



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison du statut GC/nonGC et des paramètres métaboliques en
TEP au 18F-FDG pour la prédiction de la réponse intermédiaire et le
pronostic des LDGCB**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2016 à 14h
au Pôle Recherche

Par Dris KHARROUBI LAKOUAS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur HUGLO Damien

Assesseurs :

Madame le Professeur COPIN Marie-Christine

Monsieur le Professeur SEMAH Franck

Monsieur le Professeur MORSCHHAUSER Franck

Madame le Docteur DUPRIEZ Brigitte

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur BREVIERE Yann

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

18F-FDG	18F-fluorodesoxyglucose
aaIPI	Age-adjusted International Prognostic Index
ABC	Activated B-cell-like
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GC/GCB	Germinal-center B-cell-like
GEP	Profil d'expression génétique
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
IPI	International Prognostic Index
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LDH	Lactate déshydrogénase
LNH	Lymphome non-Hodgkinien
MTV	Volume métabolique tumoral
Nccn-IPI	National Comprehensive Cancer Network-IPI
nonGC	Non- Germinal-center B-cell-like
NonRC	Non réponse complète
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PFS	Survie sans progression
PMBL	Lymphome B primitif du médiastin
RC	Réponse complète
Std Dev	Déviatiion standard
SUV	Standardized uptake value
SUVmax	SUV maximale
SUVmean	SUV moyenne
TEP	Tomographie par émission de positons
TLG	Glycolyse lésionnelle totale
VOI	Volume d'intérêt

Table des matières

Résumé.....	13
Introduction.....	14
Matériels et méthodes	31
Résultats.....	37
Discussion.....	56
Conclusion	66
Références bibliographiques	67
Annexes	72

RESUME

Contexte : La caractérisation immunohistochimique (IHC) des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) en types germinal center (GC) et non germinal center (nonGC), a permis d'expliquer en partie l'hétérogénéité de survie. L'objectif de notre étude était de comparer les profils d'expression métabolique en tomographie à émission de positons au 18F-fluorodesoxyglucose (TEP 18F-FDG) dans ces 2 populations, et de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs et pronostics respectivement de la réponse thérapeutique intermédiaire et de la survie dans progression (PFS).

Méthode : Soixante-seize patients atteints de LDGCB typés GC ou nonGC selon l'algorithme de Hans, et ayant bénéficié d'une TEP initiale ont été rétrospectivement inclus de 2013 à 2015. Parmi eux, 50 patients ont bénéficié d'une TEP intermédiaire après 4 cures de chimiothérapie, et 69 patients ont été suivis pour l'analyse de la PFS. Les variables cliniques et les paramètres TEP initiaux suivants ont été comparés entre les groupes GC et nonGC : SUVmax, SUVmean totale (TSUVmean), ganglionnaire (NSUVmean), et extraganglionnaire (ENSUVmean), TMTV, NMTV, ENMTV, TTLG, NTLG et ENTLG. La réponse intermédiaire et la PFS ont été comparées aux variables cliniques, au statut IHC, et aux paramètres TEP initiaux.

Résultats : La SUVmax initiale était plus élevée pour les LDGCB nonGC (médiane 29,4 g/ml [8,5-71,2], versus 19,3 g/ml [5,1-44,1] ; $p=0,015$). Aucune différence significative de la réponse intermédiaire n'a été observée entre les types GC et nonGC, alors que pour les 22% de TEP positive, les TMTV ($p=0,015$), TTLG ($p=0,004$), ENMTV ($p=0,008$), ENSUVmean ($p=0,002$) et ENTLG ($p=0,006$) initiaux étaient significativement plus élevés. Avec un suivi médian de 9 mois, le statut GC/nonGC n'était pas pronostique de la PFS, alors que les paramètres métaboliques suivants l'étaient en analyse multivariée : TMTV, ENMTV et ENSUVmean ($p<0,001$).

Conclusion : Seule la SUVmax initiale s'est révélée significativement différente entre les groupes GC et nonGC. Contrairement au statut IHC, l'atteinte métabolique initiale évaluée en TEP 18F-FDG, notamment extraganglionnaire, s'est montrée prédictive de la réponse intermédiaire et de la PFS.

INTRODUCTION

A. Les lymphomes

Le lymphome est une hémopathie maligne du système immunitaire, développé à partir des lymphocytes. Sa présentation est tumorale, à point de départ ganglionnaire dans environ 90% des cas, mais aussi extraganglionnaire dans 10% des cas.

Le lymphome a une présentation épidémiologique, clinique, et anatomopathologique très variable, révélant les différents sous-types de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de 2008 (1) (Annexe 1). Il se caractérise histologiquement par une prolifération monoclonale de lymphocytes B, T ou NK. Ainsi on distingue trois grandes catégories : la maladie de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens (LNH) de bas grade dits indolents, et les LNH de haut grade dits agressifs.

1. Maladie de Hodgkin

Le lymphome hodgkinien représente 10% des lymphomes, et a comme particularité d'avoir une masse tumorale composée en majorité de cellules inflammatoires, et de moins de 2% de cellules tumorales de Reed-Sternberg. Il affecte essentiellement le sujet jeune et a une présentation surtout sus-diaphragmatique. Sa prolifération tumorale est intermédiaire entre le lymphome de bas et de haut grade, se traduisant par une évolution clinique sur quelques mois. Après traitement, le taux de rémission complète persistante est de 80% tous stades confondus.

2. Les lymphomes non-hodgkiniens indolents

Les LNH indolents ont la particularité d'avoir une évolution lente et souvent asymptomatique, due à une faible activité proliférative de petits lymphocytes B. Cette particularité les rend plus résistant à la chimiothérapie, avec des rechutes constantes. Parmi eux, le lymphome folliculaire est le plus fréquent. Les autres LNH indolents sont représentés notamment par le lymphome de la zone marginale, le lymphome lymphocytaire et le lymphome lymphoplasmocytaire.

3. Les lymphomes non-hodgkiniens agressifs

Les LNH agressifs ont, à l'inverse, une présentation clinique symptomatique et rapidement évolutive en raison d'une importante prolifération de grands lymphocytes B. La réponse à la chimiothérapie est meilleure, avec une rémission complète persistante de 50 à 75% en fonction des critères pronostiques. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le plus fréquent. Les autres LNH agressifs sont représentés par le lymphome de Burkitt, le lymphoblastique, le lymphome du manteau, le lymphome anaplasique, et le lymphome angio-immunoblastique.

B. Genèse des lymphomes non-hodgkiniens B

Cette catégorie de lymphomes est déterminée histologiquement par une prolifération monoclonale de lymphocytes B. Malgré une globale homogénéité histologique apparente, cette catégorie regroupe une importante hétérogénéité en termes de réponse aux traitements et de pronostic. Cette hétérogénéité, d'abord suspectée cliniquement, est maintenant confirmée grâce aux avancées dans leurs caractérisations moléculaires.

Le centre germinatif est le lieu d'une chaîne de réaction débutante par l'activation des cellules B matures par des antigènes, conduisant à des modifications génétiques. Après l'activation des cellules B matures par des antigènes en conjugaison avec des signaux provenant des cellules T, il s'en suit une phase de prolifération puis deux phases de sélection par maturation d'affinité et par commutation isotypique. Pendant cette chaîne de réaction, l'ADN des cellules B va subir des modifications qui vont altérer les récepteurs cellulaires. Les deux principales modifications sont l'hypermutation somatique et les recombinaisons switch. Ces modifications génétiques sont essentielles pour obtenir un système immunitaire viable mais peuvent être également la source de dommages aboutissants à la formation de lymphomes (2).

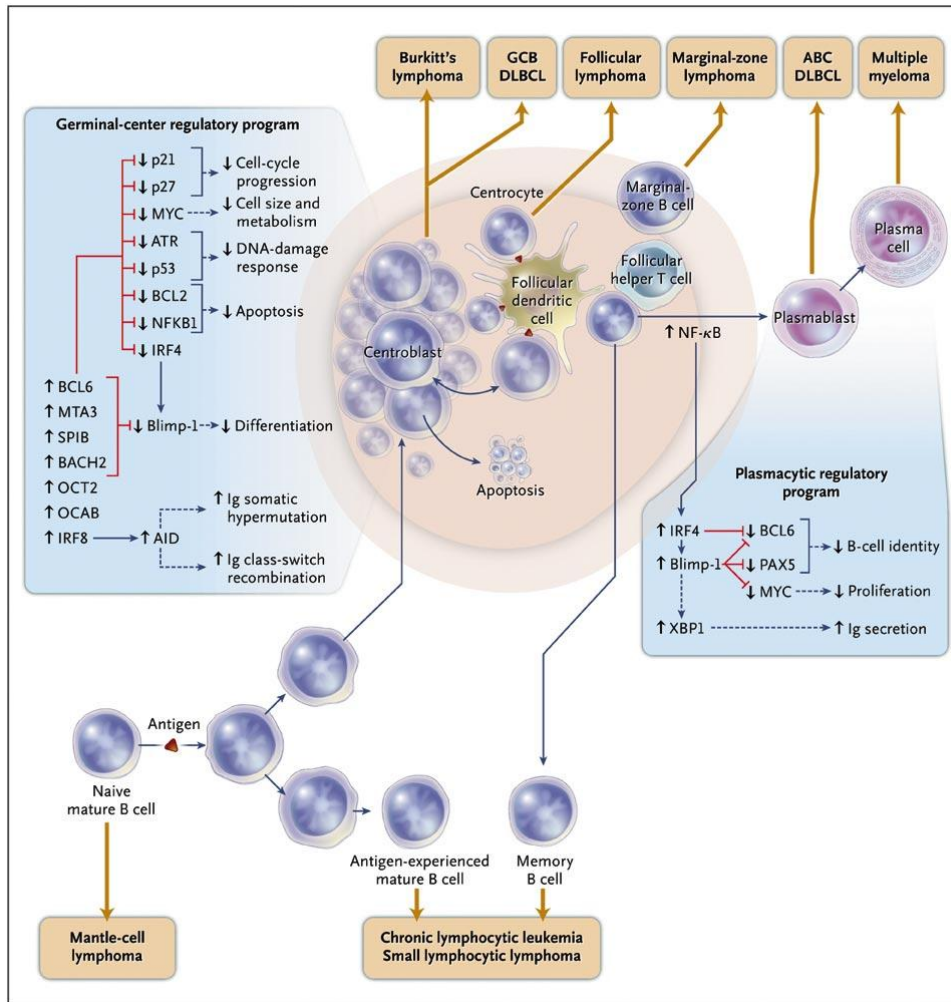


Figure 1 : Origine histologique des hémopathies lymphoïdes B. Lenz et al. 2010 (2).

C. Le lymphome diffus à grandes cellules B

1. Présentation clinique et épidémiologie

Les LNH agressifs, majoritairement représentés par le LDGCB, représentent 3% de l'ensemble des cancers et environ 30 à 40 % des nouveaux lymphomes diagnostiqués.

En France on a recensé 4 096 nouveaux cas de LDGCB en 2012, avec une prédominance masculine de 60%. L'âge médian de survenu de ce lymphome est de 74 ans chez la femme et 69 ans chez l'homme.

Sa présentation clinique est tumorale à croissance rapide, unique ou multiple, le plus souvent ganglionnaire sous la forme d'adénopathies périphériques ou profondes mais une atteinte extra ganglionnaire est fréquente.

La plupart des LDGCB sont primitifs mais ils peuvent aussi être issus d'une transformation d'un lymphome indolent (lymphome folliculaire, de la zone marginale) ou d'une leucémie lymphoïde chronique.

2. Anatomopathologie et signatures moléculaires

Les LDGCB sont généralement composés d'un mélange de cellules de type centroblastique et immunoblastique, qui possèdent les caractéristiques des cellules B : l'immunoglobuline de surface et les marqueurs CD19, CD20 et CD22.

Le plus souvent, dans 80% des cas, le LDGCB est composé de cellules ressemblant à des centroblastes du centre germinatif, alors que dans le type immunoblastique (10% des cas), les immunoblastes sont nettement majoritaires.

D'autres variantes histologiques existent, plus rares, tel que le T-Cell-Rich qui a un environnement riche en cellules réactives T et histiocytes, le type anaplasique et le type plasmablastique.

A cette hétérogénéité histologique s'associe diverses altérations chromosomiques perturbant la chaîne de réaction du centre germinatif.

En 2002, afin de connaître les différentes origines du LDGCB, le Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project a analysé par puce à ADN des prélèvements de 240 patients. Trois sous-groupes distincts par leur profil d'expression génétique (GEP) ont été identifiés : germinal-center B-cell-like (GC), activated B-cell-like (ABC) et un dernier groupe appelé « type 3 » (3). Ces sous-groupes présentent de multiples aberrations chromosomiques associées à des altérations d'expression génétique, dont une trentaine sont distinctes entre les 3 sous-groupes.

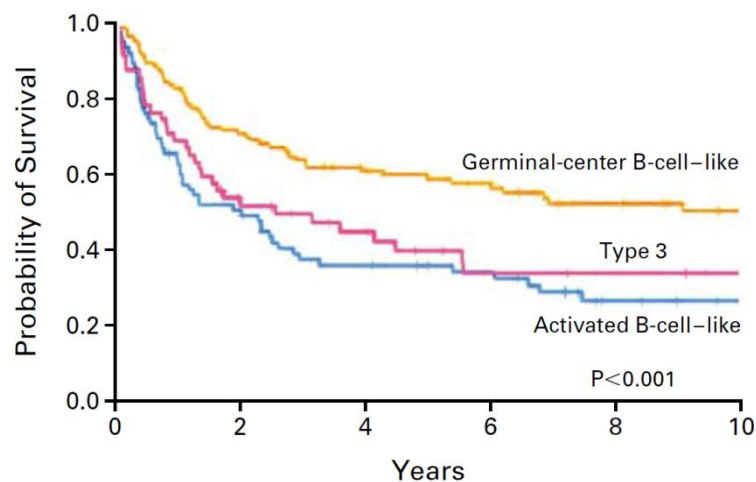


Figure 2 : Différence de survie globale 5ans après chimiothérapie des groupes GC, ABC et type 3. Rosenwald et al. 2002 (3).

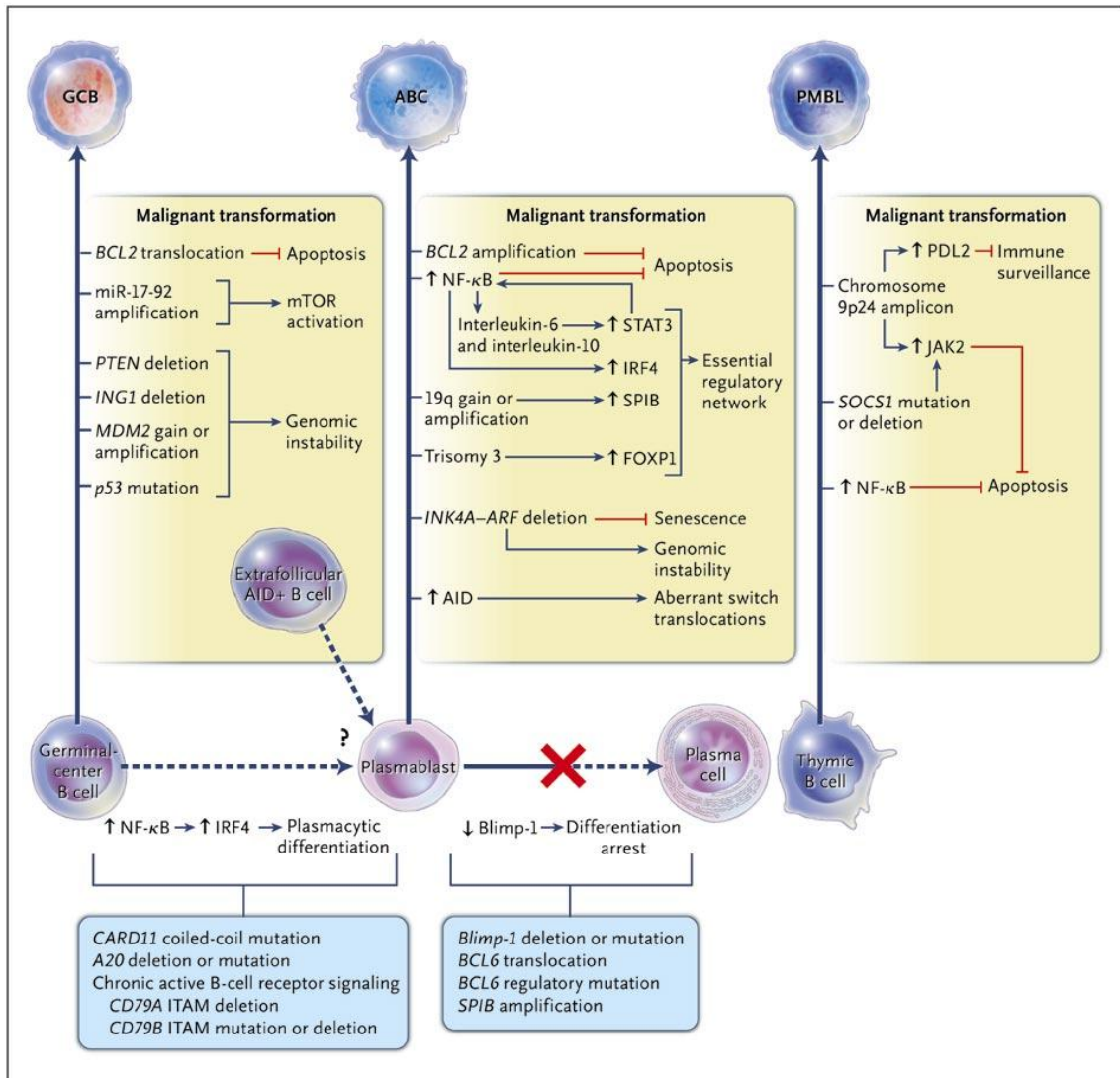


Figure 3 : Les voies oncogéniques des 3 types de LDGCB. Lenz et al. 2010 (2).

Le groupe GC présente une activation de la voie pro-oncogénique PI3K/Akt/mTOR tandis que le groupe ABC est quant à lui caractérisé par une activation constitutive de la voie nucléaire pro-oncogénique NF- κ B. Cette différence se traduit en clinique par une différence de survie à 5 ans après traitement au détriment du groupe ABC (3–5). Enfin, le type 3 est un sous-groupe hétérogène comprenant des entités déjà définies par la classification OMS 2008 (Annexe1), notamment les lymphomes B à grandes cellules du médiastin d’origine thymique (PMBL) et EBV+ du sujet âgé.

Une meilleure connaissance des différents profils moléculaires composant les LDGCB permet, à l'ère des biothérapies, de définir de nouvelles cibles thérapeutiques. C'est ainsi que des thérapies ciblant les voies d'activation pro-oncogéniques sont en cours d'étude (6,7).

Brièvement, des inhibiteurs de la voie PI3K/Akt/mTOR sont en essai, de même que des inhibiteurs de la voie NF-κB se sont montrés prometteurs pour le traitement des patients atteints de LDGCB de type ABC avec une amélioration de la survie dépassant même celle des patients atteints par le type GC (8).

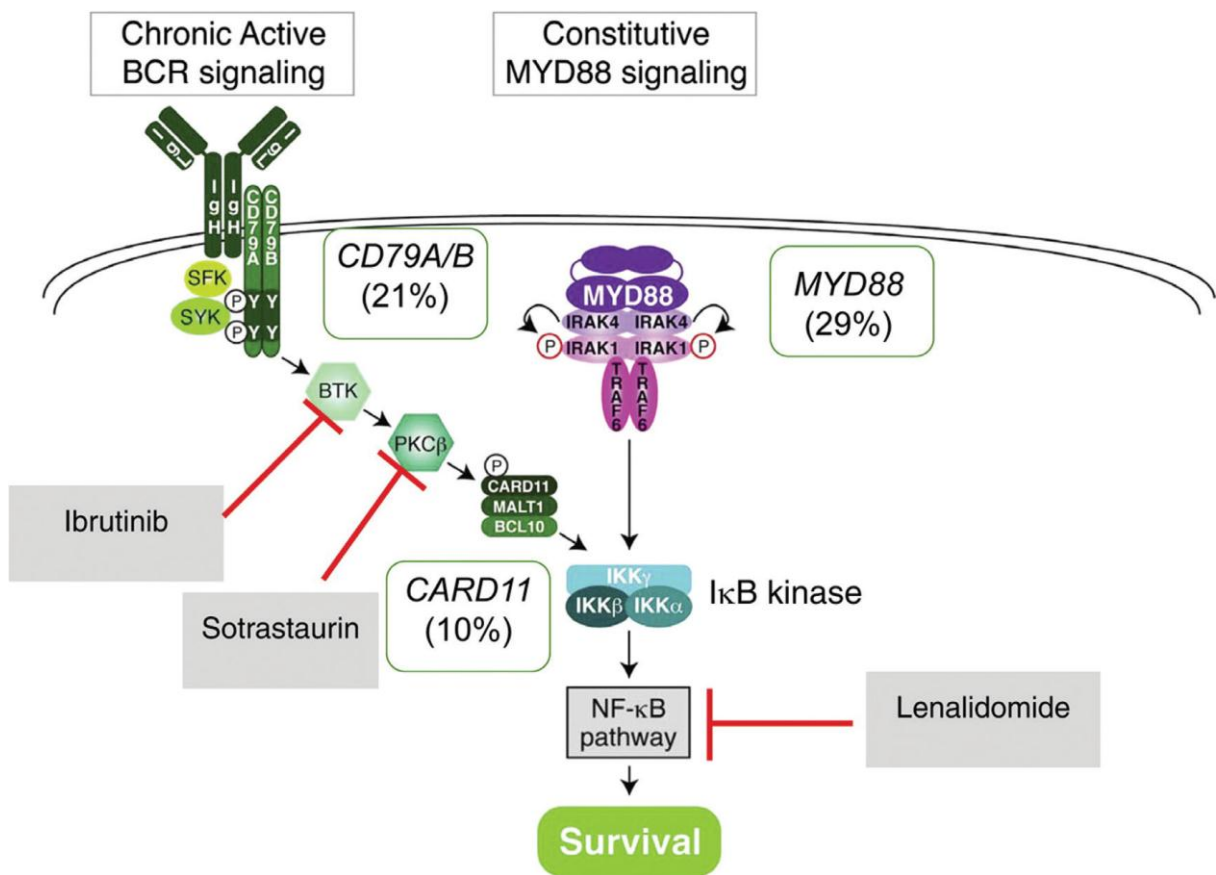


Figure 4 : Schéma représentant les actions inhibitrices de la voie NF-κB dans le LDGCB ABC par certaines biothérapies. L. Staudt, CCR.

Néanmoins, le GEP est difficilement applicable en pratique courante. Des alternatives basées sur l'immunohistochimie (IHC) ont ainsi été développées pour distinguer les types de LDGCB. L'étude des expressions de GCET1, BCL6, LMO2, CD10, et MUM-1 permet de distinguer les types GC et nonGC en utilisant des algorithmes (9) (Annexe 2). Parmi eux, l'algorithme de Choi a la meilleure concordance avec le GEP mais nécessite 5 anticorps dont 2 non utilisés en pratique courante (GCET1, FOXP1). L'algorithme de Hans est à l'inverse plus simple à réaliser, n'utilisant que 3 marqueurs : CD10, BCL6 et MUM-1 (Figure 5), avec une concordance quasi comparable (86% versus 87%) et une valeur prédictive positive de 74% et 84% respectivement pour les types nonGC et GC. Cet algorithme classerait ces 2 types avec la même prédiction de survie que le GEP (10). L'algorithme de Hans est à ce jour l'algorithme le plus utilisé en pratique courante pour la classification IHC GC/nonGC des LDGCB. C'est cet algorithme qui est utilisé dans notre étude.

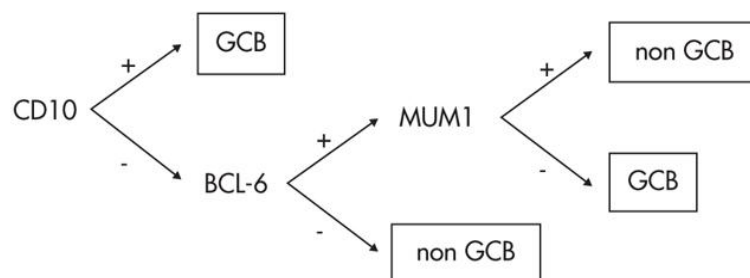


Figure 5 : Algorithme de Hans. Dupuis et al. 2007 (39).

3. Stratification pronostique en clinique

La prise en charge thérapeutique des LDGCB n'est pas seulement définie par l'histologie. Elle est adaptée au pronostic du lymphome, estimée par son extension évaluée par l'imagerie avec la classification d'Ann Arbor(11) (Annexe3) associée éventuellement à une biopsie ostéoméduleaire, par sa masse estimée par une mesure biologique des lactate déshydrogénase (LDH), et par l'état général du patient estimé par l'échelle de performance ECOG (Annexe4).

Pour simplifier et homogénéiser la prise en charge thérapeutique, des scores intégrant ces différentes paramètres ont été établis. Pour les LDGCB, le score le plus connu est l'IPI (International Prognostic Index, Tableau 1) (12). Ce dernier comprend l'âge du patient, la classification d'Ann Arbor, le nombre d'atteinte extraganglionnaire, l'ECOG, et la présence ou non d'une élévation des LDH.

Index pronostiques international (IPI) : Facteurs défavorables

Age	≥ 60 ans
Localisations extraganglionnaires	≥ 2
Stade Ann Arbor	≥ 3
LDH	Augmentés
Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

Tableau 1 : Score IPI.

Un autre score, plus simple à utiliser en pratique clinique, est l'IPI ajusté à l'âge (aalPI, Tableau 2). Il intègre la présentation clinique ECOG, la classification Ann Arbor, et le taux de LDH. C'est précisément ce score pronostique qui sera utilisé dans notre étude.

Index pronostiques international adapté à l'âge (aalPI) : Facteurs défavorables

Stade Ann Arbor	≥ 3
LDH	Augmentés
Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

Tableau 2 : Score aalPI.

Même si de nouveaux scores pronostiques voient régulièrement le jour, comme le National Comprehensive Cancer Network–IPI (nccn-IPI ; Tableau 3) (13), ceux-ci ne font souvent qu'affiner quantitativement les variables de l'IPI. Malgré les avancées récentes en caractérisation moléculaire et métabolique, les scores pronostiques utilisés actuellement ignorent ces informations.

NCCN-IPI	Score
Age	
>40 à ≤ 60 ans	1
>60 à ≤ 75 ans	2
>75	3
LDH normalisés	
>1 à ≤ 3	1
>3	2
Stade Ann Arbor III-IV	1
Localisations extraganglionnaires	1
Indice de performance selon l'ECOG ≥ 2	1

Tableau 3 : Score nccn-IPI. Zhou et al. 2016 (13).

D. Imagerie métabolique

1. Imagerie nucléaire, généralités

L'imagerie nucléaire, dite fonctionnelle, métabolique ou moléculaire, est une imagerie médicale réalisée en Médecine nucléaire. Son principe est d'imager un processus physiologique ou physiopathologique en le révélant par la radioactivité.

Pour cela l'imagerie nucléaire utilise des radiopharmaceutiques. Ces derniers sont des molécules marquées par un atome radioactif. Ils sont conçus pour cibler le processus recherché.

Les appareils d'imagerie nucléaire, la gamma-caméra et la tomographie par émission de positons (TEP), servent à repérer la radioactivité émise par le radiopharmaceutique et à la transcrire en imagerie. En dépit d'une moins bonne résolution spatiale que les appareils d'imagerie radiologique, l'imagerie nucléaire a la particularité de bénéficier d'une bien meilleure sensibilité de détection (14). La sensibilité de détection d'une sonde en TEP est de l'ordre du pmol/L (10^{-11} à 10^{-12}), permettant ainsi d'injecter au patient un radiopharmaceutique à dose infra pharmacologique, de l'ordre du nanogramme. Par comparaison, la sensibilité de détection d'une sonde en imagerie par résonance magnétique (IRM) est de l'ordre du mmol au $\mu\text{mol/L}$ (10^{-3} à 10^{-6}), nécessitant donc l'injection au patient un produit de contraste à une dose de l'ordre du milligramme. C'est donc grâce à l'excellente sensibilité de détection des appareils de médecine nucléaire et aux radiopharmaceutiques que peuvent être imagés des processus métaboliques et des cibles moléculaires, in vivo et corps entier.

2. Le 18F-fluorodesoxyglucose

Le 18F-fluorodesoxyglucose (18F-FDG) est un des radiopharmaceutiques les plus utilisés en médecine nucléaire, et le plus utilisé en oncologie. C'est un glucose qui a perdu un groupement hydroxyle, substitué par un atome radioactif, le fluor18. Même si la première étape de la glycolyse, qui consiste en l'incorporation cellulaire du glucose par les transporteurs GLUTs et sa phosphorylation par une hexokinase, se déroule de

façon similaire pour cet analogue du glucose, le 18F-FDG ne poursuit pas les étapes suivantes de la glycolyse et s'accumule dans le cytoplasme sans rétrocontrôle. Ainsi le 18F-FDG bénéficie de deux mécanismes clés permettant d'accroître sa concentration tumorale : l'impasse métabolique intra cytoplasmique et la surexpression des transporteurs GLUTs par les cellules tumorales (l'effet Warburg). Cette accumulation intra cytoplasmique n'engendre aucun effet pharmacologique, car la dose de FDG injectée est de l'ordre du nanogramme. Le fluor 18 quant à lui, se désintègre avec une période de 110 minutes en oxygène 18, reformant ainsi un groupement hydroxyle, et donc une molécule de glucose.

Depuis la découverte de l'effet Warburg, il a été mis en évidence que la néo angiogenèse tumorale et l'index mitotique, notamment pour les LNH, sont corrélés à l'avidité tumorale pour le 18F-FDG (15,16). Une étude récente a d'ailleurs montré une corrélation significative dans les LDGCB entre l'avidité pour le 18F-FDG mesurée par la Standardized uptake value maximale (SUVmax), et les transporteurs GLUTs ainsi que le score pronostique IPI (17).

3. Place actuelle de la TEP dans la prise en charge du LDGCB

Les recommandations d'utilisation de la TEP dans la prise en charge des lymphomes ont été actualisées en 2014 (18,19). Elle est indiquée dans le bilan initial des lymphomes dits avides de 18F-FDG, dont le LDGCB.

La TEP initiale permet si besoin de repérer le meilleur site à biopsier, compromis entre son accessibilité anatomique et l'intensité de son activité métabolique. Choisir la cible à biopsier par l'imagerie TEP est d'autant plus important que le LDGCB peut résulter d'une transformation d'un lymphome indolent. La SUVmax étant corrélée au degré d'agressivité, la lésion la plus active doit être privilégiée pour la biopsie, en particulier en cas d'hétérogénéité métabolique.

Les performances diagnostiques de la TEP dans le bilan d'extension de la maladie, et notamment sa forte valeur prédictive positive d'une atteinte osseuse, rendent la biopsie ostéoméduillaire seulement indiquée si la TEP ne montre pas d'atteinte osseuse (20,21).

La TEP a maintenant sa place dans l'évaluation de la réponse thérapeutique intermédiaire et réalisée après 4 cures dans la prise en charge du LDGCB. Interprétée

par analyse visuelle en utilisant l'échelle de Deauville (Annexe 5), elle peut être appuyée par une analyse quantitative du Δ SUV entre la TEP intermédiaire et la TEP initiale.

La TEP est un examen indispensable à l'évaluation en fin de traitement. Sa forte valeur prédictive négative permet d'affirmer la réponse métabolique complète pour une TEP classée Deauville 1 à 3. A l'inverse, une TEP avec un ou des foyers hypermétaboliques d'intensité supérieure à l'activité physiologique du parenchyme hépatique, ayant progressé ou étant apparus (Deauville 4-5), n'a pas une valeur prédictive positive suffisante pour affirmer la poursuite évolutive de la maladie, et nécessite une confirmation anatomopathologique.

4. Paramètres quantitatifs en TEP

a) SUVmax

Actuellement, le paramètre quantitatif le plus utilisé en TEP est la SUVmax. Elle correspond à l'activité de ^{18}F -FDG mesurée dans le voxel tumoral le plus actif, pondérée par l'activité injectée et par le poids du patient (Figure 6). Elle s'exprime en g/ml. Bien qu'elle ne représente pas l'activité métabolique de l'ensemble de la tumeur, mais seulement d'un voxel, elle reste le paramètre le plus utilisé grâce à sa simplicité d'utilisation et à sa reproductibilité.

$$SUV (g/ml) = \frac{\text{Concentration tissulaire (MBq/ml)}}{\text{Dose injectée (MBq) / poids (g)}}$$

Figure 6 : Calcul de la SUV.

b) Volume métabolique tumoral

Des paramètres quantitatifs TEP plus représentatif de l'ensemble de la tumeur nécessitent au préalable une segmentation du volume de cette dernière. Les différentes méthodes de segmentation permettant d'obtenir le volume métabolique tumoral (MTV), exprimé en ml, sont brièvement présentées ci-dessous :

La segmentation manuelle n'est pas envisageable, longue et affectée par une grande variabilité inter et intra observateurs (22).

Les approches par contours utilisent les bords des structures à segmenter par le moyen de méthodes dérivatives. Mais cette approche c'est avérée être trop sensible aux hétérogénéités et au bruit.

Les approches par régions sont les plus utilisées, notamment la méthode par seuillage fixe. Elle utilise un seuil d'activité au-dessus duquel tout voxel est assimilé au volume tumoral. Les seuils proposés sont le plus souvent autour des 40% de la SUVmax tumorale ou une SUV de 2,5g/ml (23).

Les méthodes à seuillage adaptatif sont plus élaborées, elles prennent en compte les caractéristiques du foyer d'hyperactivité à segmenter : le rapport signal/bruit, le SUV moyen et le volume. Parmi ces méthodes, l'approche de Black utilise un algorithme itératif de seuillage se rapprochant d'une valeur seuil optimale pour la lésion segmentée (24). Néanmoins ces méthodes par seuillage adaptatif nécessitent des phases de calibrations sur fantômes ayant entravées leur développement clinique.

D'autres méthodes de segmentation sont prometteuses et pour certaines actuellement en transfert industriel, comme l'algorithme Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Segmentation (FLAB), qui prend en compte le bruit statistique et le flou induit par la résolution spatiale. Il a l'avantage de pouvoir segmenter le volume en 3 classes, pouvant ainsi prendre en compte d'une éventuelle hétérogénéité tumorale. Une méthode développée récemment, originale car consensuelle, combinant différents algorithmes de segmentation c'est également montrée intéressante (25).

Malgré des méthodes de segmentation plus abouties, la segmentation du volume métabolique tumoral (MTV) recommandée dans les dernières guidelines 2015 de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) (26) est une segmentation par iso contour automatique 3D avec seuillage fixe à 41% de la SUVmax. Cette segmentation a les avantages d'être simple de réalisation et d'être implémentée sur la plupart des

consoles TEP. De plus, cette méthode de segmentation du MTV a été validée pour les LDGCB et est considérée pour ces derniers comme reproductible et corrélée à la masse tumorale (27).

c) SUVmean

La SUV moyenne (SUVmean) correspond à l'activité moyenne de 18F-FDG mesurée dans l'ensemble des voxels lésionnels segmentés, pondérée par l'activité injectée et par le poids du patient. Tout comme la SUVmax, elle s'exprime en g/ml. Ce paramètre est peu utilisé par rapport au MTV, il perd notamment son intérêt dans les tumeurs solides, d'activité métabolique souvent très hétérogène, mais est intéressant dans la pathologie lymphomateuse, souvent monoclonale et dont l'activité est corrélée à l'agressivité (28).

d) TLG

La glycolyse lésionnelle totale (TLG), exprimée en gramme, combine par un produit l'information apportée par le MTV à celle de la SUVmean (Figure 7).

$$TLG (g) = \text{SUV}_{\text{mean}} (g/ml) * MTV (ml)$$

Figure 7: Calcul de la TLG.

E. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de rechercher une relation entre les paramètres métaboliques de la TEP initiale, et le statut GC ou nonGC des LDGCB selon l'algorithme de Hans.

L'objectif secondaire était de rechercher une relation entre la réponse thérapeutique à 4 cures et la survie sans progression (PFS) d'une part, et le statut IHC et les paramètres métaboliques de la TEP initiale d'autre part.

MATERIELS ET METHODES

A. Sélection des patients

1. Recrutement des patients

Nous avons analysé rétrospectivement tous les patients ayant eu un diagnostic anatomopathologique de LDGCB de janvier 2013 et à décembre 2015 du pôle Biologie-Pathologie-Génétique du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille.

2. Critères d'inclusion

Sur cette base de recrutement nous avons inclus les patients selon les critères suivant :

- Typage GC ou nonGC selon l'algorithme de Hans
- TEP initiale réalisée et en notre possession
- LDGCB non issus d'une transformation

3. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette sélection les patients présentant :

- Un lymphome B primitif du médiastin
- Un lymphome B lié à l'EBV

4. Recueil des données

L'âge, le sexe, le stade Ann Arbor, le score aalPI et le type de chimiothérapie ont été recueillis pour l'ensemble des patients éligibles.

B. TEP 18F-FDG initiale

1. Réalisation

Soixante-dix des 76 TEP ont été réalisées au sein du service de Médecine nucléaire et d'imagerie fonctionnelle de l'Hôpital Huriez au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille, en respectant les recommandations de l'Association européenne de Médecine nucléaire (EANM), sur une Morpho TEP Discovery RX HD 16 (General Electric). Les patients étaient à jeun au moins 4 heures avant l'injection intraveineuse de 18F-FDG et leur glycémie capillaire devait être inférieure à 2g/l. L'activité injectée de 18F-FDG était de 3,7 MBq/kg avec un temps d'acquisition par pas de 2 minutes. Les reconstructions étaient faites par un algorithme itératif 3D OSEM avec 2 itérations et 21 sous-ensembles.

Six TEP ont été réalisées au sein d'établissements de médecine nucléaire privés, respectant les recommandations pratiques de l'EANM, et récupérées sous format numérique Digital Imaging and Communications in Medicine.

2. Recueil des paramètres métaboliques

Les lésions étaient segmentées par iso contour 3D à seuillage fixe à 41% de la SUVmax, sur console Advance WorkStation 4.6 (General Electric). Les lésions d'un volume métabolique < 1ml n'ont pas été analysées car considérées comme négligeables par rapport au volume métabolique lésionnel total. Les lésions confluentes non individualisables ont été incluses dans le même volume d'intérêt (VOI). L'atteinte splénique, considérée comme extraganglionnaire, a été retenue si elle se présentait sous la forme d'un hypermétabolisme focal, ou sous forme d'un hypermétabolisme diffus supérieur à 150% du bruit de fond hépatique. Les atteintes osseuses ont été retenues que si elles se présentaient sous la forme d'un hypermétabolisme ostéomédullaire focal individualisable.

Pour chaque patient, nous avons ensuite recueilli sur la TEP initiale les 10 paramètres métaboliques suivants :

- SUVmax
- MTV ganglionnaire (NMTV)
- MTV extraganglionnaire (ENMTV)
- MTV total (TMTV)
- SUVmean ganglionnaire (NSUVmean)
- SUVmean extraganglionnaire (ENSUVmean)
- SUVmean totale (TSUVmean)
- TLG ganglionnaire (NTLG)
- TLG extraganglionnaire (ENTLG)
- TLG totale (TTLG)

C. TEP 18F-FDG Intermédiaire

1. Réalisation

Les 50 TEP intermédiaires ont toutes été réalisées au sein du service de Médecine nucléaire et d'imagerie fonctionnelle de l'Hôpital Huriez au CHU de Lille, dans les mêmes conditions de réalisation que la TEP initiale.

2. Evaluation de la réponse

Le score de Deauville (Annexe 5) a été utilisé pour classer les patients en réponse métabolique complète (RC : score 1-3) ou non (nonRC : score 4 et 5). Le Δ SUVmax entre les TEP initiales et intermédiaires a également été analysé.

D. Survie sans progression

Seuls les patients suivis au sein du service d'hématologie du CHU de Lille ont été retenus pour l'étude de la survie sans progression (PFS).

La PFS a été calculée de la date de la TEP initiale à la progression de la maladie, rechute, décès quel que soit la cause, ou perte de vue.

E. Analyses des données

1. Objectif principal

Recherche d'une relation statistique entre les types GC/nonGC et :

- Les variables cliniques : âge, sexe, stade Ann Arbor, aalPI.
- Les paramètres métaboliques sur la TEP initiale : SUVmax, NMTV, NSUVmean, NTLG, ENMTV, ENSUVmean, ENTLG, TMTV, TSUVmean, TTLG.

2. Objectifs secondaires

Recherche d'une relation statistique entre la réponse métabolique intermédiaire après 4 cures et les paramètres suivants :

- Les variables cliniques : âge, sexe, stade Ann Arbor, aalPI.
- Les paramètres métaboliques sur la TEP initiale : SUVmax, NMTV, NSUVmean, NTLG, ENMTV, ENSUVmean, ENTLG, TMTV, TSUVmean, TTLG.
- Le statut GC/nonGC.

Recherche d'une relation statistique entre la PFS et les paramètres suivants :

- Les variables cliniques : âge, sexe, stade Ann Arbor, aalPI.
- Les paramètres métaboliques sur la TEP initiale : SUVmax, NMTV, NSUVmean, ENMTV, ENSUVmean, TMTV, TSUVmean.
- Le statut GC/nonGC.

3. Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test Shapiro-Wilk.

Les comparaisons des deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs nominaux, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens. Pour étudier le lien entre deux paramètres numériques, un test de corrélation de Spearman a été réalisé.

La PFS a été calculée de la date de la TEP initiale à la progression de la maladie, rechute, décès quel que soit la cause, ou perte de vue. Les valeurs de cut-off optimales ont été établies en maximisant les Hazard ratio (HR) tout en gardant des groupes équilibrés (29), confirmées par Receiver Operating Curve. Les courbes de survie ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier puis comparées en utilisant le test de log-rank.

RESULTATS

A. Sélection des patients

Entre 2011 et 2015, nous avons recensé 773 diagnostics de LDGCB. Parmi ces patients 105 étaient sans notion de transformation préalable et ont bénéficié d'un typage par IHC selon l'algorithme de Hans et d'une TEP initiale.

Après exclusion des lymphomes B primitifs du médiastin (12 patients) et des lymphomes B liés à l'EBV (7 patients), 86 patients étaient donc éligibles. Dix patients ont été exclus a posteriori après analyse des images TEP pour difficultés techniques (Figure 8).

Au total, 76 patients ont été étudiés. Parmi eux 69 patients ont été suivis au CHU de Lille et 50 patients ont bénéficié d'une TEP intermédiaire d'évaluation de la réponse thérapeutique après 4 cures.

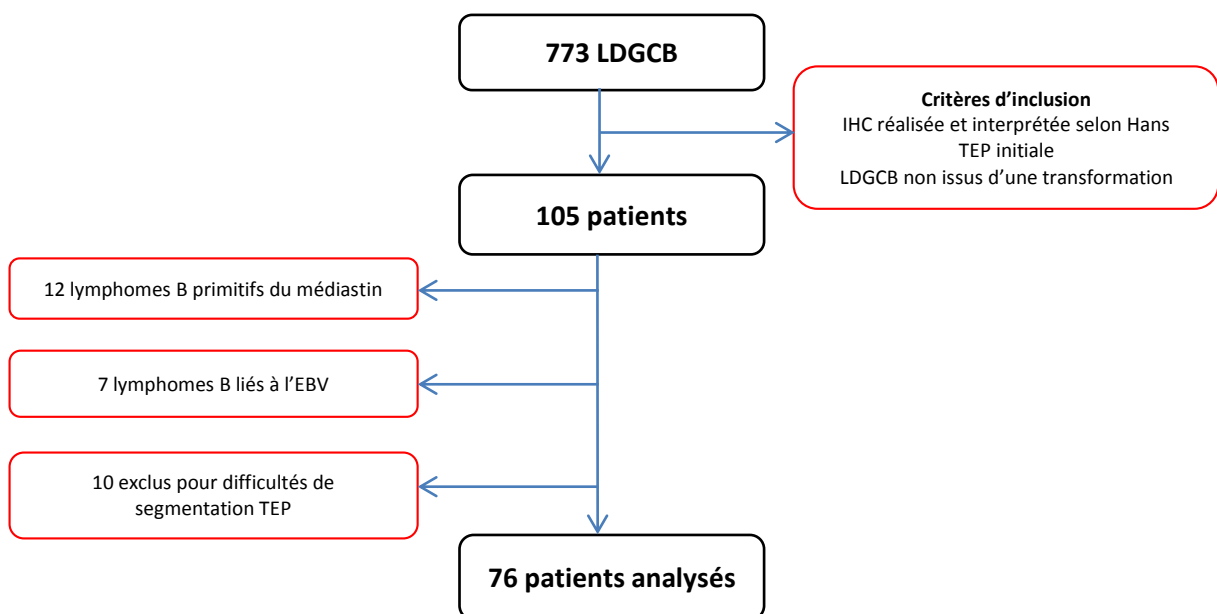


Figure 8 : Flow chart.

B. Population initiale

1. Présentation clinique

Soixante-seize patients avec un âge médian de 61 ans (12-90 ans) dont 39 hommes (51,3%) et 37 femmes (48,7%), ont été retenus. Le stade Ann Arbor, le aalPI de la population sont détaillés ci-dessous (Tableau 4).

Tableau 4 : Descriptif de la population : stade Ann Arbor et aalPI.

Stade Ann Arbor	73 patients*
I	10 (14%)
II	15 (21%)
III	4 (5%)
IV	44 (60 %)
aalPI	73 patients*
0	10 (14%)
1	23 (31%)
2	21 (29%)
3	19 (26%)

* 3 patients avaient des données manquantes pour le stade Ann Arbor et pour le aalPI.

2. Statut immunohistochimique

Trente-trois patients (43,4%) présentent un LDGCB de type nonGC, et 43 patients (56,6%) de type GC.

3. Présentation métabolique

Les caractéristiques métaboliques des LDGCB de la population à la TEP initiale sont détaillées ci-dessous (Tableau 5) :

Tableau 5 : Descriptif de la population initiale : paramètres TEP.

Paramètres métaboliques TEP	Médiane	Minimum	Maximum
SUVmax (g/ml)	23,3	5,1	71,2
NMTV (ml)	13,4	0	878
ENMTV (ml)	26,5	0	2635
TMTV (ml)	91	2,1	2635
NSUVmean (g/ml)	7,9	0	35,8
ENSUVmean (g/ml)	7,8	0	32,8
TSUVmean (g/ml)	12,7	2,6	34
NTLG (g)	128	0	13318
ENTLG (g)	271	0	30223
TTLG (g)	1021	17	30223

C. Population avec TEP intermédiaire

1. Présentation clinique

Cinquante patients avec âge médian de 60 ans (26-85 ans), dont 23 hommes (46%) et 27 femmes (54%), ont bénéficié d'une évaluation métabolique de la réponse thérapeutique après 4 cures. Le stade Ann Arbor, le aalPI de cette population sont détaillés ci-dessous (Tableau 6).

Tableau 6 : Descriptif de la population ayant bénéficiée d'une évaluation intermédiaire par TEP : stade Ann Arbor et aalPI.

Stade Ann Arbor	50 patients
I	7 (14%)
II	13 (26%)
III	2 (4%)
IV	28 (56%)
aalPI	50 patients
0	9 (18%)
1	16 (32%)
2	13 (26%)
3	12 (24%)

Les 50 patients ont bénéficié d'une première ligne thérapeutique, déterminée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'hématologie au CHU de Lille (Annexe 6). La classification GC/nonGC n'était pas prise en considération quant au choix du traitement. Ainsi, il n'a pas été observé de différence notable de protocole thérapeutique entre les GC et nonGC (Annexe 7).

2. Statut immunohistochimique

Vingt-deux patients (44%) présentaient un LDGCB de type nonGC et 28 patients (56%) de type GC.

3. Présentation métabolique

Sur la TEP initiale, l'atteinte lymphomateuse était ganglionnaire et extraganglionnaire pour 27 patients, uniquement ganglionnaire pour 14 patients, et extraganglionnaire exclusive pour 9 patients (Figure 9).

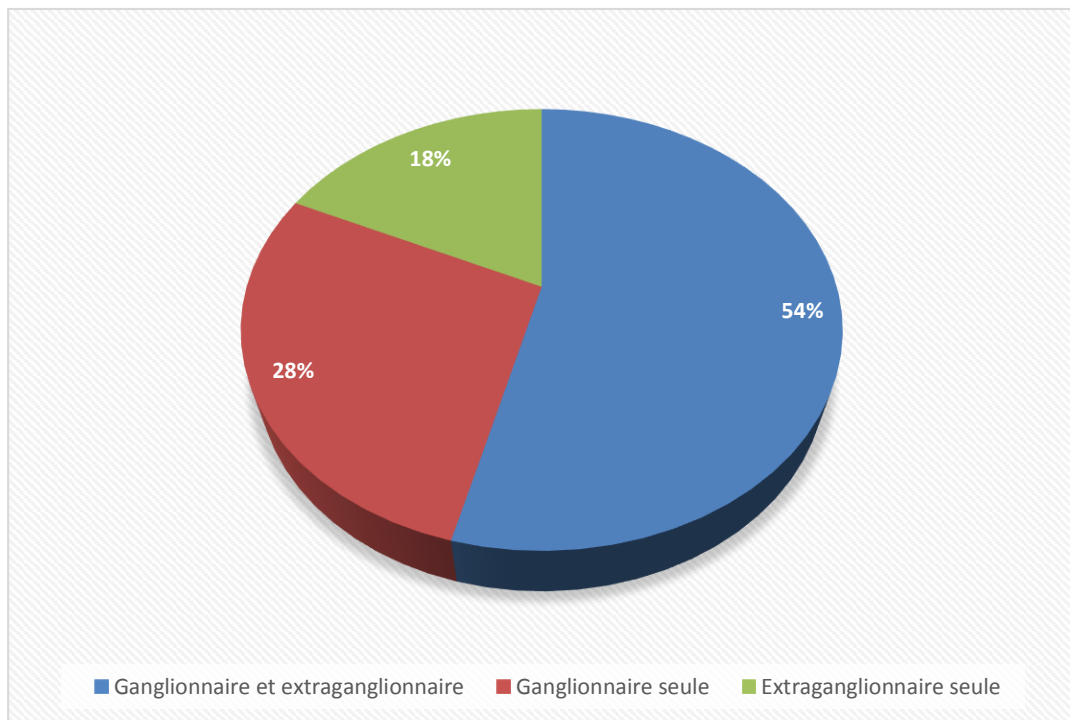


Figure 9 : Distribution ganglionnaire/extraganglionnaire initiale du LDGCB chez les 50 patients évalués à la TEP intermédiaire.

Trente-neuf des 50 patients (78%) étaient en RC après 4 cures. Le Δ SUVmax moyen était de 80%, de -50% à 100% avec une déviation standard de 33%.

D. Population suivie

1. Présentation clinique

Soixante-neuf patients avec un âge médian de 60 ans (12-90 ans), dont 35 hommes (51%) et 34 femmes (49%), ont été suivis au CHU de Lille permettant une étude de la PFS. Le suivi médian était de 9 mois (1-36mois). La PFS à deux ans était estimée à 69%. Le stade Ann Arbor, le aalPI de cette population sont détaillés ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7 : Descriptif de la population suivie : stade Ann Arbor et aalPI.

Stade Ann Arbor	67 patients*
I	8 (12%)
II	14 (21%)
III	3 (4%)
IV	42 (63%)
aalPI	67 patients*
0	9 (13%)
1	21 (31%)
2	20 (30%)
3	17 (26%)

* 2 patients avaient des données manquantes pour le stade Ann Arbor et pour le aalPI.

Les 69 patients ont bénéficié d'une première ligne thérapeutique, déterminée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'hématologie au CHU de Lille (Annexe 8), sans prise en compte du statut GC/nonGC. Ainsi, il n'a pas été observé de différence notable de protocole thérapeutique entre les GC et nonGC (Annexe 9).

2. Statut immunohistochimique

Trente-et-un patients (45%) présentaient un LDGCB de type nonGC et 38 patients (55%) de type GC.

3. Présentation métabolique

La population suivie avait sur la TEP initiale une atteinte lymphomateuse ganglionnaire et extraganglionnaire pour 37 d'entre eux, uniquement ganglionnaire pour 16 patients, et exclusivement extraganglionnaire pour 16 patients (Figure 10).

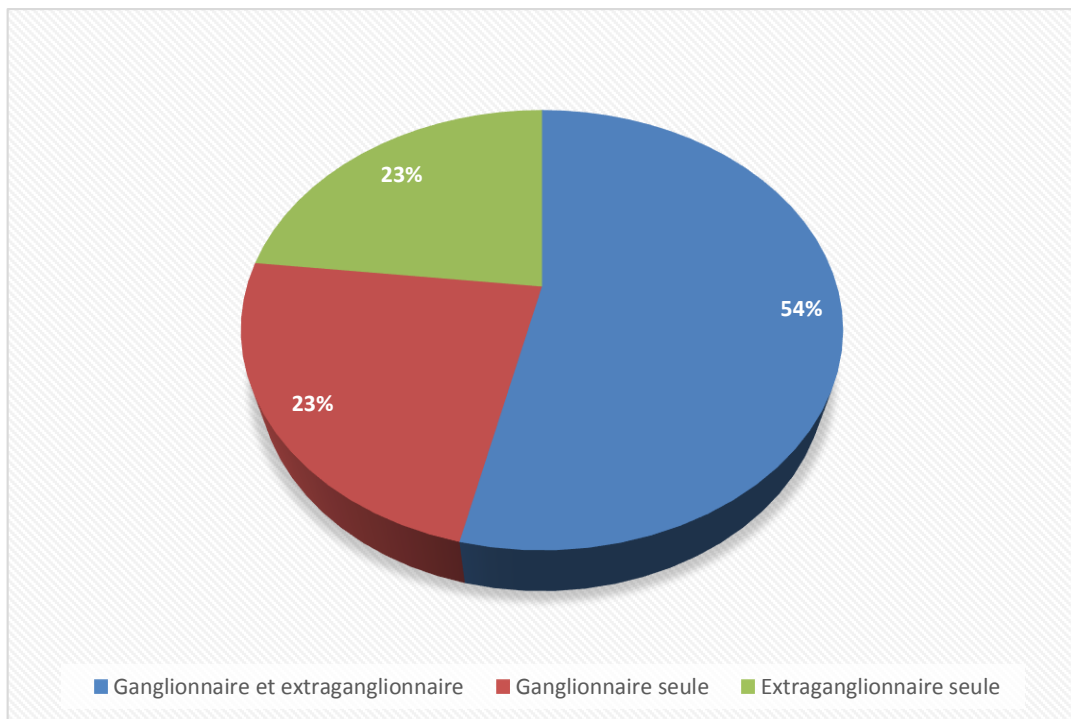


Figure 10 : Distribution ganglionnaire/extraganglionnaire initiale chez la population suivie.

E. Objectif : Caractérisation GC/nonGC

1. Caractéristiques cliniques

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les LDGCB GC et nonGC parmi les paramètres cliniques, notamment le stade Ann Arbor et le aalPI (Tableau 8).

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques cliniques chez les patients GC et nonGC.

Paramètres cliniques	GC	nonGC	p
Age	59,4 (18,4)	61,2 (13,9)	ns
Sexe H/F	21/22	18/15	ns
Stade Ann Arbor I-II/III-IV	17/24	8/24	ns
aalPI 0-1/2-3	20/21	13/19	ns

L'âge moyen est exprimé en années (déviation standard). Le sexe, stade Ann Arbor et aalPI sont exprimés en nombre de patient.

2. Paramètres métaboliques

La SUVmax était significativement plus élevée pour le type nonGC que pour le type GC ($p=0,015$; Figure 11). Parmi les autres paramètres métaboliques (Tableau 9), seule la TSUVmean se rapprochait de la significativité ($p=0,051$), plus élevée pour le type nonGC.

Figure 11 : Différence de SUVmax entre les LDGCB GC et nonGC.

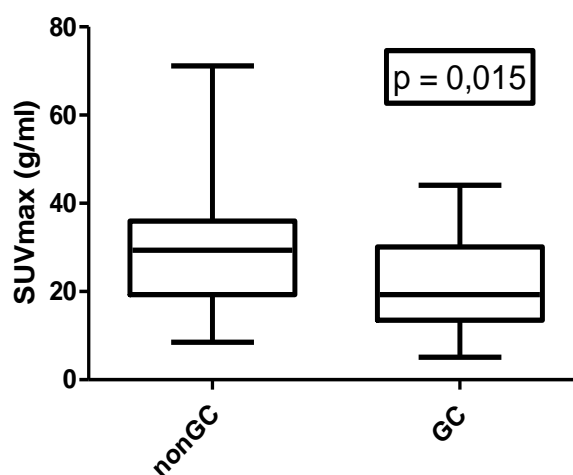


Tableau 9 : Comparaison des paramètres de la TEP initiale chez les patients GC et nonGC.

Paramètres métaboliques	GC	nonGC	p
SUVmax (g/ml)	21,6 (10,2)	28,1 (12,4)	p=0,015
NMTV (ml)	100 (177)	75 (133)	ns
ENMTV (ml)	152 (445)	144 (296)	ns
TMTV (ml)	252 (470)	219 (316)	ns
NSUVmean (g/ml)	8,1 (6,9)	10,5 (9,3)	ns
ENSUVmean (g/ml)	8 (7,1)	10,6 (8,4)	ns
TSUVmean (g/ml)	11,6 (6,4)	14,5 (6,3)	p=0,051
NTLG (g)	1350 (3033)	1086 (1802)	ns
ENTLG (g)	1561(4717)	1730 (3412)	ns
TTLG (g)	2911 (5326)	2816 (3685)	ns

Les valeurs des paramètres métaboliques sont exprimées en moyenne (déviation standard).

F. Objectif : La réponse thérapeutique intermédiaire

1. Caractéristiques cliniques

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les patients RC et en nonRC selon Deauville (Tableau 10), ou le Δ SUVmax (Annexe 10, Tableau 14), pour les paramètres cliniques notamment le stade Ann Arbor et le aalPI.

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques cliniques chez les patients RC et nonRC selon Deauville.

Paramètres cliniques	Non Réponse complète	Réponse complète	p
Age	60,3 (14,4)	58,9 (15,5)	ns
Sexe H/F	5/6	18/21	ns
Stade Ann Arbor I-II/III-IV	2/9	18/21	ns
aalPI 0-1/2-3	3/8	22/17	ns

L'âge moyen exprimé en années (déviation standard). Le sexe, stade Ann Arbor et aalPI sont exprimés en nombre de patient.

2. Statut immunohistochimique

La répartition GC/nonGC ne s'est pas révélée significativement différente entre les patients en RC et nonRC selon Deauville (Tableau 11), ni sur le Δ SUVmax (Annexe 10, Tableau 15).

Tableau 11 : Comparaison de la réponse intermédiaire selon Deauville et du statut GC/nonGC.

Paramètre IHC selon Hans	Non réponse complète	Réponse complète	p
GC/nonGC	7/4	21/18	ns

Le statut GC/nonGC est exprimé en nombre de patient GC et nonGC.

3. Paramètres métaboliques

Sur la TEP initiale, les paramètres quantitatifs suivants étaient significativement plus élevés chez les patients en nonRC après 4 cures : ENMTV ($p=0,008$), ENSUVmean ($p=0,022$), ENTLG ($p=0,006$), TMTV ($p=0,015$) et TTLG ($p=0,004$).

Les paramètres SUVmax et TSUVmean étaient proches de la significativité (respectivement $p=0,057$ et $p=0,062$), et aucun des paramètres métaboliques ganglionnaires (NMTV, NSUVmean, NTLG) ne s'est révélé significatif ou proche de la significativité (Tableau 12 ; Figure 12).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les paramètres de la TEP initiale et le Δ SUVmax (Annexe 10, Tableau 16). Seul le TMTV se rapprochait de la significativité ($p=0,054$).

Tableau 12 : Comparaison des paramètres de la TEP initiale chez les patients en nonRC et RC selon Deauville.

Paramètres métaboliques	Non Réponse complète	Réponse complète	p
SUVmax (g/ml)	28,9 (10,1)	22,2 (10)	$p=0,057$
NMTV (ml)	126 (220)	60 (94)	ns
ENMTV (ml)	353 (766)	120 (316)	$p=0,008$
TMTV (ml)	479 (744)	180 (339)	$p=0,015$
NSUVmean (g/ml)	9,8 (8,3)	9,4 (7)	ns
ENSUVmean (g/ml)	13,3 (8)	7,1 (7,1)	$p=0,022$
TSUVmean (g/ml)	15,6 (6,1)	11,8 (5,8)	$p=0,062$
NTLG (g)	2076 (4295)	690 (1085)	ns
ENTLG (g)	4527 (8743)	955 (2313)	$p=0,006$
TTLG (g)	6603 (8745)	1645 (2471)	$p=0,004$

Les valeurs des paramètres métaboliques sont exprimées en moyenne (déviation standard).

Figure 12 : Comparaison des paramètres de la TEP initiale chez les patients en RC et nonRC selon Deauville.

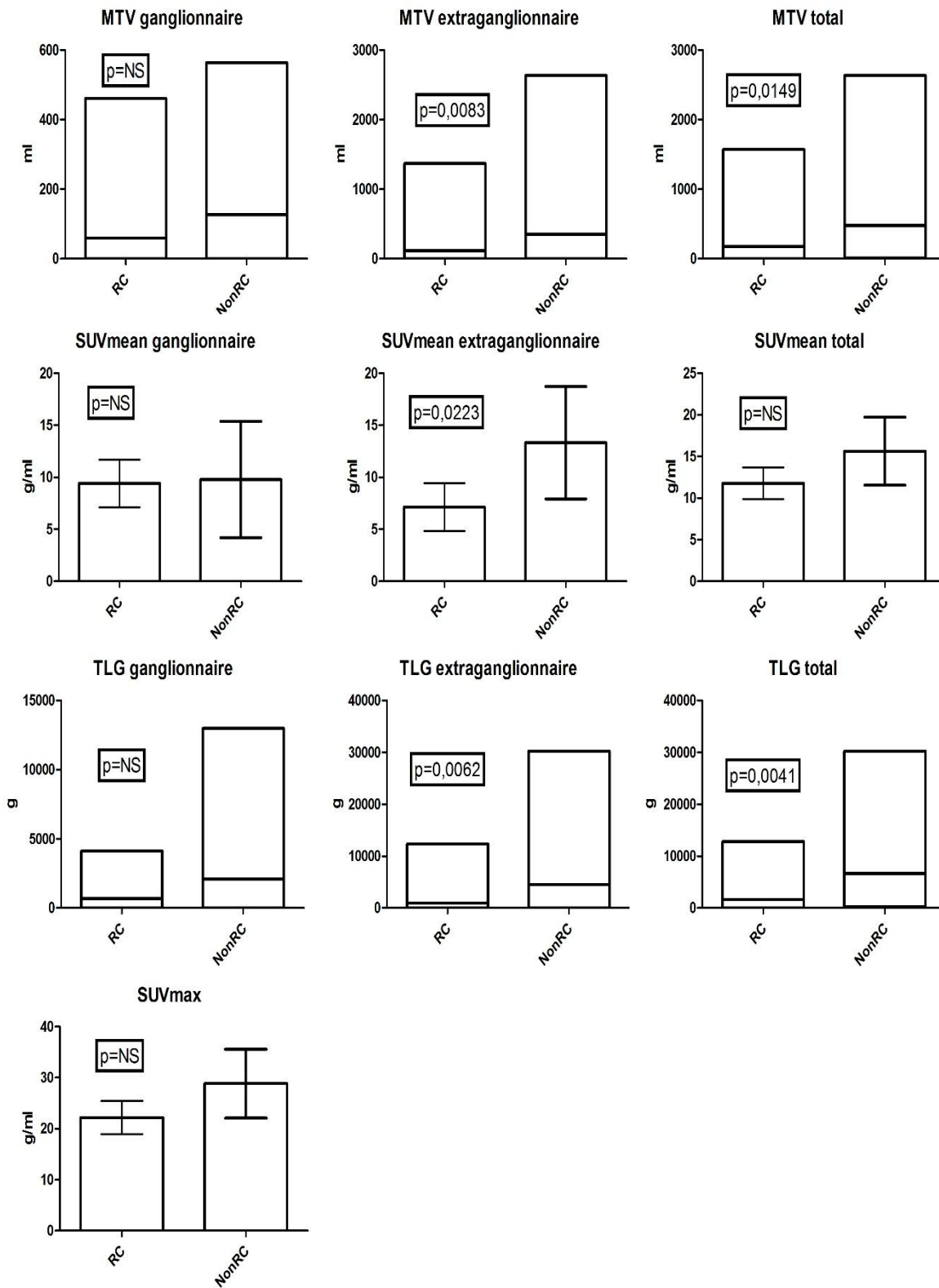


Figure 13 : Influence des volumes métaboliques sur la réponse thérapeutique intermédiaire.

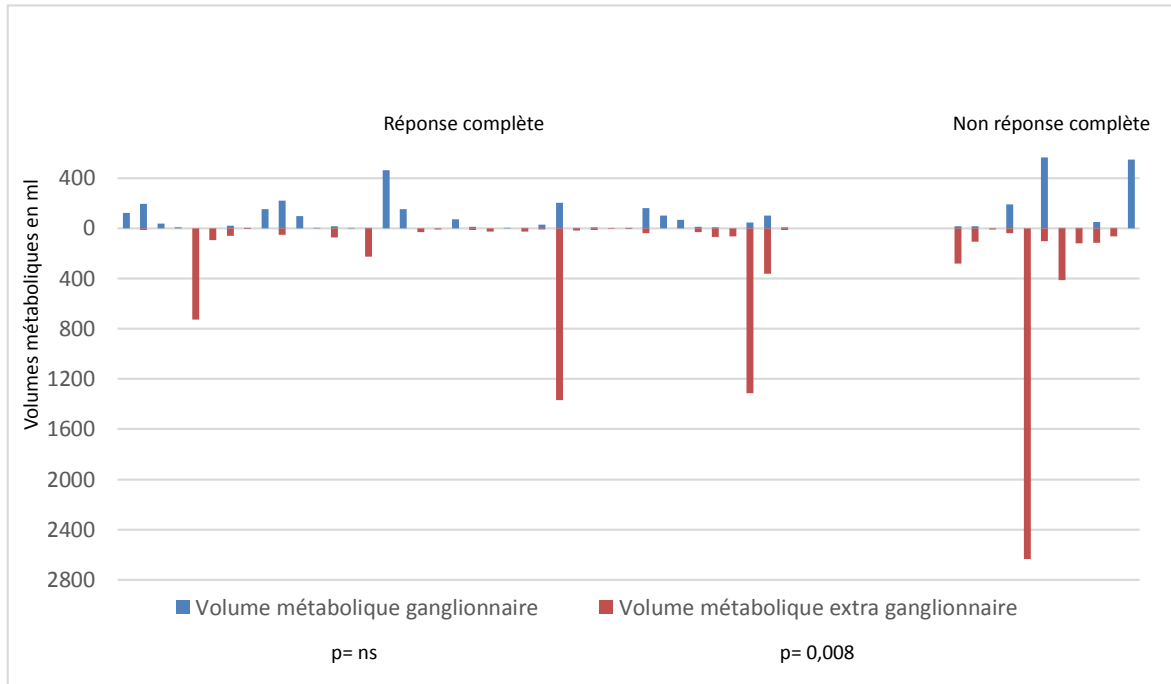
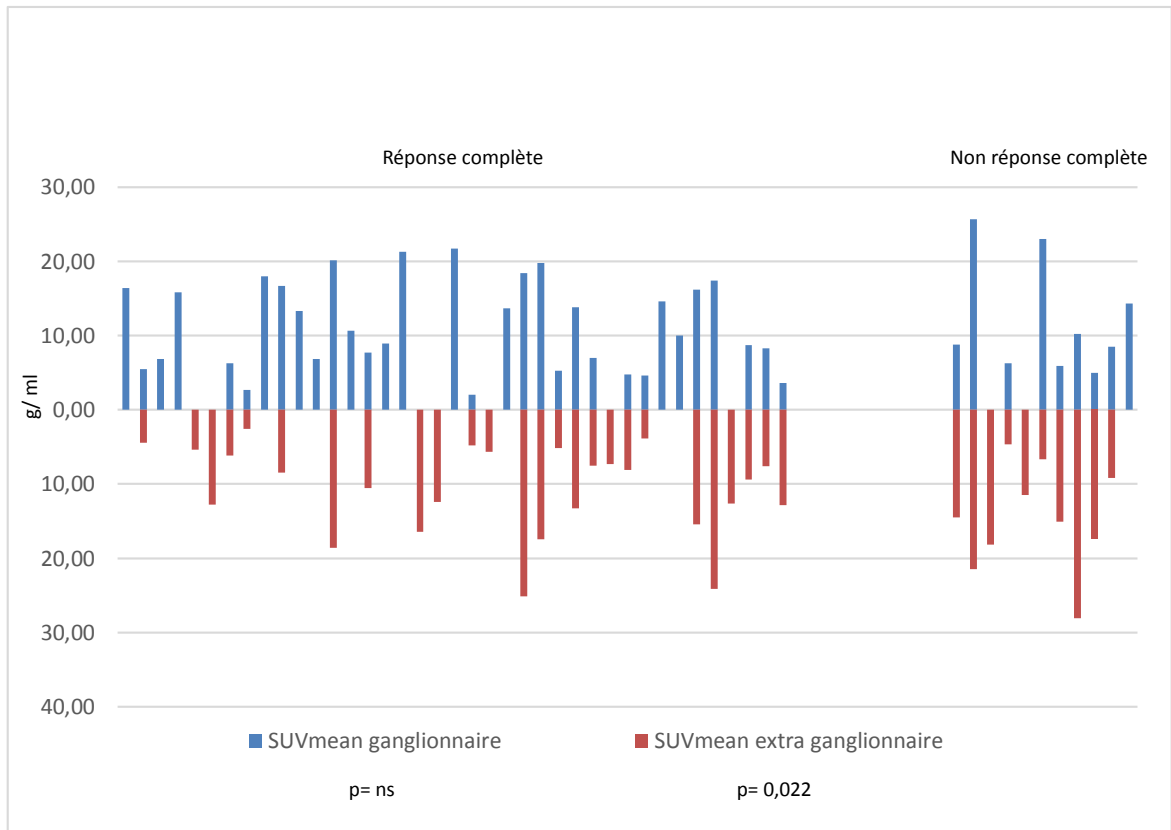


Figure 14 : Influence des activités métaboliques moyennes sur la réponse thérapeutique intermédiaire.



G.Objectif : La PFS

1. Caractéristiques cliniques

La PFS à 2 ans était significativement plus élevée pour les stades Ann Arbor I/II versus III/IV (respectivement 91% versus 54%, $p=0,006$; Figure 15) et pour les aalPI 0-1 versus 2-3 (respectivement 83% versus 52%, $p=0,015$; Figure 16).

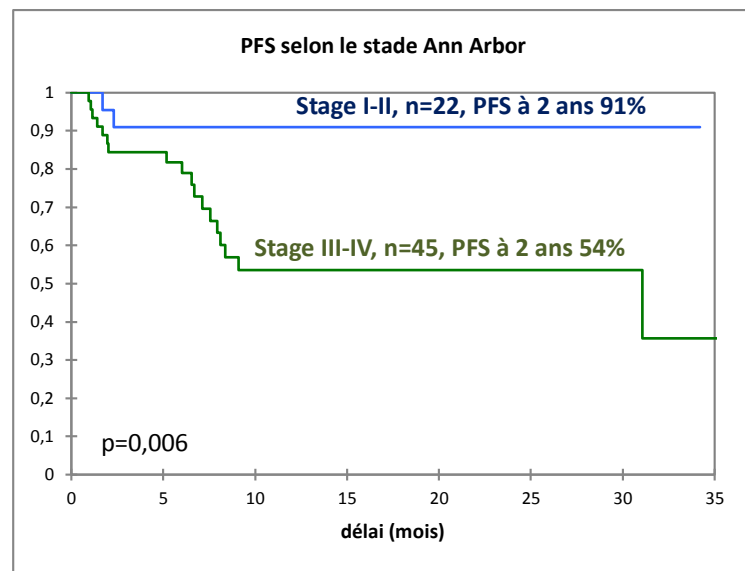


Figure 15 : PFS selon le stade Ann Arbor. *2 données manquantes.

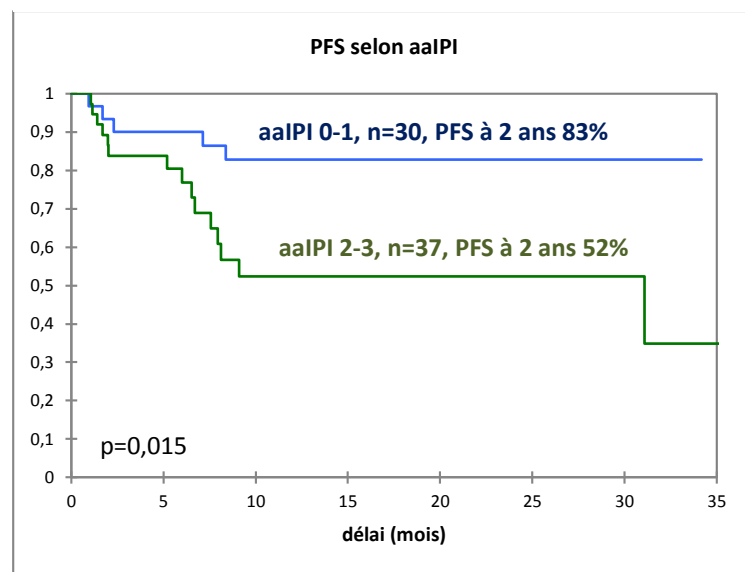


Figure 16 : PFS selon aalPI. *2 données manquantes.

2. Statut immunohistochimique

Il n'y avait pas de différence significative de PFS entre les types GC et nonGC (PFS à 2 ans 70% versus 67% respectivement, $p=0,758$; Figure 17).

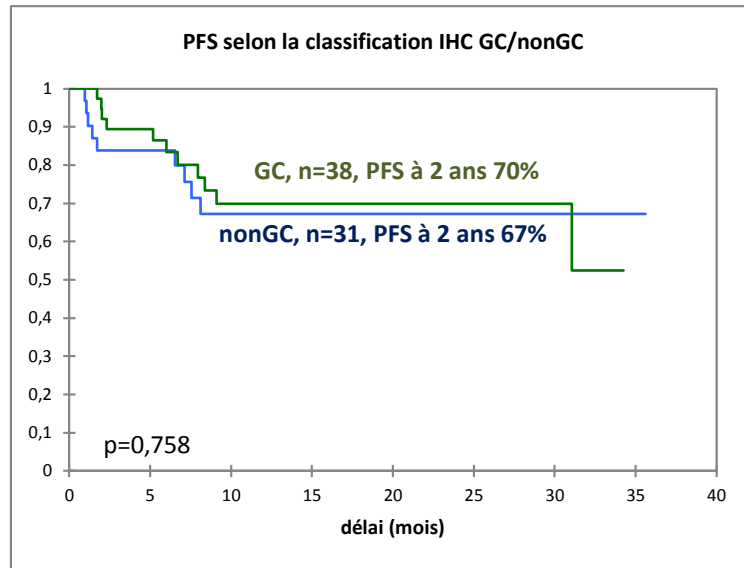


Figure 17 : PFS selon les types GC/nonGC défini par IHC.

3. Paramètres métaboliques

En analyse univariée, les paramètres métaboliques suivants étaient pronostiques de la PFS, aussi bien en variables continues qu'en variables dichotomisées : le TMTV (respectivement $p<0,001$ et $p<0,001$ avec un cut-off optimal de 105 ml), le ENMTV (respectivement $p=0,0011$ et $p<0,001$ avec un cut-off optimal de 70 ml), et la ENSUVmean (respectivement $p<0,001$ et $p=0,003$ avec un cut-off optimal de 13 g/ml).

En analyse multivariée, les impact pronostiques du TMTV, ENMTV et ENSUVmean restaient significatifs (Tableau 13). Aucun des paramètres métaboliques ganglionnaires (NMTV, NSUVmean) ne s'est révélé significatif ou proche de la significativité, de même que la TSUVmean et la SUVmax.

Tableau 13: Impact pronostique des variables dichotomisées en analyse uni- et multivariée.

Variables	Analyse univariée PFS	
	p	HR (IC 95%)
Age (<60 vs ≥60years)	0,709	1,18 (0,49-2,86)
Sexe	0,912	0,95 (0,39-2,30)
Stade Ann Arbor (I-II vs III-IV)	0,015	6,15 (1,42-26,61)
aalPI (0-1 vs 2-3)	0,022	3,30 (1,19-9,15)
GC/nonGC	0,759	0,87 (0,6-2,11)
TMTV (≤105 vs >105 ml)	0,002	4,91 (1,78-13,57)
ENMTV (≤70 vs >70 ml)	< 0,001	7,19 (2,74-18,89)
ENSUVmean (≤13 vs >13 g/ml)	0,005	3,62 (1,46-8,98)
	Analyses multivariées PFS	
	p	HR (IC 95%)
Stade Ann Arbor (I-II vs III-IV)	ns	-
aalPI (0-1 vs 2-3)	ns	-
TMTV (≤105 vs >105 ml) *	< 0,001	6,67 (2,31-19,21)
ENMTV (≤70 vs >70 ml) **	< 0,001	6,37 (2,39-16,94)
ENSUVmean (≤13 vs >13 g/ml)	< 0,001	5,29 (2,02-13,89)

* analyse multivariée sans ENMTV ; ** analyse multivariée sans TMTV ; HR=hazard ratio ; IC 95%=intervalle de confiance à 95%.

Pour un cut-off optimal du TMTV de 105 ml, le HR était 4,91 (95% IC 1,78-13,57, p=0,002) avec une PFS à 2 ans de 85% pour le groupe TMTV≤105 ml et de 48% pour le groupe TMTV>105 ml (p<0,001; Figure 18). Pour un cut-off optimal de la ENSUVmean de 13 g/ml, le HR était de 3,62 (95% IC 1,46-8,98, p=0,005) avec une PFS à 2 ans de 78% pour le groupe ENSUVmean≤13 g/ml et de 46% pour le groupe ENSUVmean>13 g/ml (p=0,003; Figure 19). Pour un cut-off optimal du ENMTV de 70 ml, le HR était de 7,19 (95% IC 2,74-18,89, p<0,001) avec une PFS à 2 ans de 85% pour le groupe ENMTV≤70 ml et de 35% pour le groupe ENMTV>70 ml (p<0,001; Figure 20).

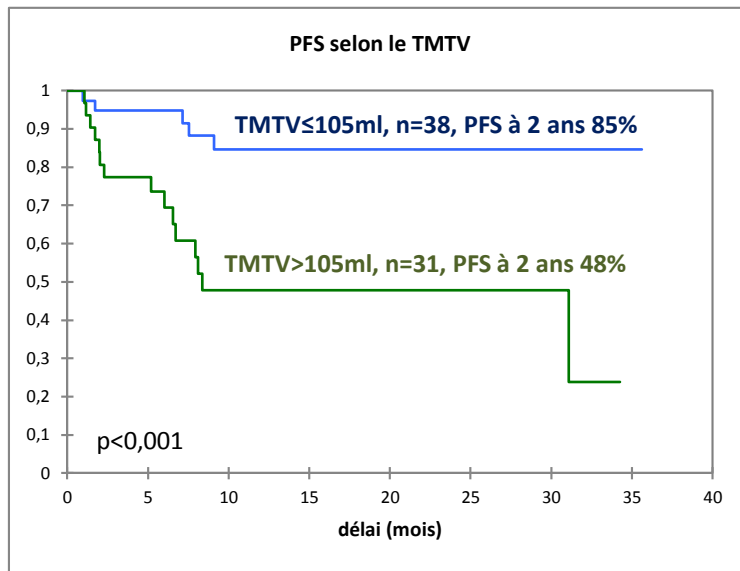


Figure 18 : PFS selon le TMTV.

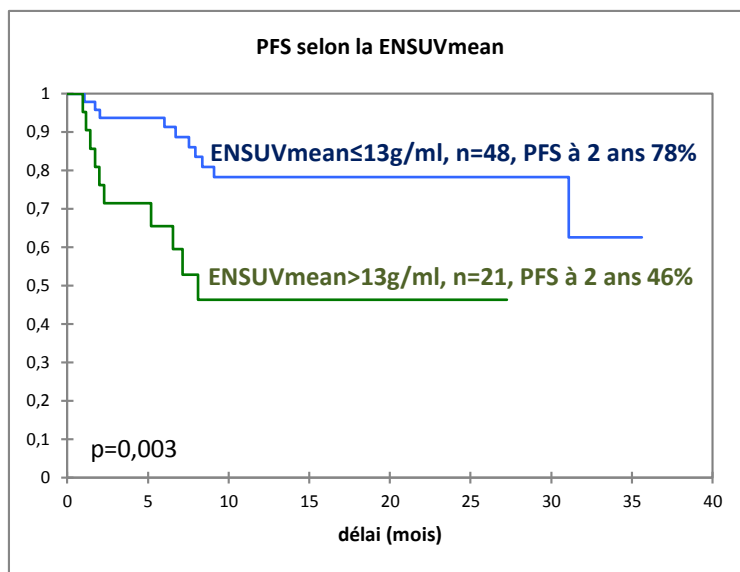


Figure 19 : PFS selon la ENSUVmean.

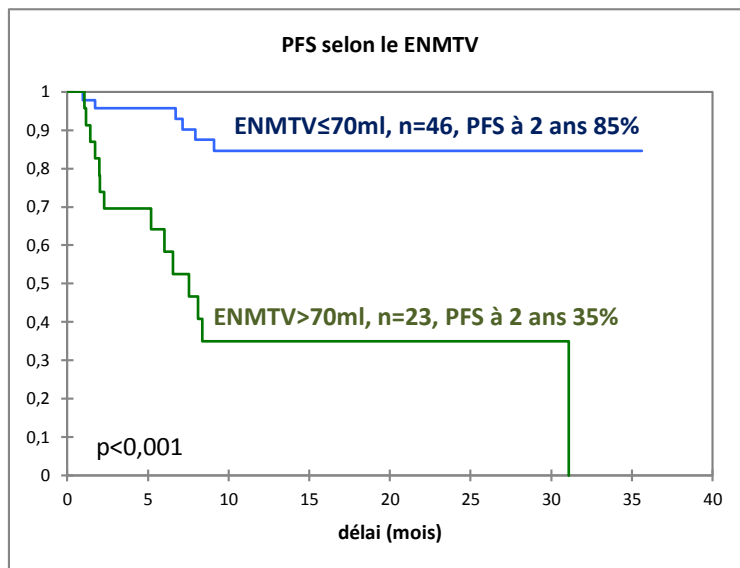


Figure 20 : PFS selon le ENMTV.

4. Scores pronostiques clinico-métaboliques

Nous avons défini 4 groupes à risque présentant des PFS différentes en combinant le aaIPI [0-1 vs 2-3] et le TMTV avec un cut-off de 105 ml ($p = 0,003$; Figure 21). Dans le but de simplifier la stratification pronostique, nous avons défini 3 groupes à risque (faible, intermédiaire, haut) présentant des PFS significativement différentes en associant le stade Ann Arbor [stade localisé I-II versus stade étendu III-IV] et la ENSUV_{mean} avec un cut-off de 13 g/ml ($p=0,002$; Figure 22). Ainsi, le groupe de faible risque [stade localisé avec ENSUV_{mean} \leq />13g/ml) avait une PFS à 2ans de 91%. Le groupe à risque intermédiaire (stade étendu avec ENSUV_{mean} \leq 13 g/ml) et le groupe à haut risque (stade étendu avec ENSUV_{mean} >13 g/ml) avaient une PFS à 2 ans de 62% and 38% respectivement, avec des HR significatifs à 4,63 (95% IC 1,01-21,21, $p=0,048$) et 10,73 (95% IC 2,24-51,35, $p=0,003$).

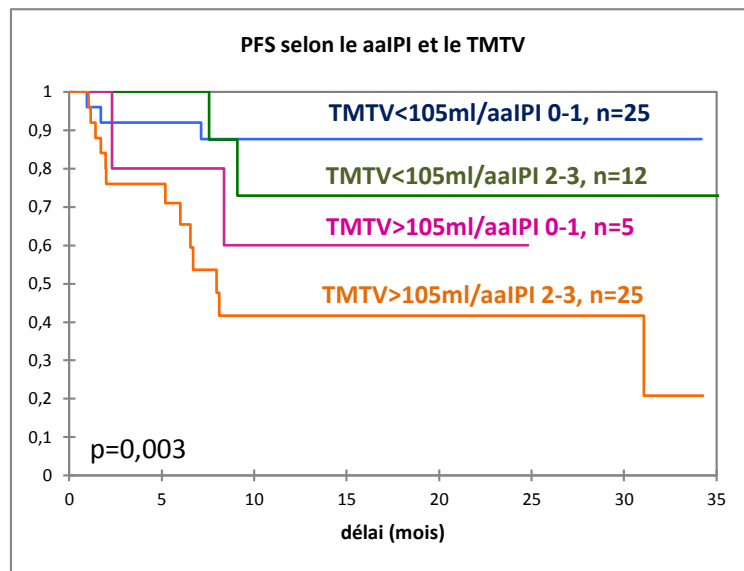


Figure 21 : PFS selon le aaIPI et le TMTV.

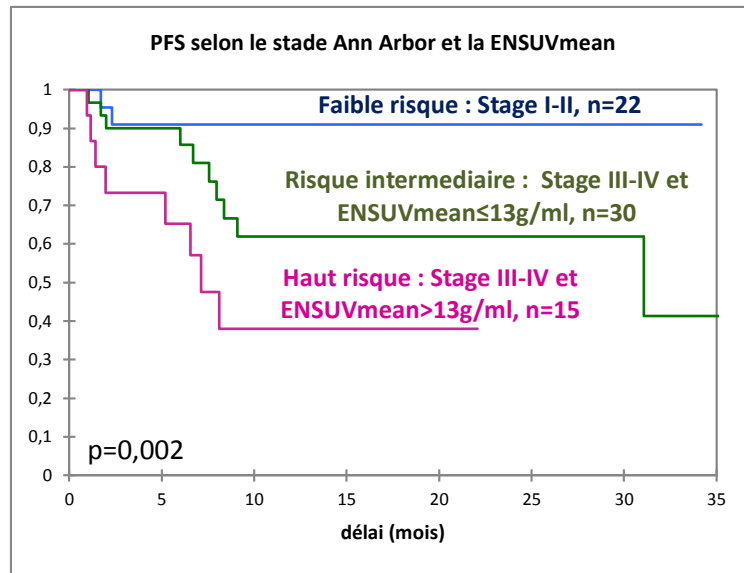


Figure 22 : PFS selon le stade Ann Arbor et la ENSUVmean.

DISCUSSION

A. Sélection des patients

1. *Sélection immunohistochimique*

La classification GC/nonGC par IHC selon l'algorithme de Hans est la technique la plus répandue en pratique courante. Dans le but d'obtenir un groupe nonGC le plus homogène possible en isolant autant que faire se peut les LDGCB ABC, nous avons pris le parti d'exclure les LDGCB primitifs du médiastin et les LDGCB liés à l'EBV+ qui sont des entités bien distinctes avec leur propre pronostic.

2. *Sélection métabolique*

De même, l'enjeu de l'étude étant de caractériser le métabolisme des LDGCB en TEP, nous avons pris le parti de ne pas inclure les lymphomes issus d'une transformation, qu'elle soit connue ou suspectée, pour éviter d'inclure d'éventuels contingents indolents. Bien que la recherche d'une transformation ait été faite par relecture de l'ensemble du dossier médical, nous avons néanmoins décidé de ne pas inclure un patient qui présentait une atteinte lymphomateuse de métabolisme hétérogène faisant suspecter un lymphome de bas grade sous-jacent (Figure 23).

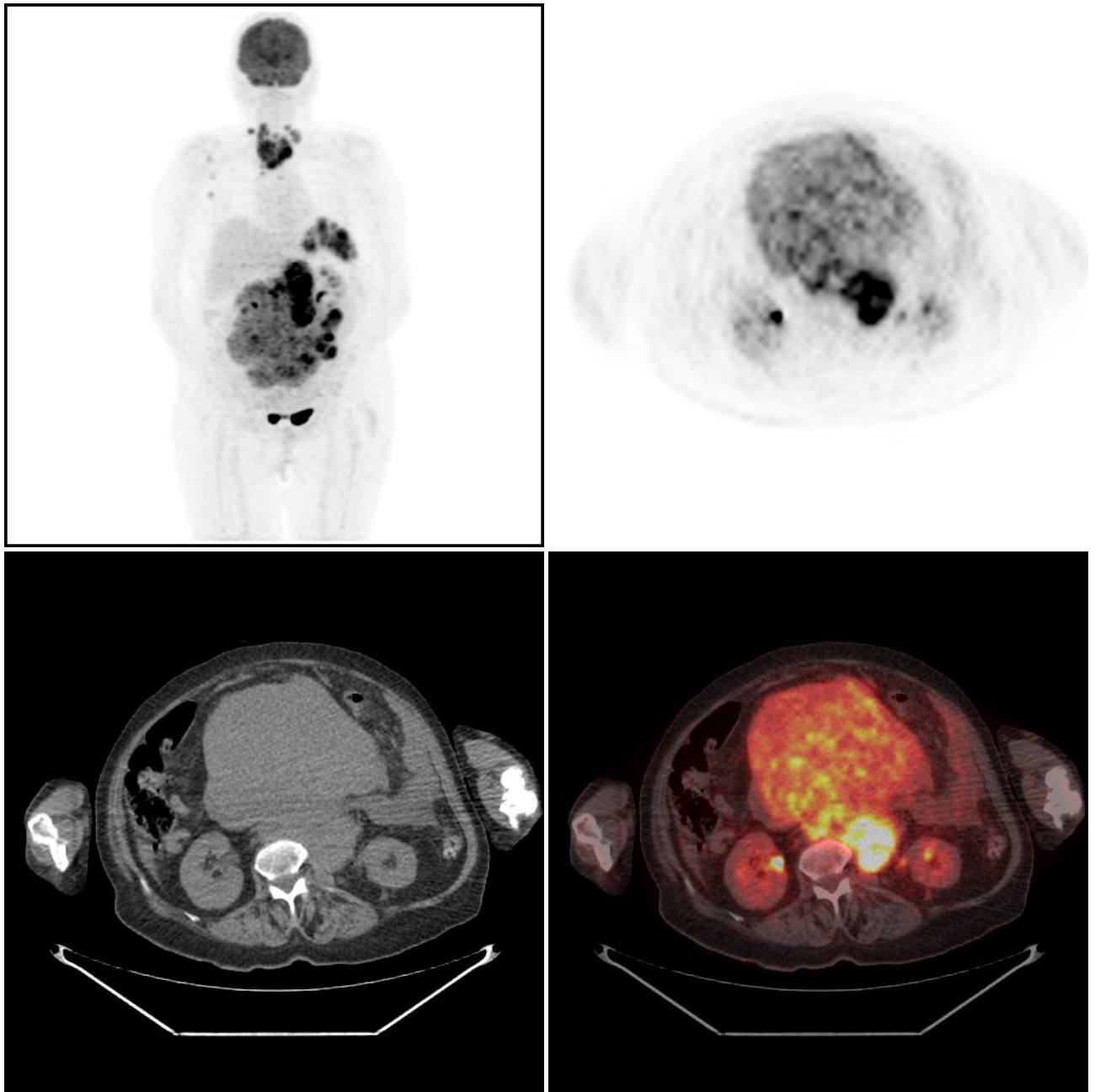


Figure 23 : TEP du patient non inclus en raison d'une atteinte métabolique hétérogène traduisant un probable LDGCB issu d'une transformation. Le patient présente une volumineuse masse mésentérique d'intensité métabolique nettement inférieure aux autres atteintes lymphomateuse, notamment rétropéritonéales et cervico-médiastinales.

3. Limites de la sélection

Nous avons, pour raisons techniques, exclu 10 patients. Pour la majorité d'entre eux, l'impossibilité à segmenter la lésion était la cause de leur exclusion.

Les difficultés rencontrées sont détaillées ci-dessous :

- Limites de la segmentation lésionnelle :
 - Trois patients avec infiltration osseuse diffuse (Figure 24).
 - Un patient avec coulée lombo-aortique artéfactée par l'activité d'élimination urinaire du radiopharmaceutique.
 - Un patient avec une atteinte ganglionnaire cervicale artéfactée par une activation de la graisse brune (Figure 25).
 - Un patient avec une atteinte digestive artéfactée par une hyperactivité digestive diffuse secondaire à la prise d'antidiabétiques oraux (Figure 24).
- Un patient avait une atteinte ganglionnaire mésentérique associée à une atteinte péritonéale non distinguable.
- Deux patients ont eu une exérèse chirurgicale de la quasi-totalité de leur lymphome avant la TEP.
- Erreur d'importation/stockage des images pour un patient.

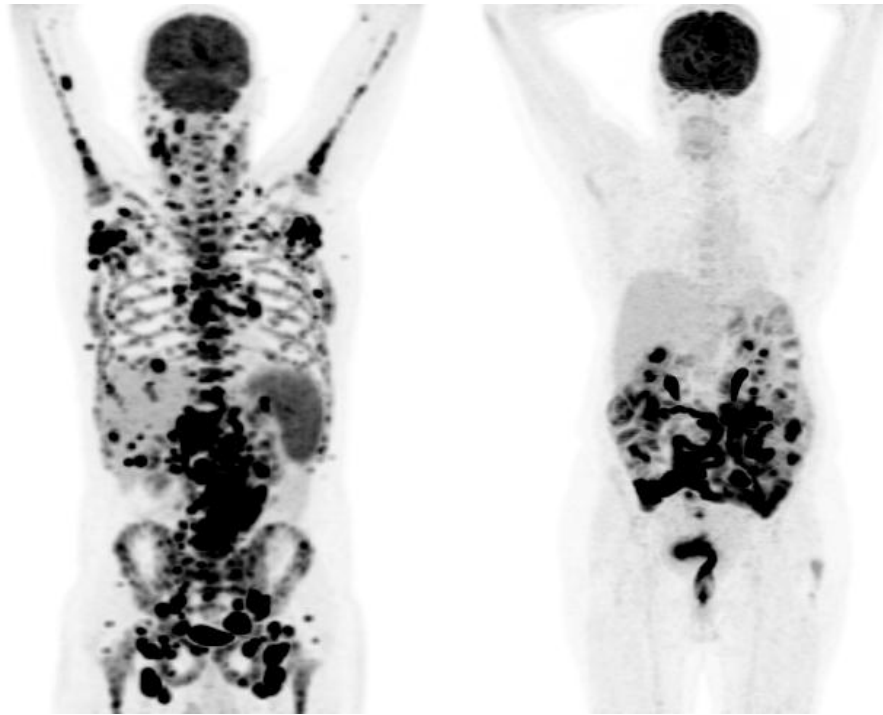


Figure 24 : Limites de la segmentation. A gauche une atteinte osseuse diffuse. A droite, un LDGCB digestif associé à un hypermétabolisme digestif secondaire à la prise d'antidiabétiques oraux.

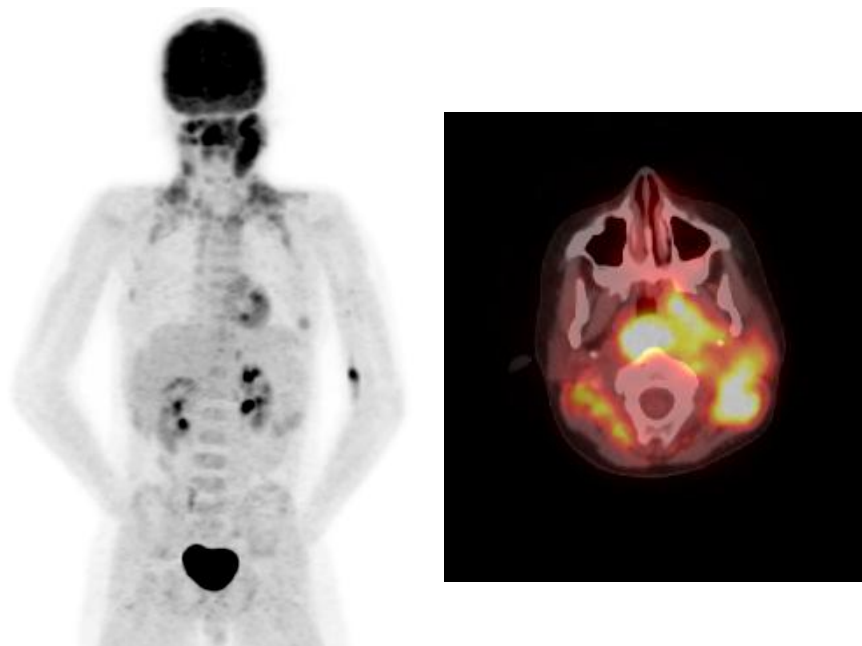


Figure 25 : Limites de la segmentation. LDGCB cervical associé un hypermétabolisme non pathologique de la graisse brune.

B. Caractérisation des GC et nonGC

Notre étude est, à notre connaissance, la première essayant de distinguer en TEP au 18F-FDG les LDGCB de type GC et nonGC déterminés par IHC.

La SUVmax s'est révélée significativement plus importante dans le groupe nonGC ($p=0,015$; Figure 26). Il est admis que la SUVmax est corrélée au pronostic (30,31), ce qui est concordant avec une SUVmax plus élevée dans le groupe nonGC. Cependant, ce résultat est en contradiction avec l'étude de Lanic et al. qui objectivait une SUVmax significativement plus élevée pour le groupe GC (SUVmax médiane 20,8 g/ml [7,2-45,3 g/ml], versus 15,2 g/ml [3 à 42,6 g/ml] pour le groupe ABC, $p=0,029$) (32). Cette contradiction pourrait être due à l'utilisation de l'IHC pour classer les types de LDGCB, alors que Lanic et al. ont utilisé le GEP.

Le volume métabolique, qu'il soit ganglionnaire, extraganglionnaire ou total, n'a pas permis de distinguer les GC et nonGC. Ce résultat est concordant avec l'étude de Cottureau et al. qui n'objectivait pas non plus de différence significative de TMTV entre les GC et ABC classés par GEP (33). Ainsi, l'étendue initiale de la maladie ne semble pas différer entre les types GC et nonGC.

Les paramètres cliniques, dont le stade Ann Arbor et le aaPI, n'étaient pas non plus significativement différents dans les 2 groupes.

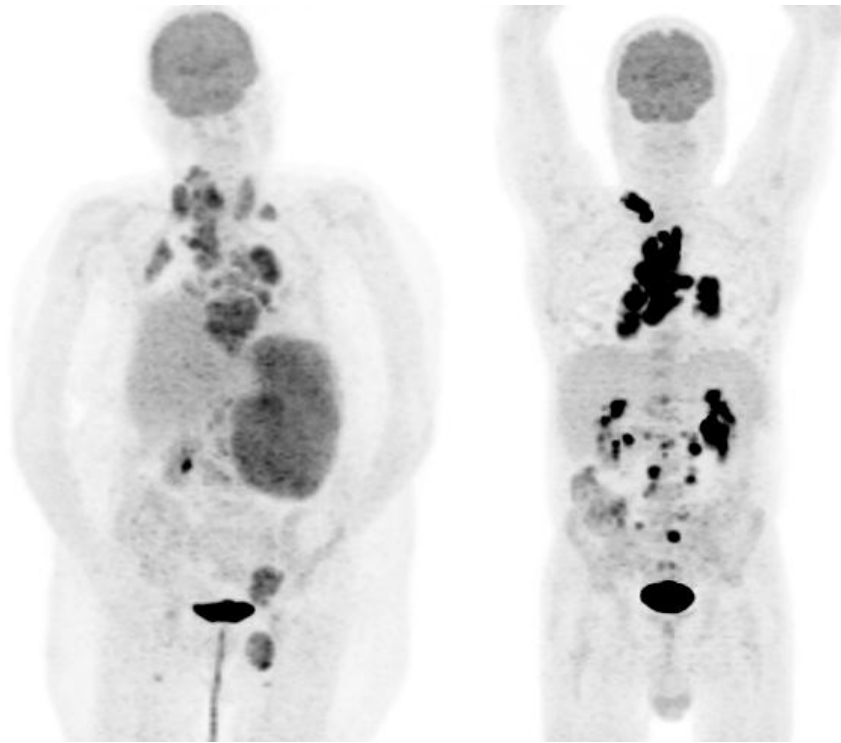


Figure 26 : Illustration TEP d'une forte différence de métabolisme entre les LDGCB GC et nonGC. A gauche, un LDGCB de type GC avec une SUVmax à 10.2 g/ml et une SUVmean totale à 5.1 g/ml. A droite un LDGCB de type nonGC avec une SUVmax à 31.4g/ml et une SUVmean totale à 18 g/ml.

C. Prédiction de la réponse thérapeutique intermédiaire

L'atteinte métabolique totale et extraganglionnaire étaient prédictifs de de la réponse thérapeutique après 4 cures, représentées par le TMTV ($p=0,015$), la TTLG ($p=0,004$), et le ENMTV ($p=0,008$), la ENSUV_{mean} ($p=0,022$) et la ENTLG ($p=0,006$).

Ainsi, l'étendue mais aussi l'activité de l'atteinte métabolique initiale, et notamment extraganglionnaire, étaient prédictives de la réponse thérapeutique intermédiaire.

La SUV_{max} initiale, seul paramètre métabolique corrélé au statut GC/nonGC, bien que proche de la significativité n'a pas permis de prédire la réponse thérapeutique. Cependant, le statut IHC lui-même n'a pas permis dans notre étude de prédire la réponse thérapeutique après 4 cures. La relation entre le statut GC/nonGC et la réponse thérapeutique en TEP a été étudiée, à notre connaissance, seulement par l'équipe de Lanic et al. (32). Leur étude n'a pas retrouvé non plus de relation entre le type GC et ABC des LDGCB classés par GEP, et la réponse thérapeutique à 4 cures. Ainsi, il semblerait que la différence pronostique entre les GC et nonGC ne soit pas due à une différence de réponse thérapeutique, mais pourrait éventuellement s'expliquer par des rechutes plus fréquentes des LDGCB de type nonGC.

Nous n'avons pas pu étudier la réponse plus précocement en raison d'un nombre limité d'évaluation par TEP à 2 cures. Ainsi, il n'a pas été possible d'analyser une éventuelle corrélation entre les types GC/nonGC et les répondeurs rapides des répondeurs lents.

Le choix d'une définition de la réponse métabolique selon le seuil reconnu de 70% de Δ SUV_{max} à 4 cures n'a pas été retenu. En effet, après exclusion des patients dont la SUV_{max} initiale était ≤ 10 g/ml, et/ou la SUV_{max} à 4 cures ≥ 5 g/ml, seuls 36 des 50 patients restaient éligibles, dont seulement un en nonRC (SUV_{max}65%).

Les paramètres cliniques, dont le stade Ann Arbor et le aalPI, n'ont pas été prédictifs de la réponse thérapeutique après 4 cures.

D. Eléments pronostiques de la PFS

La classification GC/nonGC ne semble pas influencer la PFS dans notre étude. Cela pourrait s'expliquer par des problèmes connus de reproductibilité de la méthode de Hans (34), et par son impact pronostique controversé chez les patients traités par rituximab (35–38). Dupuis et al. n'ont pas non plus observé d'influence pronostique de la classification GC/nonGC en IHC selon l'algorithme de Hans (39), tandis que Lanic et al. ont trouvé une différence significative de PFS entre les types GC et ABC classés par GEP (32). Une méta analyse récente a étudié l'impact pronostique des types selon leur détermination par IHC ou par GEP (40). Cette étude n'a pas objectivé de différence de survie globale mais une petite différence de PFS entre les GC et nonGC classés par IHC selon l'algorithme de Hans. L'absence de différence de PFS entre GC et nonGC dans notre étude pourrait aussi s'expliquer par un faible effectif et un suivi médian court, d'autant plus que le HR est faible pour la PFS entre les types GC et nonGC, mesuré à 1,49 (1,09-2,03) dans la méta analyse (40).

En l'absence de biothérapie spécifique disponible, le manque d'impact pronostique ne remet pas en question la nécessité d'une classification IHC selon Hans car une étude récente a montré une augmentation de la survie des patients traités par chimiothérapie avec ajout d'étoposide pour des LDGCB classés GC en IHC selon l'algorithme de Hans (41).

Le TMTV était significativement pronostique de la PFS. Ce résultat confirme ceux d'études récentes qui ont montré un impact pronostique du TMTV pour la PFS chez les patients atteints de LDGCB (33,42,43). Dans une méta analyse récente, le TMTV était le paramètre métabolique en TEP 18F-FDG avec le meilleur impact pronostique pour la PFS et la survie globale (31). L'atteinte extra ganglionnaire est bien connue comme facteur pronostique chez les patients atteints de LDGCB (44–46). A notre connaissance, aucune étude n'a analysé l'impact pronostique des paramètres métaboliques extra ganglionnaire TEP dans les LDGCB, alors qu'ils ont une forte valeur pronostique dans notre étude. La combinaison du stade Ann Arbor et la ENSUVmean a permis une stratification pronostique en 3 groupes équilibrés avec des PFS significativement différentes.

Plusieurs études ont confirmé l'intérêt d'ajouter l'information métabolique aux scores pronostiques. Lanic et al. ont défini un nouveau score pronostique en intégrant la réponse métabolique de la TEP intermédiaire, la classification GC/ABC, et le aalPI (32). Mikhaeel et al. ont combiné le TMTV de la TEP initiale à la réponse métabolique de la TEP intermédiaire (47). Néanmoins, l'intégration de la réponse métabolique pose deux obstacles pratiques. Le premier est qu'il rend le score inexploitable avant l'initiation du protocole thérapeutique, le second est que la réponse thérapeutique est très déséquilibrée en faveur de la réponse complète, ne permettant donc pas de stratifier efficacement le pronostic des patients.

Cottreau et al. ont associé la classification GC/ABC et le TMTV de la TEP initiale (33). Nos résultats vont également dans le sens d'une intégration de l'information métabolique initiale au sein des prochains scores pronostiques, en mettant l'accent sur l'atteinte extraganglionnaire.

E. Perspectives

L'arrivée des biothérapies ciblées devrait précipiter l'émergence de nouveaux radiopharmaceutiques TEP spécifiques des même cibles moléculaires pour une immunohistochimie corps entier non invasive en TEP à visé diagnostique et prédictive de la réponse aux biothérapies.

Ainsi, un projet de caractérisation immunohistochimique corps entier in vivo par TEP des LDGCB nonGC est financé depuis 2014 par le Cancéropôle du Nord-Ouest (8^{èmes} journées scientifiques de Deauville). Le radiopharmaceutique créé est un anticorps radiomarqué au zirconium89 ciblant un récepteur membranaire spécifique des LDGCB de type ABC : le TACI pour trans-membrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor. A terme, cette immuno-TEP permettrait de prédire la réponse thérapeutique corps entier des LDGCB nonGC avant l'administration d'une biothérapie spécifique.

CONCLUSION

Une différence d'activité métabolique a été objectivée en TEP au 18F-FDG entre les types GC et nonGC de LDGCB. Contrairement au classement IHC selon l'algorithme de Hans, l'importance de l'atteinte métabolique initiale évaluée en TEP 18F-FDG, notamment extraganglionnaire, s'est montrée prédictive de la réponse thérapeutique intermédiaire et pronostique de la PFS.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, Fr IARC Press. 2008;
2. Georg Lenz, M.D., and Louis M. Staudt, M.D. P. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;15(362):1417–29.
3. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937–47.
4. Friedberg JW. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2008;22(5):941–52.
5. Lenz Georg. Stromal Gene Signatures in Large-B Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2313–23.
6. Majchrzak A, Witkowska M, Smolewski P. Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in diffuse large B-cell lymphoma: Current knowledge and clinical significance. *Molecules*. 2014;19(9):14304–15.
7. Lenz G. Novel therapeutic targets in diffuse large B-cell lymphoma. *EJC Suppl*. Elsevier Ltd; 2013;11(2):262–3.
8. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS, Wright G, Shovlin M, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. 2014;113(24):6069–76.
9. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):200–7.
10. 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;103(1):275–82.
11. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Chairman PPC, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin ' s Disease Staging Classification.

- cancer Res. 1971;31(November):1860–1.
12. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987–94.
 13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2015;123(6):837–43.
 14. James ML, Gambhir SS. A Molecular Imaging Primer: Modalities, Imaging Agents, and Applications. *Physiol Rev*. 2012;92(2):897–965.
 15. Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Ishikita T, Higuchi T, Imai H, et al. Correlation of angiogenesis with 18F-FMT and 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2009 Apr;100(4):753–8.
 16. Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, et al. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010 Feb;51(2):279–83.
 17. Hirose Y, Suefuji H, Kaida H, Hayakawa M, Hattori S, Kurata S, et al. Relationship between 2-deoxy-2-[(18)F]-fluoro-d-glucose uptake and clinicopathological factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014 Mar;55(3):520–5.
 18. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mu SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma : Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048–58.
 19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation , Staging , and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma : The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68.
 20. Adams HJA, Kwee TC, Keizer B De, Fijnheer R, Klerk JMH De. FDG PET / CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma : systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:565–74.
 21. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. *Blood Reviews Opportunities and*

- limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood Rev.* Elsevier B.V.; 2015;
22. Dewalle-Vignion A-S, Yeni N, Petyt G, Verscheure L, Huglo D, Béron A, et al. Evaluation of PET volume segmentation methods: comparisons with expert manual delineations. *Nucl Med Commun.* 2012 Jan;33(1):34–42.
 23. Nestle U, Kremp S, Schaefer-schuler A, Sebastian-welsch C, Hellwig D, Ru C. Comparison of Different Methods for Delineation of 18 F-FDG PET – Positive Tissue for Target Volume Definition in Radiotherapy of Patients with Non – Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1342–8.
 24. Black QC, Grills IS, Kestin LL, Wong C-YO, Wong JW, Martinez AA, et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15;60(4):1272–82.
 25. Schaefer A, Vermandel M, Baillet C, Dewalle-Vignion AS, Modzelewski R, Vera P, et al. Impact of consensus contours from multiple PET segmentation methods on the accuracy of functional volume delineation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Nov 14;
 26. Boellaard R, Delgado-bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET / CT : EANM procedure guidelines for tumour imaging : version 2 . 0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:328–54.
 27. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: Methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(6):1113–22.
 28. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT, Schlette EJ, Sargent RL, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood.* 2014;123(18):2783–90.
 29. Branders S, Dupont P. A balanced hazard ratio for risk group evaluation from survival data. *Stat Med.* 2015 Jul 30;34(17):2528–43.
 30. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4577–80.
 31. Xie M, Wu K, Liu Y, Jiang Q, Xie Y. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants. *Med Oncol.* 2015 Jan;32(1):446.
 32. Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquetot J, Cornic M, Maingonnat C, et al.

- Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):34–42.
33. Cottreau A-S, Lanic H, Mareschal S, Meignan M, Vera P, Tilly H, et al. Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Clin cancer Res*. 2016 Mar 2;
34. Reber R, Banz Y, Garamvolgyi E, Perren A, Novak U. Determination of the molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphomas using immunohistochemistry: a case series from the Inselspital, Bern, and a critical appraisal of this determination in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2013;143(April):1–11.
35. Castillo JJ, Beltran BE, Song M-K, Ilic I, Leppa S, Nurmi H, et al. The Hans algorithm is not prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Res*. 2012 Apr;36(4):413–7.
36. Kumar A, Lunning MA, Zhang Z, Migliacci JC, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Excellent outcomes and lack of prognostic impact of cell of origin for localized diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015 Dec;171(5):776–83.
37. Hwang HS, Park C-S, Yoon DH, Suh C, Huh J. High Concordance of Gene Expression Profiling-correlated Immunohistochemistry Algorithms in Diffuse Large B-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(8):1046–57.
38. Batlle-lópez A, Villambrosía SG De, Mazorra F, Sáez A, Montalban C, Sánchez L, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy : GCB / non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Swiss Med Wkly*. 2013;7(14).
39. Dupuis J, Gaulard P, Hemery F, Itti E, Gisselbrecht C, Rahmouni A, et al. Respective prognostic values of germinal center phenotype and early 18fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematologica*. 2007;92(06):778–83.
40. Read JA et al. Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: A meta analysis of gene expression profiling

- and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(6):460–7.
41. Gang AO, Pedersen MØ, Knudsen H, Lauritzen AF, Pedersen M, Nielsen SL, et al. Cell of origin predicts outcome to treatment with etoposide-containing chemotherapy in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jul;56(7):2039–46.
 42. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas R-O, Biggi A, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2017–22.
 43. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012;91(5):697–703.
 44. Hwang HS, Yoon DH, Suh C, Huh J. A new extranodal scoring system based on the prognostically relevant extranodal sites in diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified treated with chemoimmunotherapy. *Ann Hematol*. 2016 May 11;
 45. Lu C-S, Chen J-H, Huang T-C, Wu Y-Y, Chang P-Y, Dai M-S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: sites of extranodal involvement are a stronger prognostic indicator than number of extranodal sites in the rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jul;56(7):2047–55.
 46. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, Hansen JW, Sehn LH, Wilson D, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2015 Nov;90(11):1041–6.
 47. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Møller H, Fields PA, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2016;43:1209–19.

ANNEXES

1. Annexe 1 : Classification OMS 2008 des lymphomes

Classification OMS des lymphomes (2008)

LYMPHOMES B

Prolifération de Cellules B « précurseurs »

Lymphome /leucémie lymphoblastique B

Proliférations B matures (périphériques)

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B /

Lymphome lymphocytaire

Leucémie polylmphocytaire B

Lymphome splénique de la zone marginale

Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome B splénique/leucémie inclassable

Lymphome lymphoplasmocytaire

Maladies des chaînes lourdes

Tumeurs plasmocytaires

Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (lymphome du MALT)

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire

Lymphome folliculaire

Lymphome primitif cutané centro-folliculaire

Lymphome à cellules du manteau

Lymphome diffus à grandes cellules B

Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes

Lymphome B à grandes cellules du SNC

Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe

Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé

Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)

Lymphome B à grandes cellules intravasculaire

Lymphome B à grandes cellules ALK+

Lymphome plasmablastique

Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castleman multicentrique HHV8+

Lymphome primitif des séreuses

Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt

Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Burkitt

Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Hodgkin

Les entités *en italique* sont des entités provisoires.

Les entités les plus fréquentes sont surlignées en caractères gras.

LYMPHOMES T et NK

Prolifération de Cellules T « précurseurs »

Lymphome/leucémie lymphoblastique T

Proliférations T matures (périphériques)

Leucémie polylmphocytaire T

Leucémie lymphocytaire T à gros grains

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK

Leucémie agressive à cellules NK

Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant

Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+)

Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal

Lymphome T associé à une entéropathie

Lymphome T hépatosplénique

Lymphome T sous-cutané de type panniculite

Mycosis fongoïde

Syndrome de Sézary

Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés

Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare

Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta

Lymphomes primitifs cutanés agressifs épidermotropes CD8+ cytotoxiques

Lymphomes primitifs cutanés CD4+

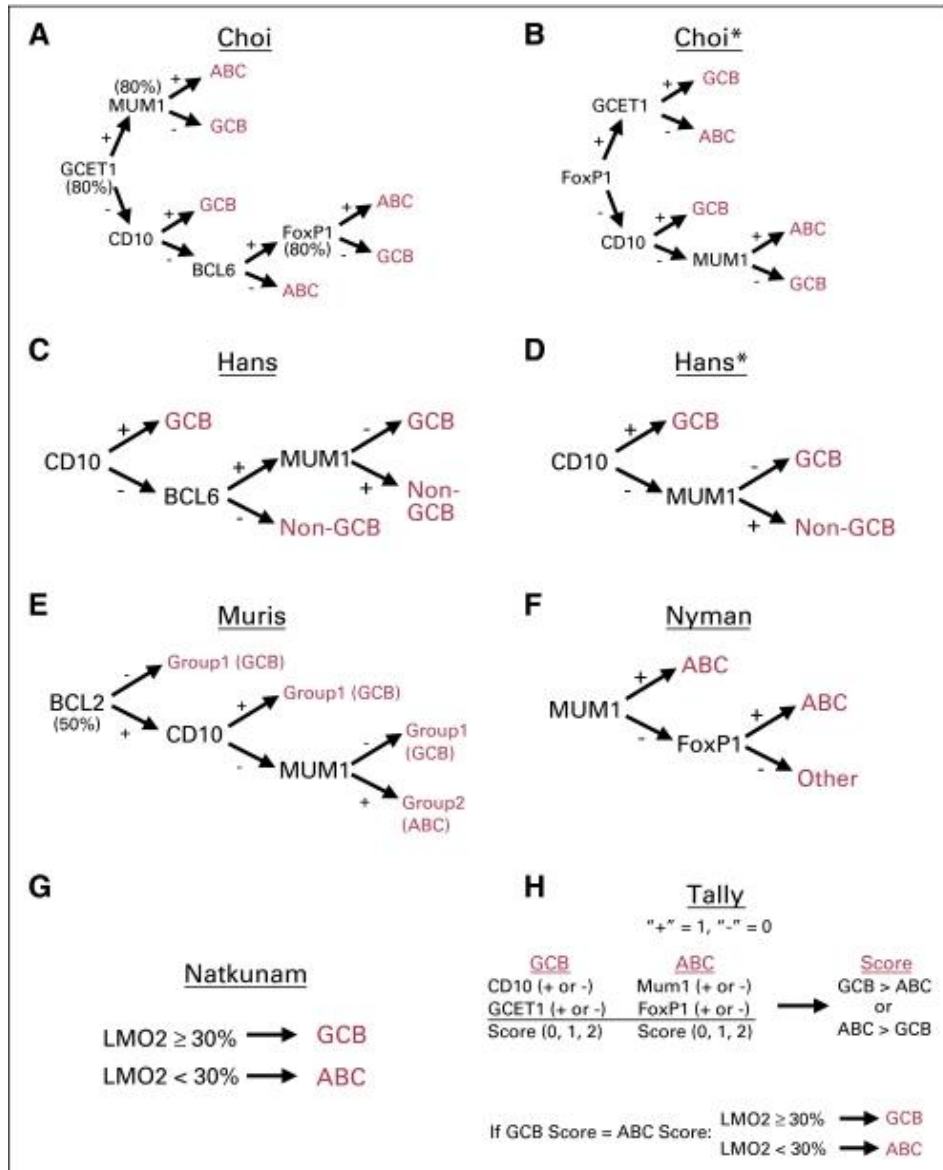
Lymphomes T périphériques sans autre précision

Lymphome T angio-immunoblastique

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-

2. Annexe 2 : Différents algorithmes permettant de classer par immunohistochimie les LDGCB en types GC et nonGC. Meyer et al. 2011



3. Annexe 3 : La stadification Ann Arbor

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique
Stade II	Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire
A	Absence de signes généraux
B	Sueurs nocturnes profuses, amaigrissement inexplicable de plus de 10% en moins de 6 mois, fièvre inexplicable > 38°C pendant plus de 8 jours
a	Absence de syndrome inflammatoire biologique
b	Présence d'un syndrome inflammatoire biologique
X	Syndrome Bulky (masse > 10 cm ou rapport masse/diamètre thoracique > 0.35 en radiographie)
E	Atteinte viscérale par contiguïté dans les stades I/II/III

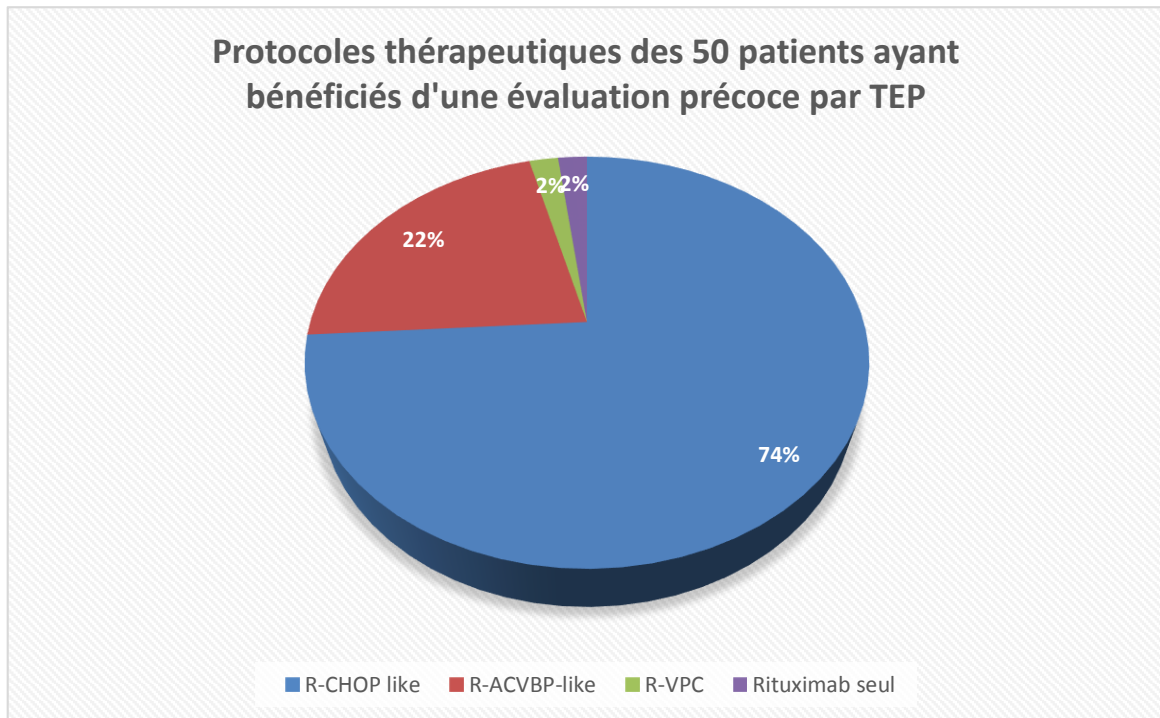
4. Annexe 4 : L'échelle ECOG

Indice 0	Asymptomatique.
Indice 1	Symptomatique.
Indice 2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée.
Indice 3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné.
Indice 4	Confiné au lit.
Indice 5	Mort.

5. Annexe 5 : L'échelle de Deauville

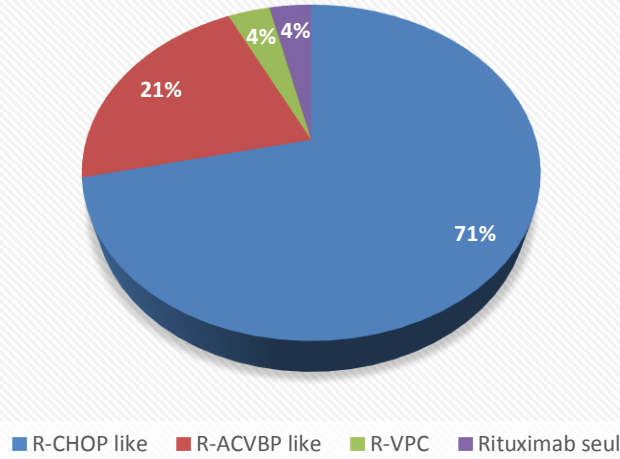
Score 1	Pas d'hyperfixation
Score 2	Fixation \leq médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais \leq foie
Score 4	Fixation > foie
Score 5	Fixation >> foie et/ou progression

6. Annexe 6 : Protocoles thérapeutiques 1

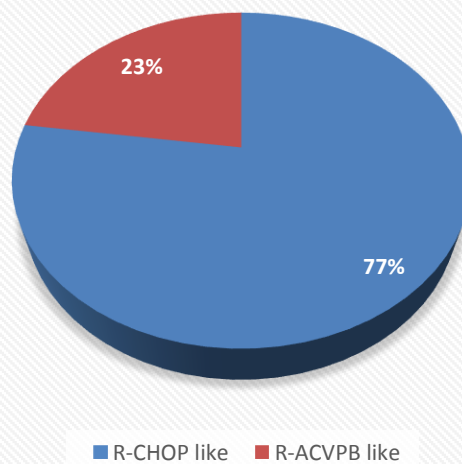


7. Annexe 7 : Protocoles thérapeutiques 2

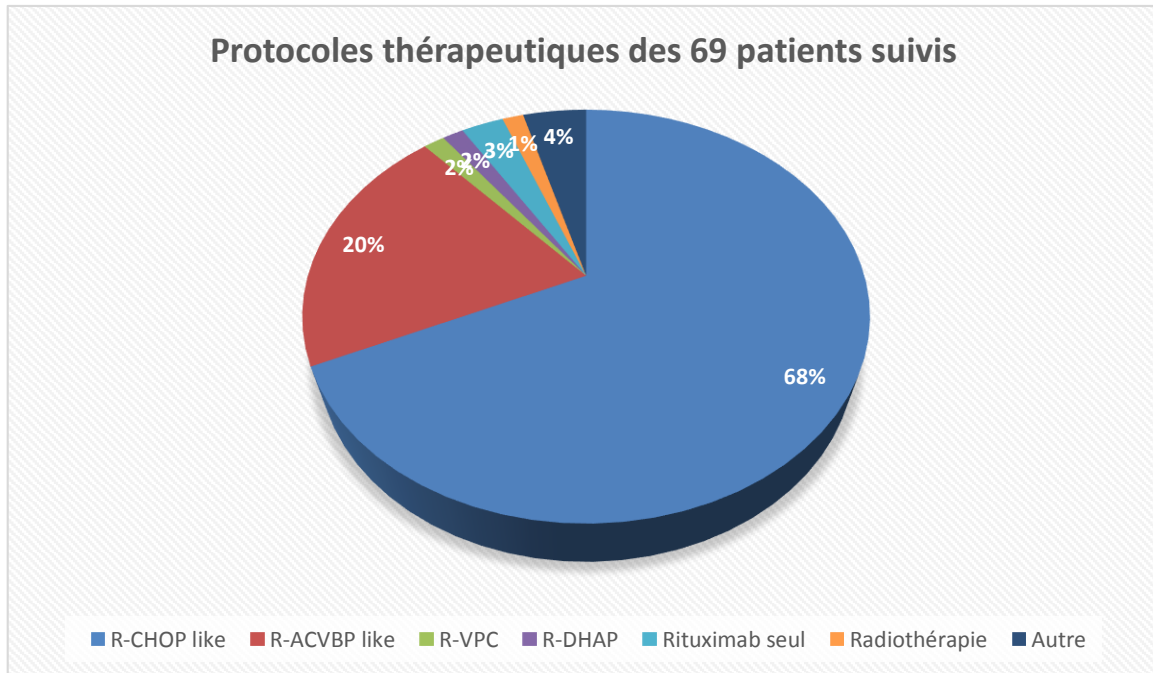
Protocoles thérapeutiques des 28 patients présentant un LDGCB classé GC ayant bénéficiés d'une évaluation précoce par TEP



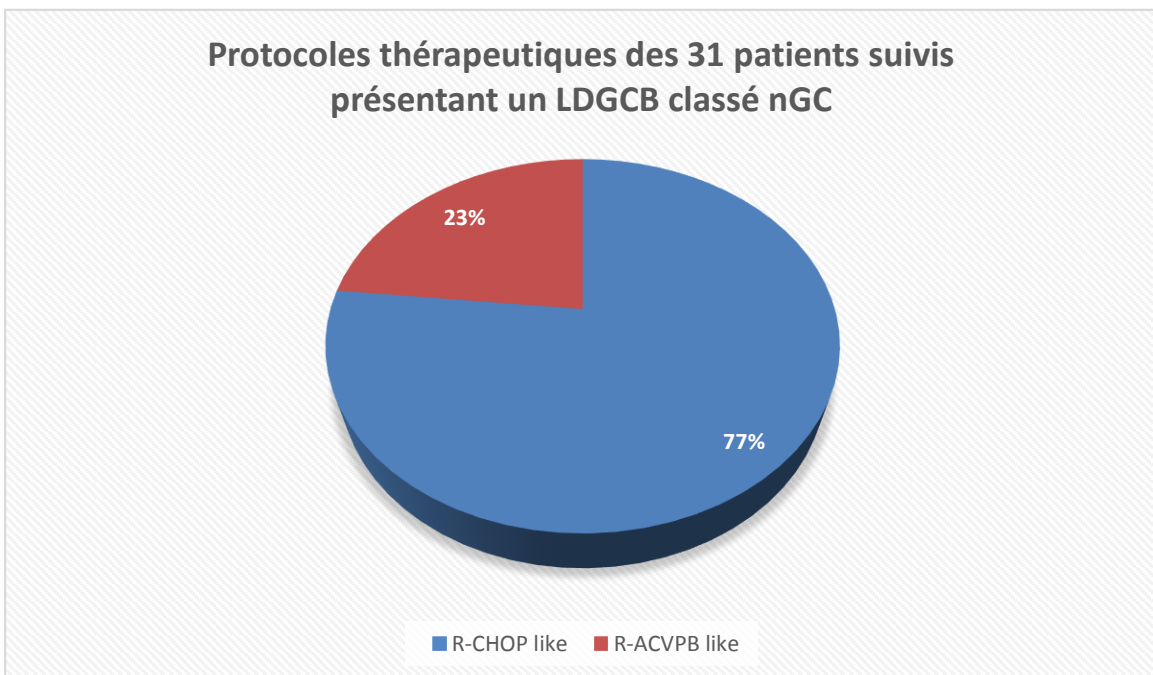
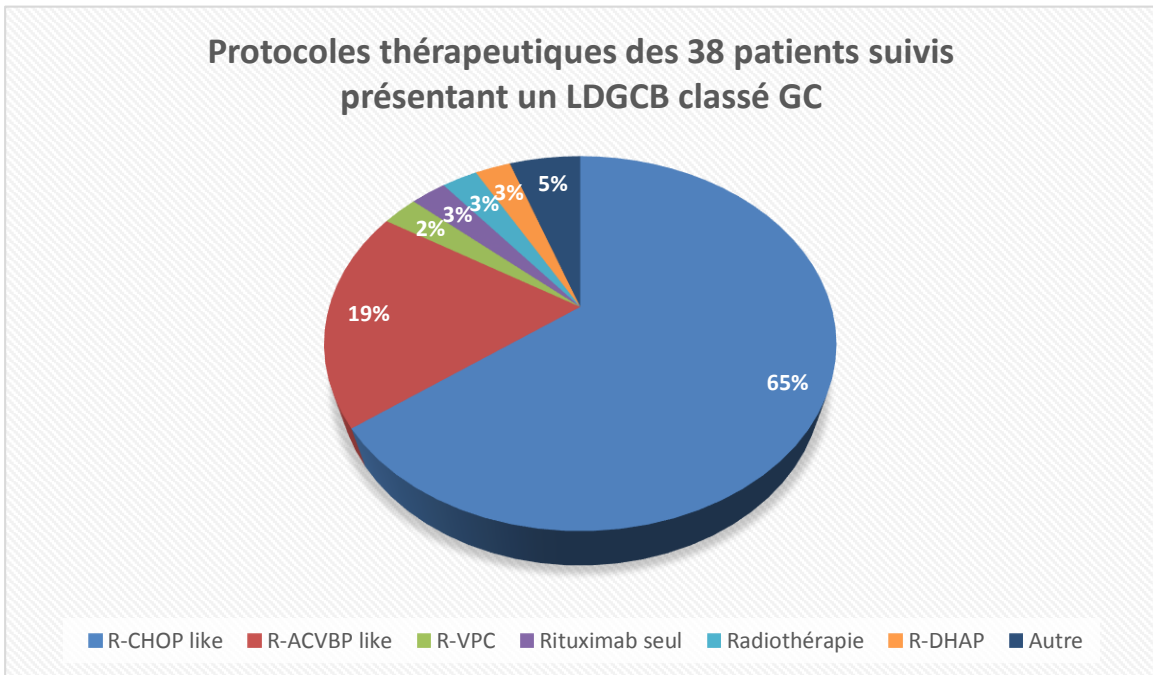
Protocoles thérapeutiques des 22 patients présentant un LDGCB classé nGC ayant bénéficiés d'une évaluation précoce par TEP



8. Annexe 8 : Protocoles thérapeutiques 3



9. Annexe 9 : Protocoles thérapeutiques 3



10. Annexe 10 : Relations statistiques entre le Δ SUVmax et les paramètres initiaux.

Tableau 14 : Relations statistiques entre le Δ SUVmax et les caractéristiques cliniques.

Paramètres cliniques	Δ SUVmax	p
Age	r=-0,01573	NS
Sexe	H : 0,85 F : 0,76	NS
Stade Ann Arbor	I/II : 0,88 III/IV : 0,75	NS
Score aalPI	0/1 : 0,86 2/3 : 0,74	NS

Δ SUVmax exprimé en moyenne pour les paramètres sexe, stade Ann Arbor et score aalPI (déviation standard). Coefficient de corrélation r établi pour le paramètre âge.

Tableau 15 : Relation statistique entre le Δ SUVmax et la caractérisation immunohistochimique.

Paramètre immunohistochimique	Δ SUVmax	p
Algorithme de Hans	nonGC : 0,86 GC : 0,76	NS

Δ SUVmax exprimés en moyenne.

Tableau 16 : Différences statistiques du Δ SUVmax, en fonction des caractéristiques métaboliques.

Paramètres métaboliques	Δ SUVmax (coefficient de corrélation)	p
SUVmax	r=0,01695	NS
MTV ganglionnaire	r=-0,14873	NS
MTV extra ganglionnaire	r=-0,23053	NS
MTV total	r=-0,27455	p=0,054
SUVmean ganglionnaire	r=-0,03265	NS
SUVmean extra ganglionnaire	r=-0,11717	NS
SUVmean total	r=0,01350	NS
TLG ganglionnaire	r=-0,10500	NS
TLG extra ganglionnaire	r=-0,18402	NS
TLG total	r=-0,23009	NS

AUTEUR : Nom : KHARROUBI

Prénom : DRIS

Date de Soutenance : 28 juin 2016

Titre de la Thèse : Comparaison du statut GC/nonGC et des paramètres métaboliques en TEP au 18F-FDG pour la prédiction de la réponse thérapeutique et le pronostic des LDGCB

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine Nucléaire

DES de Médecine Nucléaire

Mots-clés : GC, nonGC, LDGCB, TEP, réponse, survie

Contexte : La caractérisation immunohistochimique (IHC) des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) en types germinal center (GC) et non germinal center (nonGC), a permis d'expliquer en partie l'hétérogénéité de survie. L'objectif de notre étude était de comparer les profils d'expression métabolique en tomographie à émission de positons au 18F-fluorodesoxyglucose (TEP 18F-FDG) dans ces 2 populations, et de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs et pronostics respectivement de la réponse thérapeutique intermédiaire et de la survie dans progression (PFS).

Méthode : Soixante-seize patients atteints de LDGCB typés GC ou nonGC selon l'algorithme de Hans, et ayant bénéficié d'une TEP initiale ont été rétrospectivement inclus de 2013 à 2015. Parmi eux, 50 patients ont bénéficié d'une TEP intermédiaire après 4 cures de chimiothérapie, et 69 patients ont été suivis pour l'analyse de la PFS. Les variables cliniques et les paramètres TEP initiaux suivants ont été comparés entre les groupes GC et nonGC : SUVmax, SUVmean totale (TSUVmean), ganglionnaire (NSUVmean), et extraganglionnaire (ENSUVmean), TMTV, NMTV, ENMTV, TTLG, NTLG et ENTLG. La réponse intermédiaire et la PFS ont été comparées aux variables cliniques, au statut IHC, et aux paramètres TEP initiaux.

Résultats : La SUVmax initiale était plus élevée pour les LDGCB nonGC (médiane 29,4 g/ml [8,5-71,2], versus 19,3 g/ml [5,1-44,1] ; $p=0,015$). Aucune différence significative de la réponse intermédiaire n'a été observée entre les types GC et nonGC, alors que pour les 22% de TEP positive, les TMTV ($p=0,015$), TTLG ($p=0,004$), ENMTV ($p=0,008$), ENSUVmean ($p=0,002$) et ENTLG ($p=0,006$) initiaux étaient significativement plus élevés. Avec un suivi médian de 9 mois, le statut GC/nonGC n'était pas pronostique de la PFS, alors que les paramètres métaboliques suivants l'étaient en analyse multivariée : TMTV, ENMTV et ENSUVmean ($p<0,001$).

Conclusion : Seule la SUVmax initiale s'est révélée significativement différente entre les groupes GC et nonGC. Contrairement au statut IHC, l'atteinte métabolique initiale évaluée en TEP 18F-FDG, notamment extraganglionnaire, s'est montrée prédictive de la réponse intermédiaire et de la PFS.

Composition du Jury

Président : Pr. D. HUGLO

Assesseurs : Pr. M-C. COPIN, Pr F. SEMAH, Pr. F. MORSCHHAUSER, Dr. B. DUPRIEZ, Dr. Y. BREVIERE.