traitement puis de façon dissociée, avec des SUV diminuant moins rapidement du fait de la présence de cellules de l'inflammation captant elles aussi le radio-traceur. En conséquence, la réalisation trop rapprochée d'un TEP scan après une cure de chimiothérapie risque d'induire une mauvaise évaluation de la réduction tumorale du fait d'une proportion importante de cellules de l'inflammation au niveau de la tumeur. La réalisation du TEP scan est donc à préconiser le plus tard possible après la chimiothérapie, c'est-à-dire juste avant la réalisation de la nouvelle cure de traitement. Les régimes doses-denses de chimiothérapie visant à rapprocher les cures de traitement posent donc ici un problème évident, puisque l'intervalle maximal entre la chimiothérapie et le TEP scan est réduit à 14 jours.

Dans notre étude, le TEP scan était réalisé pour tous les patients après 2 cures de chimiothérapie. Les études antérieures avaient évalué cet examen après 1 à 5 cures de traitement. Des études comparatives seraient nécessaires pour définir avec certitude le moment le plus adéquate sur le plan pronostique pour la réalisation du TEP scan. Une autre approche serait la réalisation d'un suivi rapproché des patients par le TEP scan, avec par exemple un TEP scan avant traitement, après 2 cures de chimiothérapie et après 4 cures de chimiothérapie.

Une telle approche dynamique permettrait par ailleurs de répondre à un certain nombre d'autres questions. En effet, on ne sait pas à ce jour si le fait d'avoir une décroissance très rapide de la positivité du TEP scan est un facteur de bon ou de mauvais pronostic. Des tumeurs très prolifératives ont généralement une forte sensibilité à la chimiothérapie mais une capacité réévolutive importante, ce qui pourrait se traduire par une négativation rapide du TEP scan et une repositionnement ultérieure à l'image ce qui est observé dans le myélome

multiple, pathologie dans laquelle la réponse « trop rapide » au traitement est paradoxalement corrélée à une évolution défavorable [54]. A l'inverse, si la négativation rapide du TEP scan était associée à une survie prolongée, peut être que les répondeurs précoces pourraient être plus rapidement guéris ce qui laisserait envisager la possibilité d'une désescalade thérapeutique.

On ne sait pas non plus si, en termes pronostiques, il faut forcément une négativation progressive du TEP scan. En effet, on peut se demander si la repositivation d'un TEP scan après une négativation initiale est forcément associée à une rechute du lymphome.

#### 4) Quelle est la meilleure technique d'interprétation du TEP précoce ?

La réduction tumorale suite à la chimiothérapie est un phénomène progressif et la positivité du TEP scan précoce est influencée par les phénomènes d'inflammation et éventuellement de repousse tumorale. Les critères d'interprétation de positivité et de négativité du TEP scan précoce ne peuvent donc pas être les mêmes que pour le TEP scan de fin de traitement, ainsi qu'il est souligné dans l'article de Cheson des critères révisés de l'IWC [38]. Compte tenu du caractère pronostique attendu du TEP scan précoce, un résultat dichotomique (TEP scan positif ou négatif) est attendu et il est donc nécessaire de définir des critères d'interprétation pour cet examen.

Dans les principales études publiées sur le TEP scan précoce dans le LDGCB, on constate que ces critères varient d'une étude à l'autre. Certains auteurs ont choisi d'introduire le concept de « minimal residual uptake » qui correspond à la persistance de fixations minimes sur le TEP ne pouvant être qualifiées ni de fixation positive ni d'absence de fixation à l'examen. Les critères des différentes études sont récapitulés dans le tableau 16.

Tableau 16: Critères de positivité/négativité du TEP scan dans les études portant sur le TEP scan précoce dans les LNH agressifs

Etude	n	Critères de TEP positif	Critères de TEP négatif	Remarques
Haioun [43] ; Dupuis [48]	90 ; 103	absence d'hyperfixation résiduelle ou présence d'au maximum une zone d'hyperfixation cotée à 1 (score de 1 pour l'extension et de 1 pour l'intensité) avec extinction de tous les autres sites actifs lors de lors de la première TEP	Positivité de la TEP dans tous les autres cas	Tous les sites d'hyperfixation sont cotés sur une échelle à trois points en fonction de leur extension et de leur intensité (1 : faible, 2 : intermédiaire, 3 : fort), pour chaque aire ganglionnaire, organe ou os.
Jerusalem [44]	28	pas de fixation en dehors des aires physiologiques	Fixation de toute aire en dehors des aires physiologiques	
Spaepen [45]	70	plus aucune fixation liée à la maladie	toute aire focale ou diffuse non compatible avec une localisation normale et suspecte d'être une zone de maladie résiduelle ou nouvelle	
Kostakoglu [46]	30	Plus aucune fixation de FDG ou, pour les adénopathies situées dans le médiastin la négativité est définie par une fixation égale à celle du médiastin,	Activité focale supérieure à celle du fond sans prise de contraste similaire en controlatéral, ou prise de contraste dans une localisation incompatible avec l'anatomie normale.	
Mikhaeel [47]	121	Disparition de toute fixation anormale liée à la maladie	Positivité: persistance d'une fixation forte au niveau de sites connus ou nouvelles fixations	Minimal residual uptake (MRU)= persistance d'une fixation de faible intensité dans une aire déjà notée comme fixant le radiotraceur initialement

L'harmonisation des critères d'interprétation du TEP scan précoce va permettre d'homogénéiser la prise en charge des patients, permettant ainsi de mieux comparer les études sur le TEP précoce et de ne pas « surtraiter » des patients répondeurs. Le TEP scan peut être interprété soit selon la méthode visuelle (ou méthode qualitative), soit selon une méthode semi-quantitative basée sur l'étude des SUVmax.

#### A) Critères qualitatifs (= méthode visuelle)

Plusieurs méthodes d'interprétation visuelle ont été proposées :

##### A.1) « Critères de Lugano »

En 2008 ont été définis des critères d'interprétation visuelle du TEP scan précoce lors du 10<sup>è</sup> congrès international sur le lymphome de Lugano. Les critères retenus sont les suivants :

- *Masse résiduelle* (ganglionnaire ou non): si la lésion fait moins de 2 cm, la TEP sera rendue positive en cas d'hyperfixation supérieure au niveau de la lésion par rapport à celle du tissu environnant (même si la fixation est inférieure ou égale à celle du foie). Si la lésion mesure 2 cm ou plus, la TEP sera positive si la fixation de la lésion est supérieure à celle du foie.

- *Lésion hépatique ou splénique* : quelle que soit la taille de la lésion, elle est considérée positive si sa fixation est supérieure à celle du parenchyme hépatique sain.

- *Nodules pulmonaires résiduels* chez des patients ayant une atteinte pulmonaire par le lymphome avant le traitement : si la lésion mesure moins de 1,5 cm, la TEP sera positive si la lésion est hyperfixante par rapport au parenchyme sain. Si la lésion résiduelle mesure 1,5 cm ou plus, elle sera considérée positive si sa fixation est supérieure à la fixation hépatique.

- En cas de *maladie stable ou de progression*, la TEP pourrait conclure à une atteinte lymphomateuse si elle est hyperfixante par rapport au parenchyme adjacent.

##### A.2) « Critères de Deauville »

En 2009 s'est tenue une réunion internationale (européenne essentiellement) à Deauville sur ce même sujet. Une échelle de positivité des lésions a été définie utilisant le médiastin et le foie comme référence de niveau de fixation:

0=absence de fixation

1= fixation≤médiastin

2= médiastin< fixation≤ foie

3= fixation modérément supérieure à celle du foie

4= fixation fortement supérieure à celle du foie ou apparition de nouveaux sites de la maladie.

##### A.3) Autres critères proposés

Dans son article, Horning et al [55] propose deux types de critères d'évaluation du TEP scan : les « critères de l'ECOG» et les critères de Londres, rappelés ci-dessous :

- « Critères de l'ECOG » :
  - seuls les sites anormaux sur le TEP initial sont évalués sur le TEP précoce

- une fixation anormale est définie par un aspect focal et une intensité supérieure à celle du foie
  - tous les sites de fixation anormaux doivent avoir une corrélation anatomique
  - une activité au niveau de la moelle osseuse ou de la rate sera considérée anormale uniquement si elle présente un caractère focal
  - une activité symétrique au niveau des hiles pulmonaires ou du médiastin sera considérée anormale uniquement si le reste de l'examen est positif
  - de nouvelles lésions seront considérées positives uniquement si le reste de l'examen est positif ou si la nouvelle lésion est focale, très intense et associée à une lésion sur le TDM
- « Critères de Londres » [Blood ASH Annual Meeting Abstracts 2008 #369] : le foie sert de référence pour déterminer la positivité des lésions.

Une nouvelle réunion internationale doit se tenir à Menton en Avril 2010 pour débattre à nouveau de ces critères d'interprétation.

## B) Critères quantitatifs

Le TEP scan permet une approche quantitative de la réponse au traitement par l'étude de la réduction de la SUVmax entre la TEP scan initiale et la TEP scan précoce.

Dans son article, Lin et al [31] avait étudié le pourcentage de réduction de la SUVmax chez 90 patients souffrant d'un LDGCB et ayant bénéficié d'une TEP scan après 2 cycles de chimiothérapie. Elle avait ainsi pu déterminer que pour l'étude de la survie sans événement, le pourcentage de réduction de la SUVmax était un marqueur pronostique plus puissant que l'évaluation qualitative. Elle avait pu définir une valeur seuil de réduction de la SUVmax à 67,5% comme représentant le meilleur « cut-off » en termes de prédition de l'évolution à distance (méthode de la courbe ROC).

Lorsque cette évaluation semi-quantitative a été réalisée après 4 cures de chimiothérapie chez 80 de ces 90 patients, elle n'a pas permis une meilleure évaluation pronostique par rapport à l'analyse visuelle [42]. A 4 cures, la valeur seuil de réduction de SUVmax avait été définie à 72,9%.

Dans notre étude, nous confirmons les résultats de Lin et al [31] en termes de survie sans progression.

### 5) Défaut de reproductibilité de l'interprétation du TEP en méthode visuelle

Le manque d'homogénéité dans l'interprétation du TEP scan précoce dans le LDGCB est un des obstacles majeurs à la comparaison des études sur le sujet et les experts tentent actuellement de fournir des éléments d'amélioration.

Cependant, ainsi que l'a souligné Horning et al [55], même en cas d'accord sur les critères d'interprétation, il persiste un défaut de reproductibilité pour l'interprétation du TEP en méthode visuelle. Trois médecins de médecine nucléaire ont dû évaluer les TEP scans de 38

patients au diagnostic et après 3 cures de chimiothérapie selon les critères de l'ECOG et les critères de Londres. Les médecins ne disposaient pas d'informations médicales sur les patients. Des réponses concordantes n'ont été données que dans environ 70% des cas. Cette étude souligne la nécessité de formation spécifique des médecins nucléaristes pour l'interprétation du TEP scan dans les LDGCB. Une lecture centralisée des PET scans par un panel d'experts pourrait aussi permettre d'améliorer la reproductibilité d'interprétation de cet examen, ainsi que le souligne Meignan dans une lettre à JCO en 2009.

#### 6) Hétérogénéité des traitements reçus par les patients

Dans notre étude, tous les patients ont été traités par une chimiothérapie d'induction comportant une anthracycline associée au Rituximab. Cependant, les patients n'ont pas tous reçu un traitement identique puisque certains ont bénéficié de schémas de traitement de type « dose-intensifiée » ou « dose-renforcée ».

Le type de traitement aura pu influencer le niveau de réponse du TEP scan précoce, notamment par le délai écoulé entre la seconde cure de chimiothérapie et le TEP scan mais aussi le type même du traitement. En fait, ce délai médian est retrouvé identique pour les 2 groupes, à 14 jours. Dans le groupe R-CHOP21, un seul patient a vu ce délai porté à 40 jours du fait d'une infection dont il est finalement décédé rapidement après le TEP scan précoce.

On observe des différences de significativité du TEP scan en termes de survie globale pour le groupe R-CHOP21 par rapport au groupe ayant bénéficié d'un régime dose-intensifié ou densifié : le TEP scan précoce n'a pas de valeur pronostique pour ce dernier groupe. Ceci peut s'expliquer par le faible nombre de patients dans ce groupe d'une part, et par le fait que ces patients, généralement plus jeunes, ont pu d'autre part recevoir des traitements de ratrappage plus intensifs ayant amélioré la survie.

#### 7) Absence de biopsie systématique

Une critique qui pourrait être formulée à l'encontre de notre étude serait l'absence de réalisation de biopsies des lésions positives sur le TEP scan précoce. En effet, compte tenu de la mauvaise spécificité de l'examen, il serait intéressant d'évaluer la réponse au traitement par l'anatomopathologie, qui est le seul outil de certitude à ce jour. Une telle approche a déjà été réalisée par Moskowitz et al [Blood ASH Annual Meeting Abstract 2007 #108] qui retrouvait un taux important de faux positifs au TEP scan.

Cependant, la réalisation de biopsies systématiques se heurte à de nombreux obstacles : la localisation parfois difficile d'accès de lésions hyper fixantes au TEP, le risque de complications post-opératoires et infectieuses, le délai de plusieurs jours pour l'obtention du résultat et surtout le risque de biais d'échantillonnage, la biopsie ne concernant généralement qu'une minime fraction de la tumeur.

## 8) Problème lié au Rituximab

Le Rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20. Il est employé en association à la chimiothérapie depuis le début des années 2000 dans le traitement des lymphomes de phénotype B exprimant le CD20 et notamment pour le traitement du LDGCB, pour lequel il a été montré qu'il existait un bénéfice en survie à son utilisation [13]. Le Rituximab associé à la chimiothérapie est actuellement le « gold standard » du traitement des LDGCB.

Dans notre étude, tous les patients ont reçu un traitement comportant cet anticorps monoclonal en association à la chimiothérapie. Ceci lui confère tout son intérêt dans l'évaluation du TEP scan dans cette pathologie.

Certains auteurs ont exprimé leur inquiétude quant à la présence de faux positifs au TEP scan induits par le Rituximab. D'autres ont même avancé que l'utilisation de cet anticorps pouvait faire disparaître le caractère pronostique du TEP scan précoce [51] ; [Blood ASH Annual Meeting 2009 # 99].

En effet, cet anticorps possède une demi-vie longue et ses effets persistent à distance de la chimiothérapie. Il présente un mode de cytotoxicité particulier qui obéit à différents mécanismes (apoptose, cytolysé médiée par le complément et cytotoxicité cellulaire dépendante de l'antigène) à l'origine d'une réponse inflammatoire susceptible de faussement positiver le TEP scan [51].

Cependant, dans notre étude, le caractère pronostique du TEP scan précoce ne paraît pas fondamentalement différent du fait de l'utilisation du Rituximab et les études ayant retrouvé des résultats opposés présentent des biais de réalisation, ne permettant pas de s'accorder sur la validité de leur résultats.

## 9) Problème du G-CSF

Parallèlement au Rituximab, un autre traitement utilisé de façon courante dans la prise en charge des LDGCB a été mis en cause dans la fausse positivité du TEP scan : les facteurs de croissance de la granulopoïèse. Les chimiothérapies employées en traitement du LDGCB sont des chimiothérapies aplasiantes faisant courir aux patients un risque de neutropénie fébrile au décours de chaque cure. L'emploi des facteurs de croissance de la granulopoïèse, le G-CSF, a permis de raccourcir la durée d'aplasie et de réduire le risque de neutropénie fébrile chez les patients d'hématologie [56]. Par ailleurs, l'emploi de ces traitements permet de conserver la dose intensité de la chimiothérapie en permettant une récupération plus rapide de la numération formule sanguine, ce qui autorise la réalisation de cures de chimiothérapie rapprochées. Dans une lettre parue dans Haematologica en 2005, il a été rapporté un cas de fausse positivité au TEP scan liée à l'emploi d'un traitement par G-CSF. Le patient a présenté une fixation marquée au niveau de la moelle osseuse dans les suites du traitement du lymphome qui a été rattachée à l'utilisation de facteurs de croissance et qui a disparu sur les TEP scan ultérieurs. Ce « rebond médullaire » est cependant un phénomène connu des médecins nucléaristes qu'ils sont en mesure d'identifier. Dans notre étude, la plupart des patients a reçu un traitement par G-CSF au décours de la chimiothérapie.

## CONCLUSION

Les premières études sur le TEP scan dans le LDGCB avaient souligné le caractère pronostique de cette imagerie mais la portée de ces études était limitée par leur grande hétérogénéité et surtout par l'absence de traitement par le Rituximab en association à la chimiothérapie.

Dans notre étude, nous avons évalué le caractère pronostique de cette imagerie dans une large cohorte de 112 patients atteints de LDGCB traités de façon homogène par une immuno-chimiothérapie. Le résultat du TEP scan réalisé après deux cures de traitement se révèle statistiquement significatif en termes de survie sans progression et de survie globale.

Nous confirmons par ailleurs l'intérêt d'une interprétation du TEP scan par la méthode quantitative basée sur le pourcentage de réduction de la SUVmax en termes de survie sans progression et l'indépendance pronostique de cet examen par rapport à l'indice pronostique de référence qu'est l'IPI.

Ce travail souligne l'intérêt du TEP scan précoce dans la prise en charge du LDGCB mais aussi la nécessité du perfectionnement de son utilisation. Ceci implique l'identification de critères communs d'interprétation mais aussi la formation d'experts et éventuellement la relecture centralisée de cette imagerie, ainsi que le développement de méthodes d'interprétation de types quantitatives plus reproductibles.

Le TEP scan précoce, en association à d'autres marqueurs pronostiques, devrait permettre de mieux adapter les stratégies thérapeutiques pour améliorer la prise en charge et la survie des patients atteints de LDGCB.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265-76.
- [2] Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6524-34.
- [3] Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Annals of hematology*. 2005 Jan;84(1):1-12.
- [4] Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nature reviews*. 2005 Apr;5(4):251-62.
- [5] Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, Garand R, Juge-Morineau N, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1335-42.
- [6] Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nature medicine*. 2002 Jan;8(1):68-74.
- [7] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3;403(6769):503-11.
- [8] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):275-82.
- [9] Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 1;15(17):5494-502.
- [10] Vose JM. Current approaches to the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Seminars in oncology*. 1998 Aug;25(4):483-91.
- [11] Zinzani PL. Traditional treatment approaches in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2003;44 Suppl 4:S6-14.
- [12] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1993 Apr 8;328(14):1002-6.
- [13] Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
- [14] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4117-26.
- [15] Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The lancet oncology*. 2006 May;7(5):379-91.
- [16] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in

- relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1995 Dec 7;333(23):1540-5.
- [17] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3025-30.
- [18] Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *The New England journal of medicine*. 2004 Mar 25;350(13):1287-95.
- [19] Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(1):CD004024.
- [20] Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2005 Mar 24;352(12):1197-205.
- [21] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *The New England journal of medicine*. 1993 Sep 30;329(14):987-94.
- [22] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1857-61.
- [23] Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, Spier CM, Braziel RM, Banks PM, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood*. 1994 Mar 15;83(6):1460-6.
- [24] Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, Kato H, Nagai H, Tsushita K, et al. Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1997 Aug 21;337(8):529-34.
- [25] Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009 Oct 22;114(17):3533-7.
- [26] Jerkeman M, Aman P, Cavallin-Stahl E, Torlakovic E, Akerman M, Mitelman F, et al. Prognostic implications of BCL6 rearrangement in uniformly treated patients with diffuse large B-cell lymphoma--a Nordic Lymphoma Group study. *International journal of oncology*. 2002 Jan;20(1):161-5.
- [27] Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4279-84.
- [28] Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechser MA, Tibshirani R, Botstein D, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *The New England journal of medicine*. 2004 Apr 29;350(18):1828-37.
- [29] Copie-Bergman C, Gaulard P, Leroy K, Briere J, Baia M, Jais JP, et al. Immunofluorescence *in situ* hybridization index predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a GELA study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5573-9.

- [30] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999 Apr;17(4):1244.
- [31] Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. 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.* 2007 Oct;48(10):1626-32.
- [32] Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3875-6.
- [33] Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2004 Mar;31(3):325-9.
- [34] Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4643-51.
- [35] Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere 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 Mar;93(3):471-2.
- [36] Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, Nadler LM, Stomper PC, Takvorian T, et al. Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1990 Dec;8(12):1966-70.
- [37] Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4652-61.
- [38] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):579-86.
- [39] Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood.* 2007 Nov 15;110(10):3507-16.
- [40] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):571-8.
- [41] Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1781-7.
- [42] Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. 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.* 2009 Apr;50(4):527-33.
- [43] Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005 Aug 15;106(4):1376-81.
- [44] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2000 Jun;85(6):613-8.

- [45] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002 Sep;13(9):1356-63.
- [46] Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 2002 Aug;43(8):1018-27.
- [47] Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005 Sep;16(9):1514-23.
- [48] Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol*. 2009 Mar;20(3):503-7.
- [49] Fruchart C, Reman O, Le Stang N, Musafiri D, Cheze S, Macro M, et al. Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. *Leukemia & lymphoma*. 2006 Dec;47(12):2547-57.
- [50] Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1906-14.
- [51] Han HS, Escalon MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol*. 2009 Feb;20(2):309-18.
- [52] Barrans SL, Carter I, Owen RG, Davies FE, Patmore RD, Haynes AP, et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1136-43.
- [53] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Balzarini J, Verhoef G, et al. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003 May;30(5):682-8.
- [54] van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):827-32.
- [55] Horning SJ, Juweid ME, Schoder H, Wiseman G, McMillan A, Swinnen LJ, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*. Jan 28;115(4):775-7; quiz 918.
- [56] Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Impact of granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF in patients with malignant lymphoma: a systematic review. *British journal of haematology*. 2003 Aug;122(3):413-23.

Nom : SAFAR

Prénom : VIOLAINE

**Titre de thèse :**

**IMPACT PRONOSTIQUE DE LA TEP PRECOCE DANS LES LYMPHOMES DIFFUS A GRANDES CELLULES B TRAITES PAR UNE POLYCHIMIOTHERAPIE AVEC ANTHRACYCLINE ASSOCIEE AU RITUXIMAB**

**RESUME**

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) constitue l'entité la plus fréquente au sein des lymphomes malins non hodgkiniens. Il s'agit d'une pathologie agressive, mais potentiellement curable, et environ la moitié des patients sont susceptibles de connaître une survie prolongée. Son hétérogénéité en termes pronostiques impose dans sa prise en charge de se doter d'outils afin d'adapter les stratégies de traitement.

Plusieurs études s'accordent sur la valeur pronostique du TEP scan lorsqu'il est réalisé de façon précoce dans la prise en charge de cette maladie. Cependant, les données de ces études demandent à être vérifiées, compte tenu de leur hétérogénéité et surtout compte tenu du fait qu'elles ont été réalisées chez des patients n'ayant pas reçu de Rituximab, alors qu'il est indissociable de la prise en charge actuelle du LDGCB.

Dans le cadre d'une étude rétrospective, nous avons étudié l'impact pronostique du TEP scan précoce réalisé après deux cures d'immuno-chimiothérapie, dans une large cohorte de 112 patients atteints d'un LDGCB nouvellement diagnostiqués, traités de façon homogène par une polychimiothérapie comportant une anthracycline associée au Rituximab.

Nos résultats confirmont la valeur pronostique du TEP scan en survie sans progression et en survie globale chez des patients traités par immuno-chimiothérapie et ont permis de valider les méthodes d'interprétation qualitative et quantitative de cet examen. Enfin, la valeur pronostique du TEP scan précoce est retrouvée indépendant de l'Index Pronostique International. Il existe actuellement de nombreuses limites à l'emploi de la technique de TEP scan comme outil pronostique dans le LDGCB, la principale étant liée à la méthode d'interprétation de cet examen. Cependant, nos résultats sont très encourageants et plaident pour l'utilisation de cette technique dans des études thérapeutiques stratifiées sur la base de cet examen.

**MOTS CLEFS**

Lymphome diffus à grandes cellules B, tomographie par émission de positons, pronostic